
Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»

Нирки

Український журнал ниркової медицини

Kidneys

Ukrainian Journal of Renal Medicine

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 14, № 1, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України»,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE,
SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ,
Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Open Journal System



Український журнал ниркової медицини

Том 14, № 1, 2025

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)



Співзасновники:
Громадська організація
«Українська асоціація дитячих нефрологів»
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-05874. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 529 від 13.03.2025.

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,74.
Зам. 2025-kidneys-51. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Іванов Дмитро Дмитрович
(Київ, Україна)

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ, Україна)

Корж О.М. (Харків, Україна)

Курята О.В. (Дніпро, Україна)

Одинець Ю.В. (Харків, Україна)

Пасєчніков С.П. (Київ, Україна)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Нідерланди)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ГО «Українська асоціація
дитячих нефрологів», 2025
© Іванов Д.Д., 2025
© Заславський О.Ю., 2025



Ukrainian Journal of Renal Medicine

По́чки

Volume 14, № 1, 2025

ISSN 2307-1257 (print)
ISSN 2307-1265 (online)



Co-founders:

Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists

Ivanov D.D.

Zaslavsky O.Yu.

Editorial Director

Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department:

v_iliyna@ukr.net

Registration: Media identifier R30-05874. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 529 dated 13.03.2025

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6,74.
Order 2025-kidneys-51. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Kidneys Journal)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

<http://kidneys.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv, Ukraine)

Korzh O.M. (Kharkiv, Ukraine)

Kuryata O.V. (Dnipro, Ukraine)

Odynets Yu.V. (Kharkiv, Ukraine)

Pasiechnikov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Komissarov K. (International
Society of Nephrology)

Levtchenko E. (Netherlands)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© **Ukrainian Association
of Pediatric Nephrologists, 2025**
© **Ivanov D.D., 2025**
© **Zaslavsky O.Yu., 2025**

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 1

Погляд на проблему

Іванов Д.Д., Гоженко А.І., Іванова М.Д.
Хронічна хвороба нирок починається
із гострого ураження нирок 2

Настанови

Настанови KDIGO 2025 щодо оцінки, ведення
та лікування автосомно-домінантної
полікістозної хвороби нирок 7

Оригінальні статті

Smit Solanki, Vineet Mishra
Варітність після трансплантації нирки:
вплив на здоров'я матері та плода 17

Антонюк О.Я.
Інструмент для прогнозування гострого ураження
нирок у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 24

Денова Л.Д., Джаббарлі І.
Нирки: уромодулін і гіперурикемія 32

Ihab S. Khewkah, Raed H. Afiet, Haidar H. Al Jabban
Стратегія виходу після черезшкірної нефролітомії:
вплив розміру трубки на раннє видалення порівняно
з бездренажною черезшкірною нефролітомією —
дебати тривають 46

A.M. Fahad, H.N. Naser, L.F.F. Sharba,
H.S.K. Al-Shakarchi, Z.A. Yasser, A.A. Abed
Результати гемодіалізу, пов'язані із транспозицією
медіальної підшкірної вени руки або синтетичним
судинним протезуванням: одноцентрове дослідження 51

Вакулєнко Л.І., Самсоненко С.В.
Аналіз залежності рівнів маркерів раннього
ураження нирок — цитокінів KIM-1 та TGF-β1 у дітей,
хворих на ювенільний ідіопатичний артрит 57

Огляд

Серебровська З.О., Толстун Д.О., Сикало Н.В.,
Фархідінов І.О., Кропива В., Мигован С.А.,
Чижова В.П., Ковтонюк Т.І., Самоць І.А., Маньковський Б.М.
Синергічний вплив екстрактів леспедези та артишоку
в терапії хронічного захворювання нирок: механізми
та перспективи 63

Безрук В.В., Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д., Андрійчук Т.П.,
Семань-Мінько І.С., Андрійчук Т.Р., Юрнюк С.В.
Варітність і хронічна хвороба нирок:
потенційні проблеми вагітності та застосування
ниркової замісної терапії (огляд літератури) 71

Палієнко І.А., Карпенко О.В.
Застосування прямих оральних антикоагулянтів
при захворюваннях нирок 77

Клінічне спостереження

Hmaidouch Nabil, Tahri Yassir, Yacoubi Qods,
Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Результати лікування пацієнтів із повторним перитонітом
при перитонеальному діалізі: звіт про 3 випадки 91

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 1

Looking at the Problem

D.D. Ivanov, A.I. Gozhenko, M.D. Ivanova
Chronic kidney disease begins
with acute kidney injury 2

Guidelines

KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation,
Management, and Treatment of Autosomal Dominant
Polycystic Kidney Disease (ADPKD) 7

Original Articles

Smit Solanki, Vineet Mishra
Pregnancy after kidney transplantation:
effect on maternal and foetal health 17

O.Ya. Antonyuk
Tool for acute kidney injury prediction
in hospitalised patients with COVID-19 24

L.D. Denova, I. Jabbarli
Kidneys: uromodulin and hyperuricemia 32

Ihab S. Khewkah, Raed H. Afiet, Haidar H. Al Jabban
Exit strategy after percutaneous nephrolithotomy:
impact of tube size with early removal compared
to tubeless percutaneous
nephrolithotomy — the debate continues 46

A.M. Fahad, H.N. Naser, L.F.F. Sharba,
H.S.K. Al-Shakarchi, Z.A. Yasser, A.A. Abed
Hemodialysis outcome associated
with basilic vein transposition or synthetic
vascular grafting: a single-center study 51

L.I. Vakulenko, S.V. Samsonenko
Analysis of the dependence of the levels of markers
of early kidney damage — cytokines KIM-1 and TGF-β1
in children with juvenile idiopathic arthritis 57

Review

Z.O. Serebrovska, D.O. Tolstun, N.V. Sykalo,
I.O. Farkhidinov, V. Kropyva, S.A. Myhovan,
V.P. Chizhova, T.I. Kovtonyuk, I.A. Samots, B.M. Mankovsky
Synergistic effects of Lespedeza and artichoke
extracts in the therapy of chronic kidney disease:
mechanisms and perspectives 63

V.V. Bezruk, D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets, T.P. Andriychuk,
I.S. Seman-Minko, T.R. Andriychuk, S.V. Yurniuk
Pregnancy and chronic kidney disease: potential
problems with pregnancy and the use of renal
replacement therapy (literature review) 71

I.A. Pallienko, O.V. Karpenko
Use of direct oral anticoagulants
in kidney diseases 77

Clinical Observation

Hmaidouch Nabil, Tahri Yassir, Yacoubi Qods,
Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Outcome of patients with repeat peritonitis
in peritoneal dialysis: 3 case reports 91

Шановні колеги!

Із січня 2025 року розпочався новий етап розвитку нашого журналу. Завдяки нашій спільній праці — авторів, читачів і редакційної команди — ми успішно видали 50 номерів, а 51-й став першим, що індексується в міжнародній базі даних Scopus.

На цьому шляху ми відмовляємося від залежності від рекламодавців та обираємо новий формат: статті стають платними, а історія журналу — творінням нас самих.

Притча про Воїна і грозу

На світанку часів, коли гори були молодшими, а річки повноводними, жив Воїн, чиє ім'я стало символом мудрості. Одного дня до його земель наблизилася рать, керована гнівом і безрозсудністю. Але Воїн не поспішав відповідати силою на силу. Він пам'ятав слова великого стратега: *«Перемагає той, хто вміє перетворити час на союзника. Поспіх — це доля слабких»*.

Вороги розбивали скелі, витоптували поля, вимагали битви. Але мудрий Воїн зберігав спокій, спостерігаючи з висоти, мов гора, що не схиляється перед вітром. Він знав, що *справжнє мистецтво перемоги полягає в умінні тримати розум холодним навіть серед полум'я. Гнів засліплює, а терпіння відкриває шлях*.

Час минав, вороги виснажували себе марними атаками, втрачали сили та рішучість. А Воїн зосереджувався на укріпленні своїх позицій. *«Велика битва виграється до її початку. Той, хто має витримку, володіє долею»*.

Коли настав момент, Воїн взяв не меч, а факел. Сухі трави на схилах спалахнули вогнем, що охопив табір ворога. Без бою, без втрат він здобув перемогу, дозволивши природі стати своїм союзником.

Уроки з притчі:

- сила полягає в умінні розрізнати рух і марну суєту;
- перемога належить тому, хто бачить її форму, що змінюється;
- гнів виснажує, а терпіння — створює шлях.

Як писав Сунь Цзи: *«Спокій — це щит, який неможливо пробити. Чекання — це не бездіяльність, а підготовка до триумфу»*.

Мудрий полководець перемагає, дозволяючи світу стати зброєю, а битва ведеться не на полях, а в умах.

Слоган нашого 51-го номеру: «Мудрість і терпіння завжди перемагають».

**З повагою, ваш головний редактор,
проф. Д. Іванов ■**



Іванов Д.Д.¹ , Гоженко А.І.² , Іванова М.Д.³ 

¹м. Київ, Україна

²Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса, Україна

³European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

Хронічна хвороба нирок починається із гострого ураження нирок

For citation: Kidneys. 2025;14(1):2-6. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.502

Резюме. У роботі розглянуте питання розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Постулюється, що гостре ураження нирок (ГУН) може бути дебютом формування ХХН. В основі патогенезу переходу ГУН у гостру хворобу нирок лежить обмеження реабсорбції натрію в каналцях, стимуляція внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи і обмеження кровотоку в нефроні. Авторами висловлюється думка, що практичним аспектом цього механізму є корекція гіпонатріємії, що призводить до відновлення нормального кровопостачання нефрона. Таким чином, ятрогенне обмеження натрію хлориду в раціоні пацієнтів з ГУН може бути хибним. Автори наводять патогенетичні етапи розвитку ХХН від гіпоксії до ішемії і формування склерозу. Робиться акцент, що існує 3 категорії нефронів. Перша — з нормальною функцією, друга — з обмеженою і третя — склерозовані. Відновлення кровотоку супроводжується зростанням швидкості клубочкової фільтрації, що характеризує функціональний нирковий резерв. Його значення визначають можливість нирок давати відгук на негативні фактори та реалізовувати ефективність терапії первинного захворювання нирок. У статті подані останні рекомендації ISN щодо застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів стероїдної і нестероїдної структури. Наведена також розроблена авторами схема визначення ефективності терапії залежно від функціонального ниркового резерву на тлі швидкості клубочкової фільтрації, рівня альбумінурії та наявної гіпертензії.

Ключові слова: гостре ураження нирок; хронічна хвороба нирок; гіпонатріємія; функціональний нирковий резерв; корекція натріємії; патогенез гіпонатріємії

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з провідних проблем сучасної нефрології, що значно впливає на якість життя пацієнтів та підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [1]. Цілком зрозуміло, що ХХН не з'являється із нічого, повинен відбуватись певний процес, який їй передує. Із цього приводу звертаємо увагу на те, що усе більше даних свідчать про роль гострого ураження нирок (ГУН) як важливого предиктора розвитку ХХН.

Гостре ураження нирок визначається як раптове порушення функції нирок, яке може бути імунзапальним процесом або спричинене шоком, зневодненням, інфекціями й впливом токсичних речовин. Це стан, який часто є оборотним за умови своєчасного лікування, а інколи негативний вплив на нирки взагалі пропуска-

ється лікарем. У такому разі клініцисти відмічають олігосимптомний розвиток ХХН, що нерідко обумовлено генетичними факторами захворювання. Однак якщо ГУН не лікувати або фактори ризику залишаються постійними, це може стати тригером для розвитку ХХН. Взаємозалежність ГУН та ХХН наведена в табл. 1 [2].

Метою цієї роботи є аналіз патофізіологічних механізмів, що пов'язують ГУН із ХХН, а також оцінка стратегій профілактики та лікування.

Здоров'я нирок є основою для підтримки балансу в організмі. Вони відіграють ключову роль у регуляції обміну речовин, виведенні токсинів і підтримці водно-сольового балансу. Проте їхні функції можуть бути значно порушені внаслідок різних причин, що інколи починається з гострого ураження нирок.

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, президент Української асоціації нефрологів, президент Української асоціації дитячих нефрологів, Міжнародне товариство нефрології (ISN), м. Київ, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, International Society of Nephrology (ISN), Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Перехід від гострого ураження до хронічної патології пов’язаний із необоротними змінами в тканинах нирок. Запальні процеси, ішемічні ураження, фіброз або інші структурні пошкодження можуть сприяти поступовій втраті функції органу. Часом ці зміни залишаються «прихованими» до того моменту, коли симптоми ХХН стають помітними, а лікування вже ускладнене.

Патофізіологічні механізми переходу ГУН у ХХН:

1. Ішемія ниркової тканини. Пошкодження судинного русла після ГУН спричиняє недостатнє постачання кисню до нефронів, що стимулює розвиток гіпоксичних уражень.

2. Порушення регенерації нефронів. Неповноцінна репарація пошкоджених нефронів сприяє втраті функціональних одиниць і компенсаторній гіперфільтрації в збережених нефронах, що зрештою веде до їх виснаження.

3. Запалення та фіброз. Після епізоду ГУН активується запальна відповідь, що може призводити до прогресуючого фіброзу, зміни мікроциркуляції та структурної перебудови нефронів.

Добре відомо, що до основних ниркових функцій належать фільтраційна, екскреторна, осмо- і волюмо-регулювальна й ендокринна. Проте, як правило, основним критерієм оцінки функції нирок є клубочкова фільтрація, яка залежить від ниркового кровообігу, проникності базальних мембран та кількості нефронів. Наші дослідження показали, що в нормі величина рШКФ при деяких станах може зростати майже вдвічі [3, 4]. Це дозволило дійти висновку, що зростання швидкості клубочкової фільтрації обумовлено збільшенням кількості функціонуючих нефронів за рахунок «сплячих» нефронів. Цей феномен називається функціональним нирковим резервом [5].

Підвищення рШКФ може спостерігатись і при патології нирок, що свідчить про те, що кількість наявних у нирках нефронів неоднорідна і в частині з них швидкість клубочкової фільтрації зберігається, а в частині — знижена або майже повністю відсутня. На підставі цього зроблено висновок про те, що популяція

нефронів у нирках може бути трьох типів: пошкоджені, але функціонуючі нефрони, непошкоджені нефрони і загиблі нефрони [3]. Так, один склерозований нефрон на 8–10 інших нефронів є майже у всіх таких пацієнтів [6]. Отже, в перших двох типах нефронів, які можуть бути в нирках при патології, у частині клубочків фільтрація знижена, і при тих чи інших впливах вона може підвищуватись. Таким чином, у хворих існує нирковий резерв, який обумовлений тим, що в частині наявних нефронів фільтрація оборотно зменшена. Важливо, що при певних впливах, зокрема лікувальних, можна збільшити клубочкову фільтрацію, а отже, зменшити ступінь азотемії. Таке збільшення фільтрації насправді свідчить про зростання функції пошкоджених нефронів. З іншого боку, ці дані вказують на те, що в нирках при патології завжди знаходиться частина нефронів, які частково не функціонують, а це вказує на те, що при відповідних адекватних лікувальних заходах можливо відновити пошкоджені нефрони до норми.

Якщо розглянути, з огляду на наведені дані, патогенез ГУН, то можна дійти висновку, що зменшення швидкості фільтрації, як правило, обумовлене не тим, що сталося зменшення кількості самих нефронів, а тим, що знижується фільтрація у пошкоджених нефронах, які ще здатні до відновлення. Підтвердженням цього є добре відомі дані про те, що при ГУН, як правило, вдається відновити клубочкову фільтрацію. Нами показано [3], що зменшення швидкості клубочкової фільтрації в пошкоджених нефронах у першу чергу обумовлене обмеженням реабсорбції натрію з наступною авторегуляторною реакцією ниркової ренін-ангіотензинової системи, спрямованою на зменшення ниркового кровотоку. Практичним рішенням щодо цього процесу є контроль натрію сироватки крові у пацієнта під час ГУН. У разі гіпонатріємії відновлення рШКФ буде спостерігатись більш швидкими темпами при введенні натрію додатково, тобто при корекції гіпонатріємії, а не при подальшому обмеженні натрію, що є повсякденною практикою.

Таблиця 1. Визначення ГУН, ГХН та ХХН

	ГУН	ГХН	ХХН	Хвороба нирок відсутня
Тривалість	≤ 7 діб	≤ 3 місяці	> 3 місяці	Не має значення
Функціональні критерії	Зростання креатиніну крові ≥ 26 мкмоль/л протягом 48 годин або збільшення від 1,5 до 1,9 мкмоль/л від останнього відомого значення, або кількість сечі < 0,5 мл/кг/год протягом > 6 годин	Аномалії функції та/або структури нирок з наслідками для здоров'я й тривалістю ≤ 3 місяці [2]	рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ²	рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м ² , але < 90 мл/хв/1,73 м ²
Та/або	Або	Або	Або	Та
Структурні критерії	Чітко не визначені	Наявність маркерів ниркового ураження (найчастіше сечовий синдром)	Наявність маркерів ниркового ураження (найчастіше альбумінурія або дані УЗД)	Відсутність маркерів ниркового ураження

Примітки: ГУН — гостре ураження нирок, ГХН — гостра хвороба нирок, ХХН — хронічна хвороба нирок, рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, УЗД — ультразвукове дослідження.

Таким чином, «відключивши» механізми авторегуляції обміну натрію шляхом примусового введення натрію хлориду при ГУН до досягнення нормонатріємії, можна зняти чи зменшити спазм другої капілярної системи нефрона, що, до речі, можна зробити також призначенням інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (іРАС) із позанирковим шляхом виведення (наприклад, телмісартану), і це призведе до збільшення кровопостачання і, відповідно, до відновлення клубочкової фільтрації. З іншого боку, це дозволить відновити більшу частину пошкоджених нефронів за рахунок зменшення/ліквідації ішемічного пошкодження канальців нефрона.

Отже, головною умовою «відключення» механізму авторегуляторного зниження ниркового кровотоку є фізіологічно адекватний стан обміну натрію, про що нирка отримує сигнал за допомогою передсердного натрійуретичного фактора та зниження кількості альдостерону. Необхідно підкреслити, що саме стан обміну натрію та волюморегуляції є основним напрямом поліпшення функції нирок при ГУН. При збільшенні ниркового кровотоку зростає швидкість клубочкової фільтрації, зменшується креатинін (але не завжди сечовина) й паралельно з цим збільшений кровотік дозволяє забезпечити відновлення пошкоджених структур нирок шляхом відновлення кровопостачання.

Підтримання нормального балансу натрію в організмі при ГУН є основною умовою відновлення функції та зниження ступеня ниркової недостатності [3, 5]. Цей механізм відображає перші два елементи патогенезу, що наведені нижче. Третій елемент — запалення і фіброз — запускає інші механізми, що обумовлюють перехід із гострої хвороби нирок у ХХН. Основним механізмом є гіперперфузія у діючих нефронах.

Гіперперфузія призводить до збільшення навантаження на механізми реабсорбції натрію у дистальних канальцях. Якщо при цьому реабсорбція в цій ділянці нефрона не забезпечує повернення натрію в організмі в необхідній кількості, то виникає можливість виникнення гіпонатрієвого стану, коли відбувається також

вторинне авторегуляторне зниження кровотоку. По суті, знову розвивається ішемія нирок, яка і є основним механізмом прогресування хронічної хвороби нирок у необоротну ниркову недостатність. Основним напрямом патогенетичної терапії є зменшення ступеня реабсорбції натрію в дистальних канальцях через м'яке блокування реабсорбції за рахунок нормалізації натрієвого балансу в організмі шляхом (у це важко повірити!) збільшення, а не обмеження харчового натрію. При цьому гіперфільтрація дозволить видаляти уремічні шлаки з організму, не виникатиме перенапруження транспортних механізмів дистальних канальців і, як наслідок цього, не відбуватиметься активація внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. А це зменшить ступінь вторинної ішемії нирок та додаткового пошкодження діючих нефронів.

І дуже важливим стає клінічне протиріччя: якщо збільшити натрій у харчовому раціоні, то може підвищуватись артеріальний тиск через активацію зовнішнього нениркового контура ренін-ангіотензинової системи. Тому класична рекомендація — обмежити натрій пацієнту. Але істина така: тиск буде підвищуватись лише при чутливій гіпертензії, а таких пацієнтів близько 25 %. Решта пацієнтів потребують корекції натрію до нормонатріємії за допомогою харчового раціону.

Як це зробити на практиці? Дуже важко контролювати натрій крові протягом доби в онлайн-режимі, поки такі системи доступні лише для контролю глікемії. Тому впливати на натріємію при ГУН можливо в умовах відділення інтенсивної терапії, а в період від ГХН до ХХН і далі — за допомогою антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, що додаються до іАПФ/БРА. Нові нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів гальмують запалення й фіброз. І нова ініціатива ISN формулює такі рекомендації (рис. 1) [7].

Проте виникає резонне питання: а як працюють інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2), які безпосередньо впливають на натрійзалежний механізм та рекомендовані, зокрема,

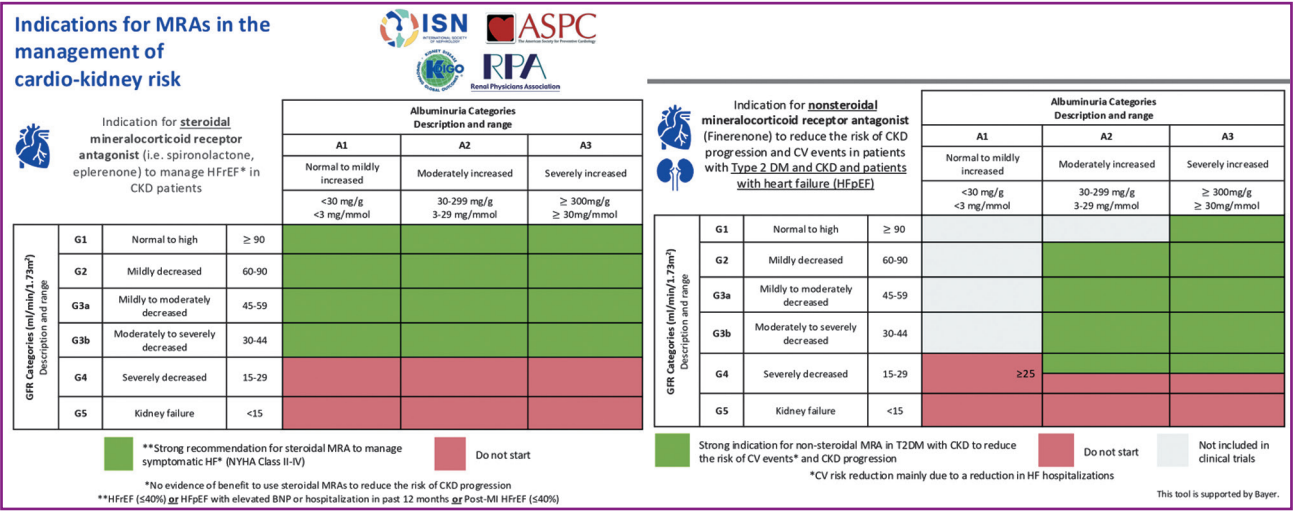


Рисунок 1. Застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів при ХХН

при серцевій недостатності із клінікою гіпергідратації [8]? Поряд з тим, що іНЗКТГ2 підвищують тонус при-носної артеріоли, мають досить непоганий профіль безпеки при ГУН, не впливаючи на коротко- чи се-редньострокові серйозні побічні ефекти з боку нирок [9], вони не дозволяють відновитись рШКФ, на від-міну від іРАС, у довготривалому спостереженні. При цьому кращий профіль з відновлення рШКФ мають кана- та емплагіфлосин. Як обґрунтувати тактику ре-нопротекції та терапії ХХН залежно від первинного захворювання в такому разі? Пацієнти, які перенесли ГУН, мають значно вищий ризик розвитку ХХН, осо-бливо за наявності супутніх факторів, як-от цукровий діабет, артеріальна гіпертензія або серцево-судинні за-хворювання. Знов повертаємось до функціонального ниркового резерву. Він допомагає індивідуалізувати лікування (рис. 2).

Стратегії профілактики

Таким чином, гостре ураження нирок є не лише тимчасовим порушенням їх функції, але й критичним

Ключовим аспектом профілактики ХХН є своєчасна діагностика та лікування гострих станів. Увага до стану здоров'я, регулярні обстеження, контроль артеріального тиску та рівня цукру в крові можуть допомогти уникнути прогресування захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.*
2. *Gozhenko AI, Ivanov DD. What can a tandem of a pathophysiologist and a clinician bring to clinical practice? Kidneys. 2024;13(2):96-100. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.451.*
3. *Gozhenko AI. Kidneys and homeostasis. Actual problems of transport medicine. 2023;(71-72):13-29. Ukrainian.*
4. *Filipets ND, Gozhenko AI, Ivanov DD, Filipets OO, Gabunia L. Regulatory mechanisms for maintaining homeostasis of sodium ions. Kidneys. 2022;11(3):175-180. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.378.*
5. *Ivanov DS, Gozhenko AI, Ivanova MD. Functional renal reserve: clinical implementation: a monograph. Karlsruhe: Scientific-World-NetAkhlatAV; 2025. 158 p. doi: 10.30890/978-3-98924-063-6.2025.*
6. *Smith A, Iablokov V, Mazza M, et al. Detecting Proteomic Indicators to Distinguish Diabetic Nephropathy from Hypertensive Nephrosclerosis by Integrating Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging with High-Mass Accuracy*

Mass Spectrometry. Kidney Blood Press Res. 2020;45(2):233-248. doi: 10.1159/000505187.

7. International Society of Nephrology (ISN). Optimization of RAASi Therapy Toolkit. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/toolkits/raasi-toolkit/#MRAs>.

8. Voronkov LG, Dolzhenko MM, Zharinov OJ, et al. Consensus of experts of the All-Ukrainian Association of Cardiology and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists regarding a new individualized approach to treatment of patients with a progressive course of chronic heart failure. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2024 Jun;31(3):50-57. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2024.3.5057.

9. Alcantar-Vallin L, Zaragoza JJ, Diaz-Villavicencio B, et al. SGLT2i treatment during AKI and its association with major adverse kidney events. *Front Pharmacol.* 2024 Jun 12;15:1356991. doi: 10.3389/fphar.2024.1356991.

Отримано/Received 02.02.2025

Рецензовано/Revised 11.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2025 ■

Information about authors

Dmytro Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Anatoliy Gozhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: prof.gozhenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Marina Ivanova, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

D.D. Ivanov¹, A.I. Gozhenko², M.D. Ivanova³

¹Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific and Advanced Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

³European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

Chronic kidney disease begins with acute kidney injury

Abstract. The paper discusses the development of chronic kidney disease (CKD). It is postulated that acute kidney injury (AKI) may be the onset of CKD formation. The pathogenesis of acute kidney injury transition to acute kidney disease is based on the restriction of sodium reabsorption in the tubules, stimulation of the intrarenal renin-angiotensin system and restriction of blood flow in the nephron. The authors express the opinion that the practical aspect of this mechanism is the correction of hyponatremia, which leads to the restoration of normal blood supply to the nephron. Thus, the iatrogenic restriction of sodium chloride in the diet of AKI patients may be erroneous. The authors present the pathogenetic stages of CKD development from hypoxia to ischemia and the formation of sclerosis. It is emphasized that there are 3 categories of nephrons. The first one with normal function, the second one with limited func-

tion and the third — sclerosed ones. Restoration of blood flow is accompanied by an increase in the glomerular filtration rate, which characterizes the functional renal reserve. Its value determines the kidney ability to respond to negative factors and to realize the effectiveness of therapy for primary kidney disease. The article presents the latest International Society of Nephrology guidelines on the use of steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. The authors also present a scheme for determining the effectiveness of therapy depending on the functional renal reserve against the background of glomerular filtration rate, albuminuria level and existing hypertension.

Keywords: acute kidney injury; chronic kidney disease; hyponatremia; functional renal reserve; correction of natremia; pathogenesis of hyponatremia

Настанови KDIGO 2025 щодо оцінки, ведення та лікування автосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок

KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ADPKD Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Kidney Int. 2025;107(2S):S1-S239.

Розділ 1. Номенклатура, діагностика, прогноз і поширеність

1.1. Визначення та номенклатура

Практичний пункт 1.1.1. У людей з автосомно-домінантною полікістозною хворобою нирок (ADPKD) або автосомно-домінантною полікістозною хворобою печінки (ADPLD) з відомою генетичною причиною загальна номенклатура повинна включати назву хвороби, а потім назву гена.

Практичний пункт 1.1.2. Люди, які мають фенотип спектра ADPKD або ADPLD, але не пройшли генетичне тестування, продовжуватимуть називатися такими, що мають ADPKD або ADPLD.

Практичний пункт 1.1.4. Для людей, які пройшли генетичне тестування, ADPKD використовуватиметься як назва захворювання, що є результатом патогенного варіанта основних генів ADPKD, PKD1 або PKD2, і мінорних генів, якщо патогенність добре підтверджена.

1.3. Діагностика

Рекомендація 1.3.1. Для скринінгу дорослих із ризиком ADPKD ми рекомендуємо спочатку використовувати ультразвукове зображення черевної порожнини в контексті сімейного анамнезу, функції нирок і супутніх захворювань (1B).

Практичний пункт 1.3.4. Контрольна магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ) та/або генетичне тестування можуть уточнити діагноз і додатково охарактеризувати захворювання.

Практичний пункт 1.3.5. Для людей із позитивним сімейним анамнезом ADPKD було описано вікову кількість кіст, виявлених на УЗД, щоб діагностувати або виключити ADPKD (табл. 1, 2).

Chapter 1. Nomenclature, diagnosis, prognosis, and prevalence

1.1. Definition and nomenclature

Practice Point 1.1.1. In people with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) or autosomal dominant polycystic liver disease (ADPLD) with a known genetic cause, a common nomenclature should include the disease name followed by the gene name.

Practice Point 1.1.2. People who have an ADPKD or ADPLD spectrum phenotype but have not been genetically tested will continue to be termed as having ADPKD or ADPLD.

Practice Point 1.1.4. For people who are genetically tested, ADPKD will be employed as the name of the disease resulting from a pathogenic variant to the major ADPKD genes, PKD1 or PKD2, and the minor genes when pathogenicity is well supported.

1.3. Diagnosis

Recommendation 1.3.1. For screening adults at risk of ADPKD, we recommend first using abdominal imaging by ultrasound, in the context of the family history, kidney function, and comorbidities (1B).

Practice Point 1.3.4. Follow-up magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) imaging, and/or genetic testing may clarify the diagnosis and further characterize the disease.

Practice Point 1.3.5. For people with a positive family history of ADPKD, age-specific numbers of cysts seen on ultrasound have been described to diagnose or exclude ADPKD (Table 1, 2).

Практичний пункт 1.3.6. Для людей із позитивним сімейним анамнезом ADPKD у віці 16–40 років було описано кількість кіст, виявлених на МРТ, для діагностики або виключення ADPKD (табл. 3).

Практичний пункт 1.3.8. Генетичне тестування може діагностувати ADPKD у людей з відомою сімейною історією або без неї та надати прогностичну інформацію. Однак генетичне тестування не є обов’язковим для встановлення первинного діагнозу ADPKD у людини з типовим проявом (рис. 1).

1.4.2. Способи оцінки тяжкості перебігу захворювання нирок

Практичний пункт 1.4.2.1. Загальний об’єм нирки з поправкою на висоту (htTKV) для прогнозування найточніше вимірюється за допомогою МРТ або КТ, але рівняння еліпсоїда за даними УЗД також є варіантом оцінки htTKV.

Практичний пункт 1.4.2.2. htTKV передбачає майбутнє зниження функції нирок.

Рекомендація 1.4.2.1. Ми рекомендуємо використовувати класифікацію візуалізації Мейо для прогнозування майбутнього зниження функції нирок і термінів ниркової недостатності (1B).

Розділ 2. Ниркові прояви

2.1. Підвищений артеріальний тиск

Практичний пункт 2.1.1. Лікування високого АТ у людей з ADPKD має включати регулярний моніторинг АТ, бажано з вимірюванням АТ вдома, модифікацію дієти і способу життя та фармакотерапію.

Practice Point 1.3.6. For people with a positive family history of ADPKD aged 16–40 years, the numbers of cysts seen on MRI to diagnose or exclude ADPKD have been described (Table 3).

Practice Point 1.3.8. Genetic testing can diagnose ADPKD in people with or without a known family history and provide prognostic information. However, genetic testing is not required to make an initial diagnosis of ADPKD in a person with a typical presentation (Figure 1).

1.4.2. Ways to assess the severity of kidney disease progression

Practice Point 1.4.2.1. Height-adjusted total kidney volume (htTKV) for prognostics is most accurately measured by MRI or CT scan, calculated using an automated tool or semi-automated tool, but the ellipsoid equation is also an option to estimate htTKV.

Practice Point 1.4.2.2. htTKV predicts future decline in kidney function.

Recommendation 1.4.2.1. We recommend employing the Mayo Imaging Classification (MIC) to predict future decline in kidney function and the timing of kidney failure (1B).

Chapter 2. Kidney manifestations

2.1. High blood pressure

Practice Point 2.1.1. Management of high blood pressure (BP) in people with ADPKD should include regular BP-monitoring, preferably with home BP measurements (HBPM), dietary and lifestyle modifications, and pharmacotherapy, if indicated.

Таблиця 1. Ультразвукові критерії за віковими групами для діагностики автосомно-домінантного полікістозу нирок (ADPKD) у людей із позитивним сімейним анамнезом

Вік	Кількість кіст
15–29	≥ 3 в одній чи обох нирках
30–39	≥ 3 в одній чи обох нирках
40–59	≥ 2 в обох нирках
60+	≥ 4 в обох нирках

Таблиця 2. Критерії УЗД за віковими групами для виключення автосомно-домінантного полікістозу нирок (ADPKD) у людей із позитивним сімейним анамнезом

Вік	Кількість кіст
15–29	≥ 1 в одній чи обох нирках
30–39	≥ 1 в одній чи обох нирках
40–59	≥ 2 в одній чи обох нирках

Таблиця 3. Критерії магнітно-резонансної томографії для людей віком 16–40 років із позитивним сімейним анамнезом

Вік	Кількість кіст
16–29	≥ 10
30–40	≥ 10

Рекомендація 2.1.3. Для людей із ADPKD віком 18–49 років із ХХН G1–G2 та високим АТ (> 130/85 мм рт.ст.) ми рекомендуємо цільовий АТ ≤ 110/75 мм рт.ст.

Рекомендація 2.1.4. Для людей із ADPKD віком ≥ 50 років із будь-якою стадією ХХН ми пропонуємо цільовий середній систолічний артеріальний тиск < 120 мм рт.ст. (2С).

Рекомендація 2.1.5. Людям з ADPKD і високим АТ ми рекомендуємо використовувати іРААС (іАПФ або БРА) як лікування першої лінії для досягнення рекомендованого цільового АТ (1С).

Рекомендація 2.1.6. Ми рекомендуємо уникати будь-якої комбінації іАПФ, БРА та терапії прямими інгібіторами реніну у пацієнтів із ADPKD (1В).

2.2. Хронічний біль у нирках

Практичний пункт 2.2.1. Хронічний біль у боці, животі чи попереку в людей із ADPKD слід досліджувати, щоб виключити інші причини, окрім ADPKD (механічний або спінальний біль чи злоякісне новоутворення у літніх людей), або ускладнення ADPKD (хронічна інфекція або камені).

Практичний пункт 2.2.4. Немедикаментозне, неінвазивне втручання, як правило, слід розглядати як по-

Recommendation 2.1.3. For people with ADPKD aged 18–49 years with CKD G1–G2 and high BP (> 130/85 mm Hg), we recommend a target BP of ≤ 110/75 mm Hg, as measured by HBPM, if tolerated (1D).

Recommendation 2.1.4. For people with ADPKD aged ≥ 50 years with any stage of CKD (CKD G1–G5), we suggest a target mean systolic blood pressure of < 120 mm Hg (2C).

Recommendation 2.1.5. For people with ADPKD and high BP, we recommend using RASi (ACEi or ARB) as first-line treatment to achieve the recommended target BP (1C).

Recommendation 2.1.6. We recommend avoiding any combination of ACEi, ARB, and direct renin inhibitor therapy in patients with ADPKD (1B).

2.2. Chronic kidney pain

Practice Point 2.2.1. Chronic flank, abdominal, or lumbar pain in people with ADPKD should be investigated to rule out causes other than ADPKD (e.g., mechanical or spinal back pain or malignancy in older people) or complications from ADPKD (e.g., chronic low-grade infection or stones).

Practice Point 2.2.4. Nonpharmacologic, noninvasive interventions generally should be considered as the

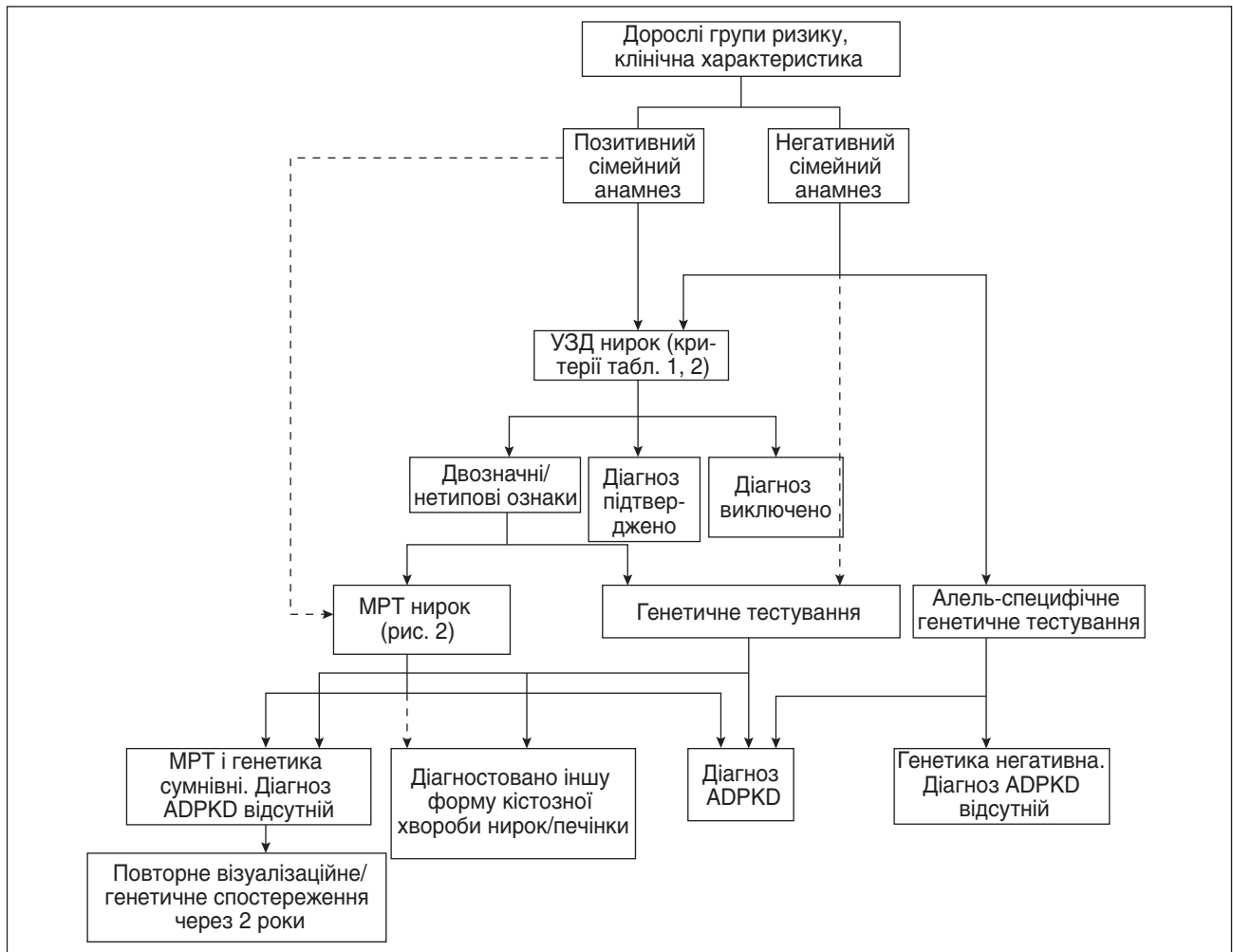


Рисунок 1. Алгоритм діагностики ADPKD у дорослих із груп ризику (позитивний сімейний анамнез)

чаткове лікування хронічного болю в нирках у людей з ADPKD.

Практичний пункт 2.2.5. Поетапне фармакологічне лікування хронічного болю в нирках у людей з ADPKD слід застосовувати, коли немедикаментозні неінвазивні втручання недостатньо полегшують біль.

2.3. Непролітаз

Практичний пункт 2.3.3. Люди з ADPKD і каменями в нирках повинні пройти 24-годинний аналіз сечі на літогенні фактори ризику, серійні дослідження зображень нирок для оцінки каменів у них та аналіз їхніх каменів у нирках, якщо це можливо.

Практичний пункт 2.3.4. Медикаментозне лікування рецидиву каменів у нирках у людей з ADPKD має бути таким же, як і в загальній популяції.

2.4. Подагра

Практичний пункт 2.4.1. Людей з ADPKD з безсимптомною гіперурикемією не слід лікувати фармакологічно. Однак модифікація способу життя та дієти може бути корисною.

2.5. Гематурія

Практичний пункт 2.5.2. Постачальники медичних послуг повинні обговорити з пацієнтами можливість макрогематурії під час встановлення діагнозу ADPKD, щоб уникнути непотрібного занепокоєння, якщо це станеться.

initial treatment of chronic kidney pain in people with ADPKD.

Practice Point 2.2.5. Stepwise pharmacologic treatment for chronic kidney pain in people with ADPKD should be implemented when nonpharmacologic, noninvasive interventions do not adequately relieve pain.

2.3. Nephrolithiasis

Practice Point 2.3.3. People with ADPKD and known kidney stones should undergo 24-hour urinary testing for lithogenic risk factors, serial kidney imaging studies to assess their stone burden, and analysis of their kidney stones if feasible.

Practice Point 2.3.4. Medical treatment of recurrent kidney stones in people with ADPKD should be the same as in the general population.

2.4. Gout

Practice Point 2.4.1. People with ADPKD should not be treated pharmacologically for asymptomatic hyperuricemia. However, lifestyle and dietary modification may be beneficial.

2.5. Hematuria

Practice Point 2.5.2. Healthcare providers should discuss the possibility of gross hematuria with patients at the time of diagnosis of ADPKD to avoid unnecessary worry if it happens.

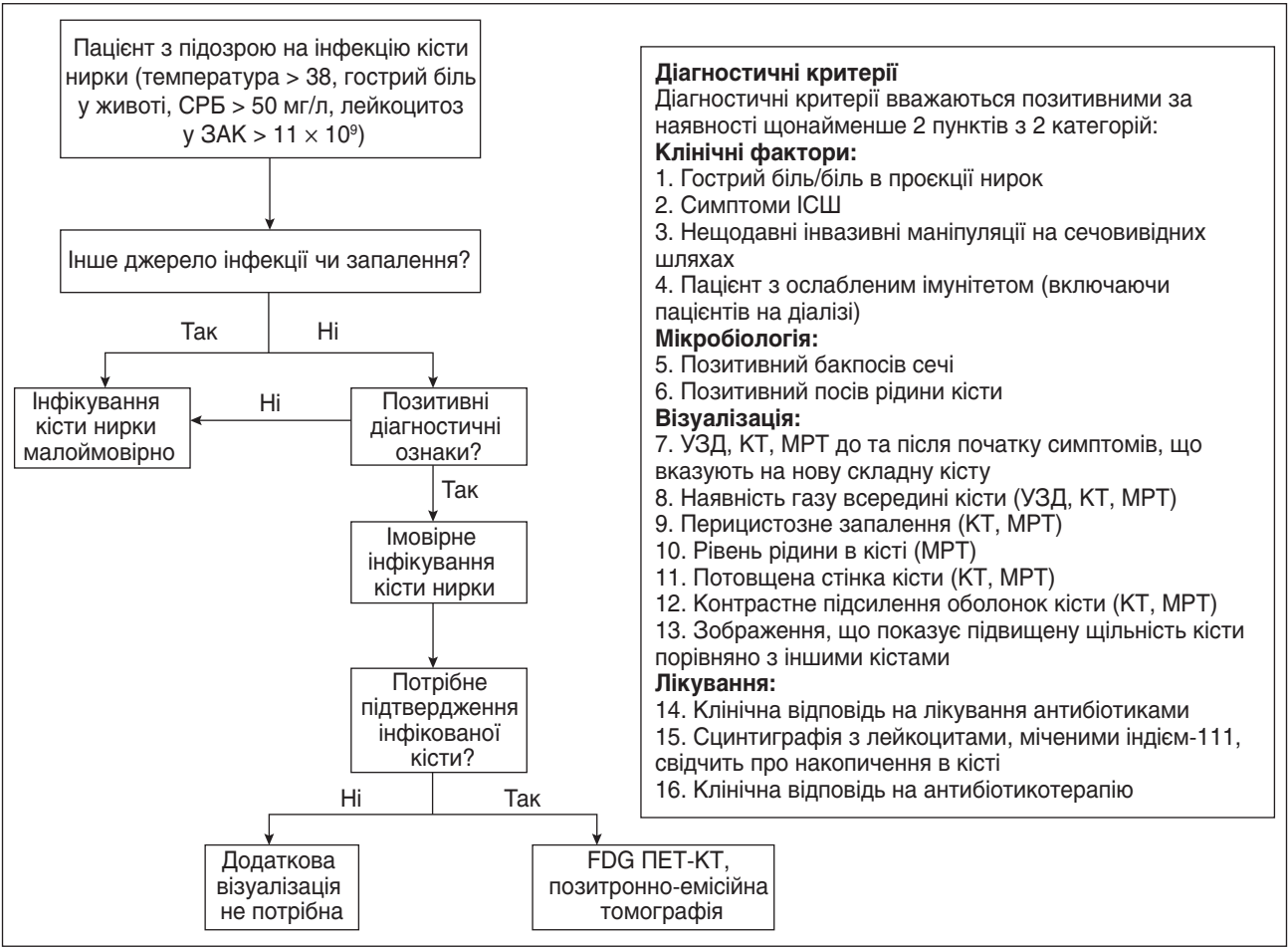


Рисунок 2. Алгоритм діагностики інфікованої кістки нирки при ADPKD

2.6. Інфекції сечовивідних шляхів

Рекомендація 2.6.1. Клініцистам не слід лікувати безсимптомну бактеріюрію у пацієнтів з ADPKD (1B).

Практичний пункт 2.6.2. Перед початком призначення антибіотиків при ІСШ, особливо при верхніх ІСШ та/або при підозрі на інфекцію кісти нирки, слід провести посів сечі та крові.

Практичний пункт 2.6.4. Людей з ADPKD, які мають лихоманку, гострий біль у животі чи боці, а також збільшення лейкоцитів і/або С-реактивного білка, слід перевірити на інфекцію кісти нирки (рис. 2).

Рекомендація 2.6.5. Для людей з ADPKD та інфекцією кісти нирки ми пропонуємо антибіотикотерапію 4–6 тижнів, а не коротшим курсом (2D).

Практичний пункт 2.6.5. Ліпідорозчинний антибіотик (наприклад, фторхінолони, триметоприм-сульфаметоксазол) слід використовувати для лікування інфекції кісти нирки у людей з ADPKD, якщо це можливо.

Розділ 3. Лікування та прогресування ХНН, ниркова недостатність і замісна ниркова терапія

3.1. Лікування та прогресування ХНН

Практичний пункт 3.1.1. Загалом лікування ХНН при ADPKD подібне до лікування інших захворювань нирок.

3.2. Трансплантація нирки

Практичний пункт 3.2.1. Трансплантація нирки є кращим методом лікування ниркової недостатності у людей з ADPKD.

Практичний пункт 3.2.5. Людей з ADPKD слід лікувати за тими самими імуносупресивними протоколами, що й інших реципієнтів трансплантата.

Практичний пункт 3.2.7. Під час передтрансплантаційного обстеження для кандидатів із ADPKD загальну вагу нирок і печінки слід розрахувати та відняти від загальної маси тіла пацієнта для більш точної оцінки ваги та індексу маси тіла (ІМТ).

Рекомендація 3.2.1. Ми пропонуємо, щоб нативна нефректомія у людей із ADPKD, які отримують трансплантацію нирки, проводилася лише за конкретними показаннями, коли користь переважає ризик (2C).

Розділ 4. Терапія для уповільнення прогресування захворювання нирок

4.1. Толваптан

4.1.1. Показання до призначення толваптану при ADPKD

Рекомендація 4.1.1.1. Ми рекомендуємо розпочинати лікування толваптаном у дорослих із ADPKD із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², які мають ризик швидкого прогресування захворювання (1B).

4.1.2. Застереження щодо застосування толваптану при ADPKD

Практичний пункт 4.1.2.1. Протипоказання толваптану повинні бути розглянуті у всіх пацієнтів з ADPKD перед початком лікування.

4.1.3. Дозування толваптану

Практичний пункт 4.1.3.2. Толваптан слід розпочинати з добової дози 45 мг вранці та 15 мг через 8 годин (рис. 3).

2.6. Urinary tract infections

Recommendation 2.6.1. Clinicians should not treat asymptomatic bacteriuria in patients (1B).

Practice Point 2.6.2. A urine culture and blood cultures should be obtained before antibiotics are started for UTI, especially for upper UTI and/or suspected kidney cyst infection.

Practice Point 2.6.4. People with ADPKD who present with fever, acute abdominal or flank pain, and increased white blood cells and/or C-reactive protein (CRP) should be worked up for kidney cyst infection (Figure 2).

Recommendation 2.6.5. In people with ADPKD and kidney cyst infection, we suggest treatment with 4–6 weeks of antibiotic therapy rather than a shorter course (2D).

Practice Point 2.6.5. A lipid-soluble antibiotic (e.g., fluoroquinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole) should be used to treat kidney cyst infection in people with ADPKD, if possible.

Chapter 3. Chronic kidney disease (CKD) management and progression, kidney failure, and kidney replacement therapy (KRT)

3.1. CKD management and progression

Practice Point 3.1.1. In general, management of CKD in ADPKD is similar to management of other kidney diseases.

3.2 Kidney transplantation

Practice Point 3.2.1. Kidney transplantation is the preferred treatment for kidney failure in people with ADPKD.

Practice Point 3.2.5. People with ADPKD should be treated with the same immunosuppressive protocols as other transplant recipients.

Practice Point 3.2.7. During the pretransplantation work-up for candidates with ADPKD, the total kidney and liver weight derived from total kidney and liver volumes should be calculated and subtracted from the patient's total body weight for a more accurate assessment of weight and body mass index (BMI).

Recommendation 3.2.1. We suggest that native nephrectomy in people with ADPKD receiving a kidney transplant should be performed only for specific indications when the benefit outweighs the risk (2C).

Chapter 4. Therapies to delay the progression of kidney disease

4.1. Tolvaptan

4.1.1. Indications for tolvaptan in ADPKD

Recommendation 4.1.1.1. We recommend initiating tolvaptan treatment in adults with ADPKD with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 25 ml/min per 1.73 m² who are at risk for rapidly progressive disease (1B).

4.1.2. Precautions for tolvaptan use in ADPKD

Practice Point 4.1.2.1. Contraindications to tolvaptan should be reviewed in all eligible people with ADPKD before treatment is initiated.

4.1.3. Dosage of tolvaptan

Practice Point 4.1.3.2. Tolvaptan should be initiated with a daily dose of 45 mg upon waking and 15 mg 8 hours later (Figure 3).

Практичний пункт 4.1.3.3. Підвищення до цільової добової дози 90 мг вранці та 30 мг через 8 годин, як правило, має бути метою терапії для всіх людей з ADPKD при добрій переносимості пацієнтом.

4.1.4. Консультування людей з ADPKD, які отримують толваптан

Практичний пункт 4.1.4.3. Людям із ADPKD та їхнім лікарям необхідно повідомити, що лікування толваптаном слід негайно припинити у клінічних ситуаціях, що спричиняють дефіцит об'єму або нездатність належним чином контролювати показники функції печінки.

4.1.5. Управління та зменшення ризику побічних ефектів: гепатотоксичність

Практичний пункт 4.1.5.1. Частий моніторинг функціональних тестів печінки є обов'язковим для людей з ADPKD, які отримують лікування толваптаном; інструкції щодо процесу виконання наведені на рис. 4.

4.2. Споживання рідини за відсутності толваптану

Рекомендація 4.2.1.1. Ми пропонуємо адаптувати споживання води, розподілене протягом дня, щоб досягти щонайменше 2–3 літрів води на день у людей з ADPKD та рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² без протипоказань (2D).

4.3. Використання рапаміцину (mTOR)

Рекомендація 4.3.1. Ми рекомендуємо не використовувати інгібітори рапаміцину (mTOR) для уповільнення прогресування захворювання нирок у людей з ADPKD (1C).

Practice Point 4.1.3.3. Uptitrating to a target daily dose of 90 mg upon waking and 30 mg 8 hours later should generally be the goal of therapy in all people with ADPKD unless this becomes intolerable or is contraindicated by drug interactions.

4.1.4. Counseling people with ADPKD who are receiving tolvaptan

Practice Point 4.1.4.3. People with ADPKD and their physicians should be advised that tolvaptan treatment should be immediately interrupted in clinical situations causing volume depletion, inability to compensate for the aquaresis, or inability to properly monitor liver function tests.

4.1.5. Management and risk mitigation of adverse effects: hepatotoxicity

Practice Point 4.1.5.1. Frequent monitoring of liver function tests is mandatory in people receiving treatment with tolvaptan for ADPKD, a process that should follow the instructions depicted in Figure 4.

4.2. Water intake in the absence of Tolvaptan

Recommendation 4.2.1.1. We suggest adapting water intake, spread throughout the day, to achieve at least 2–3 liters of water intake per day in people with ADPKD and an eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m² without contraindications to excreting a solute load (2D).

4.3. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors

Recommendation 4.3.1. We recommend not using mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors to slow kidney disease progression in people with ADPKD (1C).

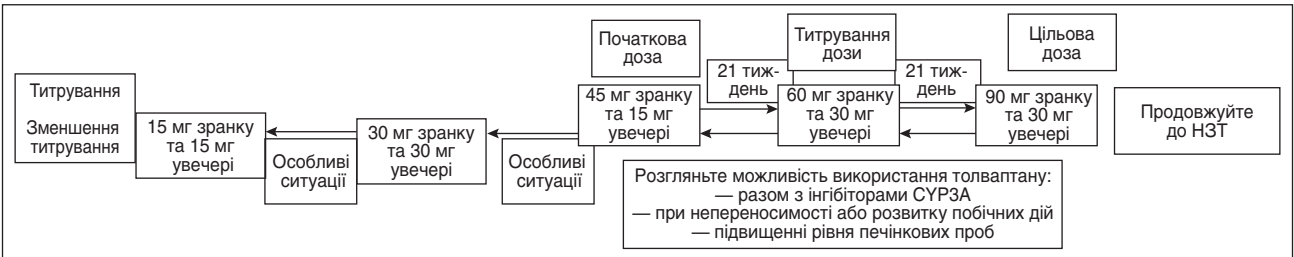


Рисунок 3. Початок прийому і титрування толваптану при ADPKD

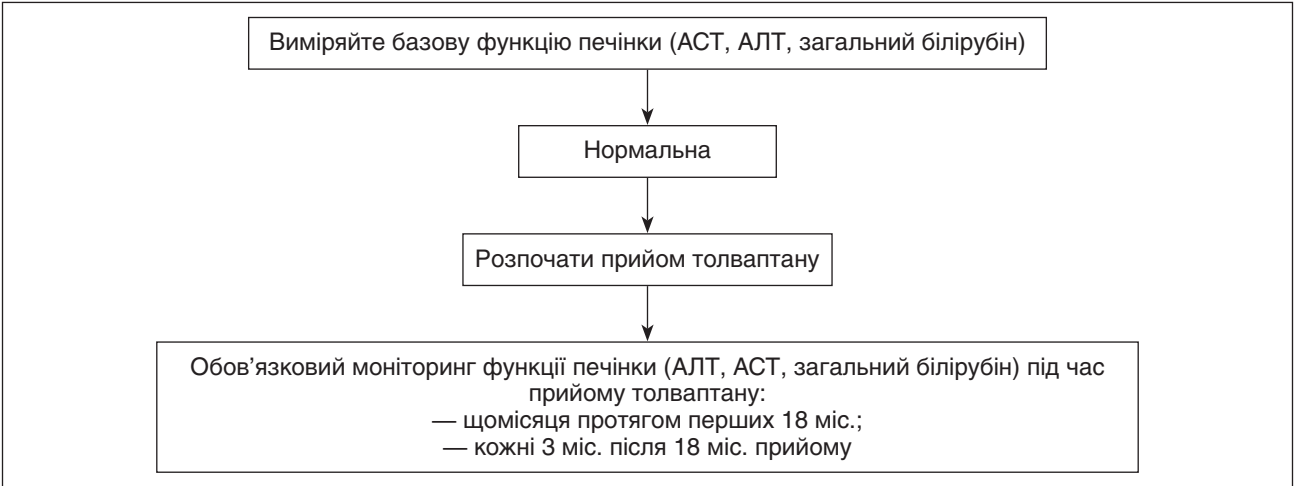


Рисунок 4. Рекомендований моніторинг для раннього виявлення лікарського ураження печінки у людей з ADPKD, які постійно лікуються толваптаном

4.4. Статини

Рекомендація 4.4.1. Ми пропонуємо не використовувати статини спеціально для уповільнення прогресування захворювання нирок у людей з ADPKD (2D).

4.5. Метформін

Рекомендація 4.5.1. Ми рекомендуємо не використовувати метформін спеціально для уповільнення темпів прогресування захворювання у людей з ADPKD, які не мають діабету (1B).

4.6. Аналоги соматостатину

Рекомендація 4.6.1. Ми пропонуємо, щоб аналоги соматостатину не призначалися при зменшенні рШКФ у людей з ADPKD (2B).

Рекомендація 5.2.3.1. Ми рекомендуємо призначати аналоги соматостатину тривалої дії людям з ADPKD та помітно збільшеною полікістозною печінкою з тяжкими симптомами, пов'язаними з об'ємом (1B).

Розділ 6. Внутрішньочерепні аневризми та інші екстраренальні прояви

Рекомендація 6.1.1. Ми рекомендуємо інформувати дорослих із ADPKD про підвищений ризик внутрішньочерепних аневризм (ВЧА) та субарахноїдальних крововиливів (САК) (1C).

Рекомендація 6.1.2. Ми рекомендуємо скринінг на ВЧА у людей з ADPKD та особистим анамнезом САК або позитивним сімейним анамнезом ВЧА, САК (1D).

Розділ 7. Спосіб життя

7.1. Споживання їжі

Практичний пункт 7.1.1. Люди з ADPKD повинні дотримуватися загальних рекомендацій щодо здорового харчування відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я і настанов з ХХН.

Практичний пункт 7.1.4. Люди з ADPKD повинні підтримувати здорову масу тіла, беручи до уваги додаткову вагу через збільшення нирок і печінки.

7.2. Фізична активність

Практичний пункт 7.2.1. Дорослих із ADPKD слід заохочувати до фізичної активності помірної інтенсивності протягом щонайменше 150 хвилин на тиждень або до рівня, сумісного з їх серцево-судинною та фізичною толерантністю. Крім того, слід проводити силові тренування щонайменше 1 годину двічі на тиждень.

Розділ 8. Вагітність і репродуктивні проблеми

Практичний пункт 8.1.1. Охорона здоров'я жінок з ADPKD дітородного віку включає управління гормональною терапією, зокрема контрацепцією, консультування щодо зачаття та ведення вагітності (рис. 5).

Практичний пункт 8.1.2. Жінки з ADPKD та кістами печінки повинні бути проінформовані щодо вибору контрацептивів з огляду на те, що вплив естрогену та, можливо, прогестерону може бути пов'язаний з підвищеним ризиком прогресування полікістозу печінки.

Практичний пункт 8.3.4. Жінкам з ADPKD можна безпечно проводити вагінальні пологи.

4.4. Statins

Recommendation 4.4.1. We suggest not using statins specifically to slow kidney disease progression in people with ADPKD (2D).

4.5. Metformin

Recommendation 4.5.1. We recommend not using metformin specifically to slow the rate of disease progression in people with ADPKD who do not have diabetes (1B).

4.6. Somatostatin analogues

Recommendation 4.6.1. We suggest that somatostatin analogues should not be prescribed for the sole purpose of decreasing eGFR decline in people with ADPKD (2B).

Recommendation 5.2.3.1. We recommend prescribing long-acting somatostatin analogues in people with ADPKD and markedly enlarged polycystic livers with severe volume-related symptoms (1B).

Chapter 6. Intracranial aneurysms and other extrarenal manifestations

Recommendation 6.1.1. We recommend informing adults with ADPKD about the increased risk for intracranial aneurysms (ICAs) and subarachnoid hemorrhage (1C).

Recommendation 6.1.2. We recommend screening for ICA in people with ADPKD and a personal history of SAH or a positive family history of ICA, SAH, or unexplained sudden death in those eligible for treatment and who have a reasonable life expectancy (1D).

Chapter 7. Lifestyle

7.1. Nutrition intake

Practice Point 7.1.1. People with ADPKD should follow general recommendations for a healthy diet, consistent with World Health Organization (WHO) and CKD guidelines.

Practice Point 7.1.4. People with ADPKD should maintain a healthy body weight, taking into account the additional weight due to enlarged kidneys and liver.

7.2. Physical activity

Practice Point 7.2.1. Adults with ADPKD should be encouraged to undertake moderate-intensity physical activity for a cumulative duration of at least 150 minutes per week or to a level compatible with their cardiovascular and physical tolerance. In addition, strength training should be undertaken for at least 1 hour, twice per week.

Chapter 8. Pregnancy and reproductive issues

Practice Point 8.1.1. Healthcare for women with ADPKD of childbearing age includes management of hormonal therapies including contraception, preconception counseling, and pregnancy management (Figure 5).

Practice Point 8.1.2. Women with ADPKD and liver cysts should be educated regarding their contraceptive choices, given that estrogen and possibly progesterone exposure may be associated with an increased risk of PLD progression.

Practice Point 8.3.4. Women with ADPKD can perform vaginal delivery safely.

Практичний пункт 8.5.2. Низькі дози аспірину (75–150 мг на добу) слід призначати з 12-го по 36-й тиждень вагітним жінкам із ADPKD.

Практичний пункт 8.6.3. Батькам слід повідомити, що нормальне УЗД плода не виключає діагноз ADPKD у дитини групи ризику.

Practice Point 8.5.2. Low-dose aspirin (75–150 mg daily) should be prescribed from week 12 to week 36 in pregnant women with ADPKD.

Practice Point 8.6.3. Parents should be counseled that a normal fetal ultrasound does not exclude the diagnosis of ADPKD in an at-risk child.

Жінки з ADPKD дітородного віку			
Гормональна терапія: — консультування щодо ризиків/користі терапії естрогеном/прогестероном щодо полікістозу печінки; — внутрішньоматкова спіраль і гестагенні оральні контрацептиви можуть бути кращими для жінок з ADPKD	Консультування до зачаття: — припинить прийом потенційно тератогенних препаратів до того, як завагітніти (іРААС, толваптан); — перегляньте ризики прееклампсії, АГ, спричиненої вагітністю, та передчасних пологів у жінок з ADPKD	Ведення під час вагітності: — регулярна щомісячна оцінка АТ, функції нирок та протеїнурії; — моніторинг АТ вдома; — пропонування цілийовий АТ < 135/85 мм рт.ст.; — низькі дози аспірину з 12-го по 36-й тиждень вагітності рекомендовані всім жінкам з ADPKD; — рекомендовано щомісячний скринінг на ІСШ, при позитивному посіві сечі необхідне лікування; — заохочуйте збільшення споживання рідини	Ведення після вагітності: — толваптан проти-показаний під час годування груддю і не повинен призначатися у цей період; — ІАПФ (еналаприл, каптоприл) можна використовувати під час годування груддю з моніторингом немовля стосовно ознак гіпотензії; — жінкам з нетриманням сечі після пологів слід запропонувати фізіотерапію тазового дна, особливо якщо буде призначено толваптан

Рисунок 5. Ведення жінок з ADPKD дітородного віку

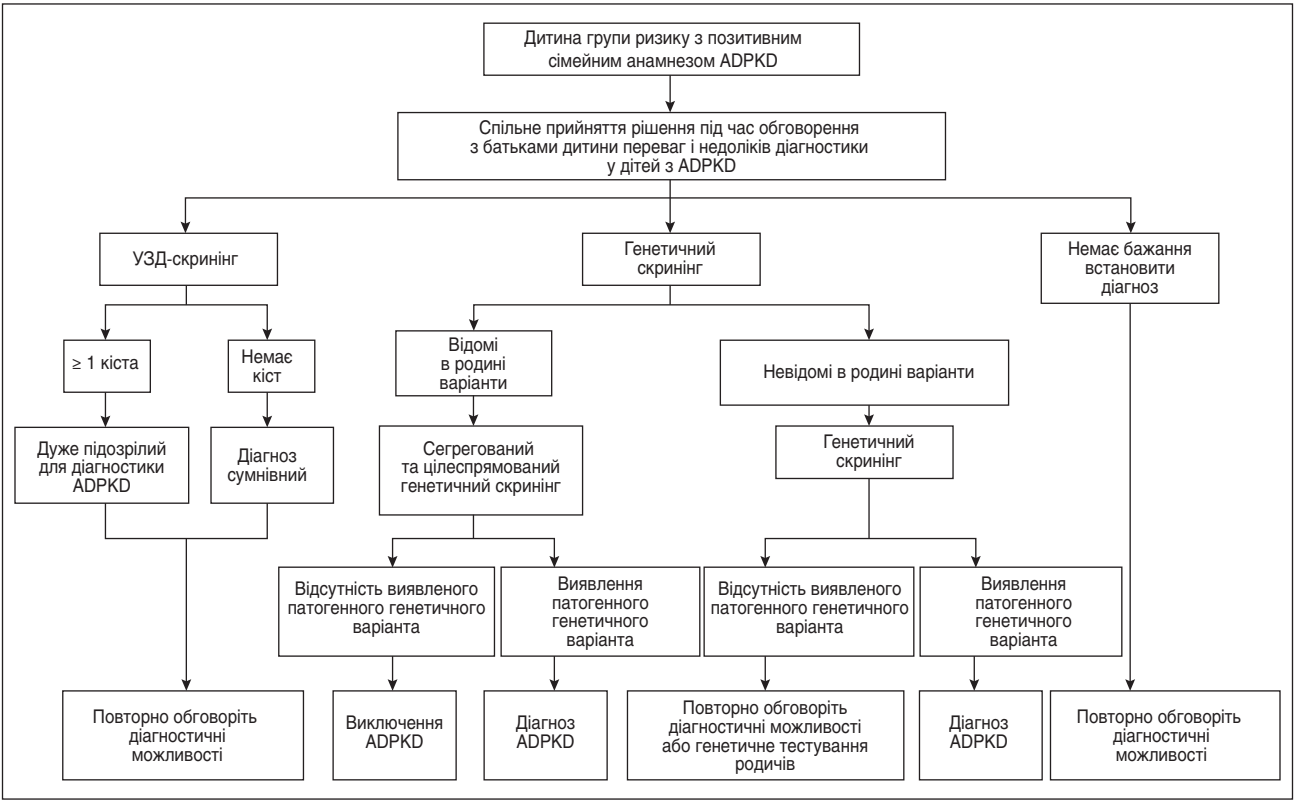


Рисунок 6. Діагностика дітей із групи ризику ADPKD

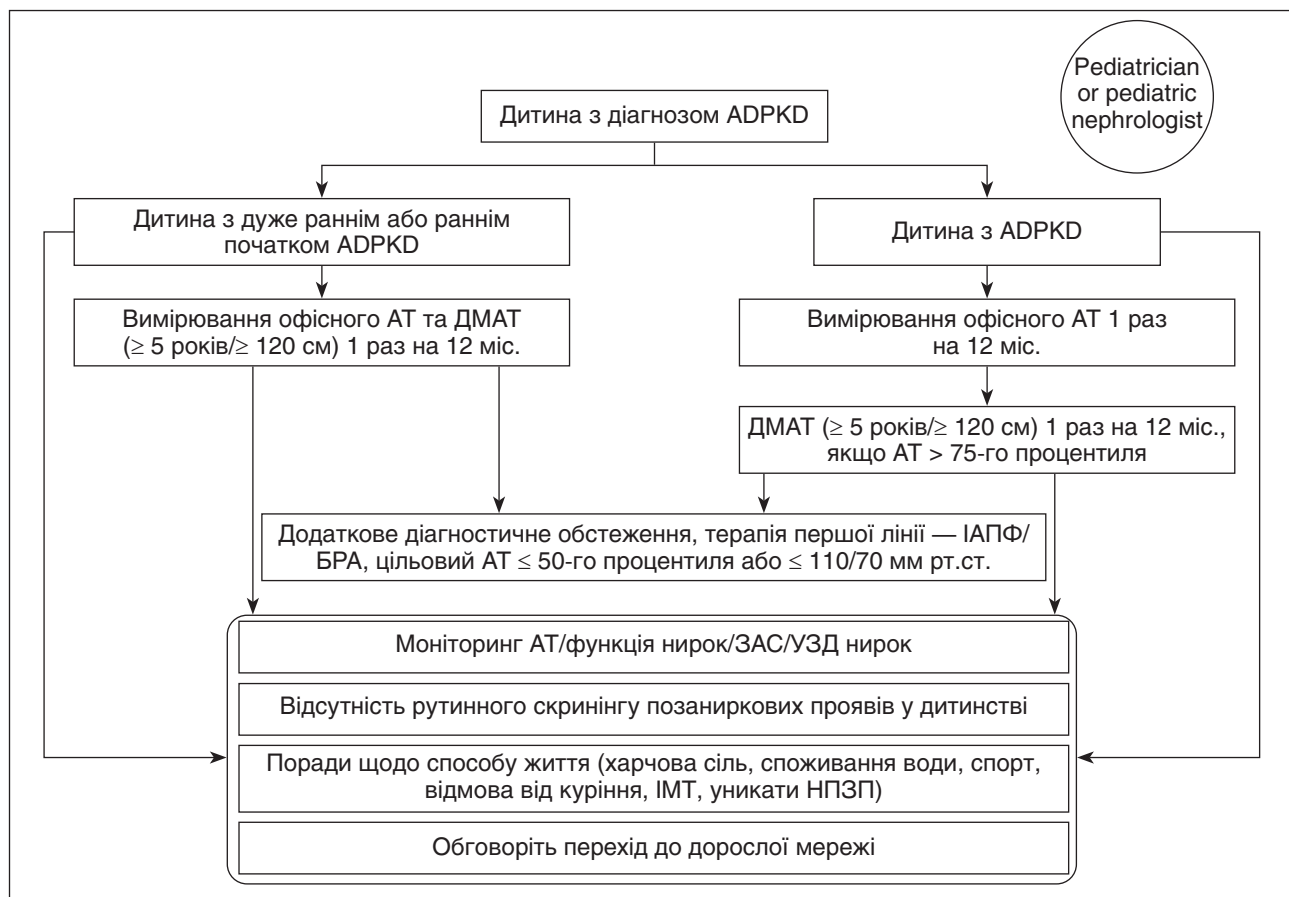


Рисунок 7. Спостереження за дітьми з ADPKD, яке має проводити педіатр або дитячий нефролог

Розділ 9. Проблеми педіатрії

Практичний пункт 9.1.2. Обговорення потенційної користі та шкоди, пов'язаної з діагностикою у дітей, які знаходяться в групі ризику ADPKD, має використовувати сімейно-орієнтований підхід із спільним прийняттям рішень, включно з батьками та/або законними опікунами і дитиною (рис. 6).

Практичний пункт 9.1.7. Виконайте УЗД батькам (або бабусям і дідусям, якщо вік батьків менше від 40 років), щоб допомогти уточнити діагноз у дітей з кістою нирки та негативним сімейним анамнезом щодо ADPKD.

Практичний пункт 9.2.1. Оцінюйте стандартизований офісний АТ щороку від народження у дітей і підлітків із групи ризику ADPKD.

Рекомендація 9.2.1. Ми рекомендуємо орієнтуватися на АТ до ≤ 50 -го перцентиля для віку, статі та зросту або $\leq 110/70$ мм рт.ст. у підлітків із ADPKD та високим АТ (1D).

Рекомендація 9.2.2. Ми рекомендуємо використовувати ІАПФ або БРА як фармакологічну терапію першої лінії для високого АТ у дітей та підлітків із ADPKD (1D).

Практичний пункт 9.3.1. Моніторинг прогресування захворювання нирок у дітей з ADPKD слід адаптувати на основі клінічних показань, як-от АТ, функція нирок, дослідження сечі та УЗД (рис. 7).

Chapter 9. Pediatric issues

Practice Point 9.1.2. Discussion of potential benefits and harms related to diagnosis in children who are at risk for ADPKD should employ a family-centered approach with shared decision-making, including the parents and/or legal guardians and mature child (Figure 6).

Practice Point 9.1.7. Perform ultrasound of the parents (or grandparents if the parents are aged < 40 years) to help clarify diagnosis in children with kidney cysts and negative family history for ADPKD who seek further diagnosis.

Practice Point 9.2.1. Assess standardized office BP annually from birth, in children and adolescents with and at risk for ADPKD.

Recommendation 9.2.1. We recommend targeting BP to $\leq 50^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height or $\leq 110/70$ mm Hg in adolescents in the setting of ADPKD and high BP (1D).

Recommendation 9.2.2. We recommend use of RASi (i.e., ACEi or ARBs) as the first-line pharmacologic therapy for high BP in children and adolescents with ADPKD (1D).

Practice Point 9.3.1. Monitoring of kidney disease progression in children with ADPKD should be tailored based on clinical indications such as BP, kidney function, urine studies, and ultrasound (Figure 7).

Практичний пункт 9.3.4. Лікування ІСШ у дітей з ADPKD проводиться відповідно до місцевих стандартів для дітей без ADPKD.

Практичний пункт 9.3.6. Зведіть до мінімуму використання нестероїдних протизапальних препаратів.

Практичний пункт 9.4.1. Заохочуйте та впроваджуйте заходи здорового способу життя у дітей з ADPKD та у групі ризику.

Практичний пункт 9.5.3. На сьогодні недостатньо доказів на підтримку використання цільової терапії або терапії, що модифікує хворобу, для ADPKD у дітей поза антигіпертензивним лікуванням.

Practice Point 9.3.4. Manage UTI in children with ADPKD, according to local standards for children without ADPKD.

Practice Point 9.3.6. Minimize the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Practice Point 9.4.1. Encourage and implement healthy lifestyle measures in children with and at risk for ADPKD.

Practice Point 9.5.3. There is currently insufficient evidence to support use of targeted or disease-modifying therapies for ADPKD in children beyond antihypertensive treatment.

Переклад: проф. І.О. Дударь, к.м.н. І.В. Красюк, к.м.н. О.В. Карпенко, І.М. Завальна, Є.К. Лагодич ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.489>Smit Solanki¹ , Vineet Mishra² ¹Institute of Kidney Diseases and Research Centre, Dr HL Trivedi Institute of Transplantation Sciences (IKDRC-ITS), Ahmedabad, India²Apollo Hospital, Ahmedabad, India

Pregnancy after kidney transplantation: effect on maternal and foetal health

For citation: Kidneys. 2025;14(1):17-23. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.489

Abstract. Background. Pregnancy in kidney transplant recipients is high-risk due to immunosuppression, pre-existing comorbidities, and graft function concerns. Optimal maternal and foetal outcomes require a multidisciplinary approach and favourable baseline conditions. **Objective:** to identify ideal conditions for pregnancy in kidney transplant recipients and evaluate the impact of pregnancy on maternal and graft outcomes. **Materials and methods.** It was the retrospective observational study conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Institute of Kidney Diseases and Research Centre (Ahmedabad, India) from 2014 to November 2020. A total of 27 pregnancies in kidney transplant recipients were analysed. Maternal nephrological parameters, obstetric complications, and graft function were assessed during and after pregnancy. Key outcomes measured included time between renal transplantation and conception, live birth rate, maternal renal function, and neonatal health. Data were collected from clinical records and analysed retrospectively. **Results.** The primary outcomes were the interval between renal transplantation and conception, live birth rate, and maternal renal function pre- and post-pregnancy. The mean age at transplantation was 28.70 ± 3.82 years, and the mean age at conception was 31.07 ± 2.57 years. The average time between transplantation and conception was 47 months. Median serum creatinine was 1.13 ± 0.39 mg/dL at conception and 1.09 ± 0.45 mg/dL postpartum. Sixteen pregnancies (59 %) resulted in live births. Common complications included preeclampsia (6 cases, 22.22 %), preterm delivery (16 cases, 59 %), and low birth weight (9 cases, 33.33 %). Caesarean section was performed in 14 patients (52 %). **Conclusions.** Pregnancy in kidney transplant recipients is feasible under strict monitoring and does not significantly affect graft function when optimal conditions are met. Outcomes are influenced by adequate pre-pregnancy renal function, stable immunosuppressive therapy, and multidisciplinary care.

Keywords: post-kidney transplant pregnancy; high-risk pregnancy

Introduction

Renal transplantation is certainly life-saving in the lives of patients suffering from renal failure. It improves the quality of life and is helpful for those who want to conceive. Fertility declines because of a decline in sexual drive and gonadal dysfunction in patients with progressing kidney diseases. In certain conditions, pregnancy in patients with kidney grafts is conceivable [1]. However, pregnancies with these specific conditions are considered high risk especially because of the inevitable treatment of immunosuppressive drugs, underlying kidney disease and other comorbidities. Statistics from the United Kingdom national cohort, propose that most renal transplant recipients can achieve successful pregnancies,

although adverse events are common [2]. Among females after renal transplantation the risk of pregnancy-related complications, including preeclampsia/gestational diabetes, caesarean section, prematurity, foetal growth restriction and low birth weight compared to the general population are significantly higher in these patients [3]. It was recently revealed in a cohort of 56 female transplant recipients that adequate graft function (creatinine $< 110 \mu\text{mol/l}$) was positively correlated with pregnancy-related complications such as preeclampsia and preterm delivery [3]. Preterm delivery is related to several acute and chronic complications including respiratory distress syndrome, intracranial haemorrhage, apnoea, retinopathy of prematurity, seizures, necrotizing

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Smit Bharat Solanki, MS, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Kidney Diseases and Research Centre, Dr HL Trivedi Institute of Transplantation Sciences (IKDRC-ITS), Ahmedabad, India; e-mail: drsmithbharat@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

enterocolitis and temperature instability [4]. These infants are at high risk of long-term neurodevelopmental morbidities such as cerebral palsy, mental disorders and impaired learning [4]. Data on children's initial longitudinal development in pregnancies after kidney transplantation are rare even though many reports on successful pregnancies in kidney transplant recipients are available [3, 4]. Data suggest that these children's cognitive development is no different from that of controls [5]. An earlier National Transplant Pregnancy Registry analysis of children exposed in utero to cyclosporine, revealed no increased risk of birth defects, significant problems with renal function, attention-deficit hyperactivity disorder or neurocognitive or immune development [6]. These findings are in sync with results from previous studies that show a good rate of sufficiently developed children born to kidney-transplanted mothers [6]. According to a recent report, corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus and azathioprine are, in general, safe drugs during pregnancy in renal transplant recipients [7].

The purpose of this retrospective study was to assess pregnancies following kidney transplantation and their impact on mother, graft and foetus/early childhood with longitudinal observation up to 2 years after delivery.

Materials and methods

This was an observational retrospective, single-centre study. The study design was reviewed and approved by the local Ethics Committee. Entitled patients were all renal transplant recipients who became pregnant between 2014 and 2020. Subsequently, all transplant recipients retain their follow-up in the same institution throughout their lives after transplantation, and all tests are performed in a single central laboratory, patients who were getting pregnant spontaneously or were trying to conceive through Artificial reproductive techniques were actively selected. The main outcome was the occurrence of any maternal complication. Information regarding the preconception period (3 to 12 months before conception), each trimester of the pregnancy and short-term follow-up (12 months after delivery) was collected from the medical records maintained by the institution. For this analysis, each pregnancy was considered an event. Clinical and laboratory parameters were described. During antenatal follow-up, these patients were advised to visit every month till 20 weeks and thereafter every 15 days till 28 weeks and thereafter weekly follow-up. All women received continuous haematinics during pregnancy and follow-up. Urine samples were collected for culture in each medical visit, and all bacteriuria, even asymptomatic, was treated appropriately. Proteinuria was evaluated in isolated urine samples, and the result was expressed as g/L. Preeclampsia was defined according to NICE guidelines for hypertension in pregnancy. Renal function (serum creatinine) and proteinuria over time were assessed by repeated measures analysis method. Children were followed up in paediatric OPD till 2 years of age for any developmental delay.

Statistical analysis

All collected data were entered into the SPSS V20 and analysis was conducted. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation. Non-continuous

data were countable and were expressed as percentages or numbers. Fisher exact test was used for comparing groups. P-value. P-value < 0.05 was considered to be statistically significant. NS represents a non-significant difference between groups.

Results

The mean age at the time of renal transplantation was 28.70 years (32.40 ± 3.82). The average age at the time of conception is 31.07 ± 2.57 years. The average time between renal transplantation and the occurrence of pregnancy was 3.97 ± 2.14 years. Of the 27 pregnancies, 16 (59 %) resulted in the birth of a living child. Toxaemia was found in 6 (22.22 %) cases, low birth weight in 9 (33 %), preterm in 16 (59 %) and intrauterine growth retardation in 1 (3.70 %). Caesarean section was indicated in 14 (52 %) cases. The most common cause of renal transplant was crescentic glomerulonephritis (59 %) followed by other causes (Fig. 1).

There were five patients who had past history of gestational hypertension and 4 patients who had a past history of preeclampsia, which might have led to acute renal and chronic renal failure (in 10 patients) necessitating renal transplant for survival. The reason for these patients landing up for renal transplant might be inappropriate control of blood pressure and poor compliance in taking antihypertensive drugs in the postpartum period. The mean transplant pregnancy interval was 47 months. Pregnancy outcome con-

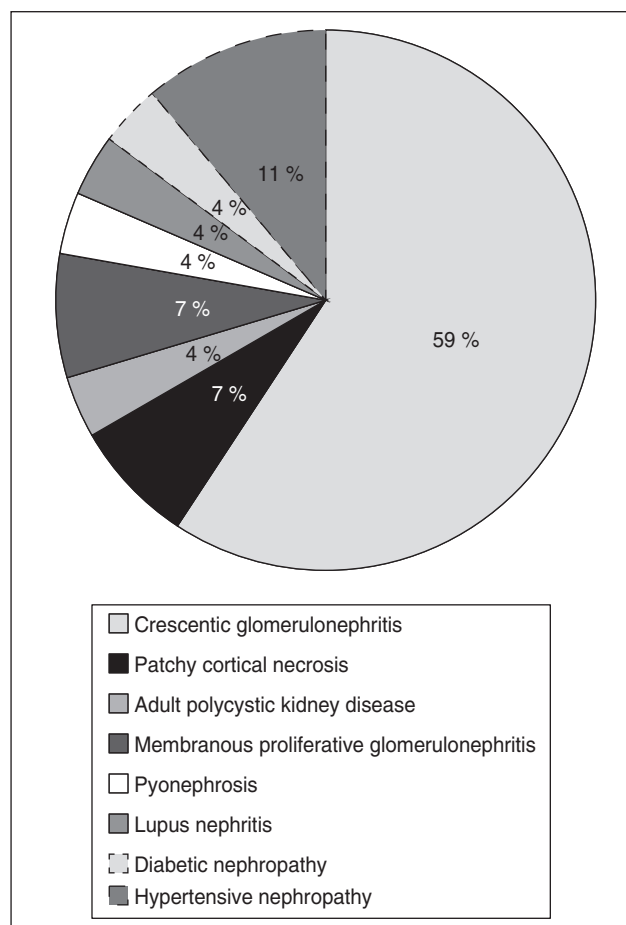


Figure 1. Causes of renal transplant

cerning transplant pregnancy interval was studied (Table 1). It was found that patients with transplant pregnancy interval > 2 years had good outcomes, where out of 27 patients, 16 patients had delivered successfully with healthy babies, except one who had early preterm delivery at 28 weeks.

The effect of serum creatinine pre-pregnancy and during the antenatal period on pregnancy outcome was studied (Table 2). The mean pre-pregnancy serum creatinine level was 1.14 ± 0.39 mg/dl. The number of deliveries was higher in patients with pre-pregnancy serum creatinine < 1.2 mg/dl. For patients with serum creatinine at around 1 mg/dl, one had preterm delivery at 28 weeks and 16 patients had term delivery.

All routine antenatal investigations like complete blood counts, blood urea nitrogen, and urine routine examinations were within normal limits, apart from 1 patient whose haemoglobin was 8.8 gm/dl and 2 patients who had pus cells and proteinuria in urine routine micro examinations.

No gross anomaly was detected in a foetus during an antenatal scan. Graft Doppler was also normal in all antenatal patients.

Among antenatal complications, one patient had cholestasis of pregnancy from 7 months of gestation, which was managed conservatively. 17 patients were chronic hypertensive, out of which, 8 patients had missed abortion, 6 patients had term delivery who remained mild hypertensive throughout pregnancy and one developed preeclampsia superimposed on chronic hypertension around 34 weeks of gestation. Three patients developed newly diagnosed gestational hypertension from 20 weeks of gestation, out of which 2 patients developed preeclampsia at 32 weeks. Both preeclamptic patients were delivered around 36 weeks by caesarean section along with steroid coverage for the foetus and delivered healthy babies.

The effect of various immunosuppressive agents on pregnancy outcomes was also studied (Table 3). Out of 27

Table 1. Pregnancy outcome with respect to transplant pregnancy interval

Pregnancy outcome	Transplant pregnancy interval		P-value
	< 2 years (N = 9)	> 2 years (N = 18)	
Abortion	5 (55.56 %)	2 (11.11 %)	0.02 (S)
Delivery	4 (44.46 %)	16 (88.89 %)	

Table 2. Effect of serum creatinine levels on pregnancy outcome

	Serum creatinine	Abortion (N = 6)	Delivery (N = 21)	P-value
Pre-pregnancy	≤ 1.2 mg/dl	3 (50 %)	16 (59 %)	0.32 (NS)
	≥ 1.2 mg/dl	3 (50 %)	5 (41 %)	
		Abortion (N = 4)	Abortion (N = 23)	
Pregnancy	≤ 1 mg/dl	1 (25 %)	15 (55 %)	0.27 (NS)
	≥ 1 mg/dl	3 (75 %)	8 (45 %)	

Table 3. Immunosuppressive agents and pregnancy outcome

Immunosuppressive agents, n (%)	Antenatal complications, n	Foetal complications, n	Postpartum complications, n
Prednisolone — 5 (18.5)	Missed abortion — 3		
Prednisolone + cyclosporine — 2 (7.4)	Missed abortion — 1 Chronic hypertension — 1		
Prednisolone + azathioprine — 1 (3.7)	Cholestasis of pregnancy — 1	IUGR — 1	
Prednisolone + tacrolimus — 6 (22.2)	Missed abortion — 2 Chronic hypertension — 5 Preeclampsia superimposed on chronic hypertension — 1	Cardiac anomaly (VSD) — 1 ^a	
Prednisolone + cyclosporine + azathioprine — 6 (22.2)			Delayed LSCS wound healing — 1 Bells' palsy — 1
Prednisolone + azathioprine + tacrolimus — 7 (25.9)	Gestational hypertension + PROM (at 34 weeks) — 1 Missed abortion — 1		

Notes: ^a — the use of tacrolimus therapy during pregnancy is not associated with increased risk of congenital malformations. Cardiac anomaly might be sporadic in occurrence.

pregnant patients, 4 had preterm deliveries. One patient delivered at around 28 weeks and 3 patients at 34 weeks of gestation. 1 preterm delivery was due to PROM and 2 preterm was due to preeclampsia and 1 was due to IUGR. All of them had caesarean delivery except one who had preterm vaginal delivery at 28 weeks. The mean weight of babies was 2.38 ± 0.54 kg and the mean maturity was 35.53 ± 2.33 weeks (Table 4). Out of 16 babies, one expired due to cardiac anomaly (VSD) which was during postpartum day 3, one baby was in neonatal intensive care for 30 days because of prematurity and low birth weight (1 kg at 28 weeks), and another for preterm. The rest 13 babies were normal. During postpartum follow-up, one patient had acute graft rejection 2 months after abortion which was managed conservatively. One patient suffered from Bell's palsy in the postpartum period which was managed conservatively, and another patient was infected with COVID-19 at 4 months of pregnancy and was referred to another hospital which had facilities to treat pregnant patients with COVID-19. Maternal estimated glomerular filtration rate (eGFR) and neonatal creatinine values are shown in Table 5.

Discussion

Managing kidney transplant receivers begins from their peri-transplant period. The peri-transplant psychoanalysis is important for these patients to realize the effect of pregnancy on grafted kidneys and guidance related to the proper period to conceive. A recent meta-analysis concluded that

pregnancy in these populations is associated with high chances of maternal and foetal complications hence necessitating holistic counselling and management [8].

According to the American Society of Transplantation Consensus Opinion, as long as graft function is good, the patient can conceive. Graft function is considered to be optimum when serum creatinine < 1.2 mg/dL, with < 500 mg/24 h protein excretion. However, when the interval between kidney transplant and pregnancy is more than 5 years, it may cause impairment of renal function, due to reduced tolerance of grafted kidney to physiology of pregnancy but with suitable supervision and follow-up these can be prevented. In this study, patients with transplant pregnancy interval greater than 2 years had good pregnancy outcomes with 15 full-term and 1 preterm delivery.

During the antenatal period, these patients are at risk of developing hypertension, as a result of either pre-existing chronic hypertension or gestational hypertension, which needs to be managed aggressively [9]. In our study, out of 27 patients, 17 patients were chronically hypertensive, and 3 patients had gestational hypertension. Out of 17 chronic hypertensive patients, 8 had abortions, 6 were mild hypertensive throughout the pregnancy and 1 patient had preeclampsia superimposed on chronic hypertension. Gestational hypertension and mild chronic hypertension were managed with methyl dopa, which is still preferred for mild hypertension as it is well tolerated and does not cause uteroplacental insufficiency [9]. Other antihypertensive agents like labetalol, nifedipine, and thiazide diuretics

Table 4. Characteristics of newborns

Live births	N = 16 (%)
Mean gestational age	35.53 ± 2.33 weeks
Extreme preterm (< 28 weeks)	0
Very premature birth (28–32 weeks)	1 (6.25 %)
Moderate to late premature birth (32–37 weeks)	15 (93.75 %)
Term (> 37 weeks)	0
Median birth weight	2303.00 ± 0.52 g
Small for gestational age	1 (6.25 %)
Adequate for gestational age	15 (93.75 %)
3000–3500 g at birth	0
2500–3000 g at birth	8 (50 %)
< 2500 g, low birth weight	8 (50 %)

Table 5. Maternal eGFR and neonatal creatinine values

Parameter	Mean ± SD	Range	Time point	Additional notes
Maternal eGFR at conception	65.2 ± 12.3 mL/min/1.73 m ²	48.0–89.0	At conception	Indicates baseline renal function
Maternal eGFR postpartum	66.8 ± 11.7 mL/min/1.73 m ²	50.0–90.5	6 weeks postpartum	Shows renal recovery post-pregnancy
Neonatal creatinine	0.85 ± 0.12 mg/dL	0.6–1.1	First 48 hours of life	May reflect maternal creatinine levels

can be used depending on the grade of hypertension [9, 11]. These patients can develop superimposed preeclampsia which causes grave maternal and foetal complications, like renal failure, liver failure, HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia), eclampsia, stroke and even maternal mortality. In a foetus, it can result in small for gestational age, preterm delivery, hypoxic injury, and foetal loss [10]. It is problematic to diagnose preeclampsia early in kidney recipients as they already have proteinuria and blood pressure usually buds in the third trimester of pregnancy.

There is the likelihood of graft rejection throughout pregnancy, but it is hard to diagnose with variations in serum creatinine. Whenever altered graft function is detected on Doppler, it is significant to exclude graft rejection secondary to preeclampsia and other renal causes. If supposed, a biopsy of the kidney should be done under the guidance of ultrasonography [11]. There is inadequate evidence for the use of muromonab-CD3 or anti-thymocyte globulin for treating graft rejection. It can be conservatively treated alone with corticosteroids [11]. In this study too, 1 patient had acute graft rejection 2 months after abortion was managed with plasmapheresis and steroids. American Society of Transplantation Consensus Conference recommends that in order to reduce the incidence of graft rejection, a dose of immunosuppressant drugs must be sustained at pre-pregnancy levels throughout pregnancy. Hence, the serum level of these drugs needs to be checked during the antenatal period [12]. In our study, the levels of immunosuppressant drugs were monitored. Further antenatal complications like gestational diabetes, anaemia, and infections such as urinary tract infections can occur [13]. These patients are susceptible to advanced infections like toxoplasmosis and infection with herpes simplex virus, HIV, varicella zoster, hepatitis B or C virus [14]. Antenatal diagnosis should be done to detect these infections and patients should be vaccinated with live vaccines like rubella before transplant. In the majority of cases, caesarean section is the favourable route of delivery however normal vaginal delivery can be directed uneventfully.

Other than these stated risks, kidney transplant recipients are also at higher risk for PROM, which can progress to higher chances of preterm delivery and low birth weight children [11]. So, it is highly recommended to give corticosteroids later in pregnancy (between 28 and 34 weeks) to help in foetal lung maturity [11, 13]. The incidence rate of foetal intrauterine growth restriction is 25–55 %, due to adverse effects of already existing hypertension and renal disease [15]. So, alongside with patient, it is vital to carefully check for foetal growth to diagnose foetal growth restriction as early as possible [11].

Preterm offspring, even if born in late preterm (34–36 gestational weeks) are at an increased risk for mortality and morbidity like impaired neurodevelopmental outcomes such as cerebral palsy, mental retardation as well as more behavioural aberrations than full term-born children [16]. Hence, it is of vital importance to evade the abnormally late preterm birth to decrease both instantaneous neonatal and even the complications at advanced stage of development.

This demands reliable steady treatment of prevailing and distinct risk factors. As newly reported, kidney allograft recipients have a 15-fold increased risk of preterm births and even a 7-fold higher risk for small-for-gestation births as related to the overall general population [2].

During the period of pregnancy, foetuses of such patients are exposed to immunosuppressive agents which can lead to affecting organogenesis and foetal antenatal and postnatal growth. The current evidence and recommendations are for non-usage of mycophenolate mofetil and rapamycin for 8 weeks before pregnancy because they are related to increased structural anomalies [17]. There is an extended list of immunosuppressive drugs but the drugs which are most usually used during pregnancy are steroids, tacrolimus, azathioprine and cyclosporine. Tacrolimus and cyclosporine are included in FDA category C, while steroids are included in FDA category B and azathioprine in FDA category D [17]. Short-acting glucocorticoids like prednisolone are favoured in kidney transplant patients. The use of prednisolone in pregnancy is related to higher chances for PROM and can also increase hypertension. There are cases reported of cleft palate and also cases of mental retardation have been reported associated with the use of steroids [17, 18]. Severe maternal infection can happen with augmented doses of prednisone (more than 25 mg/day). Azathioprine also has a risk of congenital anomalies and malformations that series from 5 to 11 %; but such malformations do not have any typical pattern. Azathioprine can lead to low-birth-weight babies, preterm deliveries, hyperbilirubinemia and respiratory distress syndrome. Azathioprine has been also linked with dose-related myelosuppression in the foetus.

On another pointer, the use of cyclosporine and tacrolimus during pregnancy is linked with low birth weights and increased occurrence of maternal diabetes, hypertension and kidney graft dysfunction. Cyclosporine also surges the production of thromboxane and endothelin, which are related to the pathogenesis of preeclampsia. Because of these reasons, a dose of cyclosporine must be limited to 2–4 mg/kg per day [19].

Practical recommendations for clinicians. Based on the results and implications of your study, consider providing the following recommendations:

Preconception counselling. Encourage a stable period post-transplantation before conception, ideally more than 2 years, to ensure graft stability. Optimize pre-pregnancy renal function, with serum creatinine levels below 1.5 mg/dL.

Monitoring during pregnancy. Close monitoring of renal function, blood pressure, and signs of preeclampsia during prenatal visits. Regular ultrasounds to assess foetal growth and identify complications like intrauterine growth restriction.

Medication management. Avoid teratogenic immunosuppressants like mycophenolate mofetil during pregnancy; consider safer alternatives. Monitor drug levels closely to balance graft protection with maternal and foetal safety.

Delivery planning. Plan for delivery in a tertiary care centre equipped to handle high-risk pregnancies, including NICU facilities for preterm or low-birth-weight neonates.

Postpartum follow-up. Monitor maternal renal function and graft health postpartum. Evaluate neonatal health, particularly renal function and growth parameters, during follow-up visits.

Strength of the study. This study proves to be one of its kind which is the largest series of such cases observed to date in India. All the cases were observed and managed by experienced gynaecologists and nephrologists. So, the chances of technical failure were less. All the readings were taken by a single observer to minimize interobserver's bias.

Limitations of the study. It was not a randomized controlled trial, but a retrospective observational study. So, the chances of bias can be higher. It was an observational study and there was no control group in our study. Blinding was not done so a chance of observer bias was there.

Implication of the study. This study shows that pregnancy in post-renal transplant patients is considered a high-risk pregnancy. This study proves that post-renal transplant pregnancy is possible and has good outcomes if the proper time of conceiving and modification is done according to graft functioning. From this study, one can understand the important parameters of pregnancy post-renal transplant time of commencement of immunosuppression therapy and effective patient management. One can also appreciate the critical steps in maintaining the pregnancy, and various predictors of complications in the same through this study.

Conclusions

Pregnancy in kidney transplanted patients is a high-risk pregnancy, but pregnancy does not appear to affect graft function through certain conditions. The volume of females undergoing renal transplants is swelling with time and also with longevity of life. Appropriate counselling concerning the optimal time to conceive and the effect of pregnancy on the kidney is very significant and should be modified according to graft functioning. Transplant-pregnancy interval and pre-pregnancy serum creatinine are significant factors in foreseeing pregnancy consequences. Such patients fall in a high-risk group but can have good pregnancy outcomes with regular antenatal and postnatal follow-up.

References

1. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 2007 May 27;83(10):1301-1307. doi: 10.1097/01.tp.0000263357.44975.d0.
2. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;8(2):290-298. doi: 10.2215/CJN.06170612.
3. Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Oct;31(10). doi: 10.1111/ctr.13089.
4. Blencowe H, Lee AC, Cousens S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):17-34. doi: 10.1038/pr.2013.204.
5. Schreiber-Zamora J, Szpotanska-Sikorska M, Drozdowska-Szymczak A, et al. Neurological development of children born to mothers after kidney transplantation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 May;32(9):1523-1527. doi: 10.1080/14767058.2017.1407754.
6. Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, et al. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc*. 1999 Feb-Mar;31(1-2):241-242. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01519-x.
7. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs*. 2002;62(16):2361-2375. doi: 10.2165/00003495-200262160-00004.
8. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2388-2404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
9. Umans JG. Medications during pregnancy: antihypertensives and immunosuppressives. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Apr;14(2):191-198. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.009.
10. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(2):c72-81. doi: 10.1159/000101801.
11. Del Mar Colon M, Hibbard JU. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Apr;14(2):168-177. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.007.
12. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1281-1293. doi: 10.1056/NEJMra050431.
13. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. *Clin Transplant*. 2007 May-Jun;21(3):301-304. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00627.x.
14. Gardella C, Brown ZA. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med*. 2007 Apr;74(4):290-296. doi: 10.3949/ccjm.74.4.290.
15. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):86-99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.008.
16. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4):374.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.015.
17. Josephson MA, McKay DB. Considerations in the medical management of pregnancy in transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Apr;14(2):156-167. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.006.
18. Chhabria S. Aicardi's syndrome: are corticosteroids teratogens? *Arch Neurol*. 1981 Jan;38(1):70. doi: 10.1001/archneur.1981.00510010096035.
19. Lindheimer MD, Katz AI. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis*. 1992 Feb;19(2):173-176. doi: 10.1016/s0272-6386(12)70128-2.

Received 02.12.2024
Revised 16.01.2025
Accepted 20.01.2025

Information about authors

Smit Bharat Solanki, MS, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Kidney Diseases and Research Centre, Dr HL Trivedi Institute of Transplantation Sciences (IKDRC-ITS), Ahmedabad, India; e-mail: drsmitbharat@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-6475-7223>

Vineet Mishra, MD, Consultant, Department of Advanced Fertility and Gynaecology, Apollo Hospital, Ahmedabad, India; e-mail: vineet.mishra.ikdrc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3249-694X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Smit Solanki¹, Vineet Mishra²

¹Institute of Kidney Diseases and Research Centre, Dr HL Trivedi Institute of Transplantation Sciences (IKDRC-ITS), Ahmedabad, India

²Apollo Hospital, Ahmedabad, India

**Вагітність після трансплантації нирки:
вплив на здоров'я матері та плода**

Резюме. Актуальність. Вагітність у реципієнток трансплантованої нирки є високоризиковою через імуносупресію, наявні супутні захворювання і проблеми з функцією трансплантата. Оптимальні результати для матері й плода залежать від мультидисциплінарного підходу та сприятливих вихідних умов. **Мета:** визначити ідеальні умови вагітності в реципієнток трансплантованої нирки, оцінити вплив вагітності на здоров'я матері й функцію трансплантата. **Матеріали та методи.** Це було ретроспективне обсерваційне дослідження, проведене у відділенні акушерства та гінекології Інституту захворювань нирок та науково-дослідного центру (Ахмедабад, Індія) з 2014 року до листопада 2020 року. Проаналізовано 27 вагітностей у реципієнток трансплантованої нирки. Під час вагітності та після неї оцінювали нефрологічні параметри в матері, акушерські ускладнення й функцію трансплантата. Основні результати включали час між трансплантацією нирки та зачаттям, частоту народження живих дітей, ниркову функцію в матері та здоров'я новонародженого. Дані зібрані з клінічних записів і проаналізовані ретроспективно. **Результати.** Первинними кінцевими точками були інтервал між тран-

сплантацією нирки та зачаттям, частота народження живих дітей і функція нирок матері до та після вагітності. Середній вік пацієнток на момент трансплантації становив $28,70 \pm 3,82$ року, середній вік на момент зачаття — $31,07 \pm 2,57$ року. Середній час між трансплантацією і зачаттям дорівнював 47 місяцям. Середній рівень креатиніну сироватки становив $1,13 \pm 0,39$ мг/дл під час зачаття й $1,09 \pm 0,45$ мг/дл після пологів. Шістнадцять вагітностей (59 %) завершилися народженням живих дітей. Поширеними ускладненнями були прееклампсія (6 випадків, 22,22 %), передчасні пологи (16 випадків, 59 %) та низька вага при народженні (9 випадків, 33,33 %). Кесарів розтин виконано 14 жінкам (52 %). **Висновки.** Вагітність у реципієнток трансплантованої нирки можлива при ретельному моніторингу і не має значного впливу на функцію трансплантата при дотриманні оптимальних умов. Результати залежать від адекватної функції нирок до вагітності, стабільної імуносупресивної терапії та мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: вагітність після трансплантації нирки; вагітність високого ризику

UDC 616.61.75-616.43.45

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.491>O.Ya. Antonyuk 

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

KAPITAL Ltd. (Medical Centre "Universal Clinic "Oberig"), Kyiv, Ukraine

National Military Medical Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Tool for acute kidney injury prediction in hospitalised patients with COVID-19

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):24-31. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.491

Abstract. Background. The study focuses on acute kidney injury (AKI) in hospitalised COVID-19 patients. AKI is a significant medical issue often linked to severe conditions like pneumonia and sepsis. Understanding the predictors of AKI in COVID-19 is crucial for improving patient outcomes. **Materials and methods.** In Kyiv, a retrospective, case-control study was conducted at the KAPITAL Ltd. (Medical Centre "Universal Clinic "Oberig"). The study included 129 patients hospitalised with moderate to severe COVID-19 from 2020 to 2021. They were divided into those who developed AKI ($n = 19$) and those who did not ($n = 110$). We used various statistical logistic regression models to predict AKI. **Results.** Significant predictors of AKI included age, C-reactive protein levels, absolute lymphocyte count, Padua Prediction Score, and respiratory insufficiency. No significant differences were observed in gender distribution, estimated glomerular filtration rate on admission, prevalence of hypertension, diabetes, or body mass index between the two groups. Multivariate logistic regression incorporating the Padua Prediction Score showed strong predictive performance with an AUC of 0.803. **Conclusions.** The study highlights the critical need for accurate predictive models tailored to specific populations. It aims to develop a novel, region-specific predictive model for AKI in COVID-19 patients by focusing on the Ukrainian population. The model leverages local data to improve risk predictions and patient outcomes, emphasising the importance of early identification and stratification of high-risk individuals.

Keywords: mortality; acute kidney injury; pneumonia; C-reactive protein; Padua Prediction Score; lymphocytes; respiratory insufficiency; public health; hospitalisation; outcomes; risk factors; modelling

Introduction

Secondary outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are relevant study directions. Acute kidney injury (AKI) is a significant medical problem, often associated with severe cases of pneumonia, sepsis, and other critical conditions that may result in a sudden loss of kidney function. In patients with COVID-19, AKI arises due to both direct and indirect impacts on renal function. AKI was associated with poor outcomes. Despite growing evidence, developing accurate prediction models for AKI in COVID-19 patients remains a topic of considerable debate. Recent studies propose using static predictive models [1] or artificial intelligence/machine learning [2]. However, we still lack a unique risk assessment application and additional decision-making tools in Ukraine.

Our study aims to analyse existing predictive models for acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients. We seek to evaluate their applicability and limitations while developing a novel predictive model explicitly tailored to the Ukrainian population. Using data from one of Kyiv hospitals, this model will incorporate region-specific clinical and demographic factors to enhance the accuracy of AKI risk prediction and improve patient outcomes. So, this study **aimed** to assess the risks of acute kidney injury and create a prediction model of acute kidney injury risk.

Materials and methods

We conducted a retrospective, case-control, single-center study to create an AKI risk-predicting model. The study was conducted at the KAPITAL Ltd. (Medical Cen-

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Антонюк Олена Ярославівна, асистент кафедри громадського здоров'я, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: lena.nmu@gmail.com

For correspondence: Olena Antonyuk, Assistant, Department of Public Health, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: lena.nmu@gmail.com

Full list of author's information is available at the end of the article.

tre “Universal Clinic “Oberig”). A total of 914 patients with COVID-19, 503 (55 %) males, 411 (45 %) females with a median age of 61 years (interquartile range (IQR) 19.00–93.00), were hospitalized from September 29, 2020, to July 9, 2021. Three hundred and ninety-three patients were hospitalized in 2020 and 521 — in 2021. In 2020, 19 (4.83 %) patients died in COVID departments. We analysed hospitalised patients (Table 1) with severe and moderate COVID-19 cases from 2020 to 2021 (n = 129). They were divided into those who had acute kidney injury during hospitalisation (n = 19) and those who did not have AKI (n = 110). Our study intentionally included a higher proportion of elderly patients, reflecting the well-established association between age and the severity of COVID-19. This demographic focus was driven by their increased vulnerability to severe outcomes, including AKI and mortality. By emphasizing this group, we aimed to capture the clinical complexities most relevant to severe cases of COVID-19. However, this focus introduces a potential selection bias, as younger patients with milder forms of the disease were underrepresented. Future studies should incorporate a broader age range to ensure generalizability of the findings. All patients agreed to use personal data on the first day of hospitalisation. The Ethical Committee of the Bogomolets National Medical University proved the study (expert conclusion according to the Protocol of Ethical Committee No. 173 dated June 19, 2023).

The data was processed using EZR. For analysing quantitative indicators, we used the mean value (M), standard error ($\pm$ m), 95% confidence interval (CI) for the normal distribution; the median value (Me) and interquartile range (QI–QIII) were calculated for the non-normal distribution. We used prevalence (%) and 95% CI for qualitative indicators. The Mann-Whitney test was applied to compare mean values in two groups for quantitative measures, and the chi-square test (with Yates’ correction) to compare qualitative measures. We used logistic regression models to estimate the association of factorial features with the outcomes risk assessment. We also assessed the odds ratio with 95% CI. The models were evaluated by the area under a receiver operating characteristic curve (AUC) and its 95% CI, with measurement of sensitivity and specificity. We performed all calculations for a critical significance level of 0.05.

There was no significant difference in gender distribution between the non-AKI (n = 110) and AKI group (n = 19) (p = 0.8). However, significant differences were observed in the median age of patients in the AKI group who were younger — 79 years (IQR 67.5–80). No significant difference was found in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) on admission (p = 0.8). Additionally, there were no significant differences in the prevalence of hypertension, diabetes, or in body mass index (BMI) between the two groups.

Results and discussion

Univariate logistic regression analysis (Table 2) revealed no significant differences in factors such as baseline interleukin-6 (IL-6), albumin levels on admission, BMI, eGFR on admission, serum creatinine on admission, or glycated haemoglobin (HbA1c).

However, significant differences were observed in the following variables: age (negative influence), C-reactive protein (CRP) maximum level, minimum albumin levels, minimum eGFR, maximum creatinine levels, creatinine increase (times elevated), Padua Prediction Score, respiratory insufficiency (severity), severity of lung injury as assessed by multi-slice computed tomography.

These findings highlight key predictors associated with acute kidney injury in the studied population, suggesting their potential inclusion in future predictive modeling efforts. Using multivariate logistic regression, we developed a predictive model incorporating the Padua Prediction Score to assess the impact of various factors on the severity of kidney injury (Table 3). The model demonstrated strong performance, with the AUC of 0.803 (95% CI 0.698–0.908). The identified threshold for high risk was 0.167, with a sensitivity of 78.9 % and a specificity of 72.5 % (Fig. 1). These findings suggest the model’s potential utility in predicting acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients.

In our previous studies, we suggested using the Padua Prediction Score, rise in serum creatinine, and proposed personal lethality risk index as additional tools for assessing hospitalisation criteria [3, 4].

We developed a model (Table 4) incorporating CRP levels and the Padua Prediction Score as predictive factors in a separate multivariate logistic regression analysis. This model

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

Characteristic	Measures	Both groups (n = 129)	Non-AKI group (n = 110)	AKI group (n = 19)	p
Gender	Females, N (%)	73 (56.6)	63 (57.3)	10 (52.6)	0.8
Age, years	Me (IQR)	79.1 (78–83)	81.0 (78–83.75)	79 (67.5–80)	0.001*
eGFR on admission, ml/min	M (SD)	60.1 (20.8)	60.31 (19.73)	59 (26.67)	0.8
Hypertension	N (%)	58 (45)	46 (41.8)	12 (63.2)	0.13
Diabetes mellitus	N (%)	29 (22.5)	25 (22.7)	4 (21.1)	1.0
BMI, kg/m ²	M (SD)	28.8 (5.4)	28.3 (5.58)	31.23 (3.88)	0.33

Note: * — if p is lower than 0.05, the difference between groups is significant.

demonstrated the AUC of 0.839 (95% CI 0.756–0.921), indicating substantial predictive accuracy (Fig. 2).

The identified threshold for high risk was 0.177, with a sensitivity of 78.9 % and a specificity of 80 %. These results underscore the potential of CRP and the Padua Prediction Score as valuable predictors for acute kidney injury in COVID-19 patients.

We found the positive influence of respiratory insufficiency and CRP on the AKI risk (Table 5).

At the threshold point of 0.322, sensitivity is 89.5 % and specificity is 87.8 % (Fig. 3).

For calculating AKI risk, we proposed the following formula:

$$pVSevAKI = 1/(1 + e^{-(8.190447 + 0.862989 \cdot X1 + 0.010454 \cdot X2)}),$$

where X1 is respiratory insufficiency (1, 2 or 3), X2 is C-reactive protein, mg/L.

The formula could be implemented in R and Python as well. For example, patient A. had absolute lymphocyte count 0.06, respiratory insufficiency 3, CRP 185.06 mg/L, Padua Prediction Score 5. In R, it looks like a script, with

Table 2. Univariate logistic regression model for AKI risk

Factor feature	Model coefficient, b ± m	Significance, p*	Odds ratio (95% CI)	AUC (95% CI)
Age, years	−0.096 ± 0.030	0.00141	0.908 (0.856–0.963)	0.731 (0.612–0.85)
Absolute lymphocyte count, 10 ⁹ /l	−4.50 ± 1.41	0.0011	0.011 (0.0007–0.177)	0.799 (0.684–0.914)
CRP max, mg/l	0.014 ± 0.004	0.000184	1.02 (1.010–1.020)	0.815 (0.729–0.902)
IL-6	0.0027 ± 0.0027	0.327	1.00 (0.997–1.01)	0.66 (0.511–0.808)
Albumin baseline, g/l	−0.087 ± 0.077	0.262	–	0.618 (0.429–0.806)
Albumin min	−0.22 ± 0.08	0.00954	0.8 (0.684–0.949)	0.75 (0.607–0.893)
Alanine aminotransferase, U/l	0.02 ± 0.01	0.0477	1.02 (1.00–1.040)	0.641 (0.513–0.769)
Aspartate aminotransferase, U/l	0.016 ± 0.007	0.0352	1.02 (1.00–1.030)	0.64 (0.493–0.786)
BMI, kg/m ²	0.1 ± 0.1	0.323	–	0.725 (0.468–0.982)
eGFR baseline, ml/min	−0.003 ± 0.010	0.799	–	0.501 (0.336–0.667)
Creatinine baseline, μmol/l	0.009350 ± 0.004642	0.044	–	0.556 (0.402–0.71)
eGFR min, ml/min	−0.135 ± 0.030	0.00000896	0.873 (0.823–0.927)	0.941 (0.896–0.987)
Creatinine max, μmol/l	0.02000 ± 0.00468	0.0000181	1.02 (1.010–1.030)	0.949 (0.907–0.991)
Increase in creatinine, times	2.4900 ± 0.6488	0.00012	12.1 (3.38–43.1)	0.941 (0.874–1)
Ferritin	0.0003420 ± 0.0002500	0.175	–	0.774 (0.673–0.876)
HbA1C, %	0.43 ± 0.19	0.026	1.54 (1.05–2.25)	0.566 (0.4–0.733)
Padua Prediction Score	0.98 ± 0.36	0.00642	2.67 (1.32–5.41)	0.658 (0.53–0.786)
Respiratory insufficiency	2.40 ± 0.67	0.000406	11.1 (2.92–41.9)	0.845 (0.767–0.923)
CT, %	0.035 ± 0.012	0.00408	1.04 (1.01–1.060)	0.757 (0.637–0.877)
CT, % over 50 %	1.34 ± 0.52	0.00998	3.8 (1.38–10.6)	0.641 (0.52–0.762)

Notes (here and in Table 3–5): b — model coefficient; m — coefficient’s error; * — if p is lower than 0.05, the model is significant.

Table 3. Multivariate logistic regression model for AKI risk as a calculator for evaluating Padua Prediction Score and absolute lymphocyte count

Factor feature	Model coefficient, b ± m	Significance, p*	Odds ratio (95% CI)
Intercept	−2.5610 ± 1.4226	0.07	0.077 (0.0047–1.26)
Padua Prediction Score	0.7298 ± 0.3774	0.05	2.07 (0.99–4.35)
Absolute lymphocyte count, 10 ⁹ /l	−4.1922 ± 1.4344	0.0035	0.015 (0.0009–0.251)

respiratory insufficiency (RI) of 3, CRP of 185.06 mg/L: «RI <- c(3); CRP << c(185.06); df= data.frame(RI, CRP); print(1/1+exp(-predict(GLM.1, df)))». The estimated risk could be thought as high. We presented calculations in Table 7.

The influence of CRP levels and the absolute lymphocyte count on acute kidney injury outcomes is significant, particularly in severe cases where the inflammatory process is critical. Protein levels, for example CRP, often rise rapidly during severe inflammation, contributing to multi-organ injury, including direct effects on kidney function.

While these effects may result from direct inflammatory damage, preclinical mechanisms like microvascular injury or immune-mediated pathways may also play a role. Recognizing such patterns highlights the importance of using these markers as tools for decision-making in clinical practice.

Incorporating CRP levels and absolute lymphocyte count into predictive models offers an additional layer of risk stratification for COVID-19 patients, enabling earlier identification of those at higher risk of AKI. Such an approach can support timely interventions and improve patient care.

These results could also be applicable to other viral or bacterial types of pneumonia, as similar inflammatory mechanisms may contribute to acute kidney injury in these conditions. However, external validation must confirm the model’s generalizability across different patient populations and settings.

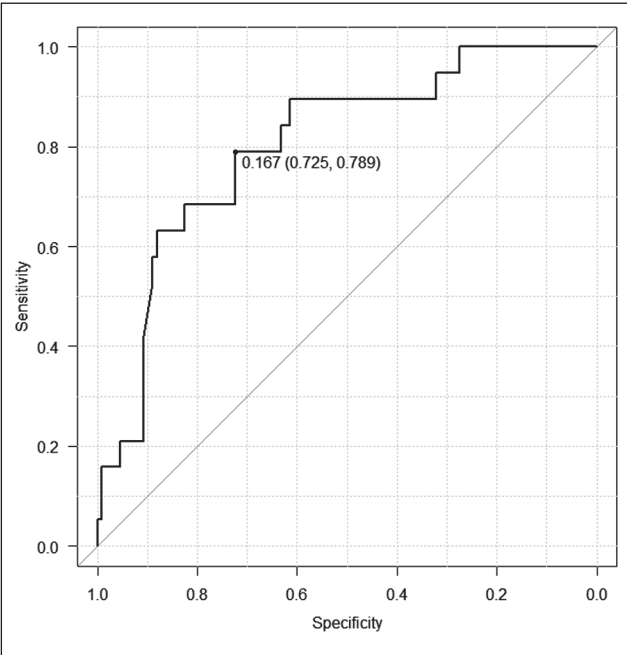


Figure 1. Logistic regression model for predicting AKI depending on Padua Prediction Score and absolute lymphocyte count with AUC 0.803 (95% CI 0.698–0.908)

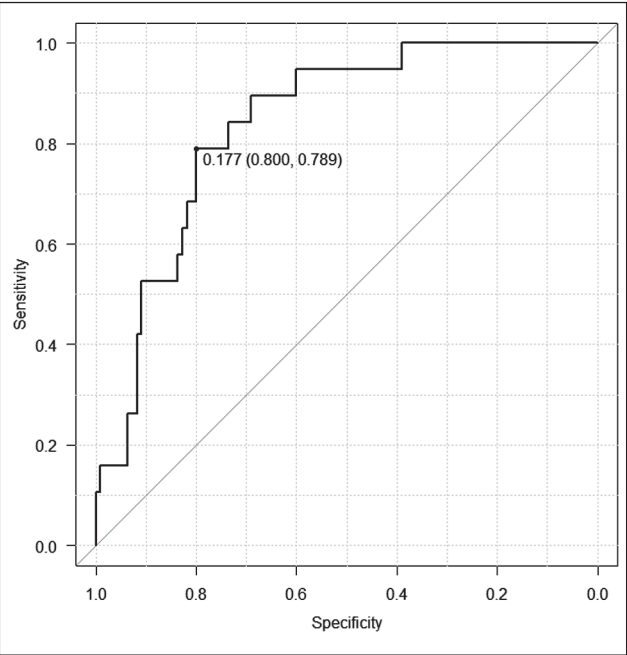


Figure 2. Logistic regression model for predicting AKI depending on Padua Prediction Score and CRP with AUC 0.839 (95% CI 0.756–0.921)

Table 4. Multivariate logistic regression model for AKI risk as a calculator for evaluating Padua Prediction Score and CRP

Factor feature	Model coefficient, b ± m	Significance, p*	Odds ratio (95% CI)
Intercept	−6.011678 ± 1.453929	0.0000355	0.002 (0.0001–0.04)
Padua Prediction Score	0.862989 ± 0.389262	0.026624	2.37 (1.11–5.08)
CRP, mg/l	0.013576 ± 0.003887	0.000478	1.01 (1.01–1.02)

Table 5. Multivariate logistic regression model for AKI risk as a calculator for evaluating respiratory insufficiency and CRP

Factor feature	Model coefficient, b ± m	Significance, p*	Odds ratio (95% CI)
Intercept	−8.190447 ± 2.074065	0.0000785	0.000277 (0.00000476–0.0162)
Respiratory insufficiency	2.227176 ± 0.693696	0.00132	9.270000 (2.38–36.1000)
CRP	0.010454 ± 0.004735	0.02725	1.0 (1.0–1.02)

Further research is essential to explore the utility of this approach in broader contexts. Future studies should focus on validating these findings in larger, more diverse cohorts and assessing the potential for integrating these predictive tools into routine clinical practice.

The current literature highlights gaps in the systematic evaluation of available data. Many findings are derived from isolated case-control studies, and few comprehensive studies specifically address the AKI prediction issue. Notably, Krzanowska et al. conducted a nationwide prospective study in Poland in 2024, focusing on risk factors for AKI among COVID-19 patients treated in Polish hospitals.

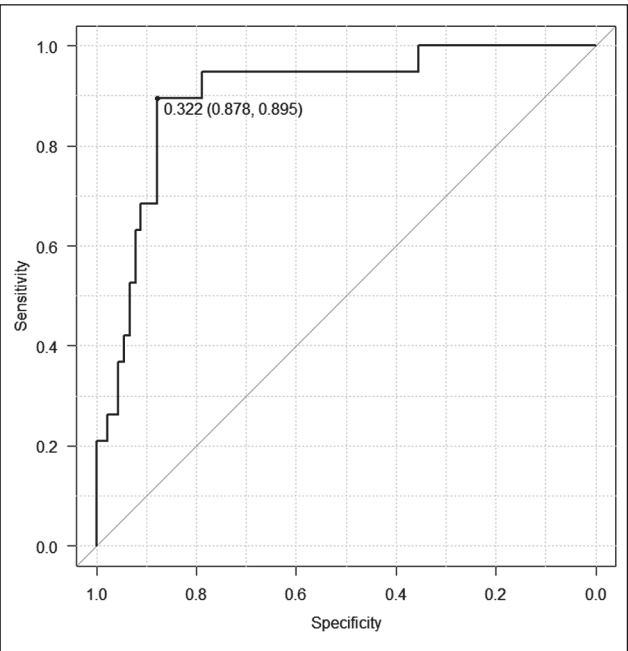


Figure 3. Logistic regression model for predicting AKI depending on respiratory insufficiency and CRP with AUC 0.901 (95% CI 0.826–0.975)

Their work examined 5,806 patients with moderate to severe COVID-19, identifying a subgroup of 4,630 patients for detailed analysis. The study provided valuable insights into the role of some conditions and laboratory tests, including chronic kidney disease, a history of previous AKI episodes, kidney transplantation, need for oxygen therapy, hypertension, circulatory failure, procalcitonin, neutrophil count, and myoglobin concentration [1]. The research summarised key treatment outcomes by leveraging their predictive model and underscored the importance of stratifying patients based on AKI risk profile. The findings highlighted the need for further validation of predictive tools across diverse populations to improve AKI management in COVID-19 cases.

Several studies have reported similar findings in predicting AKI in COVID-19 patients. A study conducted by Li et al. in the Boston area [5] developed risk scores for AKI

Table 6. Evaluation of diagnostic test performance: sensitivity, specificity, and predictive values

Characteristic	Estimation (lower-upper CI)
Apparent prevalence	0.257 (0.178–0.349)
True prevalence	0.174 (0.108–0.259)
Sensitivity	0.895 (0.669–0.987)
Specificity	0.878 (0.792–0.937)
Positive predictive value	0.607 (0.406–0.785)
Negative predictive value	0.975 (0.914–0.997)
Diagnostic accuracy	0.881 (0.805–0.935)
Likelihood ratio of a positive test	7.321 (4.120–13.006)
Likelihood ratio of a negative test	0.120 (0.032–0.446)

Table 7. Calculator for AKI risk prognosis in COVID-19

Intercept	Absolute lymphocyte count, 10 ⁹ /L	Padua Prediction Score	Calculation	Result	Critical value	0.167	Sensitivity, %	78.9
N/a	0.06	5						
–2.561	–4.1922	0.7298	1.0161269	High risk of acute kidney injury			Specificity, %	72.5
Intercept	CRP, mg/L	Respiratory insufficiency (1, 2, 3 or absent)	Calculation	Result	Critical value	0.322	Sensitivity, %	89.5
N/a	185.06	3						
–8.190447	0.010454	2.227176	1.6533135	High risk of acute kidney injury			Specificity, %	87.8
Intercept	CRP, mg/L	Padua Prediction Score	Calculation	Result	Critical value	0.177	Sensitivity, %	78.9
N/a	185.06	5						
–6.011678	0.013576	0.862989	1.4423554	High risk of acute kidney injury			Specificity, %	80.0

and death using demographic factors and biomarkers. Their model achieved an AUC of 0.785 for predicting AKI and utilised factors like age, CRP, and D-dimer levels. Other research in Switzerland [6] also highlighted the incidence of AKI in hospitalised COVID-19 patients. This study focused on factors like age, chronic kidney disease history, CRP levels and found that AKI was common in patients with severe COVID-19. It highlights that AKI is associated with high in-hospital mortality [6]. A comprehensive review critically appraised various predictive models for diagnosing and prognosing COVID-19. It emphasised the necessity for validated models to improve clinical decision-making and patient outcomes [7]. These studies highlight the importance and ongoing efforts to improve predictive models for AKI in COVID-19 patients.

The BIRCOV trial provides valuable insights into the role of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors in COVID-19 patients, demonstrating increased risks of hypotension and acute kidney injury with angiotensin-converting-enzyme inhibitors compared to angiotensin II receptor blockers or direct renin inhibitors. These findings align with our observations regarding the challenges in managing blood pressure in patients with COVID-19 pneumonia and coexisting hypertensive conditions [8]. While our retrospective study could not fully capture the use and duration of RAS inhibitors, the BIRCOV study results highlight the importance of considering such medications' impact on kidney function and blood pressure control. It is important to note that our model does not account for the use or duration of renin-angiotensin system inhibitors, given the retrospective design and incomplete data from external intensive care unit transfers. Future prospective studies should aim to include this variable for a more comprehensive risk assessment. The patients in our study presented with diverse clinical backgrounds, including varying stages of COVID-19 pneumonia. Some were admitted from home, while others were transferred from other intensive care units, often with advanced conditions and prior interventions. Some patients experienced acute respiratory distress syndrome that is why it was difficult to achieve complete information on their medical history. This population also had high rates of complications, including bacterial superinfection and sepsis, which likely contributed to AKI and other organ injuries.

Although hypertension was a common comorbidity in the medical histories of many patients, our study did not focus on real-time blood pressure measurements during hospitalization. This decision was made because blood pressure variability in critically ill COVID-19 patients is often influenced by the use of vasopressors such as noradrenaline or other adrenomimetic agents rather than underlying hypertensive pathology. Given the complexity of managing blood pressure in critically ill patients, particularly those requiring hemodynamic support, the direct relationship between baseline hypertension and AKI risk could not be reliably assessed in our cohort. Comprehensive monitoring and intervention strategies in elderly patients, given their heightened vulnerability to severe COVID-19 outcomes, including AKI and multi-organ dysfunction, are essential. The study inclusion criteria focused on hospitalised patients with moderate

or severe COVID-19, and we did not analyse the impact of hospitalisation duration or timing in this cohort.

All patients with diabetes in our study continued to receive their outpatient therapy upon admission, wherever clinically appropriate. However, for patients experiencing decompensation of diabetes, particularly those influenced by corticosteroid therapy, we employed a uniform strategy of insulin therapy using short-acting insulin to manage hyperglycemia effectively. This approach aligns with standard practices for managing hyperglycemia in critically ill patients. The introduction of corticosteroids often exacerbated glycemic instability, necessitating careful monitoring and frequent insulin titration to prevent hyperglycemia and its associated complications. We excluded detailed information about the use of non-insulin medications for diabetes such as metformin, sitagliptin, or dapagliflozin, as the exposure to these agents was inconsistent among patients. The variability in their usage and potential discontinuation upon hospital admission made it challenging to assess their influence on outcomes like AKI or mortality. Instead, our analysis focused on therapies recommended in clinical guidelines for COVID-19 management in intensive care settings, ensuring consistency across the cohort. In our cohort, patients received glucocorticoids and anticoagulants as part of their COVID-19 management, in line with clinical guidelines. Low molecular weight heparins were administered in therapeutic dosages to prevent or manage thrombotic complications commonly observed in severe COVID-19 cases. These interventions were guided by regular monitoring of coagulation parameters such as D-dimer levels, platelet count, and fibrinogen. The use of glucocorticoids was particularly critical in managing hyperinflammatory states, though it necessitated close monitoring of glucose levels and hemodynamics to mitigate potential side effects like hyperglycemia or fluid retention. We emphasized the importance of systematically monitoring laboratory and clinical parameters to guide treatment decisions. For assessing hemodynamic and coagulation status, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was a key metric for respiratory function and oxygenation, while coagulation markers informed adjustments to anticoagulant therapy. The Padua Prediction Score was utilized to stratify thrombotic risk and guide the dosing of anticoagulants, ensuring that patients at higher risk of thrombosis received adequate prophylaxis or therapeutic management. Our study collected detailed data on oxygen therapy methods used for patients, including nasal cannula, high-flow oxygen therapy, continuous positive airway pressure therapy, non-invasive ventilation, and mechanical ventilation. These interventions were implemented based on the severity of respiratory distress and clinical judgment during treatment. Despite the detailed data on oxygen supply types, our analysis did not identify a statistically significant influence of these interventions on the predictive outcomes of our model. This may reflect the heterogeneity in patient responses to oxygen therapy and the multifactorial nature of AKI in severe COVID-19. The lack of significance could also be attributed to the advanced disease stages of our cohort, where oxygen therapy might act as a supportive measure but not directly influence key predictors such as creatinine levels, ferritin, or

respiratory insufficiency scores. Although the type of oxygen supply did not impact our model, its importance in patient management remains indisputable. Escalation of oxygen therapy, particularly to non-invasive or mechanical ventilation, often reflects severe disease progression and is an essential component of supportive care in COVID-19.

Conclusions

Our study underscores the significant impact of acute kidney injury in hospitalised COVID-19 patients and highlights the critical need for accurate predictive models. The analysis of existing models reveals gaps and limitations, particularly in COVID-19. By focusing on the Ukrainian population, our study aims to develop a novel, region-specific predictive model for AKI, considering unique clinical and demographic factors.

Significant predictors like CRP, absolute lymphocyte count, the Padua Prediction Score, and respiratory insufficiency were identified as critical in assessing AKI risk. It is obligatory to calculate eGFR and compare it with previous available results. In case of a rapid rise in creatinine or a decrease in urine output, the decision on hospitalisation should be highly recommended.

Our multivariate logistic regression model incorporating the Padua Prediction Score demonstrated strong performance with an AUC of 0.803, indicating reliable predictive accuracy.

By leveraging data from Kyiv, our model achieves tailored risk predictions that account for local healthcare dynamics and patient characteristics.

These insights emphasise the importance of such models in improving patient outcomes through early identification and stratification of high-risk individuals. Furthermore, our findings advocate for continued research and model validation across diverse populations to enhance the management of AKI in COVID-19 and other critical illnesses.

Practical recommendations. Based on the findings of our study and existing literature, we propose the following recommendations for clinical practice:

1. Close monitoring of renal function. Regular assessment of creatinine and eGFR levels in COVID-19 patients, particularly those with preexisting hypertension, chronic kidney disease, or exposure to RAS inhibitors.

2. Individualized blood pressure management. For patients with severe COVID-19, adjust or withdraw RAS inhibitors as necessary to prevent hypotension and exacerbation of organ injury. Substitute with alternative antihypertensive regimens when clinically indicated.

3. Early detection and management of superinfection. Vigilance for bacterial infections and sepsis is critical, as

these may exacerbate AKI and other organ injuries. Consider prompt antibiotic therapy in suspected cases.

4. Utilization of predictive models. Incorporating AKI risk prediction tools can help identify high-risk patients early, allowing for tailored interventions to mitigate renal injury.

Ethical issues. On the first day of hospitalisation, all patients agreed to use personal data, and the Bogomolets National Medical University's Ethical Committee proved the study (expert conclusion according to the Protocol of Ethical Committee No. 173 dated June 19, 2023).

Acknowledgement. We are grateful to the staff of the KAPITAL Ltd. (Medical Centre "Universal Clinic "Oberig") for clinical activity during pandemics and for the quality of medical care, which could be comparable with results in prominent European medical centres.

References

1. Krzanowska K, Batko K, Niezabitowska K, et al. Predicting acute kidney injury onset with a random forest algorithm using electronic medical records of COVID-19 patients: the CRACoV-AKI model. *Pol Arch Intern Med.* 2024 May 28;134(5):16697. doi: 10.20452/pamw.16697.
2. Bajaj T, Koyner JL. Artificial Intelligence in Acute Kidney Injury Prediction. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022 Sep;29(5):450-460. doi: 10.1053/j.ackd.2022.07.009.
3. Gruzdeva TS, Antonyuk OYa. Analysis of risk factors for severe COVID-19. *Po ki.* 2023;12(1):39-45. doi:10.22141/2307-1257.12.1.2023.393.
4. Antonyuk OYa. Patient-centered approach to the management of acute kidney injury in the Covid-19 outcomes. *Wiad Lek.* 2024;77(4):778-783. doi: 10.36740/WLek202404125.
5. Li D, Ren H, Varelmann DJ, et al. Risk assessment for acute kidney injury and death among new COVID-19 positive adult patients without chronic kidney disease: retrospective cohort study among three US hospitals. *BMJ Open.* 2022 Feb 21;12(2):e053635. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053635.
6. Diebold M, Schaub S, Landmann E, Steiger J, Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2021 Mar 1;151:w20482. doi: 10.4414/sm.w.2021.20482.
7. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.
8. Ivanov DD, Ivanova MD, Crestanello T. Final results of BIRCOV trial (ARB, ACEI, DRI in COVID-19). *Po ki.* 2021;10(3):143-149. doi: 10.22141/2307-1257.10.3.2021.239591.

Received 19.12.2024

Revised 23.01.2025

Accepted 31.01.2025 ■

Information about author

Olena Antonyuk, Assistant, Department of Public Health, Bogomolets National Medical University, Internist, Endocrinologist, Nephrologist of the KAPITAL Ltd. (Medical Centre "Universal Clinic "Oberig"), Resident Physician of the Haematology Clinic with Wards for Intensive Care and Chemotherapy of the National Military Medical Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Major of Medical Service, Kyiv, Ukraine; e-mail: lena.nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3411-196X>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study hadn't obtained external funding.

Антонюк О.Я.

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

ТОВ «КАПИТАЛ» (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»), м. Київ, Україна

Національний військовий медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Інструмент для прогнозування гострого ураження нирок у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19

Резюме. Актуальність. Дослідження зосереджене на гострому пошкодженні нирок (ГПН) у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. ГПН є серйозною медичною проблемою, що часто пов'язана з тяжкими станами, як-от пневмонія та сепсис. Розуміння предикторів ГПН у пацієнтів із COVID-19 має вирішальне значення для поліпшення результатів лікування.

Матеріали та методи. У Києві було проведено ретроспективне дослідження типу «випадок — контроль» на базі ТОВ «КАПИТАЛ» (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»). У ньому взяли участь 129 пацієнтів, госпіталізованих із помірним та тяжким перебігом COVID-19 з 2020 по 2021 рік. Вони були розділені на 2 групи: тих, у кого розвинулося ГПН ($n = 19$), і осіб без ГПН ($n = 110$). Для прогнозування ГПН використано різні моделі статистичної логістичної регресії.

Результати. Значущими предикторами ГПН були вік, рівень С-реактивного білка, абсолютна кількість лімфоцитів, оцінка за прогностичною шкалою Падуї та дихальна недостатність. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у розподілі за

статтю, розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації при госпіталізації, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті або індексі маси тіла між двома групами. Багатофакторна логістична регресія, що включає оцінку за шкалою Падуї, продемонструвала високу прогностичну ефективність з AUC 0,803.

Висновки. У статті підкреслено критичну потребу в точних прогностичних моделях розвитку ГПН, адаптованих до конкретних популяцій. Це дослідження спрямоване на розробку нової регіональної прогностичної моделі для пацієнтів із COVID-19, із зосередженням на популяції України. У моделі використовуються дані для поліпшення прогнозування ризиків і результатів лікування пацієнтів, з акцентом на важливості раннього виявлення й стратифікації осіб із високим ризиком.

Ключові слова: смертність; гостре пошкодження нирок; пневмонія; С-реактивний білок; прогностична шкала Падуї; лімфоцити; дихальна недостатність; громадське здоров'я; госпіталізація; результати лікування; фактори ризику; моделювання

Денова Л.Д.¹ , Джаббарлі І.² ¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нирки: уромодулін і гіперурикемія

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):32-45. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.495

Резюме. Актуальність. Уромодулін (Umod) має значний вплив на розвиток і перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН). Наприклад, вищий рівень Umod асоціюється з більшими розмірами нирки та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ). Відомо, що екскреція Umod пов'язана з фракційною екскрецією сечової кислоти (UrAc), хлориду та натрію (маркерами об'ємного перевантаження), але ще не до кінця з'ясований зв'язок між Umod і гіперурикемією. **Мета:** дослідити зв'язок між рівнями UrAc крові та Umod у пацієнтів з ХХН I–III стадії. **Матеріали та методи.** Було проведено проспективне рандомізоване когортне дослідження ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione), у якому взяли участь 34 пацієнти з рівнем sUrAc більше за 360 мкмоль/л, у 2021–2023 рр. Дослідження ROLUNT проводилося у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатoproфільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. **Результати.** Результати кореляції Спірмена показали, що в групі (n = 34) існує значний великий позитивний зв'язок: між фракційною екскрецією Umod (FeUmod) та індексом ризику розвитку термінальної стадії ХХН через 2 роки (QxMD2) і через 5 років (QxMD5); між індексом Чарлсона (ІЧ), креатиніном крові (sCrea), азотом сечовини (BUN), сечовиною крові (sUrea), ліпопротеїдами низької щільності (LDL), загальним холестерином (sChol), Umod сечі (uUmod)/рШКФ за формулою CKD-EPI (рШКФ_{CKD}), uUmod/креатиніном сечі (uCrea), альбуміном сечі (uAlb)/uCrea; між uAlb/uUmod та uAlb, uAlb/uCrea; між добовим uUmod (uUmod24) та uUmod, uUmod/Umod крові (sUmod), індексом маси тіла (IMT); між uUmod/sUmod та uUmod, uUmod24; між uUmod/uCrea та uAlb/uCrea, uUmod/рШКФ_{CKD}, FeUmod, sChol, LDL, ліпопротеїдами дуже низької щільності (VLDL), відсотком жирової тканини (ЖТ), sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; між uUmod/рШКФ_{CKD} та uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5. **Висновки.** Широке коло впливу uUmod не тільки на сечовидільну систему робить його важливим біомаркером в клінічній практиці нефрологів, а також лікарів інших спеціальностей.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; ультразвукове дослідження нирок; сечова кислота; уромодулін

Вступ

При відносному дефіциті уромодуліну (Umod) і/або на пізній стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), як показало дослідження Liu et al., проксимальна реабсорбція розчинених речовин компенсаторно збільшується, що супроводжується активацією транспортерів уратів унаслідок зниження в епітеліальних клітинах, які вистилають товстий висхідний відділ каналців нирок (TAL), апікальної транслокації котранспортера іонів

Na⁺, калію (K⁺) і Cl⁻-2 (NKCC2) [1]. Є гіпотеза, що дефіцит Umod сприяє виникненню гіперурикемії (HUr) [2, 3].

Що таке Umod?

Umod (білок Тамма — Хорсвалла) вперше був відкритий у 1950 році Хорсваллом і Таммом. Вони ідентифікували його як інгібітор вірусної гемаглютинації в сечі. У 1985 році Декер і Мучмор повторно відкри-

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Денова Лідія Данилівна, аспірант, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: marbua18@gmail.com

For correspondence: Lidiia D. Denova, PhD-student, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

ли цей протеїн як глікопротеїн з імуномодуючими властивостями. Двома роками пізніше Pennica et al. виявили, що первинна структура Umod ідентична білку Тамма — Хорсвалла [1, 3–6].

Umod — нефроспецифічний білок, що утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають TAL-петлі Генле і дистальні каналці [1, 3–9].

Особливості біосинтезу Umod

Umod є протеїном масою 90 кДа. Білок-попередник, який складається з 640 амінокислот, котрансляційно транслюється в ендоплазматичний ретикулум (ER), після чого сигнальний пептид видаляється, а сам білок глікозується на 7 із 8 потенційних сайтів N-зв'язаного глікозилювання з утворенням дисульфідних зв'язків і додаванням попередньо сформованого якоря глікозилфосфатидилінозитол (GPI) на його C-кінці (ймовірно, на S614) [1, 5]. Потім Umod, який пов'язаний з мембраною, транспортується в апарат Гольджі. Там відбувається відсічення гліканів, які мають великий вміст маноз, і додавання складних гліканів. Зрілі глікани з якорем GPI є сортуєчими сигналами, які беруть участь у спрямовуванні білка, як правило, до апікальної мембрани епітеліальних клітин TAL [1, 7]. У комплексі Гольджі відбувається модифікація всіх гліканових ланцюгів до складних поліантних вуглеводів, які мають кінцеві сіалові кислоти, за винятком N274, який зберігає високоманозний фрагмент [1].

Гепсин порушує гідрофобну взаємодію між внутрішньою гідрофобною ділянкою (гідрофобний мотив, який розташовується у домені ZP) та зовнішньою гідрофобною ділянкою (інший гідрофобний мотив, який розташовується між доменом ZP і кірним сайтом GPI), створюючи здатний до полімеризації мономер, який згодом збирається в полімерні філаменти

[1]. Велика кількість залишків цистеїну (48,7 % вмісту амінокислот), які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних містків, впливає на швидкість дозрівання Umod [1].

Окрім класичного апікального націлювання існує ще базолатеральне [1, 7]. Базолатерально відсортований Umod вивільняється в інтерстиції, звідки потрапляє в кровотік [1, 7]. sUmod є переважно мономерним. Невідомо, чому sUmod не полімеризується. Можливо, відповідь криється в його низькій концентрації в сироватці крові порівняно з сечею (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [1]. Є ще і інші пояснення, такі як альтернативний сайт розщеплення на C-кінці, який зберігає послідовність зовнішньої гідрофобної ділянки і тим самим перешкоджає агрегації домену ZP [1] (рис. 1).

Umod сечі (uUmod)

Він є найбільш поширеним білком в сечі здорової людини і найпоширенішою формою Umod [1, 7]. Рівень Umod приблизно в 100–300 разів вищий за рівень sUmod [12].

uUmod секретується у вигляді високомолекулярного полімеру ($M_r = 1-10 \times 10^6$ Да), у вигляді фібрилярної матриці, що може залежно від іонної сили мати гелеподібну структуру [1, 4]. Виводиться із сечею зі швидкістю 30–60 мг/день при нормальній функції нирок [1].

uUmod має пряму дію у створенні та збереженні водонепроникності TAL за рахунок створення гелеподібного гідрофобного (електронегативного) ущільнення, яке поширюється по люмену каналців, підтримуючи збереження вільної води (протитечійний механізм) та модулюючи концентрацію сечі [3, 5, 12].

Також uUmod запобігає утворенню кристалів фосфату кальцію (Ca^{2+}) (зв'язування Ca^{2+} на його сіалільних залишках, негативно заряджених) та оксалату [5, 12]. Крім того, uUmod захищає уротеліальний бар'єр (електростатична нейтралізація катіонів) та уроепітелій від інфекцій сечовідних шляхів (ICBШ), регулює ниркову реабсорбцію Ca^{2+} і магнію (Mg^{2+}) у дистальних звивистих і сполучних каналцях [3, 5–7, 12]. uUmod сприяє виведенню Mg^{2+} (посилюючи апікальну експресію епітеліального Mg^{2+} -каналу та зменшуючи ендоцитоз) і зниженню рівня Ca^{2+} в сечі [5, 12].

uUmod може бути біомаркером тубулоінтерстиціального фіброзу нирок [9, 12], а також використовується для оцінки маси нефронів [1, 8, 13]. У пацієнтів із ХХН нижчі рівні uUmod корелюють із вищим ризиком розвитку ниркової недостатності і/або швидкого зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) [12, 14].

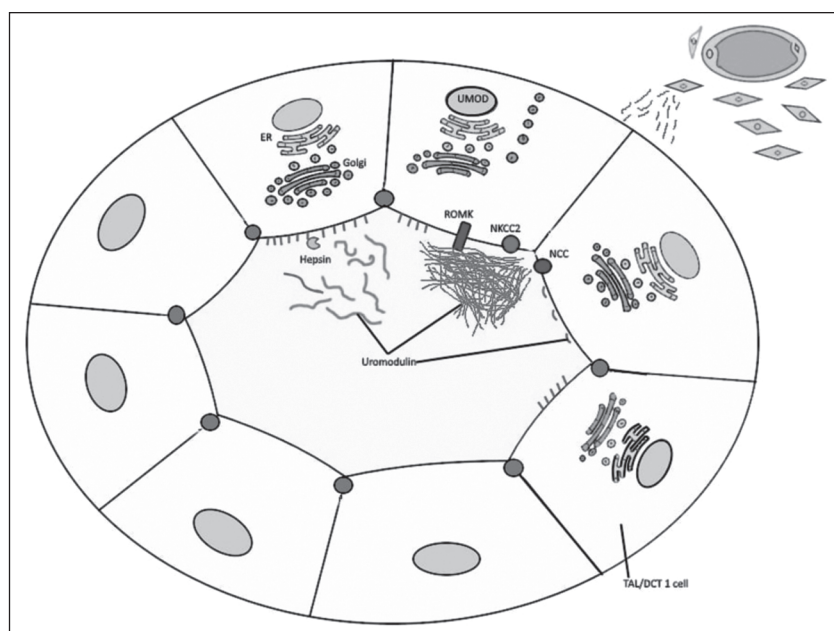


Рисунок 1. Біосинтез Umod [10, 11]

Інтерстиціальний Umod (iUmod)

Є думка, що Umod може сприяти не лише відновленню нирок, а й пошкодженню, будучи основним імунорегулятором нирок. Вивільнений iUmod після пошкодження уроепітелію TAL може діяти як молекулярний патерн, який пов'язаний з небезпекою. Це залучає вроджений імунітет, що викликає вироблення інтерлейкіну-1β [7, 12] і/або активацію у дендритних клітинах toll-подібного рецептора-4 [12]. Завдяки цьому iUmod успішно поєднує адаптивний та вроджений імунітет (імуностимулююча дія) [12]. Також iUmod може індукувати фагоцитоз і проліферацію мононуклеарних фагоцитів, взаємодіючи з іншими рецепторами макрофагів [12].

Циркулюючий, або sUmod

Невелика кількість Umod виділяється в кровообіг, діапазон у сироватці становить близько 30–500 нг/мл [1, 4]. Відомо, що рівень sUmod зменшується у пацієнтів із гломерулопатіями на ранніх стадіях [12]. Також між концентрацією sUmod та схильністю до кальцифікації сироватки існує обернена залежність за рахунок зв'язування sUmod із запальними цитокінами [12]. Є дані, що гостре пошкодження нирок знижує концентрацію sUmod, а після одужання спостерігається збільшення рівня sUmod, але не uUmod за рахунок перенаправлення Umod від апікальної до базолатеральної мембрани [12].

Більша концентрація sUmod асоціюється з нижчим ризиком загальної смертності і серцево-судинних (СС) подій у пацієнтів із ХХН та людей похилого віку [7, 8, 12]. Також sUmod має тісний зв'язок з порушенням метаболізму глюкози (Glu) [12] та розвитком переддіабету та діабету [1]. sUmod може бути біомаркером цілісності каналців, маси та функції нирок [1, 4, 7, 8, 12].

Роль Umod у місцевому і загальному гомеостазі

Отже, Umod має плейотропну дію, різні форми Umod модулюють фізіологічні та молекулярні процеси в організмі людини [12]. Umod можна вважати ще одним гормоноподібним пептидом, який виробляєть-

ся нирками та формує сигнальний запальний баланс і системний імунітет, є регулятором оксидантного стресу [1].

Umod притаманні такі функції: водонепроникність товстої висхідної петлі Генле, активність іонних каналів у TAL та клітинах дистальних каналців, гомеостаз Mg^{2+} та Ca^{2+} , перехресний потік з проксимальними каналцями в нирках, регуляція системного гранулопоезу, гомеостаз мононуклеарних фагоцитів у нирках, сприйнятливість та відповідь на пошкодження нирок та ІСВШ, захист від ІСВШ за рахунок зв'язування маноз із фібріями 1-го типу уропатогенної *Escherichia coli* та захист від літогенезу нирок за рахунок зменшення агрегації кристалів оксалату і Ca^{2+} [1, 4].

Що таке HUr?

Концентрація сечової кислоти у крові (sUrAc) у чоловіків вище 7 мг/дл та 6 мг/дл у жінок визначається як HUr. HUr виникає, як правило, внаслідок зниження екскреції і/або надмірного утворення сечової кислоти (UrAc) [15–19].

HUr — це лабораторний феномен стійкого підвищення концентрації sUrAc (> 360 мкмоль/л) [16, 19, 20].

Етіологія HUr

Такі стани, як атеросклероз, СС-захворювання, гіпертонія, ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, можуть супроводжуватися гіперурикозурією та HUr [15, 16, 18, 19, 21, 22]. Відповідна інформація відображена у табл. 1 [18].

Жінки мають нижчі показники UrAc через вплив естрогену. HUr не завжди вказує на патологію. У загальній популяції вона має безсимптомний перебіг (у 90–95 % пацієнтів) [18, 23].

Механізми HUr

UrAc (хімічна формула $C_5H_4N_4O_3$) утворюється внаслідок розпаду пуринів (рис. 2). sUrAc, як правило, є у вигляді іонізованої форми уратів [18]. У печінці відбувається основний метаболізм пуринів завдяки участі ксантиноксидази. Легені або серце теж можуть брати в цьому участь [17, 18, 21, 24].

Таблиця 1. Метаболізм UrAc

Надлишок UrAc	Зниження екскреції UrAc
Порушення пуринового обміну	Порушення функції нирок
Дієта, багата пуринами	Гіпотиреоз
Фруктоза	Гіперпаратиреоз
Високий рівень обміну в клітинах	Ацидоз
Руйнування клітин	Токсини/медичні препарати*
	Гіповолемія
	Синдром Дауна
	Синдром Барттера
	Саркоїдоз

Примітка: * — петльові і тіазидні діуретики зазвичай спричиняють дозозалежний тип HUr [18].

Через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) виводиться приблизно одна третина UrAc і близько двох третин — через нирки. Але у разі дисфункції шлунково-кишкової і/або ниркової систем зазначені пропорції можуть змінюватися [17, 18, 25–27].

У проксимальному каналці 90 % відфільтрованого урату реабсорбується [18].

Одну третину добової кількості sUrAc становлять дієтичні пурини (100–200 мг/день), інші дві третини походять з ендогенних джерел, зокрема метаболізму нуклеїнових кислот (500–600 мг/день) [17, 18, 26, 27]. Стани, які підвищують обмін в клітинах (наприклад, рабдоміоліз, лізис пухлини, гемоліз та ін.) і/або знижують екскрецію, супроводжуються HUr (наприклад, ниркова недостатність, метаболічний синдром, генетичні розлади та ін.) [17, 18, 27, 28]. На ендогенний синтез пурину може впливати дефект гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази та активність фосфорибозилпірофосфатсинтетази [18].

Транспорт уратів у нирках

У 90 % людей HUr спричиняє порушення екскреції сечі. До порушень екскреції відносять посилення канальцевої реабсорбції, зниження клубочкової фільтрації та зниження канальцевої секреції.

Транспортер UrAc 1 (URAT1), який локалізується в апікальній мембрані клітини, контролює проксимальну канальцеву реабсорбцію UrAc [16–18]. Зменшення об'єму, ліки та органічні кислоти можуть стимулювати URAT1 . Тому інгібітори (лесинурад, бензбромарон та пробенецид) URAT1 є дуже ефективними в лікуванні HUr [17, 18]. Потім урат за допомогою транспортера Glu 9 переміщується в нирковий інтерстицій [16–18].

У кислій сечі ($\text{pH} < 5,5$) UrAc випадає в кристали жовто-коричневого кольору ромбовидної форми або форми розетки [18].

Клінічні прояви HUr

Як правило, симптомна HUr супроводжується різними формами ураження нирок (гостра сечокисла нефропатія, кристалічна нефропатія, сечокам'яна хвороба (СКХ) та ін.) і/або подагрою [18, 20].

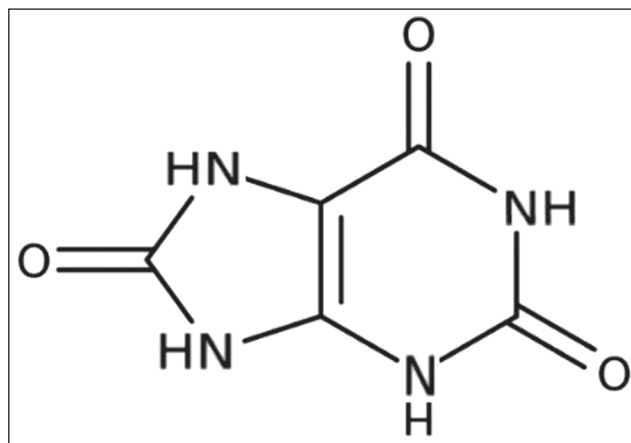


Рисунок 2. Хімічна структура UrAc

Подагра — це запальне захворювання, що характеризується метаболічним розладом з накопиченням sUrAc і відкладанням кристалів моноурату Na^+ (МУН) у тканинах та суглобах [14, 17, 18, 20]. Холод і кислотний стан посилюють відкладання кристалів МУН у суглобах. У чоловіків подагра спостерігається частіше, ніж у жінок (4 : 1) [18].

При виникненні сечокислового нефролітіазу вирішальну роль відіграють гіповолемія, низький pH сечі і гіперурикозурія. Гіперурикозурія — це стан, при якому концентрація UrAc в сечі ≥ 750 мг/добу у жінок і ≥ 800 мг/добу у чоловіків [18]. Близько 5–10 % від усіх сечових каменів становлять камені UrAc [18].

Мета дослідження: дослідити зв'язок між рівнями sUrAc та Umod у пацієнтів з XXH I–III стадії.

Дизайн дослідження. У період з листопада 2021 року до лютого 2023 року у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, було проведено проспективне рандомізоване (методом випадкових чисел) когортне дослідження ROLUNT (uROmoduLin , UbiquinoNe , glutaThione), у якому взяли участь 34 пацієнти з рівнем sUrAc понад 360 мкмоль/л.

Матеріали та методи дослідження

Критеріями включення хворих у дослідження ROLUNT були: наявність результатів лабораторно-інструментальних обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці у процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження ROLUNT були: відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, тяжкі захворювання печінки, онкологія.

Усі пацієнти підписали інформовані згоди на участь у дослідженні, всі дані дослідження були знеособлені.

Група пацієнтів у дослідженні ($n = 34$) мала рівні sUrAc більше за 360 мкмоль/л.

Усі пацієнти обстежені лабораторно. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження виконувалися в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) за стандартною методикою на підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015 р.

Забір крові для дослідження проводився натще о 09:00 годині, забір сечі і доставлення її в лабораторію здійснювалося пацієнтами самостійно згідно з загальноприйнятими вимогами.

У пацієнтів досліджувались такі показники: стать, вік, окружність талії, uUmod , uUmod24 , uAlb , креатинін сечі (uCrea), sUmod , креатинін крові (sCrea), sUrAc , глікований гемоглобін (HbA1c), Glu , sUrea , азот сечовини (BUN), sChol , ліпопротеїди високої щільності (HDL), LDL , VLDL , тригліцериди (sTrig), систолічний артеріальний тиск (CAT), діастолічний артеріальний тиск (DAT), довжина, товщина, ширина нирок, товщи-

на паренхіми (ТП), довжина, товщина, ширина ниркового синуса, індекс резистентності (IR) *a. renalis*.

Також розраховувалися похідні показники, як-от: IMT, uAlb/uUmod, uAlb/uCrea, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, uUmod/pШКФ_{CKD}, фракційна екскреція Umod (FeUmod), BUN/sCrea, sUrea/sCrea, pШКФ_{CKD}, pШКФ_{MDRD}, pШКФ_{C-G}, індекс атерогенності плазми (AIP), індекс вісцерального ожиріння (IVO), відсоток жирової тканини (ЖТ), загальний об'єм, об'єм синуса і об'єм паренхіми нирок, маса нирки, структурний індекс (CI) нирки, індекс Чарлсона (ІЧ), QxMD2 і QxMD5.

Методика визначення рівня uUmod наступна. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподіляли в пробірки (1,5 мл). Усі зразки сечі зберігалися при температурі -20°C . uUmod вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва — високочутливий набір ELISA для кількісного визначення Umod людини (Human Uromodulin/Umod ELISA Kit); 96 лунок зі стріпами; чутливість < 10 пг/мл; діапазон виявлення 312–20 000 пг/мл; при 4°C — зберігання протягом 6 місяців, при -20°C — протягом 12 місяців. Рівень uUmod вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилося на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону і нормам виробника даного реактиву та наведеному ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву (Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492)). Приклад стандартної кривої подано на рис. 3.

Найвищий О.Д. значення може бути вищим або нижчим, ніж у прикладі. Результат експерименту є статистично значущим, якщо найвищий О.Д. значення становить не менше за 1,0. Концентрація 0/312/625/1250/2500/5000/10000/20000 (пг/мл), О.Д. 0,124/0,166/0,196/0,291/0,436/0,676/1,158/2,017. На підставі цих даних можна стверджувати, що реактив робочий і якість дослідження висока.

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок проводилося у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС», яке є клінічною базою НУОЗУ імені П.Л. Шупика, на стаціонарному УЗ-апараті Toshiba (Canon) Aplio 300 (Японія) з конвексним датчиком Toshiba PVT-375BT (3,75 МГц).

УЗД нирок проводилося одним лікарем для всіх пацієнтів згідно зі стандартним протоколом. На сонограмах (з максимальною довжиною осі) вимірювалися в горизонтальному положенні пацієнта (лежачи на спині) такі показники: ширина, довжина, товщина кожної

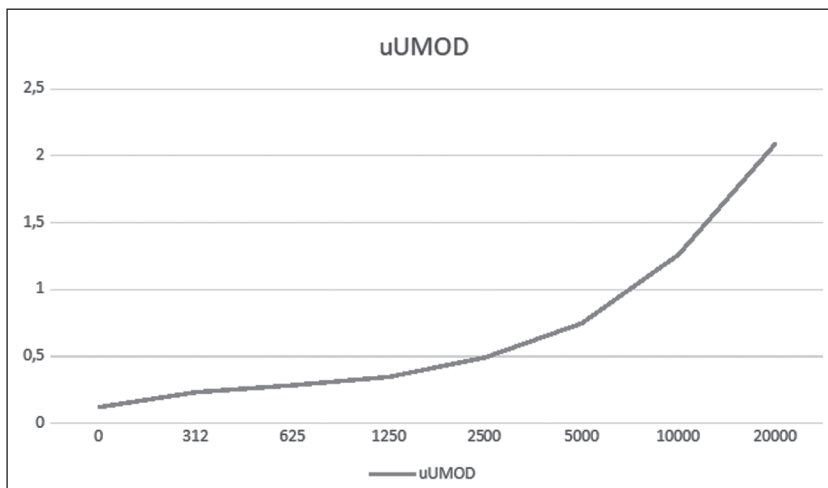


Рисунок 3. Стандартна крива uUmod

нирки. IR *a. renalis* вимірювався в горизонтальному положенні пацієнта в межах центрального ехокомплексу.

У пацієнтів досліджувалися такі показники: довжина правої нирки (ПН), товщина ПН, ширина ПН, загальний об'єм ПН, довжина синуса ПН, товщина синуса ПН, ширина синуса ПН, об'єм синуса ПН, об'єм паренхіми ПН, IR *a. renalis* ПН, довжина лівої нирки (ЛН), товщина ЛН, ширина ЛН, об'єм загальний ЛН, довжина синуса ЛН, товщина синуса ЛН, ширина синуса ЛН, об'єм синуса ЛН, об'єм паренхіми ЛН, IR *a. renalis* ЛН.

Для оцінки розподілу даних для вибірки ($n > 50$) у дослідженнях використовувався критерій Колмогорова — Смирнова. Для вибірки ($n < 50$) використовувався критерій Шапіро — Уїлка. Дані з нормальним розподілом були подані як середнє $\pm$ стандартне відхилення (дані подані як $M \pm SD$); дані, розподіл яких відрізнявся від ненормального, — як медіана (нижній квартиль, верхній квартиль) (дані подані як Me ($Q2$) ($Q1$, $Q3$)). Лінійну регресію проводили з залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона, якщо дані були з нормальним розподілом. Якщо розподіл даних відрізнявся від нормального — за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювалися за допомогою програм Minitab Statistical Software, Jamovi 2.6.13.0 та Statistic Kingdom.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

При проведенні дослідження ROLUNT дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і дотримання прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Етичного кодексу вченого України (2009 р.) і Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р.

№ 690 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. № 523).

Результати дослідження

Середній вік пацієнтів групи (n = 34) становив 49–50 р., чоловіків було 13 (38,24 %), жінок — 21 (61,76 %).

У структурі ХХН більшість належала тубулоінтерстиціальному нефриту нестановленої етіології — 9 пацієнтів (26,47 %), гіпертензивній нефропатії — 6 пацієнтів (17,65 %). Діабетична нефропатія була у 3 пацієнтів (8,82 %), 5 пацієнтів мали СКХ (14,71 %). Хронічні ІСВШ мали 3 пацієнти (8,82 %). 3 подагричною нефропатією і хронічним гломерулонефритом було по 1 пацієнту (2,94 %). 6 пацієнтів (17,65 %) не мали ознак ХХН. На рис. 4 подано кількість пацієнтів залежно від діагнозу ХХН (відсоткові значення округлено).

При УЗД нирок значну частку займав сечосольовий діатез — у 14 пацієнтів (44,72 %), нефролітіаз — у 5 (9,76 %), кісти нирок були у 8 пацієнтів (30,89 %), ангіоліпоми — у 3 (14,63 %), дрібні гіперехогенні вclusions (кальцифікати, склероз паренхіми), інше — у 4 (18,7 %) (рис. 5).

Середні значення uUmod, uUmod24, sUmod та sUrAc групи (n = 34) становили 21,89, 59,52, 49,76, 438,73 відповідно (рис. 6–9).

Результати кореляції Спірмена показали, що в групі (n = 34) існує значний великий позитивний зв'язок: між FeUmod та QxMD2, QxMD5, ІЧ, sCrea, BUN,

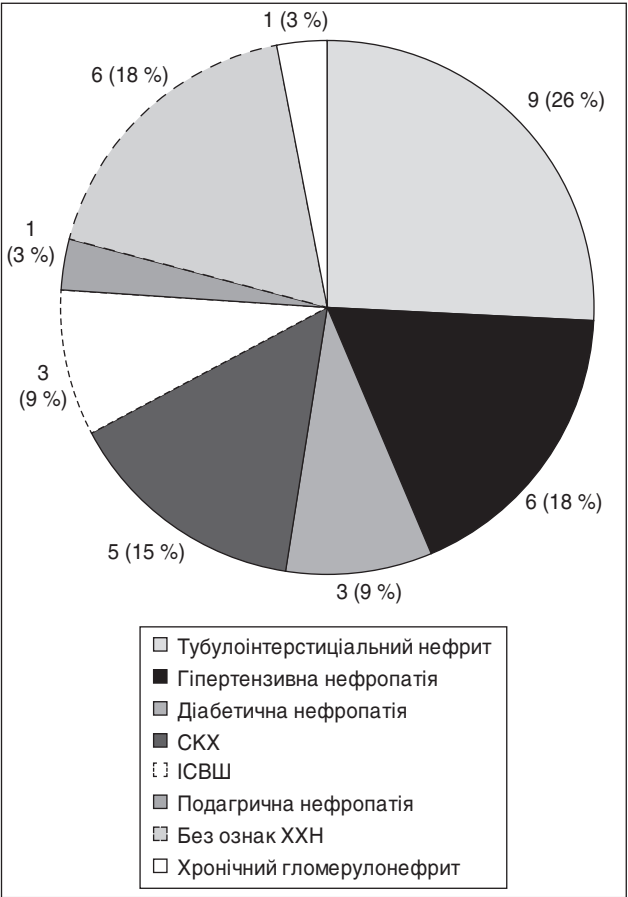


Рисунок 4. Кількість пацієнтів залежно від діагнозу ХХН

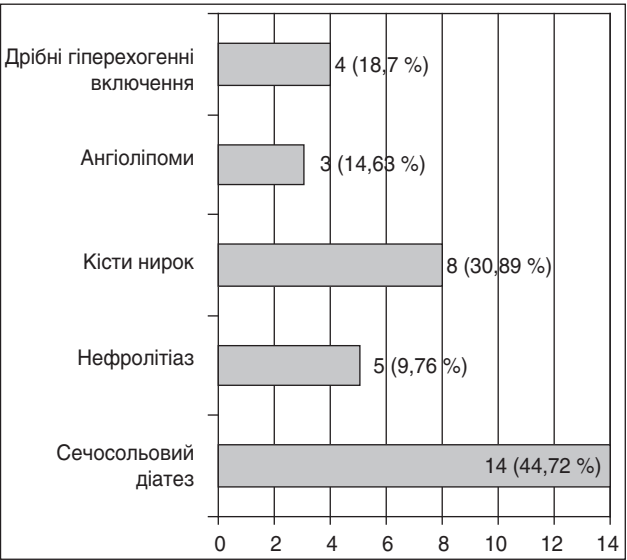


Рисунок 5. Розподіл УЗД-знахідок у пацієнтів

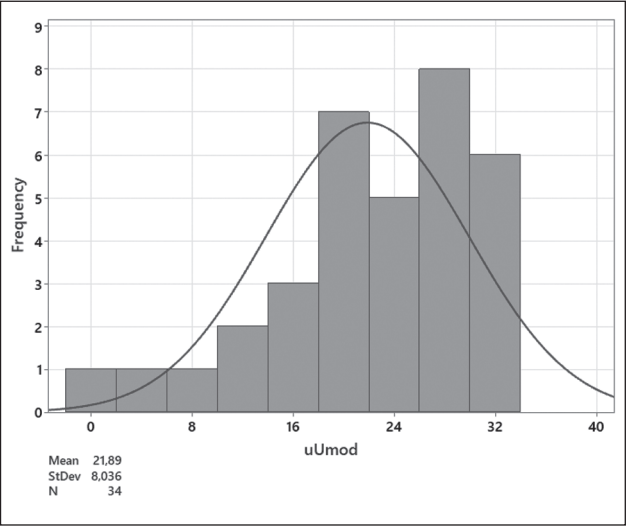


Рисунок 6. Частота значень uUmod у пацієнтів групи

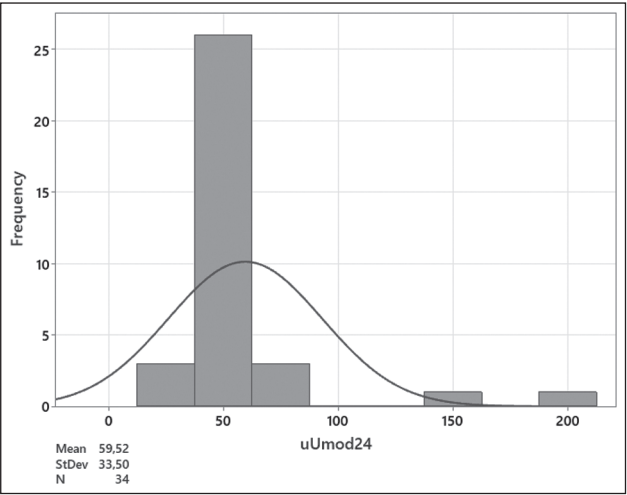


Рисунок 7. Частота значень uUmod24 у пацієнтів групи

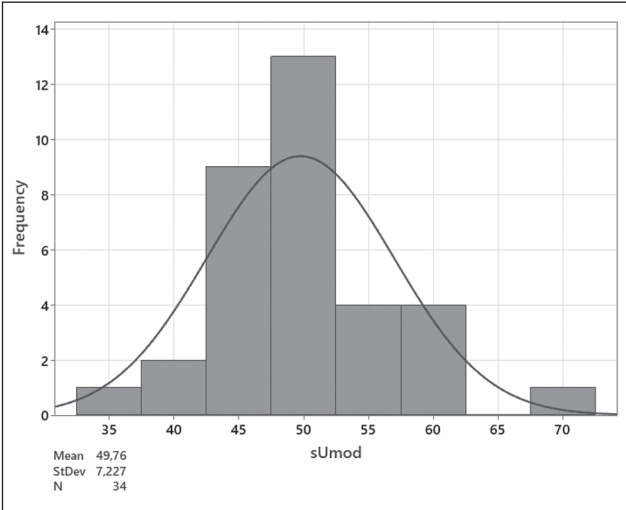


Рисунок 8. Частота значень sUmod у пацієнтів групи

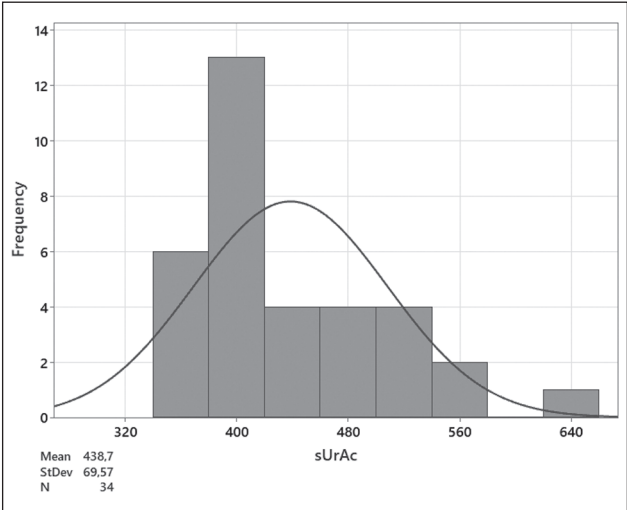


Рисунок 9. Частота значень sUrAc у пацієнтів групи

Таблиця 2. Кореляція FeUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
Bik	0,4443	0,008481	[0,0938, 0,6968]	0,1974	2,8053
uUmod	−0,3583	0,03743	[−0,6366, 0,002422]	0,1284	−2,1713
uCrea	−0,9701	2,99e-21	[−0,9876, −0,929]	0,9411	−22,6197
uAlb/uCrea	0,8859	3,296e-12	[0,7491, 0,9503]	0,7849	10,8053
uUmod/uCrea	0,6572	0,00002414	[0,3666, 0,831]	0,432	4,933
uUmod/pШКФ _{CKD}	0,5082	0,00215	[0,1699, 0,7394]	0,2583	3,3381
sChol	0,587	0,0002631	[0,2701, 0,7892]	0,3446	4,1015
LDL	0,5754	0,0003709	[0,2548, 0,782]	0,3311	3,9796
AIP	0,4396	0,009279	[0,08844, 0,6936]	0,1933	2,7689
IBO	0,3789	0,0271	[0,02007, 0,6513]	0,1436	2,3164
Glu	−0,4069	0,01693	[−0,671, −0,05114]	0,1656	−2,5197
sUrea	0,8844	4,032e-12	[0,7461, 0,9495]	0,7822	10,7195
BUN	0,8844	4,032e-12	[0,7461, 0,9495]	0,7822	10,7195
sCrea	0,6459	0,00003694	[0,3506, 0,8244]	0,4172	4,7864
BUN/sCrea	0,341	0,04839	[−0,02105, 0,6241]	0,1163	2,0523
sUrea/sCrea	0,341	0,04839	[−0,02105, 0,6241]	0,1163	2,0523
pШКФ _{CKD}	−0,8878	2,578e-12	[−0,9511, −0,7528]	0,7881	−10,9104
pШКФ _{MDRD}	−0,8896	2,008e-12	[−0,952, −0,7564]	0,7914	−11,0181
pШКФ _{C-G}	−0,8244	2,07e-9	[−0,9207, −0,6332]	0,6796	−8,2379
ТП ПН	−0,464	0,005713	[−0,7101, −0,1168]	0,2152	−2,9627
ТП ЛН	−0,4499	0,007588	[−0,7006, −0,1004]	0,2024	−2,85
ІЧ	0,5698	0,0004352	[0,2476, 0,7786]	0,3247	3,9225
QxMD2	0,8105	6,259e-9	[0,6087, 0,9138]	0,6569	7,8282
QxMD5	0,8263	1,751e-9	[0,6368, 0,9217]	0,6829	8,3006

Примітки: тут і в табл. 3, 4, 6–10: r Спірмен — коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p — статистична вірогідність; 95% ДІ [r] — 95% довірчий інтервал коефіцієнта кореляції рангу Спірмена; r² — коефіцієнт детермінації; T — показник T-тесту.

Таблиця 3. Кореляція sUrAc з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
Стать	−0,3486	0,04336	[−0,6295, 0,013]	0,1215	−2,1036

Таблиця 4. Кореляція uAlb/uUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uUmod	−0,5906	0,0002357	[−0,7914, −0,2749]	0,3488	−4,1403
uUmod24	−0,5456	0,0008461	[−0,7634, −0,2165]	0,2977	−3,6828
uAlb	0,6573	0,00002404	[0,3668, 0,8311]	0,4321	4,9344
uAlb/uCrea	0,5973	0,0001919	[0,2838, 0,7954]	0,3568	4,2129
uUmod/sUmod	−0,5677	0,0004629	[−0,7772, −0,2448]	0,3222	−3,9005
Glu	−0,4157	0,01448	[−0,6771, −0,06111]	0,1728	−2,5857
pШКФ _{C-G}	−0,3844	0,02478	[−0,6552, −0,02614]	0,1478	−2,3558
IMT	−0,4316	0,01081	[−0,6881, −0,07919]	0,1863	−2,7065
QxMD2	0,3641	0,03425	[0,00387, 0,6407]	0,1326	2,2117
QxMD5	0,3747	0,02902	[0,01539, 0,6483]	0,1404	2,286

Таблиця 5. Кореляція sUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Пірсон	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uAlb/uCrea	−0,3452	0,04553	[−0,612, −0,007998]	0,1192	−2,0809
Glu	0,4149	0,0147	[0,08924, 0,6604]	0,1721	2,5794

Примітки: r Пірсон — коефіцієнт кореляції рангу Пірсона; p — статистична вірогідність; 95% ДІ [r] — 95% довірчий інтервал коефіцієнта кореляції рангу Пірсона; r² — коефіцієнт детермінації; T — показник T-тесту.

Таблиця 6. Кореляція uUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uUmod24	0,8886	2,292e-12	[0,7545, 0,9515]	0,7897	10,9609
uCrea	0,3803	0,02651	[0,02157, 0,6523]	0,1446	2,3261
uAlb/uUmod	−0,5906	0,0002357	[−0,7914, −0,2749]	0,3488	−4,1403
uUmod/pШКФ _{CKD}	0,3542	0,03986	[−0,006906, 0,6336]	0,1255	2,1426
FeUmod	−0,3583	0,03743	[−0,6366, 0,002422]	0,1284	−2,1713
IMT	0,4378	0,009614	[0,08631, 0,6924]	0,1917	2,7545

Таблиця 7. Кореляція uUmod24 з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uUmod	0,8886	2,292e-12	[0,7545, 0,9515]	0,7897	10,9609
uCrea	0,3477	0,04394	[−0,01396, 0,6288]	0,1209	2,0975
uAlb/uUmod	−0,5456	0,0008461	[−0,7634, −0,2165]	0,2977	−3,6828
uUmod/sUmod	0,8149	4,458e-9	[0,6164, 0,916]	0,664	7,953
uUmod/pШКФ _{CKD}	0,4472	0,008003	[0,09723, 0,6988]	0,2	2,8286
Довжина ЛН	0,3589	0,0371	[−0,001787, 0,637]	0,1288	2,1754
Ширина ЛН	0,361	0,03594	[0,0004671, 0,6385]	0,1303	2,1898
Об'єм загальний ЛН	0,356	0,03878	[−0,004951, 0,6349]	0,1267	2,1551
Маса ЛН	0,356	0,03878	[0,004951, 0,6349]	0,1267	2,1551
Довжина синуса ЛН	0,3537	0,04015	[−0,007427, 0,6332]	0,1251	2,1392
Об'єм паренхіми ЛН	0,3805	0,02644	[0,02175, 0,6524]	0,1448	2,3273
IMT	0,5426	0,0009151	[0,2127, 0,7615]	0,2944	3,6542

sUrea, LDL, sChol, uUmod/pШКФ_{CKD}, uUmod/uCrea, uAlb/uCrea; між uAlb/uUmod та uAlb, uAlb/uCrea; між uUmod24 та uUmod, uUmod/sUmod, IMT; між uUmod/sUmod та uUmod, uUmod24; між uUmod/uCrea та uAlb/uCrea, uUmod/pШКФ_{CKD}, FeUmod, sChol, LDL, VLDL, відсоток ЖТ, sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; між uUmod/pШКФ_{CKD} та uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5.

Значний середній позитивний зв'язок: між FeUmod та sUrea/sCrea, BUN/sCrea, IBO, AIP, віком; між uAlb/uUmod та QxMD2, QxMD5; між sUmod та

Glu; між uUmod та uCrea, uUmod/pШКФ_{CKD}, IMT; між uUmod24 та uCrea, uUmod/pШКФ_{CKD}, довжиною ЛН, шириною ЛН, об'ємом загальним ЛН, масою ЛН, довжиною синуса ЛН, об'ємом паренхіми ЛН; між uUmod/sUmod та uCrea, IMT; між uUmod/uCrea та віком, AIP, IBO, CAT, ІЧ; між uUmod/pШКФ_{CKD} та uUmod, uUmod24, uAlb/uCrea, sChol, LDL, VLDL, sTrig, відсоток ЖТ, ДАТ, CAT, ІЧ.

Значний великий негативний зв'язок: між FeUmod та pШКФ_{C-G}, pШКФ_{MDRD}, pШКФ_{CKD}, uCrea; між uAlb/uUmod та uUmod, uUmod24, uUmod/sUmod;

Таблиця 8. Кореляція uUmod/sUmod з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uUmod	0,8917	1,492e-12	[0,7607, 0,9529]	0,7952	11,1468
uUmod24	0,8149	4,458e-9	[0,6164, 0,916]	0,664	7,953
uCrea	0,3458	0,04515	[-0,01594, 0,6275]	0,1196	2,0848
uAlb/uUmod	-0,5677	0,0004629	[-0,7772, -0,2448]	0,3222	-3,9005
Об'єм синуса ПН	-0,02032	0,01332	[-0,3681, 0,3324]	0,0004129	0,02032
IMT	0,3741	0,0293	[0,01471, 0,6478]	0,1399	2,2817

Таблиця 9. Кореляція uUmod/uCrea з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
Стать	-0,4596	0,006243	[-0,7072, -0,1117]	0,2113	-2,9276
Вік	0,3774	0,02777	[0,0184, 0,6502]	0,1424	2,3055
uCrea	-0,6608	0,00002103	[-0,8331, -0,3717]	0,4367	-4,9804
uAlb/uCrea	0,555	0,0006581	[0,2284, 0,7693]	0,308	3,7739
uUmod/pШКФ _{CKD}	0,7614	1,701e-7	[0,5257, 0,8886]	0,5798	6,6449
FeUmod	0,6572	0,00002414	[0,3666, 0,831]	0,432	4,933
sChol	0,5793	0,000331	[0,2599, 0,7844]	0,3356	4,0201
LDL	0,5025	0,002458	[0,1629, 0,7356]	0,2525	3,2877
VLDL	0,5583	0,0006014	[0,2327, 0,7713]	0,3117	3,8064
AIP	0,3648	0,03392	[0,00455, 0,6412]	0,1331	2,2161
IBO	0,4103	0,01595	[0,05495, 0,6734]	0,1683	2,5449
Відсоток ЖТ	0,5714	0,0004164	[0,2496, 0,7795]	0,3265	3,9383
sUrea	0,6601	0,00002162	[0,3707, 0,8327]	0,4357	4,9709
BUN	0,6601	0,00002162	[0,3707, 0,8327]	0,4357	4,9709
BUN/sCrea	0,5233	0,001493	[0,1886, 0,7492]	0,2739	3,4742
sUrea/sCrea	0,5233	0,001493	[0,1886, 0,7492]	0,2739	3,4742
pШКФ _{CKD}	-0,6159	0,0001054	[-0,8067, -0,309]	0,3794	-4,4228
pШКФ _{MDRD}	-0,6207	0,00008994	[-0,8095, -0,3154]	0,3852	-4,478
pШКФ _{C-G}	-0,5061	0,002261	[-0,738, -0,1673]	0,2561	-3,3192
ДАТ	0,3563	0,03862	[-0,004651, 0,6351]	0,1269	2,157
CAT	0,3811	0,02618	[0,02243, 0,6528]	0,1452	2,3317
ТП ПН	-0,3551	0,03933	[-0,6342, 0,005959]	0,1261	-2,1486
ІЧ	0,3995	0,01924	[0,04289, 0,6658]	0,1596	2,4654
QxMD2	0,5	0,002601	[0,1599, 0,734]	0,25	3,2663
QxMD5	0,5069	0,002218	[0,1683, 0,7385]	0,2569	3,3265

між uUmod/uCrea та uCrea, рШКФ_{CKD}, рШКФ_{MDRD}, рШКФ_{C-G}; між uUmod/рШКФ_{CKD} та рШКФ_{CKD}, рШКФ_{MDRD}, рШКФ_{C-G}.

Значний середній негативний зв'язок: між FeUmod та ТП ЛН, ТП ПН, Glu, uUmod; між sUтAc та статтю;

між uAlb/uUmod та Glu, рШКФ_{C-G}, ІМТ; між sUmod та uAlb/uCrea; між uUmod/uCrea та статтю, ТП ПН; між uUmod/рШКФ_{CKD} та uCrea.

Значний малий негативний зв'язок: між uUmod/sUmod та об'ємом синуса ПН (табл. 2–10).

Таблиця 10. Кореляція uUmod/рШКФ_{CKD} з іншими показниками в групі (n = 34)

Показник	r Спірмен	p	95% ДІ [r]	r ²	T
uUmod	0,3542	0,03986	[−0,006906, 0,6336]	0,1255	2,1426
uUmod24	0,4472	0,008003	[0,09723, 0,6988]	0,2	2,8286
uCrea	−0,4204	0,0133	[−0,6804, −0,06644]	0,1768	−2,6212
uAlb/uCrea	0,4899	0,003271	[0,1477, 0,7274]	0,24	3,179
uUmod/uCrea	0,7614	1,701e-7	[0,5257, 0,8886]	0,5798	6,6449
FeUmod	0,5082	0,00215	[0,1699, 0,7394]	0,2583	3,3381
sChol	0,4934	0,003024	[0,1519, 0,7297]	0,2435	3,2091
LDL	0,3914	0,02208	[0,03382, 0,6601]	0,1532	2,4059
VLDL	0,4741	0,004616	[0,1288, 0,7169]	0,2248	3,0462
sTrig	0,4816	0,003932	[0,1377, 0,7218]	0,2319	3,1083
Відсоток ЖТ	0,4005	0,01891	[0,04401, 0,6665]	0,1604	2,4727
sUrea	0,6414	0,00004359	[0,3442, 0,8218]	0,4114	4,7292
BUN	0,6414	0,00004359	[0,3442, 0,8218]	0,4114	4,7292
sCrea	0,5111	0,002007	[0,1735, 0,7413]	0,2613	3,364
рШКФ _{CKD}	−0,6895	0,000006465	[−0,8494, −0,4137]	0,4755	−5,3858
рШКФ _{MDRD}	−0,6938	0,000005361	[−0,8518, −0,4201]	0,4814	−5,4501
рШКФ _{C-G}	−0,5359	0,001088	[−0,7572, −0,2043]	0,2872	−3,5908
ДАТ	0,396	0,02042	[0,039, 0,6634]	0,1568	2,4398
CAT	0,3579	0,03769	[−0,002911, 0,6362]	0,1281	2,1682
ІЧ	0,3824	0,02563	[0,02386, 0,6538]	0,1462	2,341
QxMD2	0,6166	0,0001032	[0,3098, 0,8071]	0,3801	4,43
QxMD5	0,6331	0,00005863	[0,3326, 0,8169]	0,4008	4,6266

Таблиця 11. Регресія між uUmod і іншими показниками в групі (n = 34)

Показник (x)	p Шапіро — Уїлка	r	r ²	F (1,32)	S _{res}	β(p), [CI]	α(p), [CI]
uUmod24	0,03416*	0,4818	0,2321	9,6744	7,1513	0,1156 (0,003911), [0,03989, 0,1913]	15,0089 (< 0,001), [9,8575, 20,1604]
uAlb/uCrea	0,01777*	−0,3621	0,1311	4,8289	7,6072	−0,3954 (0,03534), [−0,762, −0,02889]	25,0378 (< 0,001), [21,09, 28,9856]
uAlb/uUmod	0,02545*	−0,4949	0,2449	10,3774	7,0918	−0,08872 (0,002928), [−0,1448, −0,03262]	22,7272 (< 0,001), [20,1937, 25,2608]
uUmod/sUmod	0,02019**	0,9405	0,8845	245,1232	2,7732	0,04771 (1,11e-16), [0,04151, 0,05392]	0,827 (0,566), [−2,0793, 3,7334]
uUmod/рШКФ _{CKD}	0,08751***	0,3651	0,1333	4,9221	7,5976	6,4468 (0,03373), [0,5278, 12,3658]	16,818 (< 0,001), [11,4594, 22,1766]
FeUmod	0,002674*	−0,433	0,1875	7,3854	7,3562	−1,3558 (0,03374), [−2,372, −0,3396]	25,1178 (< 0,001), [21,5875, 28,6481]
Glu	0,0559***	0,3404	0,1159	4,1943	7,6736	4,4674 (0,04884), [0,02414, 8,9106]	−3,9701 (0,757), [−29,828, 21,8878]
ІМТ	0,3789***	0,4602	0,2118	8,599	7,2454	1,0074 (0,006168), [0,3076, 1,7073]	−11,4317 (0,325), [−34,7146, 11,8512]

Примітки: * — розподіл даних відрізняється від нормального, дані не містять викидів; ** — розподіл даних відрізняється від нормального, дані містять викид: 9,6751 (якщо розподіл залишків нормальний, то ймовірність виявлення 1 дійсного викиду або більше становитиме 0,9122); *** — розподіл даних нормальний, дані не містять викидів.

Регресійний аналіз у групі ($n = 34$) показав, що:

- існує дуже сильний прямий зв'язок між $uUmod/sUmod$ і $uUmod$ (табл. 11, рис. 10);
- існує помірний прямий зв'язок між $uUmod24$ і $uUmod$ (табл. 11, рис. 11);
- існує слабкий прямий зв'язок між $uUmod/pШКФ_{CKD}$ і $uUmod$ (табл. 11, рис. 12);
- існує помірна зворотна залежність між $uAlb/uUmod$ і $uUmod$, між $FeUmod$ та $uUmod$ (табл. 11, рис. 13, 14);
- існує слабка зворотна залежність між $uAlb/uCrea$ та $uUmod$ (табл. 11).

Обговорення

Це дослідження показало, що тубулярний біомаркер $Umod$ надає додаткову інформацію для поточної оцінки перебігу ХХН з супутньою НУг або без неї.

Середні значення $uUmod$ у групі ($n = 34$) перебувають на нижній межі норми. Як ми бачимо, є дуже

сильний прямий зв'язок між $uUmod/sUmod$ і $uUmod$, помірний прямий зв'язок між $uUmod24$ і $uUmod$, помірна зворотна залежність між $uAlb/uUmod$ і $uUmod$, між $FeUmod$ та $uUmod$. Що стосується $sUgAc$, то кореляційний аналіз показав, що в групі є лише вірогідний середній негативний зв'язок зі статтю. Можливо, це пов'язано з малою вибіркою групи ($n = 34$).

Великі проспективні дослідження показали, що вищі рівні $uUmod$ пов'язані з кращою функцією нирок. Цікавим є обсерваційне дослідження, в якому більш високі рівні $uUmod$ пов'язані з менш тяжкими гістологічними результатами інтерстиціального фіброзу і тубулярної атрофії незалежно від наявних маркерів функції та пошкодження нирок [29, 30].

У дослідженні є деякі обмеження: 1) дослідження двоцентрове; 2) вибірка пацієнтів недостатньо велика; 3) неоднорідність вибірки: різні етіології розвитку ХХН, а також наявність пацієнтів без ознак ХХН; 4) подані дані поперечного дослідження.

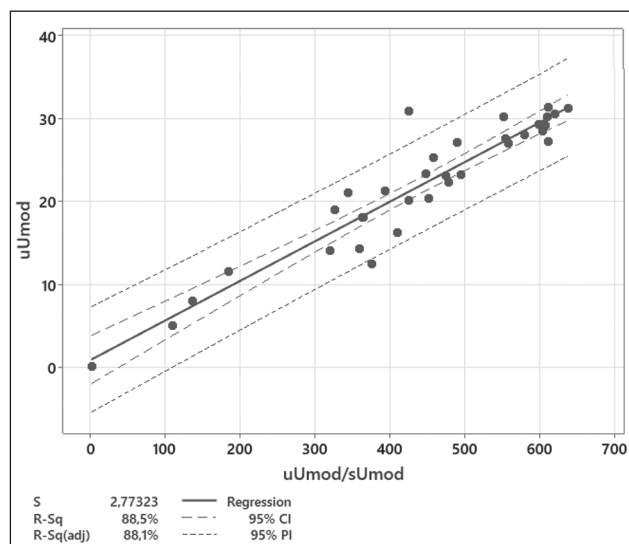


Рисунок 10. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/sUmod$

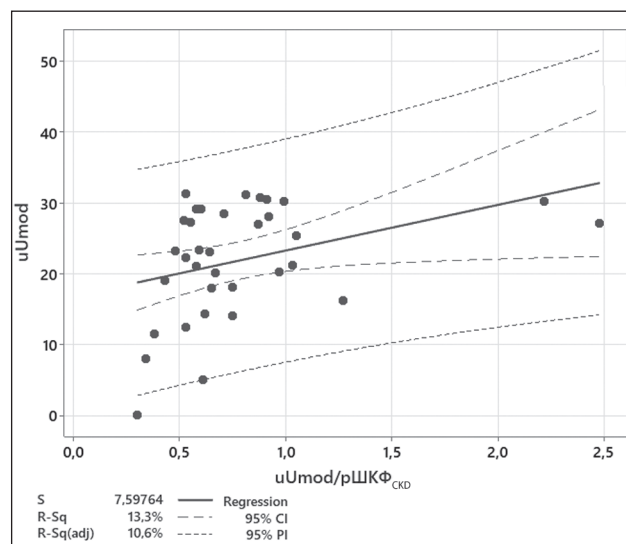


Рисунок 12. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod/pШКФ_{CKD}$

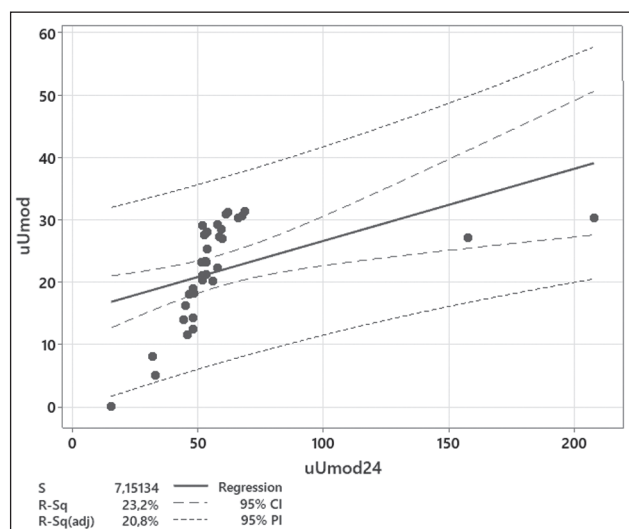


Рисунок 11. Графік регресії між $uUmod$ і $uUmod24$

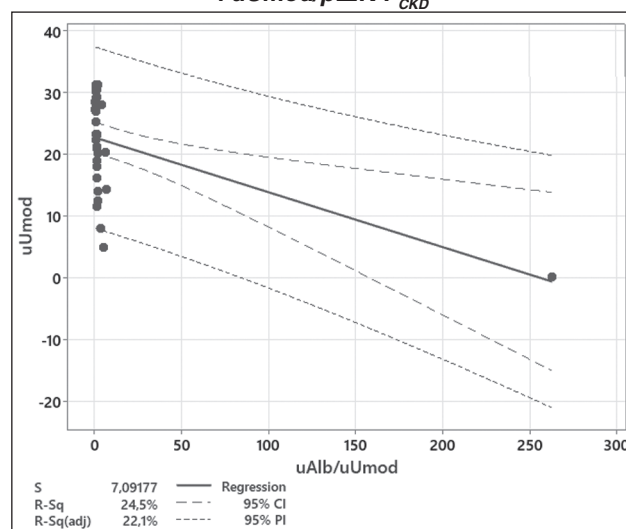


Рисунок 13. Графік регресії між $uUmod$ і $uAlb/uUmod$

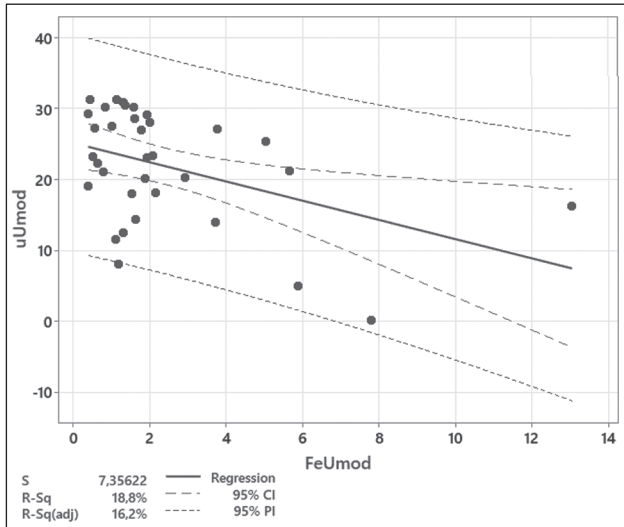


Рисунок 14. Графік регресії між uUmod і FeUmod

Висновки

Наше поперечне дослідження підтверджує гіпотезу, що дефіцит уромодуліну сечі супроводжується гіперурикемією. У пацієнтів з субнормальним рівнем уромодуліну сечі спостерігається підвищений рівень сечової кислоти. Це може свідчити про наявність неврахованих у нашому дослідженні факторів, які можуть впливати на рівні уромодуліну і сечової кислоти. Суперечливість висновків та наявні відмінності існуючих досліджень потребують подальшого вивчення для відкриття нових можливостей уромодуліну у прогнозуванні перебігу хронічної хвороби нирок. Перспективним напрямком досліджень є вивчення механізмів впливу уромодуліну на метаболізм сечової кислоти.

Широке коло впливу уромодуліну не тільки на сечовидільну систему робить його важливим біомаркером у клінічній практиці не тільки нефрологів, а й лікарів інших спеціальностей. Отримані результати мають важливе значення для створення нових інструментів діагностики та лікування хронічної хвороби нирок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на тему «Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу» в рамках НДР кафедри, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023–2024 рр.), та ініціативно-пошукової НДР «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у

пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019–2025 рр.).

References

1. Denova LD, Ivanov DD. Assessment of the risk of rapid progression of chronic kidney disease. *Počki*. 2024;13(4):250–256. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.4.2024.480.
2. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Jun 1;314(6):F1062–F1076. doi: 10.1152/ajprenal.00233.2017.
3. Barr SI, Abd El-Azeem EM, Bessa SS, Mohamed TM. Association of serum uromodulin with diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2024 Nov 24;25(1):421. doi: 10.1186/s12882-024-03854-x.
4. Takata T, Isomoto H. The versatile role of uromodulin in renal homeostasis and its relevance in chronic kidney disease. *Intern Med*. 2024 Jan 1;63(1):17–23. doi: 10.2169/internalmedicine.1342-22.
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jan 1;35(1):33–43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
6. Liyanarachi KV, Flatby H, Hallan S, Åsvold BO, Damås JK, Rogne T. Uromodulin and Risk of Upper Urinary Tract Infections: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis*. 2025 Jan 11:S0272-6386(25)00009-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.11.007.
7. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, et al. Associations of Baseline and Longitudinal Serum Uromodulin With Kidney Failure and Mortality: Results From the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2024 Jan;83(1):71–78. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.05.017.
8. Ikeme JC, Scherzer R, Garimella PS, et al. The Association of Plasma and Urine Uromodulin with Cardiovascular Disease in Persons with Hypertension and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2024 Dec;84(6):799–802. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.012.
9. Xiong L, Wu C, Chen S, et al. Proteomics analysis reveals age-related proteins in the urine of chronic kidney disease patients. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 6;11:1506134. doi: 10.3389/fmed.2024.1506134.
10. Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Po ki*. 2022;11(2):7–20. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.
11. Denova LD. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis*. 2023;(79):54–67. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.
12. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jun 28;39(7):1073–1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008.
13. Bullen AL, Vaingankar S, Madero M, et al. Urine uromodulin, kidney tubulointerstitial fibrosis, and furosemide response. *Nephron*. 2024;148(7):443–447. doi: 10.1159/000534578.
14. Wu CH, Yang CC, Chang HW, et al. Urinary Uromodulin/Creatinine Ratio as a Potential Clinical Biomarker for Chronic

Kidney Disease Patients with Gout: A Pilot Study. *Med Princ Pract.* 2019;28(3):273-279. doi: 10.1159/000496844.

15. Gou R, Dou D, Tian M, et al. Association between triglyceride glucose index and hyperuricemia: a new evidence from China and the United States. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jul 1;15:1403858. doi: 10.3389/fendo.2024.1403858.

16. Du L, Zong Y, Li H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Aug 28;9(1):212. doi: 10.1038/s41392-024-01916-y.

17. Kim GH, Jun JB. Altered Serum Uric Acid Levels in Kidney Disorders. *Life (Basel).* 2022 Nov 15;12(11):1891. doi: 10.3390/life12111891.

18. George C, Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia. In: *StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024 Jan.*

19. Ahn EY, So MW. The pathogenesis of gout. *J Rheum Dis.* 2025 Jan 1;32(1):8-16. doi: 10.4078/jrd.2024.0054.

20. Ivanov D, Ivanova M, Bevezhenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 6 years treatment and follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl 1):i626. doi: 10.1093/ndt/gfy104.SuO025.

21. Li Y, Zeng L. Comparison of seven anthropometric indexes to predict hypertension plus hyperuricemia among US adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 8;15:1301543. doi: 10.3389/fendo.2024.1301543.

22. Li C, Li J, Diao Z, et al. Associations of dietary choline intake and kidney function with hyperuricemia in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *EClinicalMedicine.* 2024 Dec 17;79:103012. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103012.

23. Zhang Y, Liu X, Luo D, et al. Association of LDL-C/HDL-C Ratio with Hyperuricemia: A National Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2025 Jan;18(1):e70122. doi: 10.1111/cts.70122.

24. Liang Y, Qiao T, Ni X, Yang L, Yao T, Liu Y. Association between hyperuricemia and dietary retinol intake in Southwest China: a cross-sectional study based on CHNS database. *Front Nutr.* 2025 Jan 22;12:1508774. doi: 10.3389/fnut.2025.1508774.

25. Yang H, Ying J, Zu T, Meng XM, Jin J. Insights into renal damage in hyperuricemia: Focus on renal protection (Review). *Mol Med Rep.* 2025 Mar;31(3):59. doi: 10.3892/mmr.2024.13424.

26. Zhang WZ, Peng Q, Cai XS, et al. A study on the correlation between hyperuricemia and lifestyle and dietary habits. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jan 31;104(5):e41399. doi: 10.1097/MD.00000000000041399.

27. Peng H, Han Y, Huang J, et al. Inverse relationship of oxidative balance score with hyperuricemia among Chinese adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2025 Jan 20;25(1):234. doi: 10.1186/s12889-025-21419-x.

28. Barnini C, Russo E, Leoncini G, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and the Kidney: Lessons from the URRAS Study. *Metabolites.* 2025 Jan 2;15(1):11. doi: 10.3390/metabo15010011.

29. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, et al. Urine Uromodulin as a Biomarker of Kidney Tubulointerstitial Fibrosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Sep;17(9):1284-1292. doi: 10.2215/CJN.04360422.

30. Kong L, Li Y, Zhu R, et al. Association between serum uric acid, hyperuricemia and low muscle mass in middle-aged and elderly adults: A national health and nutrition examination study. *PLoS One.* 2025 Jan 7;20(1):e0312235. doi: 10.1371/journal.pone.0312235.

Отримано/Received 07.02.2025

Рецензовано/Revised 16.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2025

Information about authors

Lidiia D. Denova, PhD-student, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5678-5885>

Jabbarli Isa Sh. Oglu, PhD-student, Department of Nephrology and Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Dc.jabbarli@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-2713-579X>

Authors' contribution. L.D. Denova — collection and analysis of information, writing the article, searching and processing of professional literature on the topic, writing the text; I. Jabbarli — preparation of the manuscript for publication.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The publication is a fragment of the research work of a postgraduate student of the Department of Nephrology and NRT of the P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine on the topic "Excretion of uromodulin and its clinical and laboratory assessment, significance in early diagnosis, renoprotection and optimization of CKD treatment against the background of molecular stress" within the framework of the department's research project, funded by the state budget "Organization and provision of nephrological care in conditions of limited resources and martial law" (state registration number 0123U101260, 2023–2024) and the initiative-search research project "Study of the impact of hypouricemic therapy in patients with CKD and justification of optimal therapy" (state registration number 0119U101718, 2019–2025).

L.D. Denova¹, I. Jabbarli²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Kidneys: uromodulin and hyperuricemia

Abstract. Background. Uromodulin (Umod) has a significant impact on the development and course of chronic kidney disease (CKD). For example, a higher Umod level is associated with larger kidney size and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Umod excretion is known to be associated with fractional excretions of uric acid, chloride, and sodium (markers of volume overload), but the relationship between Umod and hyperuricemia is not yet fully understood. The purpose of the study: to investigate the relationship between blood uric acid levels and Umod in patients with CKD stage I–III. **Materials and methods.** A prospective randomized cohort ROLUNT (uROModuLin, Ubiqui-

noNe, glutaThione) study in which 34 patients with blood uric acid levels greater than 360 µmol/L participated was conducted in 2021–2023. The ROLUNT study was carried out at VETA-PLUS LLC and the Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which are the clinical bases of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. **Results.** The results of Spearman's correlation showed that there is a significant large positive relationship: between the fractional excretion of Umod (FeUmod) and the risk index for the development of the terminal stage of CKD after 2 (QxMD2) and 5 years (QxMD5); the Charlson Co-

morbidity Index, blood creatinine (sCrea), blood urea nitrogen (BUN), blood urea (sUrea), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol (sChol), urine Umod (uUmod)/eGFR according to the CKD-EPI formula ($eGFR_{CKD}$), uUmod/urine creatinine (uCrea), urinary albumin (uAlb)/uCrea; between uAlb/uUmod and uAlb, uAlb/uCrea; between daily uUmod (uUmod24) and uUmod, uUmod/Umod of blood (sUmod), body mass index; between uUmod/sUmod and uUmod, uUmod24; between uUmod/uCrea and uAlb/uCrea, uUmod/ $eGFR_{CKD}$, FeUmod, sChol,

LDL, very low density lipoprotein, percentage of adipose tissue, sUrea, BUN, BUN/sCrea, sUrea/sCrea, QxMD2, QxMD5; between uUmod/ $eGFR_{CKD}$ and uUmod/uCrea, FeUmod, sUrea, BUN, sCrea, QxMD2, QxMD5. **Conclusions.** The wide range of effects of uUmod not only on the urinary system makes it an important biomarker in the clinical practice of nephrologists and doctors of other specialties.

Keywords: chronic kidney disease; kidney ultrasound; uric acid; uromodulin

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.503>Ihab S. Khewkah¹ , Raed H. Afiet² , Haidar H. Al Jabban¹ ¹Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq²Medical City Complex, Surgical Specialties Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq

Exit strategy after percutaneous nephrolithotomy: impact of tube size with early removal compared to tubeless percutaneous nephrolithotomy — the debate continues

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):46-50. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.503

Abstract. Background. Many studies have demonstrated the efficacy and safety of tubeless and totally tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL), trying to avoid putting a nephrostomy tube (NT) to decrease patient discomfort and shorten hospital stay. However, given that nephrostomy tube serves a safety backup plan for adverse events like residual stone and intraoperative bleeding, it is worth investigating different tube size if we want to bridge the night (early tube removal) and compare it to tubeless PCNL. The purpose was to evaluate the effect of tube size (with early removal) on postoperative course compared to NT free. **Materials and methods.** During the period from December 2020 to June 2022, 177 patients with renal stones were selected to undergo PCNL and were prospectively followed up. At the end of procedure, the patients were randomly distributed into 3 groups. Group A, those with placement of an 18Fr NT, group B, those with placement of an 8Fr tube and group C, nephrostomy-free. For group A and B, the nephrostomy was left in place for 1 day. For group C, manual compression was applied to the flank for few minutes and the skin puncture was closed with one stitch. The groups were compared for post-operative hematocrit drop, urine leakage, need for additional analgesia and any other postoperative events. **Results.** The mean age for group A was 34.110 ± 6.919 years, group B was 38.670 ± 9.935 years and group C was 37.270 ± 10.657 years ($F = 3.567$, $p = 0.03$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.036$), however, no differences were recorded between groups A and C ($p = 0.203$) or B to C ($p = 0.714$). The present study showed that the mean stone burden was 34.03 ± 5.40 mm for group A, 33.43 ± 5.60 mm for group B and 33.43 ± 4.90 mm for group C, with no significant differences ($p = 0.773$). The post hoc Tukey analysis showed no significant difference between groups A and B ($p = 0.818$), A and C ($p = 0.815$), B and C ($p = 0.857$). The male percentage was 52.3, 58.7 and 55.1 % for group A, B and C, respectively. In this study, the duration of hematuria was 6.28 ± 2.94 hours for group A, 8.80 ± 3.45 hours for group B and 13.67 ± 2.40 hours for group C, these results were statistically significant ($p < 0.0001$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.0002$), A and C ($p = 0.0000$), groups B and C ($p = 0.0000$). In the current study, the mean postoperative hematocrit drop for group A was 0.60 ± 0.14 mg/dl, 0.82 ± 0.20 mg/dl for group B and 1.33 ± 0.25 mg/dl for group C. These results were statistically significant ($p < 0.0001$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.0002$), A and C ($p = 0.0000$), groups B and C ($p = 0.0000$). **Conclusions.** Large bore NT (18Fr) for short duration (one day) provide superior bleeding control and comparable postoperative analgesic requirement and urine leak when compared to small bore NT (8Fr) and NT free. It also keeps the chance for second look nephroscopy if needed.

Keywords: exit strategy; percutaneous nephrolithotomy; nephrostomy tube size; tubeless

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Haidar H. Al Jabban, MD CABMS Urology Endourologist, Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq; e-mail: mb_sgo.2025_urgent@yahoo.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Introduction

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the gold standard treatment for staghorn stones, large renal stones, and complex renal calculi. Over the past 30 years, continual improvement in PCNL surgery was done [1].

PCNL has evolved considerably as a result of continued search for improvement in technology and surgical skills toward minimizing postoperative pain and morbidity [2].

As the standard of care, placement of a nephrostomy tube (NT) has historically been adopted to minimize postoperative complications [3].

The main purpose of the tube is maintaining adequate drainage of the kidney. However, substantial postoperative pain after PCNL is caused by nephrostomy tubes. This had led to using of smaller tubes and introduction of “tubeless” approach which places a ureteral stent or catheter after PCNL [4].

Several randomized controlled trials and their meta-analysis have shown that the tubeless or the totally tubeless involving no drainage can significantly reduce postoperative pain, urinary leakage, and hospital stay compared with NT placement [5, 6].

The main disadvantages of nephrostomy-free technique included affection of the decision to omit placement of the nephrostomy tube by intraoperative events, loss of the tamponade effect of the nephrostomy tube and losing the tract for second look PCNL in case of residual stones [7].

The decision to insert a NT should be individualized and based on surgeon experience and judgment. Six main indications for nephrostomy tube placement are:

- 1) more than two access tracts,
- 2) significant perforation of the collecting system,
- 3) the need for second look nephroscopy,
- 4) significant intraoperative bleeding,
- 5) complicated procedure,
- 6) chance of intrathoracic violation [8].

Early tube removal after PCNL results in an equivalent analgesic requirement, hospital stay, and clearance rates, lower incidence of early hematuria, and preserves the option of check nephroscopy in case of residual fragments [4].

In PCNL, performing the standard placement of a NT, “tubeless” or totally tubeless is an ongoing matter of debate [3].

The purpose. To evaluate effect of tube size (with early removal) on postoperative course compared to NT free.

Materials and methods

Study setting and design

During the period from December 2020 to June 2022, 177 patients with renal stones were selected to undergo PCNL and were prospectively followed up. An informed consent was signed by all patients.

Pre-operative exclusion criteria were the patients under anticoagulant or antiplatelet medications, pediatric patients (age 15 years), serum creatinine (2 mg/dl) and obstructed infected kidneys.

Technique of PCNL

Preoperative urinary tract infections were treated with culture specific antibiotics. Under the effect of general anes-

thesia and after placement of a ureteral catheter, percutaneous renal access was performed using C-arm fluoroscopic guidance.

All planed tracts were placed to the desired calices and guidewires were fixed prior to dilatation of any tract. Dilatation was performed using single step Amplatz dilator to 30 French (F). The nephroscope passed through an Amplatz sheath. Pneumatic lithotripters were used for stone fragmentation.

Intraoperative fluoroscopy was used for detection of residual stones. Flexible nephroscopy was used to retrieve calyceal stones away from the tract and to confirm stone free status. A 6 f JJ stent is placed under fluoroscope control.

This study included only patients who had undergone non-complicated PCNL via a single tract without intraoperative evidence of residual stones. At the end of procedure, the patients were randomly distributed into 3 groups.

Group A, those with placement of an 18Fr tube, group B, those with placement of an 8Fr NT and group C, nephrostomy-free.

For group A and B, the nephrostomy was left in place for 1 day. For group C, manual compression was applied to the flank for few minutes and the skin puncture was closed with one stitch.

The nephrostomy tube was removed after clamping the NT for 3 hours and no pain develop. Post-operative analgesic medication was nefopam 20 mg and paracetamol 1 g every 8 hours. All patients were discharged after 24 hours unless they develop complications, in such case, they were kept in hospital for an extra day.

The groups were compared for post-operative hematocrit drop, urine leakage, need for additional analgesia and any other postoperative events.

Ethics

This work was approved by the Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department local ethical committee according to code number (33), 2/1/2020.

Statistical analysis

Statistical analysis was done using Statistical Package for Social Sciences, version 26 (SPSS). Categorical variables were compared using Chi-square test and continuous variables were compared using t-test. P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

This study included 177 patients with renal stones who underwent standard PCNL.

These patients were randomly divided into 3 groups: group A, those with 18Fr NT (n = 65 patients), group B, those with 8Fr NT (n = 63 patients) and group C, those without NT (n = 49 patients).

The mean age for group A was 34.110 ± 6.919 years, group B was 38.670 ± 9.935 years and group C was 37.270 ± 10.657 years ($F = 3.567$, $p = 0.03$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.036$), however, no differences re-

corded between groups A and C ($p = 0.203$) or groups B to C ($p = 0.714$).

The present study showed that the mean stone burden was 34.03 ± 5.40 mm for group A, 33.43 ± 5.60 mm for group B and 33.43 ± 4.90 mm for group C with no significant differences ($p = 0.773$). The post hoc Tukey analysis showed no significant difference between groups A and B ($p = 0.818$), groups A and C ($p = 0.815$) and groups B to C ($p = 0.857$). The male percentage was 52.3, 58.7 and 55.1 % for group A, B and C, respectively (Table 1).

In this study, the duration of hematuria was 6.28 ± 2.94 hours for group A, 8.80 ± 3.45 hours for group B and 13.67 ± 2.40 hours for group C patients, these results were

statistically significant ($p < 0.0001$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.0002$), groups A and C ($p = 0.0000$) and groups B to C ($p = 0.0000$). In the current study, the mean postoperative hematocrit drop in mg/dl for group A was 0.60 ± 0.14 mg/dl, 0.82 ± 0.20 mg/dl for group B and 1.33 ± 0.25 mg/dl for group C. These results were statistically significant ($p < 0.0001$). The post hoc Tukey analysis showed a significant difference between groups A and B ($p = 0.0002$), groups A and C ($p = 0.0000$) and groups B to C ($p = 0.0000$) (Table 2).

Regarding postoperative pain, group A showed 9 (13.8 %) patients required extra doses of analgesia while 5

Table 1. The age and stone burden distribution in each group

Variables		No.	Mean $\pm$ SD	F ratio of ANOVA (p value)	Post hoc Tukey analysis
Age (years)	Tube size 18Fr (group A)	65	34.110 ± 6.919	3.567 (0.03)	A: B ($p = 0.036$) A: C ($p = 0.203$) B: C ($p = 0.714$)
	Tube size 8Fr (group B)	63	38.670 ± 9.935		
	Tubeless 0Fr (group C)	49	37.270 ± 10.657		
Stone burden (mm)	Tube size 18Fr (group A)	65	34.03 ± 5.40	0.257 (0.773)	A: B ($p = 0.818$) A: C ($p = 0.815$) B: C ($p = 0.857$)
	Tube size 8Fr (group B)	63	33.43 ± 5.60		
	Tubeless 0Fr (group C)	49	33.4 ± 4.9		

Table 2. The distribution of postoperative complications in each group

Indicators		No.	Mean $\pm$ SD	F ratio of ANOVA (p value)	Post hoc Tukey analysis
Hematuria duration (hours)	Tube size 18Fr (group A)	65	3.567 (0.03)	85.4 (< 0.0001)	A: B ($p = 0.0002$) A: C ($p = 0.0000$) B: C ($p = 0.0000$)
	Tube size 8Fr (group B)	63	8.80 ± 3.45		
	Tubeless 0Fr (group C)	49	13.67 ± 2.40		
Hematocrit drop (mg/dl)	Tube size 18Fr (group A)	65	0.257 (0.773)	182.6 (< 0.0001)	A: B ($p = 0.0000$) A: C ($p = 0.0000$) B: C ($p = 0.0000$)
	Tube size 8Fr (group B)	63	8.80 ± 3.45		
	Tubeless 0Fr (group C)	49	13.67 ± 2.40		

Table 3. Pain management and urine leak in the study

Variable			No. (%)	P value
Urine leak	Group A	Yes	4 (6.15)	0.5
		No	61 (93.85)	
	Group B	Yes	5 (7.94)	0.6
		No	58 (92.06)	
	Group C	Yes	1 (2.04)	0.8
		No	48 (97.96)	
Pain management	Group A	Standard dose	56 (86.2)	0.09
		Extra dose	9 (13.8)	
	Group B	Standard dose	58 (92.1)	0.7
		Extra dose	5 (7.9)	
	Group C	Standard dose	47 (95.7)	0.08
		Extra dose	2 (4.1)	

(7.3 %) patients in group B and 2 (4.1 %) patients required extra doses of analgesia in group C. These differences values were not significant ($p = 0.5, 0.6, 0.8$), respectively.

Regarding the postoperative urine leakage, 4 (6.15 %) patients for group A, and 5 (7.94 %) patients for group B while one (2.04 %) patient developed leakage for group C. These results were not significant ($p = 0.09, 0.7, 0.08$) respectively (Table 3).

Discussion

Many studies have demonstrated the efficacy and safety of tubeless and totally tubeless PCNL [2, 9], trying to avoid putting a nephrostomy tube to decrease patient discomfort and shortening hospital stay. However, giving that nephrostomy tube serve a safety backup plan for unwanted events like residual stone and intraoperative bleeding, it is worthy to investigate different tube size if we want to bridge the night and compare it to tubeless PCNL.

In regard to postoperative analgesic use, the present study showed no statistical difference between the three study groups, which is different from those results published by Abdelgawad et al. [10], who showed that large NT need more analgesic requirements, and those by Zeng et al. [4] who showed significant difference favoring NT free. On the other hand, our results are comparable to results by Chen et al. [11] and Poudyal et al. [12] who showed no statistical difference between their study groups.

These findings may be attributed to the fact that pain threshold is variable between patients and giving that male percentage is higher in our patients and males tend to tolerate pain better than female patients [13]. Other factor may be the short duration of NT (24 hours) which might give this advantage of negligible pain difference between the groups.

Regarding postoperative urine leak, our study showed superiority of NT free group, however, no statistically significant difference was found. These results are different to those of Poudyal et al. [12] and Zhao et al. [7] who showed statistically significant difference between these groups while it is similar to results of Chen et al. [11] and Cormio et al. [14] who found no statistical difference between their study groups.

The present study findings may be due to the short duration of NT will provide faster closure of tract and short duration of urine leak after NT removal.

The present study showed that large NT associated with least hematuria duration compared to other groups. These results were different from studies published by Bhat et al. [15] who showed no difference between both groups.

Regarding postoperative hematocrit decrease, large bore NT group showed the least drop in Hemoglobin as compared to other groups. These results are similar to research done by Cormio et al. [14] while different from results published by Chen et al. [11] who showed no difference between those groups.

The large size NT provide better tamponade to the tract and give better hemostasis which may explain the fore mentioned results.

Conclusions

Large bore NT (18Fr) for short duration (one day) provide superior bleeding control and comparable postoperative analgesic requirement and urine leak when compared to small bore NT (8Fr) and NT free. It also keeps the chance for second look nephroscopy if needed.

References

1. Bolton DM, Hennessey DB. Chapter 36. Exit Strategies after Percutaneous Nephrolithotomy. In: Smith AD, Preminger GM, Kavoussi LR, Badlani GH, Rastinehad AR, editors. *Smith's Textbook of Endourology*. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2018. 427-440 pp. doi: 10.1002/9781119245193.ch36.
2. Ichaoui H, Samet A, Hadjalouane HB, et al. Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL): Standard Technique Versus Tubeless - 125 Procedures. *Cureus*. 2019 Mar 14;11(3):e4251. doi: 10.7759/cureus.4251.
3. Wilhelm K, Hein S, Kunath F, Schoenthaler M, Schmidt S. Totally tubeless, tubeless, and tubed percutaneous nephrolithotomy for treating kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul 28;7(7):CD012607. doi: 10.1002/14651858.CD012607.pub2.
4. Zeng GH, Zhong W, Mazzon G, et al. International Alliance of Urolithiasis (IAU) consensus on miniaturized percutaneous nephrolithotomy. *Mil Med Res*. 2024 Oct 28;11(1):70. doi: 10.1186/s40779-024-00562-3.
5. Iqbal N, Iqbal S, Hasan A, et al. Outcome of tubeless percutaneous nephrolithotomy in elder patients: A single-center experience from a developing country. *J Clin Transl Res*. 2022 Mar 19;8(2):160-165.
6. Nikoufar P, Hodhod A, Hadi RA, et al. Safety and efficacy of ambulatory tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy in the management of 10-25 mm renal calculi A retrospective study. *Can Urol Assoc J*. 2024 Oct;18(10):341-347. doi: 10.5489/cuaj.8764.
7. Zhao Z, Yin S, Zhu H, Cheng D, Liu Y, Zeng G. The feasibility of multiple-tract mini-percutaneous nephrolithotomy as an overnight surgery for the treatment of complex kidney stones. *Urolithiasis*. 2021 Apr;49(2):167-172. doi: 10.1007/s00240-020-01208-4.
8. Lin CH, Lin YC, Chiang HC, Yan MY, Fang WY, Chen PH. Totally tubeless single access tract mini-percutaneous nephrolithotripsy in treatment of large burden >2-cm and/or complex renal stones: a case series of 62 patients. *BMC Urol*. 2022 Apr 16;22(1):61. doi: 10.1186/s12894-022-01012-9.
9. Li Q, Gao L, Li J, Zhang Y, Jiang Q. Total tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2020 Apr;29(2):61-69. doi: 10.1080/13645706.2019.1581224.
10. Abdelgawad E, Kadry AM, Abdelhalim KM, Abdelwahab HA. Optimization of the outcome of percutaneous nephrolithotomy regarding urinary leakage, what should we do? *Urolithiasis*. 2022 Dec 2;51(1):8. doi: 10.1007/s00240-022-01375-6.
11. Chen T, Zhu Z, Du J. Efficacy of Intercostal Nerve Block for Pain Control After Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2021 Jan 28;8:623605. doi: 10.3389/fsurg.2021.623605.
12. Poudyal S. Current insights on haemorrhagic complications in percutaneous nephrolithotomy. *Asian J Urol*. 2022 Jan;9(1):81-93. doi: 10.1016/j.ajur.2021.05.007.
13. Luo Y, Camey SA, Bangdiwala SI, Palsos OS, Sperber AD, Keefer LA. Global patterns of prescription pain medication usage

in disorders of gut-brain interactions. *Neurogastroenterol Motil.* 2023 Jan;35(1):e14457. doi: 10.1111/nmo.14457.

14. Cormio L, Preminger G, Saussine C, et al. Nephrostomy in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): does nephrostomy tube size matter? Results from the Global PCNL Study from the Clinical Research Office Endourology Society. *World J Urol.* 2013 Dec;31(6):1563–1568. doi: 10.1007/s00345-012-0969-z.

15. Bhat S, Lal J, Paul F. A randomized controlled study comparing the standard, tubeless, and totally tubeless percutaneous

nephrolithotomy procedures for renal stones from a tertiary care hospital. *Indian J Urol.* 2017 Oct-Dec;33(4):310–314. doi: 10.4103/iju.IJU_52_17.

Received 11.02.2025

Revised 14.03.2025

Accepted 25.03.2025 ■

Information about authors

Ihab S. Khewkah, MD FRCS Urology CABMS Urology FIBMS Urology Endourologist, Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-7119-2298>
Raed H. Afiet, MD CABMS Urology Endourologist & Kidney Transplant Surgeon, Medical City Complex, Surgical Specialties Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq; <https://orcid.org/0009-0008-6375-181X>

Haidar H. Al Jabban, MD CABMS Urology Endourologist, Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq; <https://orcid.org/0009-0000-8045-0543>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare no funding in this study is supported.

Authors' contribution. Ihab S. Khewkah, Haidar H. Al Jabban — writing, editing, data curation, formal analysis, research, resources, and technique; Raed H. Afiet — research, materials, data collection, and creation of the first draft.

Ihab S. Khewkah¹, Raed H. Afiet², Haidar H. Al Jabban¹

¹Alyarmook Teaching Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq

²Medical City Complex, Surgical Specialties Hospital, Urology Department, Baghdad, Iraq

Стратегія виходу після черезшкірної нефролітомії: вплив розміру трубки на раннє видалення порівняно з бездренажною черезшкірною нефролітомією — дебати тривають

Резюме. Актуальність. Багато досліджень, у яких намагалися уникнути встановлення нефростомічної трубки (НТ), щоб зменшити дискомфорт пацієнта та скоротити перебування в лікарні, продемонстрували ефективність і безпеку бездренажної та повністю бездренажної черезшкірної нефролітомії (ЧШНЛ). Однак, враховуючи, що нефростомічна трубка слугує резервним планом безпеки при небажаних подіях, як-от залишковий камінь та інтраопераційна кровотеча, варто розглянути інший розмір трубки, якщо ми хочемо подолати ніч (раннє видалення трубки), і порівняти цей варіант із бездренажною ЧШНЛ. **Мета:** оцінити вплив розміру трубки (при ранньому видаленні) на післяопераційний перебіг порівняно з бездренажною ЧШНЛ. **Матеріали та методи.** У період з грудня 2020 р. по червень 2022 р. 177 пацієнтів із сечокам'яною хворобою були відібрані для проходження ЧШНЛ та перебували під проспективним спостереженням. Наприкінці процедури вони були випадковим чином розподілені на 3 групи. Група А — з розміщенням НТ розміром 18Fr, група В — НТ розміром 8Fr і група С — без нефростоми. У групах А і В не-

фростому залишали на одну добу. У групі С застосовувалося ручне стиснення бокової ділянки протягом декількох хвилин, а прокол шкіри був закритий одним швом. Групи порівнювали щодо післяопераційного зниження рівня гематокриту, витоку сечі, потреби в додатковому знеболюванні та будь-яких інших післяопераційних подій. **Результати.** Чоловіків було 52,3; 58,7 і 55,1 % у групах А, В і С відповідно. Тривалість гематурії становила $6,28 \pm 2,94$ години для групи А, $8,80 \pm 3,45$ години для групи В і $13,67 \pm 2,40$ години для групи С. У той же час середнє післяопераційне зниження рівня гематокриту у групі А дорівнювало $0,60 \pm 0,14$ мг/дл, у групі В — $0,82 \pm 0,20$ мг/дл та $1,33 \pm 0,25$ мг/дл у групі С ($p < 0,001$). **Висновки.** НТ великого діаметра протягом короткого періоду (одна доба) забезпечує чудовий контроль кровотечі, витоку сечі та післяопераційної потреби в аналгетиках, порівнянний з таким при використанні НТ малого діаметра та режиму без НТ. Це також зберігає можливість повторної нефроскопії, якщо це необхідно.

Ключові слова: стратегія виходу; черезшкірна нефролітомія; розмір нефростомічної трубки; бездренажна процедура

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.504>A.M. Fahad¹ , H.N. Naser¹, L.F.F. Sharba² , H.S.K. Al-Shakarchi¹, Z.A. Yasser¹, A.A. Abed¹¹Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq²Jabir Ibn Hayyan Medical University, Najaf, Iraq

Hemodialysis outcome associated with basilic vein transposition or synthetic vascular grafting: a single-center study

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):51-56. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.504

Abstract. Background. For hemodialysis, an autogenous radiocephalic or brachiocephalic fistula is the preferred types of vascular access, while basilic vein transposition (BVT) fistula followed by prosthetic grafting is suggested if unsuitable veins are present. The purpose was to compare the outcome of BVT versus synthetic vascular graft used for dialysis in a single centre. **Materials and methods.** This study includes total of 148 patients that subdivided into two groups: group one (n = 127; 69 male and 58 female patients, mean age 49 years) operated with BVT and group two (n = 21; 15 male and 6 female individuals, mean age 58 years) operated with synthetic vascular graft. **Results.** Seven patients with hematoma were treated with exploration within 7 days of operation (p = 0.001). Venous hypertension was present in 3 patients of group one and no patient in group two (p = 0.001). In group one, the complication rate was 13.38 %, while in group two, it was 28.57 % with statistically significant difference (p = 0.001). In group one, primary patency rate is 96.85 versus 90.47 % in group two (p = 0.07). The assisted primary in group one was 75 % versus no patient assisted in group two (p = 0.001). **Conclusions.** This study concludes that use of synthetic graft for dialysis is associated with more complications regarding thrombosis rate, ischemic steal syndrome and infection rate compared to using the basilic vein. In addition to that, the successful rate of embolectomy was low with synthetic graft use.

Keywords: hemodialysis; basilic vein; synthetic graft; chronic kidney disease

Introduction

With improvements of medical care, the increasing number of end stage renal diseases (ESRD) patients and with limited number of kidney donors, the demand for long-term dialysis was increased to reach about 70 % of patients require either hemodialysis or peritoneal dialysis [1]. Many authors prefer an arteriovenous graft for hemodialysis because of complexity of other procedures like basilic vein transposition or graft [2].

In patients with chronic kidney disease (CKD), according to Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) guidelines, an autogenous radiocephalic or brachiocephalic fistula is the preferred types of vascular access, while basilic vein transposition (BVT) fistula and followed by prosthetic grafts is suggested if unsuitable veins are present [3–6]. According to KDOQI guidelines, adequate AVF maturation time is 4–6 weeks with that resides approximately 0.6 cm from the skin surface, has a flow > 600 mL/min, and has

a diameter > 0.6 cm, while the synthetic graft can be used within 2 weeks [7, 8]. The use of antiplatelets and length of period postoperatively is controversy [9, 10].

This study compares the outcome of basilic vein transposition versus synthetic vascular graft used for dialysis in single centre.

Materials and methods

Study design and setting

This is a cohort comparative prospective study that was done in Najaf cardiothoracic and vascular surgery department of Al-Sadder Teaching Medical City of Najaf, Iraq from January 2020 to January 2022.

Participants

This includes total of 148 patients that subdivided into two groups, group one operated with basilic vein transposition and group two operated with synthetic vascular graft.

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: A.M. Fahad, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq; e-mail: ayam.mohammad@yahoo.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Group one includes 127 patients and group two includes 21 patients. All patient's data are collected regarding age, gender, side of surgery, type of intervention and previous access for two years duration.

Follow-up

The outcome was followed for one year (from December 2021 to December 2022) later clinically and with duplex study by both surgeon and nephrologist.

Including/excluding criteria

During the two years of study, a total of 661 patients have a CKD referred from Nephrology Centre to vascular surgery clinic for making an vascular access for dialysis, from them 583 patients underwent a arteriovenous fistula (AVF) for dialysis in form of radio-cephalic (RC) or brachiocephalic (BC) fistula. 61 patients were RC or BC AVF were failed and 66 patients have unsuitable veins for fistula of less than 2 mm (total of 127 patients), a single stage basilic vein transposition can be done. Twelve patients have unsuitable basilic vein of less than 2 mm and 9 patients have failed basilic vein transposition (total of 21 patients), a synthetic vascular graft could be used. The study flowchart showed in Fig. 1.

Investigation

All patients underwent a doppler study to assess the diameter and patency of cephalic vein, basilic veins, axillary veins and brachial artery of both sides. Also, to assess both subclavian vein, jugular veins and innominate vein if they are stenosed or thrombosed as this contra-indicated to surgery (they excluded from the study) and may need for pre-operative endovascular intervention.

Procedures

After an intra-venous antibiotic use, basilic vein transposition was done under local anaesthesia and sedation with arm extend away from the body. After scrubbing, two incisions were done, one longitudinal along the basilic vein at mid arm and another curve incision at medial cubital area. Mobilisation and change the course of basilic vein along its length more superficially and more laterally, then made end to side anastomoses to brachial artery with 0/6 proline. The fistula was used after 6–8 weeks for dialysis after criteria of maturation was reached (flow > 600 ml/min, diameter > 6 mm and depth < 6 mm).

After an intra-venous antibiotic use, synthetic vascular graft was operated under local anaesthesia and sedation with arm extended laterally. In 12 patients, two incisions were done, one longitudinal incision and another transverse one in cubital area. In nine patients, single incision in mid arm was done. In both, the 6th sized graft of different length with end to side anastomoses between brachial artery and third part of axillary vein was used with 0/6 proline. The graft was used after 2 weeks for dialysis. Anti-platelets were given for 3 months later on.

Patients complications were assessed postoperatively and followed for one year later on in form of thrombosis, infection, hematoma formation, non-maturation of fistula, ischemic steal syndrome, removal of fistula or graft and embolectomy surgery as an assisted primary patency procedure.

Ethical approval and compliance

This study was approved by the Ethical Board Committee of the Department of Surgery, Jabir Ibn Hayyan Medical University (No. 305 in 12/1/2022). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The oral consent was taken from all patients and data between both groups was analysed.

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS v22 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Numerical measurements including percentages and frequencies. Calculations performed for categorical data included means, ranges, and standard deviations (SD). The association between variables was evaluated using the chi-squared test and unpaired t-test. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The median age for group one treated with basilic vein transposition for dialysis is 49 years and for group two treated with synthetic vascular graft is 58 years. There

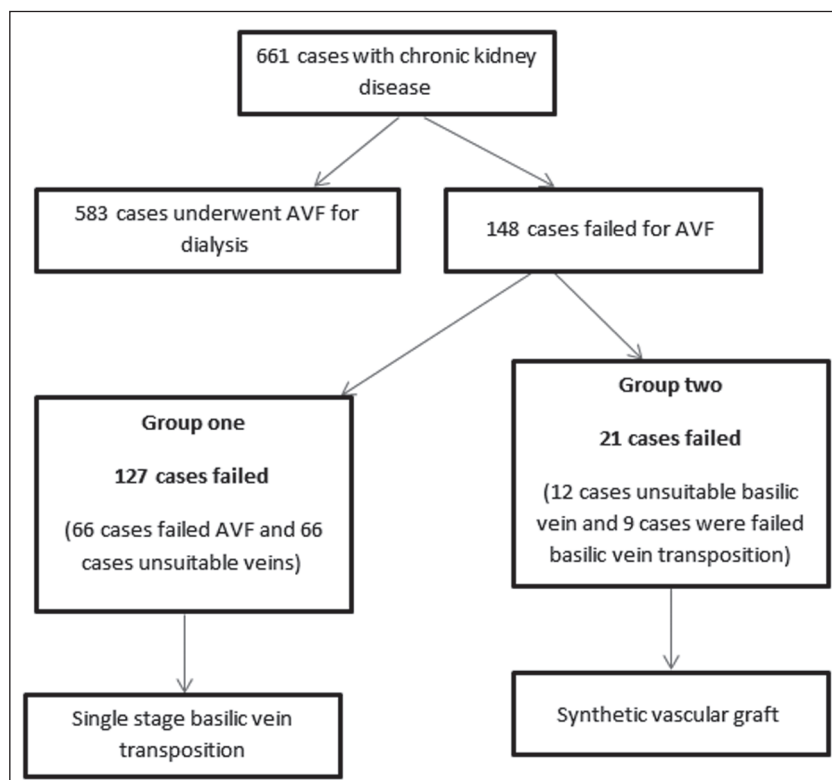


Figure 1. The study flowchart

are 69 patients male and 58 patients female in group one, while 15 patients were male and 6 patients were female in group two. In group one, the surgery was done in 50 patients on right side and 77 patients on left side, while the surgery was done in group two in 16 patients on right side arm, four patients on left side arm and one patient on right sided thigh, as in Table 1 below.

Regarding the outcome and complications, in group one, the complication rate was 13.38 % in 17 patients as 3 patients with wound infection, 4 patients with thrombosis within one month that treated with embolectomy and 7 patients with hematoma that were treated with exploration within 7 days of operation ($p = 0.001$). Venous hypertension was presented in three patients of group one ($p = 0.001$). In group two, the rate of complications was 28.57 % in six out of 21 patients. The complications (Fig. 2) are distributed as one patient with superficial wound infection of right arm, two patients with graft thrombosis (one after one month and another one after 9 months of both right arm, both were removed) and one patient with ischemic steal syndrome of left arm that was treated with saphenous grafted distally after one week of surgery, as showed in Tables 2, 3. The algorithm of actions of this study was showed in Fig. 3.

Regarding the patency rate might be either primary or assisted primary (with interventions). In group one, primary patency rate is 96.85 versus 90.47 % in group two ($p = 0.07$). The assisted primary of group one was 75 % versus no patient assisted in group two ($p = 0.001$), as listed in Table 4.

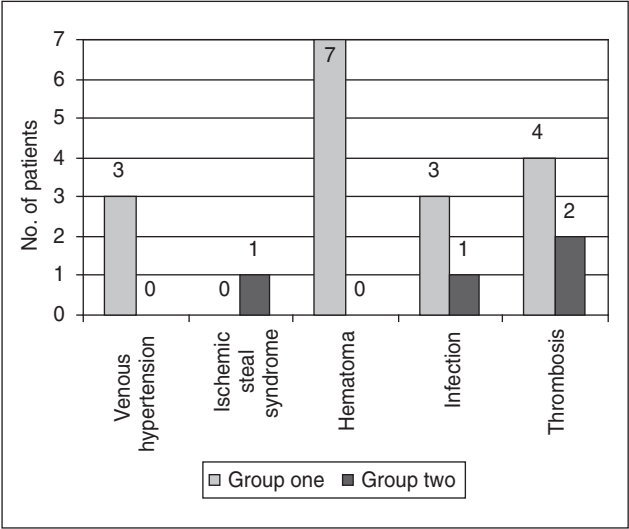


Figure 2. Complications of study

Table 1. Data collection of patients, n (%)

Data		Group one	Group two	P-value
Age (years), range (median)		23–73 (49)	45–77 (58)	0.12
Gender	Male	69 (54.33)	15 (71.42)	0.23
	Female	58 (45.66)	6 (28.57)	
Side of surgery	Right arm	50 (39.37)	16 (76.19)	0.001
	Left arm	77 (60.62)	4 (19.04)	
	Right thigh	0	1 (4.76)	
Previous access		61 (48.03)	9 (42.85)	0.24

Table 2. Complications of both procedures, n (%)

Outcome	Group one	Group two	P-value
Thrombosis	4 (3.14)	2 (9.52)	NA
Infection	3 (2.36)	1 (4.76)	NA
Hematoma	7 (5.51)	0	0.001
Ischemic steal syndrome	0	1 (4.76)	NA
Venous hypertension	3 (2.36)	0	0.001
Total complications	17 (13.38)	6 (28.57)	0.001

Note: NA — not applicable.

Table 3. Postoperative procedure management for variable complications, n (%)

Procedure	Group one	Group two	P-value
Successful embolectomy for thrombosis	3 (75)	0	0.001
Removal	1 (25)	2 (100)	0.08
Re-vascularisation	0	1 (100)	0.001

Table 4. Patency rate of both groups, n (%)

Patency rate	Group one	Group two	P-value
Primary	96.85	90.47	0.07
Assisted primary	75	0	0.001

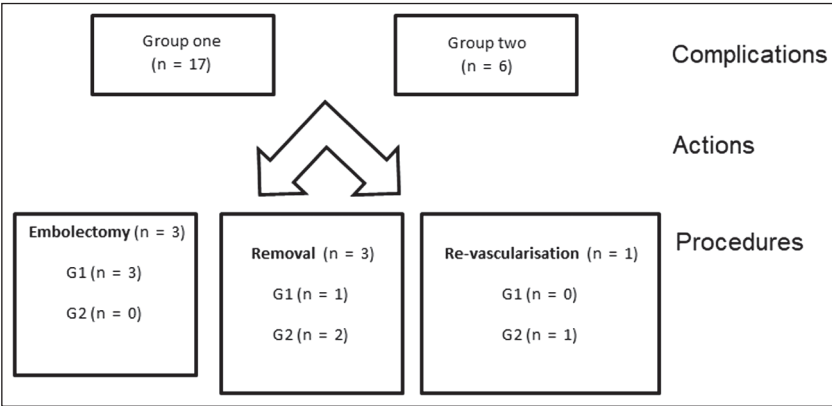


Figure 3. The algorithm of actions of this study

Discussion

This is a cohort comparative prospective study that was done in single centre for two years duration and followed the outcome for one year. This includes total of 148 patients that subdivided into two groups, group one operated with Basilic vein transposition (127 patients) and group two operated with synthetic vascular graft (21 patients).

According to KDOQI guidelines, BVT and synthetic vascular graft were done after exhausted other sites for autologous options [11, 12]. Although the two-stage technique for BVT with interval arterialisation and thickening of the basilic vein wall is superior and the complications in single stage BVT were more like steal syndrome, venous hypertension and hematoma formation [13–15], in this study, single stage BVT was used to decrease morbidity of high risk and commonly tired patients and to decrease the time needed for dialysis. As a results, in Table 1, the BVT was done in 48.03 % with previous access and the synthetic graft was done in 42.85 % with previous access.

The mean of age of patients involved in group one is 49 years while in group two is 58 years. In both groups, male percentage was more than in female (54.33 versus 71.42 %). In Keuter et al. study, the mean age in group one and two was (60 versus 66 years) and the male percentage was 50 and 57 % in both groups [16].

The infection rate was more with PTFE group with incidence of 2.36 % in group one and 4.76 % in group two, that is comparable to Dix et al. study which is 3.6 % and Coburn et al. study [17, 18]. The infection may be due to preoperative contamination or puncture site contamination due to bad sterilisation in low immunity patients.

The thrombosis rate was more in group two of synthetic vascular graft as in Wijnen et al. study [19]. This thrombosis was due to either presence of infection or non-complained patients to anticoagulant or anti-platelets. The thrombosis was failed to treat in one patient (25 %) of group one and

in both patients of group two (100 %), so the graft or fistula were removed. This complication affects both the primary and assisted primary patency rate with significant P-value. The primary patency rate that was dependent on patient condition, state of vein selection and close follow up of patients, is more than assisted primary patency rate and it is more in group one than group two [16, 20, 21].

In studies, the risk of post-operative hematoma 3.6–11 % [22–24]. In this study, hematoma was observed in 5.51 % of group one and in no patient of group two. This hematoma was more in group

one as this a single stage procedure with more dissection of the tissue.

Ischemic steal syndrome occurred more in group two about 4.75 % (revascularisation was done successfully) and no patient in group one had it. In Abbas et al. study, ischemic steal syndrome was more in AVG group with significant P-value [25]. The incidence was 10–20 % and more with proximal basilic transposition than in distal type at the level of radial artery [26, 27].

Transient venous hypertension present with limb oedema, heaviness and delayed wound healing present only in group one in about 2.36 % that is treated conservatively. This may be due to stenosis of proximal veins because of fibrosis that results from multiple use of short-term double lumen catheter for dialysis. Venous hypertension has been reported to occur more than our study about 3.6–25 % [28].

Several studies discussed different topics of hemodialysis [29, 30], however, different limitation were recorded. In this work the limitation include a single-centre and difficult follow up to these patients. So, more studies, more patients need to be followed and multi-centres study required which is very important and hazardous complications of these patients.

Conclusions

This study concludes that use of synthetic graft for dialysis is more complications regarding thrombosis rate, ischemic steal syndrome and infection rate in comparison to using the basilic vein. In addition to that, the success rate of embolectomy is low with synthetic graft use.

References

1. Segura-Orti E, Koufaki P, Kouidi E. Bridging the gap from research to practice for enhanced health-related quality of life in people with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2021 May 6;14(Suppl 2):ii34–ii42. doi: 10.1093/ckj/sfaa268.

2. Kakkos SK, Lampropoulos GC, Nikolakopoulos KM, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing Two-Stage with One-Stage Brachio-Basilic Vein Fistulas. *Vasc Specialist Int*. 2018 Sep;34(3):51-60. doi: 10.5758/vsi.2018.34.3.51.
3. Noori N, Sharma Parpia A, Wald R, Goldstein MB. Validation of the SMH Equations for the Estimation of the Total Body Water Volume in Hemodialysis Patients. *Can J Kidney Health Dis*. 2022 Nov 22;9:20543581221137180. doi: 10.1177/20543581221137180.
4. Porazko T, Piersiak A, Klinger M. The efficacy of single suture for exit site wound closure and stabilization of hemodialysis central tunneled catheter. *SAGE Open Med*. 2021 May 28;9:20503121211019889. doi: 10.1177/20503121211019889.
5. Almhamni G, Sen I, Vang S, et al. Midterm outcomes of endoscopic-assisted brachial-basilic arteriovenous fistula creation. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023 Nov 26;10(2):101382. doi: 10.1016/j.jvscit.2023.101382.
6. Lu Y, Xiao J, Liu C, Wang Y. Comparison of wound complications between one-stage and two-stage brachio-basilic arteriovenous fistula: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2023 Nov;20(9):3786-3793. doi: 10.1111/iwj.14278.
7. Li H, Jen S, Ramayya T, Bowers HG, Rotem E. Unanticipated late maturation of an arteriovenous fistula after creation of separate graft access. *Quant Imaging Med Surg*. 2018 May;8(4):444-446. doi: 10.21037/qims.2018.01.03.
8. Al Shakarchi J, Houston G, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: a systematic review. *J Vasc Access*. 2015 Nov-Dec;16(6):493-497. doi: 10.5301/jva.5000412.
9. Tanner NC, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD002786. doi: 10.1002/14651858.CD002786.pub3.
10. Migliori M, Cantaluppi V, Scatena A, Panichi V. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J Nephrol*. 2017 Jun;30(3):373-383. doi: 10.1007/s40620-016-0367-5.
11. Iglesias R, Lodi M, Rubiella C, Teresa Parisotto M, Ibeas J. Ultrasound guided cannulation of dialysis access. *J Vasc Access*. 2021 Nov;22(Suppl 1):106-112. doi: 10.1177/11297298211047328.
12. Kaller R, Russu E, Arbănași EM, et al. Intimal CD31-Positive Relative Surfaces Are Associated with Systemic Inflammatory Markers and Maturation of Arteriovenous Fistula in Dialysis Patients. *J Clin Med*. 2023 Jun 30;12(13):4419. doi: 10.3390/jcm12134419.
13. Deguchi J, Sato O. Transposed Brachial-Basilic Arteriovenous Fistula for Vascular Access in Japan. *Ann Vasc Dis*. 2018 Jun 25;11(2):181-190. doi: 10.3400/avd.ra.18-00009.
14. Patel RJ, Willie-Permor D, Zarrintan S, Elsayed N, Al-Nouri O, Malas MB. Two-Stage Offers No Advantages over Single-Stage Arteriovenous Creation: An Analysis of Multicenter National Data. *Ann Vasc Surg*. 2023 Oct;96:308-315. doi: 10.1016/j.avsg.2023.03.020.
15. Kakkos SK, Tsolakis IA, Papadoulas SI, et al. Randomized controlled trial comparing primary and staged basilic vein transposition. *Front Surg*. 2015 Apr 29;2:14. doi: 10.3389/fsurg.2015.00014.
16. Sadasivan K, Kunjuraman U, Murali B, Yadev I, Kochunaryanan A. Factors Affecting the Patency of Radiocephalic Arteriovenous Fistulas Based on Clinico-Radiological Parameters. *Cureus*. 2021 Mar 3;13(3):e13678. doi: 10.7759/cureus.13678.
17. Sadeghi A, Setayesh Mehr M, Esfandiari E, Mohammadi S, Baharmian H. Variation of the cephalic and basilic veins: A case report. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(4):232-234. doi: 10.15171/jcvtr.2017.40.
18. Van Dellen D, Junejo M, Khambalia H, Campbell B. Transposition of brachio-basilic arteriovenous fistulae: improving the cosmetic effect without compromising patency. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Jan;98(1):24-28. doi: 10.1308/003588414X14055925061757.
19. Laranjinha I, Matias P, Azevedo A, et al. Are high flow arteriovenous accesses associated with worse haemodialysis? *J Bras Nefrol*. 2018 Apr-Jun;40(2):136-142. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3875.
20. Moosa MA, Shaikh FA, Ali M, Salam A, Sophie Z, Siddiqui N. Comparison of Upper Limb Translocated Femoral Vein and Prosthetic Arteriovenous Bridge Grafts. *Cureus*. 2019 Nov 22;11(11):e6219. doi: 10.7759/cureus.6219.
21. Xiao Y, Vazquez-Padron RI, Martinez L, Singer HA, Woltmann D, Salman LH. Role of platelet factor 4 in arteriovenous fistula maturation failure: What do we know so far? *J Vasc Access*. 2024 Mar;25(2):390-406. doi: 10.1177/11297298221085458.
22. Jairath A, Singh A, Sabnis R, Ganpule A, Desai M. Minimally invasive basilic vein transposition in the arm or forearm for autogenous haemodialysis access: A less morbid alternative to the conventional technique. *Arab J Urol*. 2017 Mar 6;15(2):170-176. doi: 10.1016/j.aju.2017.01.004.
23. Jeong H, Bae M, Chung SW, Lee CW, Huh U, Kim MS. Videoscopic Surgery for Arteriovenous Hemodialysis Access. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb;53(1):28-33. doi: 10.5090/kjtc.2020.53.1.28.
24. Kahraman N, Demir D. Outcomes of arteriovenous fistula reconstruction in vascular access dysfunction. *Am J Transl Res*. 2019 Feb 15;11(2):1058-1065.
25. Saroukhani A, Rafiee Zadeh A, Ahmadi SM. Incidence of steal syndrome following arteriovenous fistula and arteriovenous graft. *Int J Burns Trauma*. 2022 Jun 15;12(3):121-126.
26. Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al.; IN.PACT AV Access Investigators. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):733-742. doi: 10.1056/NEJMoa1914617.
27. Karaca OG, Basal AN, Ecevit AN, Kalender M, Darcin OT, Sungur MA. Radiobasilic Versus Brachio-basilic Transposition on the Upper Arm to Avoid Steal Syndrome. *Med Sci Monit*. 2015 Dec 29;21:4090-4095. doi: 10.12659/msm.896642.
28. Sepas HN, Negahi A, Mousavie SH, Vosough F, Farazmand B. Patency and outcomes of tunneled hemodialysis catheter via femoral versus jugular vein access. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019 Apr-Jun;10(2):81-84. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_383_18.
29. Solanki PB. Autologous vein graft in living donor kidney transplant (case report). *Kidneys*. 2024;13(2):172-174. doi: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.457.
30. Ivanova MD. The role of levocarnitine in the systemic therapy of patients of different profile of patients on chronic hemodialysis. *Kidneys*. 2014;(1):81-84. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.0.1.07.2014.76553.

Received 12.02.2025

Revised 21.03.2025

Accepted 24.03.2025

Information about authors

Ahmed Muhi Fahad, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq; e-mail: ayam.mohammad@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-2810-2810>

Husam Nadheer Naser, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Laith Fathi Flayyh Sharba, Jabir Ibn Hayyan Medical University, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-2206-705X>

Hayder Shawkat Kadhim Al-Shakarchi, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Zaid Abdulameer Yasser, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Arshad Abbas Abed, Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.M. Fahad¹, H.N. Naser¹, L.F.F. Sharba², H.S.K. Al-Shakarchi¹, Z.A. Yasser¹, A.A. Abed¹

¹Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

²Jabir Ibn Hayyan Medical University, Najaf, Iraq

**Результати гемодіалізу, пов'язані із транспозицією медіальної підшкірної вени руки
або синтетичним судинним протезуванням: одноцентрове дослідження**

Резюме. Актуальність. Для гемодіалізу кращим типом судинного доступу є автогенна радіоцефальна або брахіоцефальна фістула, тоді як фістула при транспозиції медіальної підшкірної вени руки (ТМПВР) і подальше використання протезного шунта пропонують, якщо присутні невідповідні вени. **Мета:** порівняти результат використання ТМПВР та синтетичного судинного протеза для діалізу в одному центрі. **Матеріали та методи.** У цьому дослідженні взяли участь 148 пацієнтів, розділені на дві групи: першу ($n = 127$; 69 чоловіків і 58 жінок, середній вік 49 років), у якій використано ТМПВР, і другу ($n = 21$; 15 чоловіків та 6 жінок, середній вік 58 років), пацієнтів якої прооперовано із застосуванням синтетичного судинного протеза. **Результати.** Семи пацієнтам із гематомою проведено ревізію протягом 7 днів після операції ($p = 0,001$). Венозну гіпертензію діагностова-

но в трьох пацієнтів першої групи, у другій групі її не було ($p = 0,001$). У першій групі частота ускладнень становила 13,38 %, тоді як у другій — 28,57 % зі статистично значущою різницею ($p = 0,001$). У першій групі первинну прохідність зареєстровано в 96,85 % випадків проти 90,47 % у другій групі ($p = 0,07$). Частота асистованої первинної прохідності в першій групі дорівнювала 75 %, у другій — 0 % ($p = 0,001$). **Висновки.** Дослідження показало, що використання для гемодіалізу синтетичного протеза викликає більше ускладнень, як-от частота тромбозів, синдром ішемічного обкрадання та інфекції, ніж доступ через медіальну підшкірну вену руки. Крім того, успішність емболектомії була низькою при застосуванні синтетичного протеза.

Ключові слова: гемодіаліз; медіальна підшкірна вена руки; синтетичний протез; хронічні захворювання нирок

L.I. Vakulenko , S.V. Samsonenko 
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Analysis of the dependence of the levels of markers of early kidney damage — cytokines KIM-1 and TGF- β 1 in children with juvenile idiopathic arthritis

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):57-62. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.505

Abstract. Background. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of diseases characterized by chronic joint inflammation in children under the age of 16 years. Kidney damage in JIA ranges from asymptomatic proteinuria to severe glomerulonephritis that can lead to chronic kidney disease. Given the above data, the assumption of an increased risk of early development of kidney damage in children with JIA is reasonable. The purpose was to analyze the risk factors for structural tubular lesions by studying the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in children with JIA, depending on the characteristics of the clinical course of the disease and the treatment received. **Materials and methods.** Eighty children with JIA who were undergoing inpatient treatment at the Regional Medical Center for Family Health of the State Regional Health Department were examined. A retrospective analysis of medical documentation was conducted to assess the child's age at the onset of JIA, the duration of its course, clinical features, and treatment. Further, during the work, a clinical examination, assessment of the health of children, general clinical, biochemical, immunoenzymatic and immunological studies, ultrasound examination of joints and kidneys were performed. Structural tubular markers KIM-1 and TGF- β 1 were measured in urine samples. **Results.** The average KIM-1 level was 0.9970 ± 0.1662 (0.98; 0.90–1.12) ng/ml, TGF- β 1 — 20.26 ± 16.34 (14.02; 12.5–17.98) pg/ml. The average KIM-1 values varied depending on the form of JIA and the degree of disease activity. At the same time, with high JIA activity, the KIM-1 level was statistically significantly higher (1.1510 ± 0.0806 ng/ml, $p < 0.05$ compared to remission). A similar trend was observed when analyzing TGF- β 1 levels. Elevated KIM-1 was associated with high JIA activity, involvement of ≥ 6 joints at the time of examination, and lesions of small joints of the hands and wrist joints. Elevated TGF- β 1 was statistically significantly associated with polyarthritis, JIA duration of ≥ 6 years, and active disease stage of ≥ 4 years. **Conclusions.** Our study revealed a statistically significant relationship between the levels of KIM-1 and TGF- β 1 biomarkers and the degree of JIA activity. The antinuclear antibodies status in patients with JIA did not affect the levels of KIM-1 and TGF- β 1. Elevated content of KIM-1 and TGF- β 1 in urine indicate the risk of structural kidney damage in patients with JIA. Risk factors are high JIA activity, significant joint involvement, prolonged active stage, the presence of hypertension, and NSAIDs treatment. The combination of NSAIDs with methotrexate increased the levels of KIM-1 and TGF- β 1, which indicated a nephrotoxic effect, while the combination of methotrexate with immunobiological drugs decreased the levels of biomarkers.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; kidneys; children; markers of early kidney damage; KIM-1; TGF- β 1

Introduction

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a heterogeneous group of diseases characterized by chronic joint inflammation in children under 16 years of age [1]. Although the main lesion affects the musculoskeletal system, systemic inflam-

mation and the therapy administered can negatively affect renal function, increasing the risk of developing nephropathies [2, 3]. Renal damage in JIA ranges from asymptomatic proteinuria to severe glomerulonephritis, which can lead to chronic kidney disease (CKD) [3]. The main mechanisms

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Світлана Самсоненко, доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044; e-mail: 420samsonenkosv@gmail.com, тел. +38 (068) 422-62-79

For correspondence: Svitlana Samsonenko, Doctor of Philosophy, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, Ukraine, 49044; e-mail: 420samsonenkosv@gmail.com, phone: +38 (068) 422-62-79

Full list of authors' information is available at the end of the article.

of renal damage in JIA are as follows. On the one hand, inflammatory activity associated with the hyperproduction of proinflammatory cytokines, which causes systemic inflammation, leads to endothelial dysfunction and impaired renal microcirculation. On the other hand, drug-induced nephrotoxicity due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, and methotrexate (MTX) can cause acute kidney injury and interstitial nephritis. Concomitant autoimmune disorders accompanied by signs of immune complex glomerulonephritis are also considered to be causally significant [3–5].

Only one retrospective cohort study has evaluated the prevalence of CKD in children with JIA. It was found that 8 % of children had hypertension or minimal proteinuria 65 months after onset [6].

Given the above data, the assumption of an increased risk of early development of kidney damage in children with JIA is reasonable. At the same time, the need for timely correction of CKD emphasizes the importance of non-invasive methods of diagnosing this condition using renal biomarkers [7]. Among these biomarkers, the most important are kidney injury molecule-1 (KIM-1) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) [8, 9].

KIM-1 is a transmembrane glycoprotein expressed by proximal tubular cells and is recognized as an early, sensitive, and specific urinary biomarker of kidney damage [10]. KIM-1 has anti-inflammatory and protective properties, as it can convert epithelial cells into semi-professional phagocytes by binding phosphatidylserine to dead cells [11]. However, chronic overexpression of KIM-1 in tubular cells can lead to inflammation and interstitial fibrosis [12]. Renal fibrosis, regardless of its etiology, is the final common stage of almost all chronic kidney diseases [13, 14].

In the context of fibrosis, the most widely studied renal marker that plays an important role in the progression of CKD is TGF- β 1 [15]. Uncontrolled or excessive activation of the TGF- β signaling pathway in the absence of regulatory mechanisms can lead to pathological consequences, in particular, to persistent epithelial-mesenchymal transdifferentiation, which contributes to impaired cellular differentiation, induction of apoptosis and excessive synthesis of extracellular matrix [16]. Its significance as a therapeutic target is due to its role in the pathogenesis of renal fibrosis in CKD [17].

There are no studies in the available literature regarding the levels of real biomarkers KIM-1 and TGF- β 1 in children with JIA. Determination of them in urine is important, as it allows for timely detection of tubular structural damage to the kidneys, as well as identifying risk factors for early development of renal fibrosis.

The purpose of the study was to analyze the risk factors for the development of structural tubular lesions by evaluating the level of KIM-1 and TGF- β 1 in children with JIA, depending on the characteristics of the clinical course of the disease and the treatment received.

Materials and methods

An open-cohort prospective study of children with JIA who were inpatients at the Regional Medical Center for Family Health of the State Regional Health Department

was conducted. It was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The Local Ethics Committee approved the study protocol.

Inclusion criteria: a diagnosis of JIA according to EULAR criteria [18], and informed parental consent to participate in the study. Exclusion criteria: congenital malformations of the urinary system, history of acquired urinary diseases or their presence at the time of the study.

A retrospective analysis of medical records was conducted to assess the child's age at the onset of the disease, duration of the course, clinical features of JIA, and treatment. At the time of the study, a clinical examination was performed, the health status of children was assessed according to the Childhood Health Assessment Questionnaire [19], general clinical (blood and urine analysis), biochemical (serum creatinine and eGFR according to the Schwartz formula [20], blood urea, C-reactive protein), immunoenzymatic (antinuclear antibodies, HLA B27 antigen) and immunological (rheumatoid factor) methods, ultrasound of joints and kidneys.

To measure the structural tubular markers KIM-1 and TGF- β 1 in urine samples, we used a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturer's instructions [21, 22].

A set of statistical research methods was applied, namely: for independent samples — Mann-Whitney test, for dynamics assessment — McNemar's test, for correlation tables — χ^2 test and Fisher's exact test, for assessing the degree of dependence between variables — Spearman correlation. Data analysis was performed using the Statistica 6.1® software product (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA).

Results and discussion

We examined 80 children with JIA aged 10.40 ± 4.41 (10.6–15.0) years. Girls slightly predominated by gender — 46 (57.5 %). The onset of JIA was recorded at the age of 5.80 ± 4.14 (4.9; 2.9) years. The clinical course of JIA had the following variants: systemic arthritis — 9 (11.3 %), polyarthritis — 47 (58.8 %), oligoarthritis — 24 (30.0 %). The activity of the disease was determined by the Juvenile Arthritis Disease Activity Score [23]. JIA remission was diagnosed in 60 children, low activity — in 14, high activity — in 6.

At the time of examination, all patients were receiving MTX, 22 children (27.5 %) took NSAIDs, and 25 (31.3 %) were receiving immunobiological drugs (IBDs).

During standard nephrological examination of patients (general urine analysis, serum creatinine and urea values, renal ultrasound), no pathological changes were detected. The eGFR indicator based on serum creatinine analysis according to the Schwartz formula for three months corresponded to the normative values.

On average, KIM-1 was 0.9970 ± 0.1662 (0.98; 0.90–1.12) ng/ml, TGF- β 1 was 20.26 ± 16.34 (14.02; 12.5–17.98) pg/ml. The study evaluated the levels of KIM-1 and TGF- β 1 in the urine of children with different forms of JIA, taking into account the stage of disease activity and the presence of antinuclear antibodies (ANA) (Table 1).

The average KIM-1 values varied depending on the form of JIA and the degree of disease activity. In patients with per-

sistent oligoarthritis and systemic arthritis, they were almost the same: 0.9620 ± 0.1445 ng/ml and 0.9610 ± 0.2072 ng/ml, respectively. In children with polyarthritis, this indicator was slightly higher — 1.0210 ± 0.1674 ng/ml but did not have a statistically significant difference.

In remission of JIA, the average level of KIM-1 was 0.9850 ± 0.1730 ng/ml, in patients with low JIA activity — 0.9820 ± 0.1323 ng/ml, in the JIA group with ANA+ status — 0.9940 ± 0.1921 ng/ml. At the same time, with high JIA activity, the level of KIM-1 was significantly higher (1.1510 ± 0.0806 ng/ml, $p < 0.05$ compared to remission), which indicated a high probability of kidney damage in these patients.

A similar trend was observed in the analysis of TGF- β 1 levels. In patients with persistent oligoarthritis, the mean TGF- β 1 was 15.010 ± 5.380 pg/ml, and in the polyarthritis, it was slightly higher (23.020 ± 18.773 pg/ml), while in systemic arthritis, the values were intermediate (19.880 ± 19.985 pg/ml), $p > 0.05$.

In patients in remission, the level of TGF- β 1 was 18.920 ± 15.041 pg/ml, while with low activity, it increased slightly (22.220 ± 9.851 pg/ml). The highest levels of TGF- β 1 were observed in patients with high JIA activity (29.150 ± 34.198 pg/ml, $p < 0.05$ compared to remission), which may indicate an increase in fibrotic processes in the renal tissue during exacerbation of the inflammatory process. The results obtained are consistent with the findings of P.C. Tang et al. who noted that short-term activation of TGF- β 1 promotes renal tissue recovery, while

its prolonged activation leads to fibrosis and progression of CKD [24].

Analysis of KIM-1 and TGF- β 1 levels depending on ANA status did not reveal significant differences between ANA+ (0.9940 ± 0.1921 ng/ml, 19.500 ± 18.580 pg/ml) and ANA– patients (0.9980 ± 0.1577 ng/ml, 20.530 ± 15.632 pg/ml). This indicated that the presence of antinuclear antibodies did not significantly affect the content of these biomarkers.

We also assessed biomarker levels depending on the characteristics of JIA therapy, in particular the use of MTX, NSAIDs, and IBDs (Table 2).

In patients receiving only MTX without additional NSAIDs, the mean KIM-1 level was 0.9790 ± 0.1731 ng/ml, with a trend but no statistically significant difference with the group of children taking combined MTX + NSAIDs therapy (1.0420 ± 0.1397 ng/ml).

Analysis of the TGF- β 1 marker revealed that in patients receiving MTX alone, the mean level was 18.100 ± 14.105 pg/ml, while in the group of patients taking NSAIDs as well, it was statistically significantly higher (25.970 ± 20.430 pg/ml, $p < 0.001$). This indicated a possible effect of NSAIDs on an increase in the level of markers of renal damage.

Concerning IBDs, in patients receiving MTX alone, the mean KIM-1 level was 1.0360 ± 0.1337 ng/ml, while in the group with additional use of immunobiological drugs, it was significantly lower (0.9100 ± 0.1979 ng/ml, $p < 0.01$).

The level of TGF- β 1 also showed a significant decrease in children treated with immunobiological therapy:

Table 1. Cytokine indices in the urine of patients depending on the forms and markers of JIA activity, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3)

Indicator	KIM-1, ng/ml	TGF- β 1, pg/ml
Persistent oligoarthritis, n = 24	0.9620 ± 0.1445 (0.94; 0.85–1.04)	15.010 ± 5.380 (13.52; 12.22–14.79)
Polyarthritis, n = 47	1.0210 ± 0.1674 (1.03; 0.92–1.17)	23.020 ± 18.773 (15.08; 12.72–24.48)
Systemic arthritis, n = 9	0.9610 ± 0.2072 (0.98; 0.83–1.12)	19.880 ± 19.985 (13.37; 11.6–15.85)
Remission, n = 60	0.9850 ± 0.1730 (0.97; 0.87–1.11)	18.920 ± 15.041 (13.44; 12.18–15.31)
Low activity, n = 14	0.9820 ± 0.1323 (0.98; 0.92–1.09)	22.220 ± 9.851 (18.38; 15.68–27.88)**
High activity, n = 6	1.1510 ± 0.0806 (1.17; 1.08–1.22)**	29.150 ± 34.198 (15.21; 14.02–37.95)*
ANA–, n = 59	0.9980 ± 0.1577 (0.98; 0.91–1.11)	20.530 ± 15.632 (13.54; 12.19–20.6)
ANA+, n = 21	0.9940 ± 0.1921 (0.98; 0.85–1.17)	19.500 ± 18.580 (14.38; 13.51–16.98)

Notes: *, ** — significant difference from the sample with remission; ^ — from the sample with high JIA activity ($p < 0.05$); no significant effect of JIA forms or the presence of ANA on the cytokine profile was found in any case (Mann-Whitney test was used).

Table 2. Indicators of biomarkers in the urine of patients depending on the characteristics of JIA therapy, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3)

Biomarkers	MTX + NSAIDs		MTX + IBDs	
	No, n = 58	Yes, n = 22	No, n = 55	Yes, n = 25
KIM-1, ng/ml	0.9790 ± 0.1731 (0.97; 0.87–1.11)	1.0420 ± 0.1397 (1.06; 0.93–1.16)	1.0360 ± 0.1337 (1.01; 0.93–1.15)	0.9100 ± 0.1979 (0.91; 0.76–1.05)*
TGF- β 1, pg/ml	18.100 ± 14.105 (13.4; 12.18–15.01)	25.970 ± 20.430 (17.69; 14.84–27.88)**	22.760 ± 18.823 (14.4; 13.32–22.15)	14.760 ± 5.994 (12.92; 12.04–14.05)*

Notes: *, ** — significant difference from reference levels: $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively (Mann-Whitney test was used).

Table 3. Factors associated with increased urinary biomarkers

Factor	KIM-1		TGF-β1	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
OR > 1 (increased odds of structural damage)				
Polyarthritis	NS		3.74 (1.12–12.51)	0.04
JIA activity is high	7.25 (1.22–43.22)	0.04	NS	
Affection of ≥ 6 joints during the examination period	5.00 (1.65–15.15)	0.006	NS	
Arthritis of the small joints of the hand	4.85 (1.39–16.87)	0.02	NS	
Arthritis of the wrist joints	3.78 (1.21–11.83)	0.03	NS	
Hip arthritis	10.41 (1.02–106.7)	0.05	NS	
JIA duration ≥ 6 years	NS		2.96 (1.01–8.66)	0.05
Active stage ≥ 4 years	NS		6.11 (2.01–18.58)	0.002
Caries	NS		3.24 (1.14–9.22)	0.04
Hypertension	12.43 (2.26–68.27)	0.003	6.33 (1.36–29.55)	0.03
Erythrocyte sedimentation rate above normal	NS		4.33 (1.35–13.88)	0.02
Use of NSAIDS	NS		4.00 (1.36–11.79)	0.02
OR < 1 (reduced odds of structural damage)				
Male gender	NS		0.17 (0.04–0.62)	0.005
Immunobiological therapy	NS		0.18 (0.04–0.84)	0.03

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval; NS — not significant.

in patients receiving MTX alone, the level of TGF-β1 was 22.760 ± 18.823 pg/ml, while in the group with combined MTX + IBDs therapy, this indicator was statistically significantly lower (14.760 ± 5.994 pg/ml, p < 0.01).

In our study, we analyzed factors that have a statistically significant association with increased levels of biomarkers of renal injury, KIM-1 and TGF-β1, in the urine of children with JIA (Table 3).

Elevated KIM-1 levels were associated with high JIA activity (OR = 7.25; 95% CI: 1.22–43.22; p = 0.04), involvement of ≥ 6 joints at the time of examination (OR = 5.00; 95% CI: 1.65–15.15; p = 0.006), as well as involvement of small joints of the hands (OR = 4.85; 95% CI: 1.39–16.87; p = 0.02) and wrist joints (OR = 3.78; 95% CI: 1.21–11.83; p = 0.03).

A significant risk factor was hip arthritis, which was associated with the highest odds of increased KIM-1 (OR = 10.41; 95% CI: 1.02–106.7; p = 0.05). In addition, a relationship was found with the presence of hypertension, which had a pronounced effect on the level of KIM-1 (OR = 12.43; 95% CI: 2.26–68.27; p = 0.003). According to the studies of J. Song et al., the level of KIM-1 in urine is a biomarker of CKD associated with arterial hypertension [25].

Experimental data conducted by C. Yin and N. Wang, confirm our data on the role of KIM-1 in the development of CKD, namely: a persistent increase in the level of KIM-1 contributes to the occurrence and development of renal fibrosis [26].

Elevated TGF-β1 levels were statistically significantly associated with polyarthritis (OR = 3.74; 95% CI: 1.12–12.51; p = 0.04), duration of JIA ≥ 6 years (OR = 2.96;

95% CI: 1.01–8.66; p = 0.05), and active disease stage ≥ 4 years (OR = 6.11; 95% CI: 2.01–18.58; p = 0.002).

TGF-β1 levels were also elevated in patients with hypertension (OR = 6.33; 95% CI: 1.36–29.55; p = 0.03), caries (OR = 3.24; 95% CI: 1.14–9.22; p = 0.04), and increased erythrocyte sedimentation rate (OR = 4.33; 95% CI: 1.35–13.88; p = 0.02). NSAIDs use was associated with a significant increase in TGF-β1 levels (OR = 4.00; 95% CI: 1.36–11.79; p = 0.02). Our results are consistent with those of M.F. Gicchino et al. who found that the main risk factor for the development of kidney damage in children with JIA was long-term exposure to NSAIDs and methotrexate during active forms of the disease [6].

Two factors were protective against TGF-β1 rise. Male gender reduced the risk of elevated TGF-β1 levels by more than fivefold (OR = 0.17; 95% CI: 0.04–0.62; p = 0.005). In addition, IBDs use, reducing TGF-β1 elevation by almost sixfold (OR = 0.18; 95% CI: 0.04–0.84; p = 0.03), exerted a significant nephroprotective effect.

Conclusions

Our study revealed a statistically significant relationship between the levels of KIM-1 and TGF-β1 biomarkers and the degree of JIA activity. The ANA status in JIA patients did not affect the levels of KIM-1 and TGF-β1 biomarkers.

Elevated urinary KIM-1 and TGF-β1 indicate a risk of structural kidney damage in patients with JIA. Risk factors include high JIA activity, significant joint involvement, prolonged active phase, presence of hypertension, and NSAIDs treatment.

The combination of NSAIDs and MTX increased the levels of KIM-1 and TGF- β 1, indicating a nephrotoxic effect, while the combination of MTX with IBDS decreased the levels of biomarkers.

References

1. Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
2. Heitman K, Alexander MS, Faul C. Skeletal Muscle Injury in Chronic Kidney Disease-From Histologic Changes to Molecular Mechanisms and to Novel Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 May 8;25(10):5117. doi: 10.3390/ijms25105117.
3. Kim SH. Renal involvement in pediatric rheumatologic diseases. *Child Kidney Dis.* 2022;26(1):18-24. doi: 10.3339/ckd.22.028.
4. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep;29(5):523-529. doi: 10.1097/BOR.0000000000000417.
5. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019 Jan-Mar;41(1):124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107.
6. Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S, Miraglia Del Giudice E, Olivieri AN, Marzuillo P. Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2021 Feb;180(2):655-661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
7. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 22;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.
8. Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jan 3;9(1):e84131. doi: 10.1371/journal.pone.0084131.
9. Chimenz R, Chirico V, Basile P, et al. HMGB-1 and TGF β -1 highlight immuno-inflammatory and fibrotic processes before proteinuria onset in pediatric patients with Alport syndrome. *J Nephrol.* 2021 Dec;34(6):1915-1924. doi: 10.1007/s40620-021-01015-z.
10. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2018 Dec;487:15-21. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.011.
11. Brilland B, Boud'hors C, Wacrenier S, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis. *Clin Kidney J.* 2023 Apr 3;16(9):1521-1533. doi: 10.1093/ckj/sfad071.
12. Yang L, Brooks CR, Xiao S, et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest.* 2015 Apr;125(4):1620-1636. doi: 10.1172/JCI75417.
13. Huang R, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Mar 17;8(1):129. doi: 10.1038/s41392-023-01379-7.
14. Lawson J, Elliott J, Wheeler-Jones C, Syme H, Jepson R. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury. *Vet J.* 2015 Jan;203(1):18-26. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.009.
15. Zhang Y, Dai Y, Raman A, et al. Overexpression of TGF- β 1 induces renal fibrosis and accelerates the decline in kidney function in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):F1135-F1148. doi: 10.1152/ajprenal.00366.2020.
16. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules.* 2020 Mar 23;10(3):487. doi: 10.3390/biom10030487.
17. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 27;19(9):2532. doi: 10.3390/ijms19092532.
18. Chen K, Zeng H, Togizbayev G, Martini A, Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2023 Oct;26(10):1889-1892. doi: 10.1111/1756-185X.14813.
19. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 2020 Sep;30(5):905-909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.
20. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):948-956. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.047.
21. Human Kidney Injury Molecule 1 ELISA Kit: instructions for use. Available from: <https://www.mylabsource.com/kim-1-human-elisa-kits/kidney-injury-molecule-1/765516>.
22. IBL International. TGF- β 1 ELISA: Enzyme immunoassay for the quantitative determination of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in human serum and cell culture supernatant: instructions for use. Version 12.0. Hamburg, Germany: IBL Int.; 2017. 11 p.
23. Swart JF, van Dijkhuizen EHP, Wulffraat NM, de Roock S. Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score proves to be a useful tool in treat-to-target therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar;77(3):336-342. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212104.
24. Tang PC, Chan AS, Zhang CB, et al. TGF- β 1 Signaling: Immune Dynamics of Chronic Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 25;8:628519. doi: 10.3389/fmed.2021.628519.
25. Song J, Yu J, Prayogo GW, et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019 Mar 15;11(3):1219-1229.
26. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail.* 2016 Nov;38(10):1567-1573. doi: 10.1080/0886022X.2016.1193816.

Received 02.02.2025

Revised 11.03.2025

Accepted 24.03.2025

Information about authors

L.I. Vakulenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

S.V. Samsonenko, PhD, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 420samsonenkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

Conflicts of interest. The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided or who sponsored the research conducted.

Information about funding. The work was performed at the authors' own expense. The article is a fragment of the planned research work of the Dnipro State Medical University "Diagnosis and treatment of kidney damage in children with somatic diseases" (state registration number 0124U000052, implementation period: January 2024 — December 2027, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Doctor of Medical Sciences, Professor Vakulenko L.I.).

Вакуленко Л.І., Самсоненко С.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Аналіз залежності рівнів маркерів раннього ураження нирок — цитокінів KIM-1 та TGF- β 1 у дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит

Резюме. Актуальність. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є гетерогенною групою захворювань, що характеризуються хронічним запаленням суглобів у дітей віком до 16 років. Ураження нирок при ЮІА варіюють від безсимптомної протеїнурії до тяжкого гломерулонефриту, здатного призвести до хронічної хвороби нирок. З огляду на наведені дані припущення про підвищений ризик раннього ураження нирок у дітей із ЮІА є обґрунтованим. **Мета роботи:** проаналізувати фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом вивчення рівня молекули ушкодження нирок-1 (KIM-1) і трансформуючого фактора росту β 1 (TGF- β 1) у дітей із ЮІА залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання та отриманого лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 дітей із ЮІА, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Проведений ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дитини в дебюті захворювання на ЮІА, тривалості його перебігу, клінічних особливостей і лікування. У подальшому під час виконання роботи проводили клінічне обстеження, оцінку стану здоров'я дітей, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні й імунологічні дослідження, ультразвукове дослідження суглобів та нирок. Для визначення структурних тубулярних маркерів KIM-1 і TGF- β 1 у зразках сечі використовували імуноферментний аналіз. **Результати.** У середньому показник KIM-1 дорівнював $0,9970 \pm 0,1662$ (0,98; 0,90–1,12) нг/мл,

TGF- β 1 — $20,26 \pm 16,34$ (14,02; 12,5–17,98) пг/мл. Середні значення KIM-1 варіювали залежно від форми ЮІА та ступеня активності захворювання. Водночас при високій активності ЮІА рівень KIM-1 був статистично значуще вищим ($1,1510 \pm 0,0806$ нг/мл, $p < 0,05$ порівняно з ремісією). Подібна тенденція спостерігалася і при аналізі TGF- β 1. Підвищений уміст KIM-1 асоціювався з високою активністю ЮІА, залученням ≥ 6 суглобів на момент обстеження, а також ураженням дрібних суглобів кистей рук та променево-зап'ясткових суглобів. Підвищений рівень TGF- β 1 був статистично значуще асоційований із поліартритом, тривалістю ЮІА ≥ 6 років та активною стадією захворювання ≥ 4 років. **Висновки.** У нашому дослідженні виявлена статистично значуща залежність умісту біомаркерів KIM-1 та TGF- β 1 від ступеня активності ЮІА. Статус антинуклеарних антитіл у пацієнтів з ЮІА не впливав на динаміку KIM-1 і TGF- β 1. Підвищені рівні KIM-1 і TGF- β 1 у сечі вказують на ризик структурного ураження нирок у пацієнтів з ЮІА. Факторами ризику є висока активність ЮІА, значне залучення суглобів, тривала активна стадія, наявність артеріальної гіпертензії, лікування НПЗП. Комбінація НПЗП та метотрексату підвищувала рівні KIM-1 і TGF- β 1, що свідчило про нефротоксичну дію, тоді як комбінація метотрексату з імунобіологічними препаратами знижувала вміст біомаркерів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; нирки; діти; маркери раннього ураження нирок; KIM-1; TGF- β 1

Серебровська З.О. , Толстун Д.О. , Сикало Н.В. , Фархїдінов І.О. , Кропива В. ,
Мигован С.А. , Чижова В.П. , Ковтонюк Т.І. , Самоць І.А. , Маньковський Б.М. 
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, м. Київ, Україна

Синергічний вплив екстрактів леспедези та артишоку в терапії хронічного захворювання нирок: механізми та перспективи

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):63-70. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.499

Резюме. Хронічне захворювання нирок (ХЗН) є однією з провідних глобальних проблем охорони здоров'я, що супроводжується оксидативним стресом, запаленням і фіброзом. Традиційні фармакологічні підходи мають певні обмеження через побічні ефекти та недостатню ефективність на пізніх стадіях захворювання. У цьому дослідженні розглянуто потенціал комбінованого використання екстрактів леспедези (*Lespedeza spp.*) та артишоку (*Synara scolymus*) у лікуванні ХЗН. Нефропротекторний ефект екстракту леспедези проявляється у зменшенні альбумінурії, азоту та креатиніну в сечі. Цей ефект забезпечується як прямим антиоксидантним впливом, що захищає мембранні структури, ДНК та мітохондрії, так і опосередкованим антизапальним впливом, зменшуючи активність NF-κB та інфламасом, вивільнення прозапальних цитокінів та хемокинів. Нефропротекторний ефект артишоку зумовлений пригніченням сигнального шляху Wnt/β-катеніну, що сприяє зменшенню фіброзу, а також зниженням рівня прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, NF-κB, TGF-β1), що запобігає прогресуванню хронічного запалення в нирках. Додатково артишок інгібує ангіотензинперетворюючий фермент, зменшуючи ниркову гіпертензію та захищаючи ниркову тканину від ушкоджень. Синергія впливу леспедези та артишоку може забезпечити багатофакторний захист нефронів, мінімізуючи запалення та гальмуючи прогресування фіброзу. Огляд літератури підтверджує перспективність такого підходу та необхідність подальших доклінічних і клінічних досліджень для визначення оптимальних схем застосування екстрактів у терапії ХЗН.

Ключові слова: нефропротекція; оксидативний стрес; запальний каскад; гіпоазотемічний ефект; фітотерапія; поліфенольні сполуки; огляд

Вступ

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) є поступовим, необоротним зниженням функції нирок, що призводить до порушення їх здатності підтримувати гомеостаз організму. ХЗН — глобальна медична проблема, що супроводжується фіброзом, оксидативним стресом та хронічним запаленням. Основними причинами є тривале пошкодження нефронів, каналцевого епітелію та ендотелію судин нирок. Найпоширенішими є цукровий діабет [1] та артеріальна гіпертензія [2], а також автоімунні процеси, інфекційні запалення в

клубочках і обструктивні уropатії [3]. Поширеність ХЗН становить від 8 до 16 %, з високим ризиком прогресування до термінальної ниркової недостатності [4].

Сучасні фармакологічні підходи, зокрема застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, не завжди ефективні та можуть спричиняти побічні ефекти. Наприклад, блокатори ангіотензинових рецепторів можуть впливати на ендокринну регуляцію [5], а блокада ендотелінових рецепторів призводить до затримки рідини [6]. Зважаючи на це, рослинні препарати мають

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зоя О. Серебровська, к.м.н., керівник відділу фізіології, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: belyak-serebrovska@hotmail.com; тел. +380 (97) 253-75-00

For correspondence: Zoya Serebrovska, PhD, Physiology Department, head, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshhorodska, 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: belyak-serebrovska@hotmail.com, phone +380 (97) 253-75-00

Full list of authors information is available at the end of the article.

великий потенціал завдяки здатності впливати на кілька патогенетичних механізмів ХЗН одночасно, при мінімальних побічних ефектах.

Леспедеза (*Lespedeza*) — рід рослин родини бобових з понад 150 видами. Леспедеза головчаста (*Lespedeza capitata*) та леспедеза двоколірна (*Lespedeza bicolor*) використовуються в традиційній медицині для лікування захворювань нирок. Екстракти леспедези застосовували для лікування нефриту, азотемії та як діуретичний засіб, вважаючи, що вони сприяють зниженню рівня азотистих сполук та поліпшенню функції нирок [7]. Препарати леспедези головчастої використовували для лікування гострих і хронічних гломерулонефритів, зокрема за азотемії. Відомо, що застосування леспедези знижує рівень креатиніну, азоту сечовини та загальних білків на тваринних моделях ХЗН [8]. Леспедеза також продемонструвала ефективність як антагоніст ангіотензину [9] та у зменшенні протеїнурії й маркерів запалення в експериментальних моделях нефропатії [10].

Артишок (*Cynara scolymus*) має виражені гепатопротекторні, антиоксидантні та протизапальні властивості завдяки високому вмісту біологічно активних сполук, зокрема цинарину, флавоноїдів та сесквітерпєнів. Його антифібротичний ефект полягає в інгібуванні TGF- β -залежного фіброгенезу, зниженні експресії колагену та поліпшенні балансу між синтезом і деградацією позаклітинного матриксу. Антиоксидантні компоненти артишоку нейтралізують активні форми кисню, знижуючи фіброз і запалення, а також поліпшують мікроциркуляцію та нирковий кровотік, що сприяє захисту ниркових тканин від ішемії.

Комбіноване використання екстрактів артишоку та леспедези для лікування хронічного захворювання нирок має значний потенціал завдяки синергічному ефекту обох рослин. Леспедеза завдяки своїм діуретичним та антигіпертензивним властивостям може підтримувати нормалізацію функції нирок, знижуючи рівень азотистих сполук та протеїнурії. Артишок зі своїми антиоксидантними, протизапальними та антифібротичними властивостями може допомогти зменшити оксидативний стрес та фіброз, що часто супроводжують прогресування ХЗН. Завдяки багатогранному механізму дії комбіноване використання цих рослинних препаратів може посилити їх терапевтичний ефект, знижуючи запалення, зменшуючи рівень токсичних метаболітів та підтримуючи стабільність клітинного середовища в нирках. Цей підхід також може мінімізувати ризик розвитку побічних ефектів, що часто виникають при використанні синтетичних препаратів, і сприяти більш ефективному управлінню ХЗН на різних стадіях захворювання.

Таким чином, екстракти леспедези та артишоку можуть стати ефективними засобами для поліпшення функції нирок при ХЗН, зокрема через їх вплив на ключові патогенетичні механізми, як-от запалення, оксидативний стрес та фіброз. У цьому дослідженні ми проаналізуємо наявні дані щодо використання цих рослин для лікування ХЗН, а також обговоримо переваги їх комбінованого застосування.

Молекулярні механізми пошкодження нирок при ХЗН: у пошуках таргетів для леспедези та артишоку

Молекулярні механізми пошкодження нирок при ХЗН є складним процесом, що включає численні шляхи запалення, окиснювального стресу, фіброзу та порушення ліпідного метаболізму [11]. Окиснювальний стрес, зокрема активація активних форм кисню (АФК), відіграє ключову роль у пошкодженні ниркових клітин, зокрема подоцитів. Перекисне окиснення ліпідів призводить до пошкодження мітохондріальних мембран, що, у свою чергу, веде до порушення електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ), втрати електронів і подальшого утворення АФК. Це створює замкнуте коло пошкодження, яке підсилюється вивільненням іонів кальцію (Ca^{2+}) і активацією апоптозу. Пошкодження мембран може також спричинити некроз і вивільнення DAMPs (damage-associated molecular patterns), що активують запальні шляхи через NF- κB і інфламасоми (NLRP3), збільшуючи ступінь запалення [12]. Ці процеси взаємно посилюються, що веде до прогресування захворювання (рис. 1).

Якщо ХЗН розвивається в умовах діабету, гіперглікемія сприяє збільшеному виробленню пірувату та активації циклу Кребса, що призводить до перенавантаження ЕТЛ і надмірного вироблення АФК, які індукують окиснювальний стрес і активують інфламасому NLRP3, що сприяє хронічному пошкодженню нирок [13, 14]. Активація NLRP3 веде до надмірної запальної відповіді, ініціюючи активацію каспаз і продукцію інтерлейкінів, а також до піроптозу, що ще більше ушкоджує тканини нирок [15].

Прозапальні цитокіни, що виробляються внаслідок активації інфламасоми, сприяють фосфорилуванню І κB (p-I κB) і транслокації NF- κB в ядро, що ініціює вироблення додаткових прозапальних цитокінів, як-от IL-6 і IL-1 β . Це підсилює запальну відповідь, яка активує лейкоцити та стимулює їх протеолітичну активність, що ушкоджує ендотелій нирок [12]. Запалення, індуковане інфламасомою, є важливим механізмом прогресування ХЗН, і її пригнічення може стати перспективною терапевтичною стратегією для зменшення хронічного запалення нирок [16].

Окрім цього, сигналізація через AMPK/SIRT1/PGC-1 α відіграє важливу роль у захисті нирок від пошкоджень, оскільки ці молекули мають здатність знижувати вироблення АФК і захищати подоцити від окиснювального стресу [17–19]. SIRT1, зокрема, має протекторну дію на подоцити, пригнічуючи активність NF- κB і інфламасом [18].

Процес фіброзу є ще одним важливим етапом у розвитку ХЗН. Він виникає внаслідок хронічного запалення та пошкодження тканин нирок і характеризується накопиченням позаклітинного матриксу, зокрема колагену та фібронектину. Цей процес активується прозапальними цитокінами, як-от TGF- β , що стимулюють перетворення фібробластів на міофібробласти — клітини, які виробляють компоненти позаклітинного матриксу. Фіброз нирок веде до втрати функції органа,

вом кверцетину або інгібування активності протеаз [23–27]. Припускається, що флавоноїди здатні регулювати ці молекули через прямі взаємодії з їх активними центрами або через зміни в їх конформаціях, але це потребує додаткового вивчення. Тобто завдяки різноманітній молекулярній будові компонентів екстракти леспедези демонструють активність у різних напрямках. Новий полісахарид, який виділили з *Lepedeza formosa*, виявляє антизапальний ефект, який зменшує виділення NO та АФК. Зменшується виділення запальних цитокінів. Ефект здійснюється через NF-κB [28]. Дослідження H.S. Woo [29] показало, що флавоноїди, виділені з *Lepedeza bicolor*, виявляють інгібіторну дію на PLpro (papain-like protease), цистеїнову протеазу вірусу SARS-CoV-2, яка бере участь у вивільненні неструктурних білків з поліпротеїнів під час вірусної реплікації, а також виконує додаткові функції, як-от деубіквітинування та пригнічення імунної відповіді. Завдяки наявності в складі екстракту фенолкарбонових кислот *Lepedeza bicolor* проявляє антиракову дію [30].

Ці властивості мають також велике значення при дослідженні ефектів леспедези при лікуванні ХЗН. Застосування *Lepedeza capitata* у пацієнтів із ХЗН III–IV стадії сприяло вірогідному поліпшенню швидкості клубочкової фільтрації порівняно з контрольною групою. Зокрема, у пацієнтів із ХЗН III стадії ШКФ зросла значно більше в основній групі ($p < 0,001$), тоді як у пацієнтів із ХЗН IV стадії також відзначалося зростання ШКФ, хоча різниця між групами була менш вираженою ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують доцільність використання *Lepedeza capitata* як додаткового засобу для сповільнення прогресування ХЗН [31]. Додавання дієтичної добавки Лібера до стандартної терапії пацієнтів з ХЗН III стадії та цукровим діабетом 1-го і 2-го типу сприяло вірогідному підвищенню ШКФ через 3 місяці лікування ($p < 0,05–0,001$). Це свідчить про позитивний вплив препарату на функцію нирок, особливо у пацієнтів, які отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу [32].

Оскільки хронічна гіперглікемія, яка має місце при діабеті як 1-го, так і 2-го типу, є одним з основних факторів ризику виникнення ХЗН, ефекти леспедези, пов'язані зі зменшенням наслідків гіперглікемічного пошкодження, роблять значний внесок у лікувальний ефект [33].

Нейропротекторний ефект різних доз екстракту леспедези було продемонстровано в експерименті на мишах з модельованим діабетом 2-го типу. Лікування знизило рівень азоту сечовини крові, сироваткового креатиніну та співвідношення альбуміну й креатиніну, зменшувало альбумінурію та потовщення базальної мембрани [35].

Механізми цього лікувального ефекту пов'язані перш за все з антиоксидантною активністю на різних рівнях. Оскільки гіперглікемічні стани, пов'язані з діабетом, призводять до утворення кінцевих продуктів глікації (AGE), взаємодія між AGE та їх рецептором

(RAGE) може спричинити додатковий окиснювальний стрес та запальні реакції. Екстракт леспедези значно зменшував рівень AGE та HbA1 у мишей з модельованим діабетом 2-го типу [34]. Леспедеза також зменшувала рівень білка RAGE в крові експериментальних тварин і рівень 4-HNE, яка є маркером перекисного окиснення ліпідів [35].

Антиоксидантний ефект леспедези не обмежується зниженням глікотоксичності та маркерів перекисного окиснення. Завдяки антиоксидантним властивостям леспедеза має здатність зменшувати гіперзапалення при ХЗН. Головними мішенями при цьому є інфламасома NLRP3, а також фактор NF-κB. Інфламасома — це великий молекулярний комплекс, який формується в лейкоциті у відповідь на прозапальні стимули, зокрема АФК, цитокіни, DAMPs, і спричинює потужне вивільнення TNF-α та інших прозапальних цитокінів і хемокинів, багаторазово підвищуючи інтенсивність запальної реакції. Гальмування активності інфламасоми — це важлива мішень при лікуванні хронічного запалення. Було показано, що застосування леспедези у високій дозі значно зменшує запалення шляхом блокування NLRP3-інфламасоми та NF-κB.

Ще один шлях, який зменшує запалення і активується леспедезою, це AMPK→SIRT1. Показано, що SIRT1 виявляє нефропротекторний ефект через гальмування CLAUDIN-1, NF-κB та NLRP3-інфламасоми [36, 37]. У дослідженні J.E. Park [35] показано, що леспедеза активує AMPK→SIRT1 шлях.

Таким чином, нефропротекторний ефект екстракту леспедези проявляється у зменшенні альбумінурії, азоту та креатиніну в сечі. Цей ефект забезпечується як прямим антиоксидантним впливом, що захищає мембранні структури, ДНК та мітохондрії, так і опосередкованим антизапальним впливом, зменшуючи активність NF-κB та інфламасом, вивільнення прозапальних цитокінів і хемокинів.

Нефропротекторний потенціал артишоку при хронічних захворюваннях нирок

Артишок (*Cynara scolymus* L.) — багаторічна трав'яниста рослина родини айстрових (Asteraceae), що здавна використовується в медицині завдяки численним біологічно активним сполукам. Його головні лікарські властивості пов'язані з вмістом цинарину, флавоноїдів, фенольних кислот, інуліну та інших компонентів, які мають гепатопротекторну, антиоксидантну, жовчогінну та протизапальну дію.

Традиційно артишок застосовували для підтримки функції печінки, поліпшення травлення та зниження рівня холестерину. Його екстракти стимулюють вироблення жовчі, сприяючи детоксикації організму та полегшенню симптомів диспепсії. Крім того, артишок має антидіабетичний потенціал, оскільки може знижувати рівень глюкози в крові.

Сучасні дослідження підтверджують, що біоактивні компоненти артишоку впливають на ключові молекулярні шляхи, пов'язані із запаленням, окиснювальним

стресом і метаболічними порушеннями, що робить його перспективним засобом для профілактики та лікування захворювань нирок.

В експерименті з модельованою інтоксикацією фтором у риб екстракт артишоку зменшував патологічні порушення в селезінці, печінці та нирках, а також знижував експресію мРНК прозапальних цитокінів, білка теплового шоку 70 та протеази 3 цистеїну/аспарагінової кислоти, одночасно підвищуючи експресію генів супероксиддисмутази та каталази [38].

Нефропротекторний та антиоксидантний ефект артишоку виявлено у щурів із нирковою дисфункцією, спричиненою дієтою з високим вмістом жиру [39]. Його захисна дія також підтверджена на моделі нефротоксичності, викликаній гамма-опроміненням або чотирихлористим вуглецем. У цих умовах у щурів спостерігалася підвищення рівня сечовини та креатиніну, зниження загального білка та альбуміну в сироватці, а також посилення оксидативного стресу й запальних маркерів (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , NF- κ B, TGF- β 1). Також зафіксовано підвищене співвідношення експресії білків Wnt/ β -катеніну, що сприяє нирковому фіброзу. Екстракт артишоку значно поліпшував ці показники, а його нефропротекторний ефект відбувався через пригнічення сигнального шляху Wnt/ β -катеніну, що гальмує фіброзні процеси [40].

Ще один механізм нефропротекції артишоку — здатність інгібувати ангіотензинперетворюючий фермент, що зменшує ниркові ушкодження, тиск у легеневій артерії та гіпертензію [41].

Антизапальна дія артишоку підтверджена на культурі клітин у моделі ліпополісахарид-індукованого

запалення: екстракт артишоку знижував експресію молекули адгезії судинних клітин 1 та прозапальних медіаторів (MCP-1, TNF- α , IL-1 β), що відбувалося через пригнічення NF- κ B та MAPK [42].

Зважаючи на здатність артишоку знижувати запалення, оксидативний стрес, гальмувати фіброзні процеси та поліпшувати функціональний стан нирок, його застосування є доцільним у комплексній терапії ХЗН. Його біоактивні сполуки діють через кілька молекулярних механізмів, що сприяє зменшенню нефротоксичних уражень, підтримці антиоксидантного статусу та нормалізації обміну речовин. Завдяки цим властивостям артишок може бути перспективним фітотерапевтичним засобом для сповільнення прогресування ХЗН і зниження ризику ускладнень.

Переваги комбінованого застосування леспедези та артишоку для лікування хронічного захворювання нирок

Комбіноване застосування леспедези (*Lespedeza bicolor*, *Lespedeza capitata*) та артишоку (*Cynara scolymus* L.) є перспективною стратегією для лікування ХЗН, оскільки поєднання їх біологічно активних компонентів посилює нефропротекторні ефекти, зменшуючи запалення, оксидативний стрес та фіброз ниркової тканини (рис. 2).

Екстракти леспедези містять флавоноїди (кверцетин, кемпферол, ізокверцитрин, рутин, лютеолін, нарингін), фенолкарбонові кислоти та алкалоїди, які забезпечують виражену антиоксидантну та протизапальну дію. Головний механізм полягає у нейтраліза-

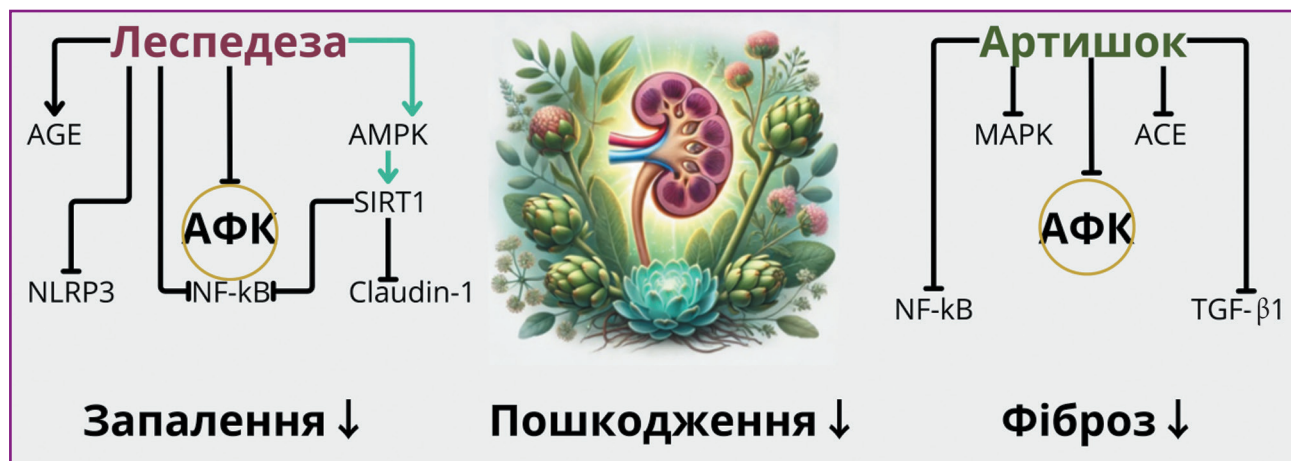


Рисунок 2. Переваги комбінованої дії леспедези та артишоку при лікуванні ХЗН

Примітки: на рисунку показано синергичний і комплементарний вплив екстрактів леспедези та артишоку при ХЗН. Обидва нейтралізують АФК, гальмують перекисне окиснення ліпідів і пригнічують транслокацію NF- κ B. Леспедеза запобігає гіперзапаленню через блокування NLRP3-інфламасоми та AGE-рецепторних взаємодій, що особливо важливо при гіперглікемії, а також активує AMPK→SIRT1. Артишок додатково знижує артеріальний тиск через блокування ACE, пригнічує TGF- β 1, зменшуючи фіброз, і гальмує запалення через MAPK. Їхня спільна дія зменшує пошкодження, запалення та фіброз, сприяючи відновленню функції нирок. **Скорочення:** AGE — advanced glycation end-products (кінцеві продукти глікування); AMPK — AMP-activated protein kinase (АМФ-активована протеїнкіназа); SIRT1 — sirtuin 1 (сиртуїн-1, регулятор клітинного метаболізму та довголіття); АФК — активні форми кисню (reactive oxygen species, ROS); NLRP3 — NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (інфламасома NLRP3, ключовий регулятор запалення); NF- κ B — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерний фактор каппа-B, регулятор запальних процесів); MAPK — mitogen-activated protein kinase (мітоген-активована протеїнкіназа, залучена у запальні й стресові сигнальні шляхи); ACE — angiotensin-converting enzyme (ангіотензинперетворюючий фермент, регулятор артеріального тиску); TGF- β 1 — transforming growth factor beta 1 (трансформуючий фактор росту бета 1, сприяє фіброзу).

ції вільних радикалів ($\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot-$, H_2O_2), що захищає ниркові клітини від оксидативного пошкодження.

Флавоноїди леспедези регулюють активність Nrf2, інгібують NF- κB та блокують NLRP3-інфламасому, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β). Окрім того, активується AMPK $\rightarrow$ SIRT1 шлях, що додатково зменшує запалення та підтримує клітинний гомеостаз. Дослідження показують, що застосування екстракту леспедези сприяє зниженню альбумінурії, азоту сечовини та креатиніну в крові, що вказує на поліпшення функції нирок.

На відміну від леспедези артишок проявляє потужний антифіброзний ефект, що є ключовим фактором у запобіганні прогресуванню ХЗН. Основні активні компоненти артишоку — цинарин, флавоноїди та фенольні кислоти — зменшують фіброз, інгібуючи синтез колагену та активність TGF- β . Дослідження показали, що екстракт артишоку знижує рівень маркерів оксидативного стресу (4-HNE, MDA) та пригнічує експресію мРНК прозапальних цитокінів. Антифіброзна дія артишоку поєднується з його антиоксидантними та протизапальними властивостями. Було встановлено, що біологічно активні компоненти артишоку стимулюють активність супероксиддисмутази і каталази, що сприяє зменшенню оксидативного стресу в нирках.

Поєднання двох рослинних екстрактів має кілька важливих переваг, а саме:

1. Посилення антиоксидантного ефекту — леспедеза нейтралізує вільні радикали та регулює антиоксидантні шляхи, тоді як артишок додатково активує ферментативну антиоксидантну систему.

2. Синергічне пригнічення запалення — обидва екстракти інгібують NF- κB та зменшують вивільнення прозапальних цитокінів.

3. Запобігання фіброзу — артишок гальмує TGF- β -залежний фіброз, що запобігає рубцюванню ниркової тканини та зменшує ризик прогресування ХЗН.

4. Поліпшення функції нирок — клінічні дослідження підтверджують, що застосування комбінації екстрактів сприяє підвищенню швидкості клубочкової фільтрації та зменшенню протеїнурії.

Таким чином, комбіноване застосування леспедези та артишоку створює потужний терапевтичний потенціал для лікування хронічних захворювань нирок, забезпечуючи комплексний вплив на ключові патогенетичні механізми — оксидативний стрес, запалення та фіброз.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Hauwanga WN, Abdalhamed TY, Ezike LA, et al. The Pathophysiology and Vascular Complications of Diabetes in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Dec 28;16(12):e76498. doi: 10.7759/cureus.76498.
2. Romagnani P, Agarwal R, Chan JCN, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Jan 30;11(1):8. doi: 10.1038/s41572-024-00589-9.

3. Hanaoka H, Aoki T, Kosaka T, et al. Chronic kidney disease and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a potential pathogenic link. *Immunol Med*. 2025 Jan 31;1-10. doi: 10.1080/25785826.2025.2460267.
4. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1586-1593. doi: 10.2215/CJN.10481013.
5. Mazziere A, Timio F, Patera F, Trepiccione F, Bonomini M, Reboldi G. Aldosterone Synthase Inhibitors for Cardio-renal Protection: Ready for Prime Time? *Kidney Blood Press Res*. 2024;49(1):1041-1056. doi: 10.1159/000542621.
6. Rakotoarison A, Kepinska M, Konieczny A, et al. Endothelin Inhibitors in Chronic Kidney Disease: New Treatment Prospects. *J Clin Med*. 2024 Oct 11;13(20):6056. doi: 10.3390/jcm13206056.
7. Zaychenko G, Kyslychenko V, Protska V, Fedosov A, Simonov P. Prospects for the Application of Nephroprotectors of Plant Origin Based on *Lespedeza bicolor*. *Family Medicine. European Practices*. 2024;(2):55-61. Ukrainian. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.307535.
8. Di Cerbo A, Iannitti T, Guidetti G, Centenaro S, Canello S, Cocco R. A nutraceutical diet based on *Lespedeza* spp., *Vaccinium macrocarpon* and *Taraxacum officinale* improves spontaneous feline chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 2018 Jun;6(12):e13737. doi: 10.14814/phy2.13737.
9. Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Nov;6(6):407-418.
10. Wang CY, Deng HZ, Li H. Experimental study on treatment of minimal change nephropathy with *Lespedeza michx*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005 Apr;30(8):614-617. Chinese.
11. Zhang R, Wang J, Wu C, Wang L, Liu P, Li P. Lipidomics-based natural products for chronic kidney disease treatment. *Heliyon*. 2025 Jan 2;11(1):e41620. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41620.
12. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016 May;8(3):227-241. doi: 10.1002/wsbm.1331.
13. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Jul 20;25(3):119-146. doi: 10.1089/ars.2016.6665.
14. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664.
15. DeWolf SE, Shigeoka AA, Scheinok A, Kasimsetty SG, Welch AK, McKay DB. Expression of TLR2, NOD1, and NOD2 and the NLRP3 Inflammasome in Renal Tubular Epithelial Cells of Male versus Female Mice. *Nephron*. 2017;137(1):68-76. doi: 10.1159/000456016.
16. Kim SM, Kim YG, Kim DJ, et al. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front Immunol*. 2018 Nov 12;9:2563. doi: 10.3389/fimmu.2018.02563.
17. Park HS, Lim JH, Kim MY, et al. Resveratrol increases AdipoR1 and AdipoR2 expression in type 2 diabetic nephropathy. *J Transl Med*. 2016 Jun 11;14(1):176. doi: 10.1186/s12967-016-0922-9.
18. Zhou L, Xu DY, Sha WG, et al. High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF- κB /microR-29/Keap1

signal pathway. *J Transl Med.* 2015 Nov 9;13:352. doi: 10.1186/s12967-015-0710-y.

19. Chou X, Ding F, Zhang X, Ding X, Gao H, Wu Q. Sir-tuin-1 ameliorates cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and pyroptosis through XBP-1s deacetylation in human renal tubular epithelial cells. *Arch Toxicol.* 2019 Apr;93(4):965-986. doi: 10.1007/s00204-019-02415-8.

20. Lee JH, Parveen A, Do MH, Lim Y, Shim SH, Kim SY. *Lespedeza cuneata* protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phyto-medicine.* 2018 Sep 15;48:1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.05.005.

21. Baek J, Lee TK, Song JH, et al. Lignan Glycosides and Flavanoid Glycosides from the Aerial Portion of *Lespedeza cuneata* and Their Biological Evaluations. *Molecules.* 2018 Aug 1;23(8):1920. doi: 10.3390/molecules23081920.

22. Dyshlovoy SA, Tarbeeva D, Fedoreyev S, et al. Polyphenolic Compounds from *Lespedeza bicolor* Root Bark Inhibit Progression of Human Prostate Cancer Cells via Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest. *Biomolecules.* 2020 Mar 14;10(3):451. doi: 10.3390/biom10030451.

23. Ruiz PA, Braune A, Hlzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1208-1215. doi: 10.1093/jn/137.5.1208.

24. Joma N, Zhang I, Righetto GL, et al. Flavonoids Regulate Redox-Responsive Transcription Factors in Glioblastoma and Microglia. *Cells.* 2023 Dec 12;12(24):2821. doi: 10.3390/cells12242821.

25. Yao C, Xi C, Hu K, et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virol J.* 2018 Jul 31;15(1):116. doi: 10.1186/s12985-018-1023-6.

26. Bhattacharya K, Bordoloi R, Chanu NR, Kalita R, Saha-riah BJ, Bhattacharjee A. In silico discovery of 3 novel quercetin derivatives against papain-like protease, spike protein, and 3C-like protease of SARS-CoV-2. *J Genet Eng Biotechnol.* 2022 Mar 9;20(1):43. doi: 10.1186/s43141-022-00314-7.

27. Zhang RM, Oh J, Wice BM, Dusso A, Bernal-Mizrachi C. Acute hyperglycemia induces podocyte apoptosis by monocyte TNF-release, a process attenuated by vitamin D and GLP-1 receptor agonists. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2025 Jan 14;247:106676. doi: 10.1016/j.jsmb.2025.106676.

28. Tan X, Chen P, Xiao L, et al. Extraction, purification, structural characterization, and anti-inflammatory activity of a polysaccharide from *Lespedeza formosa*. *Int J Biol Macromol.* 2025 Jan 22;300:140154. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140154.

29. Woo HS, Lee KH, Park KH, Kim DW. Flavonoids Derived from the Roots of *Lespedeza bicolor* Inhibit the Activity of SARS-CoV Papain-like Protease. *Plants (Basel).* 2024 Nov 26;13(23):3319. doi: 10.3390/plants13233319.

30. Sami U. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med.* 2017 Aug;37(4):444-451.

31. Dudar IO, Loboda OM. Effectiveness of *Lespedeza capitata* use in patients with chronic kidney disease stage III–IV. *Kidneys.* 2023;12(3):37-43. Ukrainian.

32. Sokolova LK, Belchina JuB, Cymbal TS, Chervjakova SA, Sokolova AM. Use of *Lespedeza capitata* extract in the complex treatment of chronic kidney disease. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2023;19(5):26-32. Ukrainian.

33. Do MH, Lee JH, Cho K, et al. Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2019 Jul 31;8(8):1138. doi: 10.3390/jcm8081138.

34. Do MH, Lee JH, Wahedi HM, et al. *Lespedeza bicolor* ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. *Phytomedicine.* 2017 Dec 1;36:26-36. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005.

35. Park JE, Lee H, Kim SY, Lim Y. *Lespedeza bicolor* Extract Ameliorated Renal Inflammation by Regulation of NLRP3 Inflammasome-Associated Hyperinflammation in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2020 Feb 10;9(2):148. doi: 10.3390/antiox9020148.

36. Song W, Wei L, Du Y, Wang Y, Jiang S. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice. *Int Immunopharmacol.* 2018 Oct;63:227-238. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.027.

37. Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sir-tuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1330-1343. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.008.

38. El-Houseiny W, Basher AW, Mahmoud YK, et al. Mitigation of sodium fluoride-induced growth inhibition, immunosuppression, hepatorenal damage, and dysregulation of oxidative stress, apoptosis, and inflammation-related genes by dietary artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract in *Oreochromis niloticus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2025 Apr-May;277:111068. doi: 10.1016/j.cbpb.2024.111068.

39. Ben Salem M, Affes H, Dhouibi R, et al. Preventive effect of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) in kidney dysfunction against high fat-diet induced obesity in rats. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Jun;128(3):586-592. doi: 10.1080/13813455.2019.1703755.

40. Eassawy MMT, Ismail AFM. Protective effect of chicory and/or artichoke leaves extracts on carbon tetrachloride and gamma-irradiation-induced chronic nephrotoxicity in rats. *Environ Toxicol.* 2024 Mar;39(3):1666-1681. doi: 10.1002/tox.24060.

41. Khaled A, Ahmed E, Mamdouh M, et al. Natural angiotensin converting enzyme inhibitors: A safeguard against hypertension, respiratory distress syndrome, and chronic kidney diseases. *Phytother Res.* 2023 Dec;37(12):5464-5472. doi: 10.1002/ptr.7987.

42. Kim DB, Unenkhuu B, Kim GJ, Kim SW, Kim HS. Cynarin attenuates LPS-induced endothelial inflammation via upregulation of the negative regulator MKP-3. *Anim Cells Syst (Seoul).* 2022 May 20;26(3):119-128. doi: 10.1080/19768354.2022.2077438.

Отримано/Received 17.01.2025

Рецензовано/Revised 19.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2025

Information about authors

Z.O. Serebrovska, PhD, Head of the Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: belayk-serebrovska@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9890-8436>
D.A. Tolstun, PhD, Physiology Department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dtoldtun1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9185-2644>
N.V. Sykalo, PhD, Physiology Department, Group Leader, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sykalo@geront.kiev.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7812-8504>
I.O. Farkhidin, Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: fa.ilya.19022@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-2128-4332>
V. Kropyva, Physiology Department, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, e-mail: vladkropuva@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5826-6917>
S.A. Myhovan, Physiology Department, researcher, D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: migovansvetlana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-6611-1946>
V.P. Chizhova, MD, DSc, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vchizhova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2282-2975>
T.I. Kovtonyuk, MD, scientist of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetyanakovtonyuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1093-8794>
I.A. Samots, scientist of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: irsamots@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4256-6155>
B.M. Mankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mankovsky1964@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Z.O. Serebrovska, D.O. Tolstun, N.V. Sykalo, I.O. Farkhidin, V. Kropyva, S.A. Myhovan,
V.P. Chizhova, T.I. Kovtonyuk, I.A. Samots, B.M. Mankovsky
D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Synergistic effects of Lespedeza and artichoke extracts in the therapy of chronic kidney disease: mechanisms and perspectives

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) is a major global health issue associated with oxidative stress, inflammation, and fibrosis. Traditional pharmacological approaches have limitations due to side effects and insufficient efficacy in the late stages of the disease. This study explores the potential of combining Lespedeza (*Lespedeza* spp.) and artichoke (*Cynara scolymus*) extracts in CKD treatment. The nephroprotective effect of Lespedeza extract is manifested in the reduction of albuminuria, nitrogen, and creatinine levels in urine. This is achieved through both direct antioxidant action, protecting membrane structures, DNA, and mitochondria, and indirect anti-inflammatory action, reducing NF- κ B and inflammasome activity, as well as the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines. The nephroprotective effect of artichoke extract is primarily attributed to the inhibition of

the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which reduces fibrosis, and the suppression of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , NF- κ B, TGF- β 1), preventing the progression of chronic inflammation in the kidneys. Additionally, artichoke extract inhibits angiotensin-converting enzyme, reducing renal hypertension and protecting kidney tissue from damage. The synergistic effect of Lespedeza and artichoke extracts may provide multifactorial nephron protection, minimizing inflammation and slowing fibrosis progression. A literature review confirms the promise of this approach and highlights the necessity of further preclinical and clinical studies to determine optimal dosing regimens for CKD therapy.

Keywords: nephroprotection; oxidative stress; inflammatory cascade; hypoazotemic effect; phytotherapy; polyphenolic compounds; review

Безрук В.В.¹ , Іванов Д.Д.² , Шкробанець І.Д.³ , Андрійчук Т.П.⁴, Семань-Мінько І.С.¹ ,
Андрійчук Т.Р.⁴, Юрнюк С.В.¹ 

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

⁴КНП «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

Вагітність і хронічна хвороба нирок: потенційні проблеми вагітності та застосування ниркової замісної терапії (огляд літератури)

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):71-76. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.506

Резюме. У статті наведено аналіз теоретичних і практичних результатів досліджень щодо вивчення проблеми ведення вагітності у жінок із наявною хронічною хворобою нирок (ХХН), оцінки потенційних проблем та факторів ризику розвитку ускладнень під час перебігу вагітності на тлі нефрологічної патології. У статті приділяється увага питанням застосування ниркової замісної терапії у вагітних жінок.

Ключові слова: вагітність при ХХН; пошкодження нирок; прогресування ХХН; замісна ниркова терапія; гемодіаліз; перитонеальний діаліз; огляд

Репродуктивне здоров'я є визнаним правом жінки та декларується Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як право, що поширюється на всіх жінок, незалежно від стану здоров'я. Таким чином, це право є й у жінок із хронічними захворюваннями, зокрема хронічною хворобою нирок (ХХН) [1, 2]. Сьогодні, за літературними даними, до 3–6 % жінок фертильного віку мають ХХН [2, 3], і цей відсоток буде зростати через збільшення віку жінок-породіль [4, 5], прогрес у лікуванні різних форм безпліддя [6–8] та, звичайно, загальні проблеми зі здоров'ям жінок фертильного віку: збільшення частки випадків ожиріння [9, 10], діабету [11, 12] й артеріальної гіпертензії [13–15].

Акушерська нефрологія — відносно новий напрямок клінічної нефрології. З огляду на провідну роль нирок під час вагітності у підтриманні сталого внутрішнього гомеостазу [16, 17], основні потенційні проблеми вагітності при ХХН та їх непередбачуваність роблять напрямок акушерської нефрології доволі актуальним [18–20], а робота у цьому напрямку потребує взаємодії

фахівців мультидисциплінарної команди: лікар загальної практики, акушер-гінеколог, нефролог тощо.

Однією з головних проблем у клінічному кейсі «Вагітність жінки з ХХН» є недооцінка ризику ситуації, тому робота фахівців мультидисциплінарної команди має бути розпочата якомога раніше, ще на етапі консультування щодо планування вагітності (лікар загальної практики, акушер-гінеколог, нефролог), і спрямована на моделювання та прогнозування: прогностичні моделі, адаптовані до різних клінічних ситуацій.

Сьогодні доступні декілька настанов щодо ведення вагітності у жінок із ХХН (табл. 1), розроблені європейськими товариствами нефрологів. Приємно відзначити, що в усіх настановах для мультидисциплінарних груп рекомендується починати виконання клінічного кейсу «Вагітність жінки з ХХН» з обговорення питання щодо планування вагітності (консультування перед зачаттям) із моделюванням різних клінічних ситуацій, що пов'язано з медичними, економічними, етнічними та культурними відмінностями, які можуть зустрічатися [18, 19, 21–27].

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Щодо ситуації в Україні, то цей вид допомоги регламентується вітчизняними медико-технологічними документами: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 січня 2022 року № 151 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» [28, 29] та наказ Міністерства охорони здоров'я України від 9 серпня 2022 року № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» [30, 31].

На рис. 1 узагальнено основні види перепон, із якими стикається жінка фертильного віку з ХХН, що прагне завагітніти.

ХХН асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для вагітної жінки, і цей ризик визначається, відповідно до KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) [41–43]. ХХН є фактором ризику несприятливого перебігу вагітності на всіх її стадіях, тобто ризик є вищим, ніж при вагітності у жінки без ХХН. Так, за даними D. Jeyaraman, B. Walters, K. Bramham, R. Fish, M. Lambie, P. Wu (2024), вагітні жінки з III–V стадіями ХХН мають більший ризик, але й більшу неточність в оцінці ризику наступних наслідків порівняно з вагітними жінками із I–II стадіями ХХН: прееклампсія (OR 55,18, 95% CI 2,63–1157,68, vs

Таблиця 1. Структура клінічного кейсу «Вагітність жінки з ХХН» у настановах європейських товариств нефрологів (адаптовано) [18, 19, 21–27]

Клінічні настанови	Для кого вони призначені?	Чи описано зміст консультування перед зачаттям?	Чи описана команда консультантів до зачаття?	Подальші пропозиції
Настанови товариства нефрологів Італії (2016–2023) [21, 23–27]	Усі жінки з ХХН	Не описано	Мультидисциплінарна команда, до якої входять нефролог і акушер-гінеколог	Вагітні жінки із СЧВ та імунологічними захворюваннями, діалізом і ТН повинні спостерігатися мультидисциплінарною командою, якщо можливо, у лікарні третього рівня. Жінки, які перенесли епізод ПЕ, повинні бути проконсультовані щодо ризиків рецидиву та пройти нефрологічне обстеження
Настанова товариства нефрологів Великобританії (2019) [18]	Усі жінки з ХХН	Консультування щодо підвищеного ризику ускладнень. Генетичне консультування за необхідності. Оптимізація фармакологічного лікування, контроль активності захворювання, артеріального тиску та глікемії; переддіалізна підготовка при прогресуючій ХХН	Консультант акушер-гінеколог і нефролог або лікар із досвідом лікування ХХН	Надання консультацій залежить від наявності на місцях. Експертне, мультидисциплінарне консультування перед вагітністю для жінок із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² , прогресування ХХН, неконтрольована артеріальна гіпертензія, протеїнурія нефротичного діапазону, СЧВ, ТН та попередні несприятливі акушерські наслідки
Настанова товариства нефрологів Нідерландів (2022) [19]	Усі жінки з ХХН	Консультування щодо впливу вагітності на основне захворювання нирок, термінів вагітності, впливу ХХН на вагітність із зазначенням, окрім «класичних» ризиків, впливу на тривалість і якість життя жінки	Нефролог і спеціаліст з охорони здоров'я матері та плода. Лікарі, які мають «спорідненість» із вагітністю при ХХН	Консультування та спостереження в університетській лікарні при прогресуючій ХХН, ТН або аутоімунних захворюваннях. Консультування та спостереження у лікарнях загального профілю в інших випадках
Настанова товариства нефрологів Німеччини (2022) [22]	Усі жінки з ХХН	Запобігання ускладненням та поради щодо оптимізації материнського здоров'я до зачаття	Міждисциплінарна команда, у якій гінекологи співпрацюють з нефрологами	Попередження щодо підвищеного ризику вад розвитку, однак не повністю підтверджене літературними даними

Примітки: СЧВ — системний червоний вовчак, ТН — трансплантація нирки, ПЕ — прееклампсія, рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

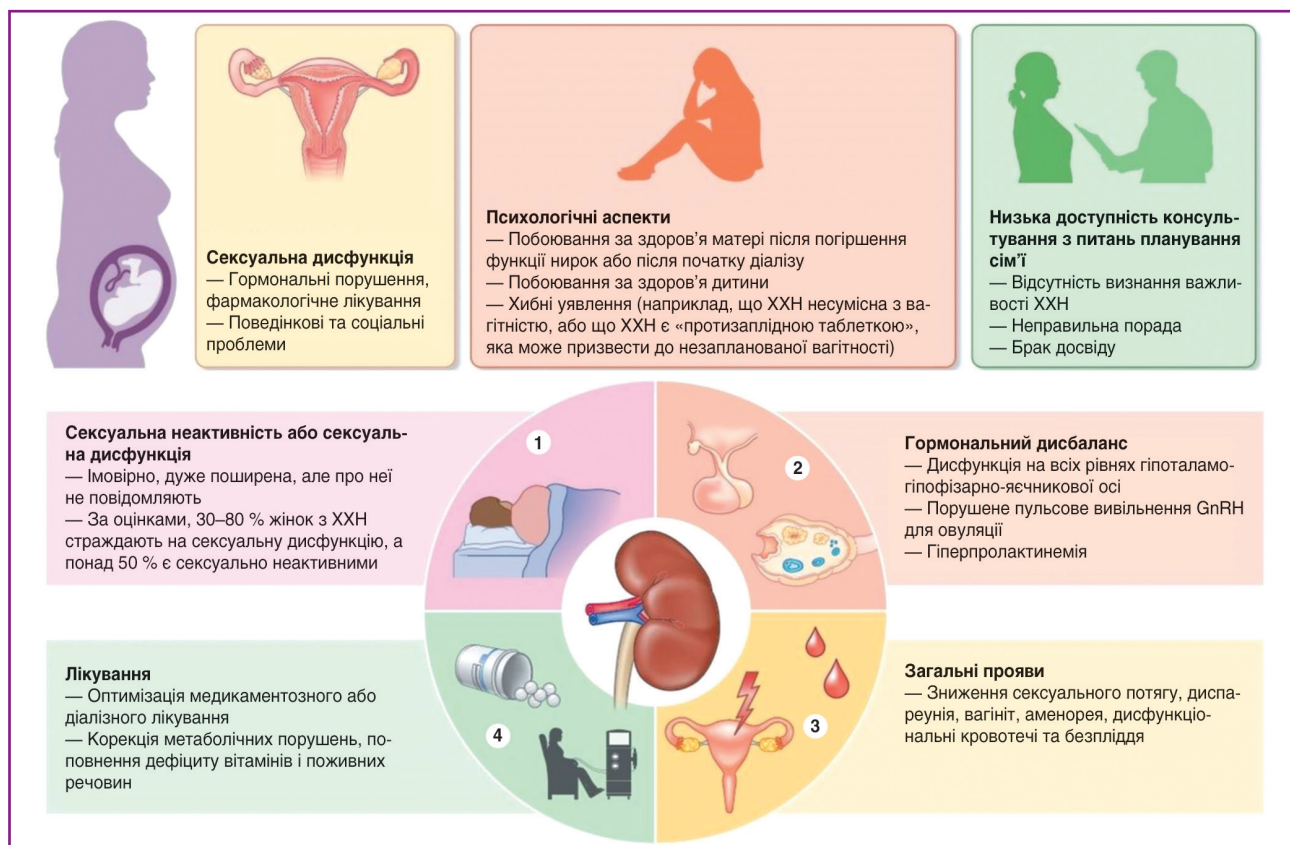


Рисунок 1. Основні види перепон, з якими стикається жінка фертильного віку з ХХН, що прагне завагітніти (адаптовано) [2, 3, 24, 32–40]



Рисунок 2. Види сценаріїв завершення вагітності жінки з ХХН (адаптовано) [2]

OR 24,74, 95% CI 1,75–348,70), передчасні пологи (OR 20,24, 95% CI 2,85–143,75, vs OR 8,18, 95% CI 1,54–43,46) та госпіталізація у відділення інтенсивної терапії новонароджених (OR 19,32, 95% CI 3,07–121,68, vs OR 9,77, 95% CI 2,49–38,39). Вагітні жінки з діабетичною хворобою нирок, порівняно з вагітними жінками без неї, мають вищі ризики материнської смертності, малої маси тіла новонародженого, прееклампсії та гестаційної гіпертензії [44].

Вагітність на фоні ХХН — складне терапевтичне завдання для мультидисциплінарної команди; у більшості випадків на ранніх стадіях ХХН під час вагітності позитивно реагує на заходи медикаментозної підтримки; якщо, незважаючи на ці втручання, пошкодження нирок прогресує, розвиваються ознаки уремії, то необхідно переходити до ниркової замісної терапії: гемодіаліз чи перитонеальний діаліз [45–51].

Таким чином, мультидисциплінарна команда, відпрацьовуючи клінічний кейс «Вагітність жінки з ХХН», має бути готова до розвитку ситуації за декількома сценаріями: від позитивного сценарію завершення вагітності жінки з ХХН до найгіршого, модулюючи варіанти (рис. 2) майбутнього для жінки з ХХН та її дитини [2].

Висновки

Висока гетерогенність захворювань нирок, що призводить до розвитку ХХН, стадійності патології, ступенів тяжкості й умов надання медичної допомоги, може призводити до різних можливих сценаріїв перебігу вагітності жінки на тлі ХХН. Основними ускладненнями є недоношеність (з низькою вагою немовля при народженні), артеріальна гіпертензія (прееклампсія, зокрема) та декомпенсація ХХН.

Застосування ниркової замісної терапії у вагітних жінок із ХХН свідчить про її можливе використання як альтернативи перериванню вагітності при ускладненнях ХХН, із шансом на успішне завершення вагітності.

Переважає більшість наукових досліджень свідчить, що у жінок фертильного віку з ХХН вагітність може бути успішною на будь-якій стадії цієї патології та, як правило, вагітність не є абсолютним протипоказанням за наявності у жінки ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Безрук В.В. — концепція та дизайн роботи, пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Іванов Д.Д., Шкробанець І.Д. — пошук і обробка матеріалів, написання тексту; Андрійчук Т.Р., Семань-Мінько І.С., Юрнюк С.В. — аналіз літературних джерел.

References

1. World Health Organization (WHO). *Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets: Global strategy adopted by the 57th World Health Assembly*. Geneva: WHO press; 2004. 32 p.

2. Da Silva I, Orozco-Guillén A, Longhitano E, Ballarin JA, Piccoli GB. Pre-gestational counselling for women living with CKD: starting from the bright side. *Clin Kidney J*. 2024 Mar 22;17(5):sfae084. doi: 10.1093/ckj/sfae084.
3. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1047–1056. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
4. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):219–226. doi: 10.20344/amp.11057.
5. Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Oct;159(1):43–55. doi: 10.1002/ijgo.14100.
6. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 17;8(8):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub5.
7. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progesterone-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 31;12:702558. doi: 10.3389/fen-2021.702558.
8. Jeong HG, Cho S, Ryu KJ, Kim T, Park H. Effect of weight loss before in vitro fertilization in women with obesity or overweight and infertility: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024 Mar 14;14(1):6153. doi: 10.1038/s41598-024-56818-4.
9. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, et al. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obes Rev*. 2019 May;20(5):675–685. doi: 10.1111/obr.12817.
10. Putra ICS, Irianto CB, Raffaello WM, Suciadi LP, Prameswari HS. Pre-pregnancy obesity and the risk of peripartum cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2022 May-Jun;74(3):235–238. doi: 10.1016/j.ihj.2022.04.009.
11. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 May 25;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
12. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pfeiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 31;19(17):10846. doi: 10.3390/ijerph191710846.
13. De Haas S, Mulder E, Schartmann N, et al. Blood pressure adjustments throughout healthy and hypertensive pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:51–58. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.004.
14. Zhang X, Wang Y, Xiao W, et al. Hyperglycaemia in pregnancy and offspring blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Jan 19;15(1):10. doi: 10.1186/s13098-023-00978-2.
15. Wilson MG, Bone JN, Mistry HD, et al. Blood Pressure and Heart Rate Variability and the Impact on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2024 Mar 5;13(5):e032636. doi: 10.1161/JAHA.123.032636.

16. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 May;20(3):209-214. doi: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
17. Beers K, Patel N. Kidney Physiology in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Nov;27(6):449-454. doi: 10.1053/j.ackd.2020.07.006.
18. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 31;20(1):401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2.
19. De Jong MFC, van Hamersvelt HW, van Empel IWH, Nijkamp EJW, Lely AT; Dutch Guideline Working Group on Pregnancy in CKD. Summary of the Dutch Practice Guideline on Pregnancy With and Pregnancy in CKD. *Kidney Int Rep.* 2022 Oct 5;7(12):2575-2588. doi: 10.1016/j.ekir.2022.09.029.
20. Fakhouri F, Schwotzer N, Cabiddu G, et al. Glomerular diseases in pregnancy: pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney Int.* 2023 Feb;103(2):264-281. doi: 10.1016/j.kint.2022.10.029.
21. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):277-303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6.
22. Schmidt M, Stracke S, Schneider U, et al. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. Guideline of the DGGG, OEGGG, DGfN (S2k Level, AWMF Registry No. 015-090). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022 Aug 10;82(8):795-830. doi: 10.1055/a-1765-4157.
23. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al.; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2015 Jun;28(3):279-288. doi: 10.1007/s40620-015-0191-3.
24. Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al.; Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2018 Oct;31(5):665-681. doi: 10.1007/s40620-018-0499-x.
25. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, et al.; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol.* 2017 Jun;30(3):307-317. doi: 10.1007/s40620-017-0390-1.
26. Attini R, Cabiddu G, Montersino B, et al. Contraception in chronic kidney disease: a best practice position statement by the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020 Dec;33(6):1343-1359. doi: 10.1007/s40620-020-00717-0.
27. Attini R, Cabiddu G, Ciabatti F, et al.; Italian Society of Nephrology's Project Group on Kidney and Pregnancy. Chronic kidney disease, female infertility, and medically assisted reproduction: a best practice position statement by the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2023 Jun;36(5):1239-1255. doi: 10.1007/s40620-023-01670-4.
28. Ministry of Health of Ukraine. Order on January 24, 2022 № 151. On adoption of the Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-24012022--151-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-gipertenzivnoi-rozladi-pid-chas-vagitnosti>. Accessed: March 18, 2025. Ukrainian.
29. Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center of The Ministry of Health of Ukraine. Hypertensive disorders in pregnancy: evidence-based clinical guidelines. Kyiv; 2021. 77 p. Ukrainian.
30. Ministry of Health of Ukraine. Order on August 9, 2022 № 1437. On adoption of Standards of medical care for normal pregnancy. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vagitnist>. Accessed: March 18, 2025. Ukrainian.
31. Ministry of Health of Ukraine; State Expert Center of The Ministry of Health of Ukraine; Association of Obstetrics-Gynaecologists of Ukraine. Normal pregnancy: evidence-based clinical guidelines. Kyiv; 2022. 187 p. Ukrainian.
32. Shah S, Christianson AL, Meganathan K, et al. Racial Differences and Factors Associated with Pregnancy in ESKD Patients on Dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Dec;30(12):2437-2448. doi: 10.1681/ASN.2019030234.
33. Wiles KS, Bramham K, Vais A, et al. Pre-pregnancy counselling for women with chronic kidney disease: a retrospective analysis of nine years' experience. *BMC Nephrol.* 2015 Mar 14;16:28. doi: 10.1186/s12882-015-0024-6.
34. Ali S, Dave NN. Sexual dysfunction in women with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Nov;27(6):506-515. doi: 10.1053/j.ackd.2020.07.005.
35. Dumanski SM, Ahmed SB. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2019 Feb;32(1):39-50. doi: 10.1007/s40620-018-00569-9.
36. Kuczera P, Wi cek A, Adamczak M. Impaired fertility in women and men with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2022 Feb;31(2):187-195. doi: 10.17219/acem/141188.
37. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Oct 21;10:136. doi: 10.1186/s13023-015-0332-8.
38. Kattah AG, Scantlebury DC, Agarwal S, et al. Preeclampsia and ESRD: The Role of Shared Risk Factors. *Am J Kidney Dis.* 2017 Apr;69(4):498-505. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.034.
39. Cabiddu G, Mannucci C, Fois A, et al. Pre-eclampsia is a valuable opportunity to diagnose chronic kidney disease: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Jul 26;37(8):1488-1498. doi: 10.1093/ndt/gfab225.
40. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):252-259. doi: 10.1097/MNH.000000000000119.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
42. Bezruk VV, Andriychuk TP, Ivanov DD, Fomina SP, Shkrobanets ID. Standardization of medical care provision to children: local clinical protocol of medical care for children with glomerulonephritis at the level of the hospital district. *Kidneys.* 2024;13(1):2-17. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.436.
43. Bezruk V, Andriychuk T, Velia M, Rynzhuk L, Bulyk T. Clinical diagnostic algorithms of action in the practice of a doc-

tor of general practice – family medicine diseases of the urinary system in children. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2024;14(51):163–168. Ukrainian. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.23.

44. Jeyaraman D, Walters B, Bramham K, Fish R, Lambie M, Wu P. Adverse pregnancy outcomes in pregnant women with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2024 Sep;131(10):1331–1340. doi: 10.1111/1471-0528.17807.

45. Normand G, Xu X, Panaye M, et al. Pregnancy Outcomes in French Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2018;47(4):219–227. doi: 10.1159/000488286.

46. Luders C, Titan SM, Kahhale S, Francisco RP, Zugaib M. Risk Factors for Adverse Fetal Outcome in Hemodialysis Pregnant Women. *Kidney Int Rep*. 2018 May 3;3(5):1077–1088. doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.013.

47. Rivera JCH, Pérez López MJ, Corzo Bermúdez CH, et al. Delayed Initiation of Hemodialysis in Pregnant Women with Chronic Kidney Disease: Logistical Problems Impact Clinical Outcomes. An Experience from an Emerging Country. *J Clin Med*. 2019 Apr 8;8(4):475. doi: 10.3390/jcm8040475.

48. Hoffman M, Sibai B. Dialysis in Pregnancy: Role of the Underlying Cause of Renal Failure on Peripartum Outcomes. *Am J Perinatol*. 2020 May;37(6):570–576. doi: 10.1055/s-0039-3400307.

49. Fiedler ZÚ, Sanhueza VME, Toro CL. Pregnancy during chronic hemodialysis. A series of cases. *Rev Med Chil*. 2019 Jun;147(6):709–717. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872019000600709.

50. Chaker H, Masmoudi S, Toumi S, et al. Pregnancy in patients on chronic haemodialysis: about 25 cases which occurred in the south of Tunisia. *Pan Afr Med J*. 2020 Jul 20;36:195. French. doi: 10.11604/pamj.2020.36.195.20514.

51. Mulia Soto AS, Rodríguez Piña MD, Santamaría Benhumea AM, Mendieta Zerón H. Use of Renal Replacement Therapy in Pregnant Women with Acute Kidney Injury or Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Acta Med Philipp*. 2024 Oct 31;58(19):101–108. doi: 10.47895/amp.vi0.7369.

Отримано/Received 02.02.2025

Рецензовано/Revised 13.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2025

Information about authors

V.V. Bezruk, MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

D.D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Extracorporeal Technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

I.D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

T.P. Andriychuk, Head of the Department of nephrology of the Municipal Non-Profit Enterprise «City children's clinical hospital», Chernivtsi, Ukraine

I.S. Seman-Minko, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-4285-1684>

T.R. Andriychuk, Doctor of the Department of nephrology of the Municipal Non-Profit Enterprise «City children's clinical hospital», Chernivtsi, Ukraine

S.V. Yurniuk, Assistant of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9201-3268>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors' contribution. V.V. Bezruk — conception and design of the work, search and processing of the material, writing the text; D.D. Ivanov, I.D. Shkrobanets — search and processing of the material, writing the text; T.P. Andriychuk, I.S. Seman-Minko, T.R. Andriychuk, S.V. Yurniuk — literature analysis.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³, T.P. Andriychuk⁴, I.S. Seman-Minko¹, T.R. Andriychuk⁴, S.V. Yurniuk¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

Pregnancy and chronic kidney disease: potential problems with pregnancy and the use of renal replacement therapy (literature review)

Abstract. The article presents an analysis of theoretical and practical results of research on the problem of pregnancy management in women with existing chronic kidney disease, assessment of potential problems and risk factors for the development of complications during pregnancy in the setting of nephrological pathology.

The article focuses on the use of renal replacement therapy in pregnant women.

Keywords: pregnancy in chronic kidney disease; kidney injury; chronic kidney disease progression; renal replacement therapy; hemodialysis; peritoneal dialysis; review

Палієнко І.А. , Карпенко О.В. 

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

Застосування прямих оральних антикоагулянтів при захворюваннях нирок

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):77-90. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.507

Резюме. В огляді літератури аналізуються сучасні дані щодо фармакокінетики, фармакодинаміки прямих оральних антикоагулянтів, їх застосування при нефротичному синдромі, на різних стадіях хронічної хвороби нирок, обтяженої фібриляцією передсердь, венозними тромбозами, при коморбідній онкологічній патології.

Ключові слова: прямі оральні антикоагулянти; апіксабан; дабігатран; едоксабан; нефротичний синдром; ривароксабан; тромбоемболії; тромбози; хронічна хвороба нирок

Ниркова патологія здатна викликати дисфункцію судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, що може обтяжувати перебіг нефропатій та супутньої патології, підвищуючи наявні ризики тромботичних та геморагічних ускладнень [1, 2].

Фактори ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), включаючи тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), при різних захворюваннях нирок наведені в табл. 1.

Для первинної, вторинної профілактики та лікування тромбоемболічних подій широко використовуються антикоагулянти. Останніми десятиліттями пероральна антикоагулянтна терапія вийшла за межі антагоністів вітаміну К (АВК) і включає оральні прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) та інгібітори фактора Ха (апіксабан, едоксабан і ривароксабан).

Протягом перших кількох років для опису цього нового класу оральних антикоагулянтів використовували різні терміни. Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу (ISTH) разом із кількома іншими міжнародними товариствами рекомендує використовувати термін «прямий оральний антикоагулянт» (ПОАК), оскільки він вказує на їхню фармакологічну специфічність і менш імовірний для неправильного тлумачення [5].

Значною мірою баланс між ефективністю та безпекою ПОАК у пацієнтів із захворюваннями нирок залишається дискусійним. У цьому огляді літератури розглядаються сучасні дані щодо ефективності та безпеки ПОАК у хворих з патологією нирок та низкою

коморбідних патологій, які можуть потребувати антикоагулянтної терапії.

На основі аналізу низки літературних джерел у табл. 2 узагальнені та наведені фармакологічні властивості ПОАК [6–12], їх вплив на коагулологічні показники [13–18]. Привертає увагу значний відсоток ниркової елімінації цих препаратів з найбільшими значеннями у дабігатрану, найменшими — у апіксабану, а отже, погіршення функцій нирок, що може істотно змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку ПОАК.

Хоча ці препарати можуть впливати на результати коагулологічних тестів, рутинний моніторинг антикоагулянтних ефектів ПОАК або концентрації в плазмі не рекомендується, оскільки не встановлено валідованих терапевтичних діапазонів. Однак це може бути корисним у надзвичайних ситуаціях, таких як кровотечі або тромботичні події, невідкладна операція, фармакокінетичні взаємодії тощо [19].

Показаннями до призначення ПОАК є профілактика та лікування низки артеріальних та венозних тромбозів [8] (табл. 3).

Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалили дещо відмінні дозування ПОАК залежно від ниркової функції [12] (табл. 4).

Плейотропні ефекти ПОАК

Оцінюючи ефективність ПОАК, слід зазначити їх нецільові ефекти. Вони виявляють плейотропну дію

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Палієнко Ігор Анатолійович, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua
For correspondence: Igor Palienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

на ендотеліальні клітини — антиоксидантну, протизапальну, атеропротекторну та антифіброзну [20]. Протизапальні ефекти реалізуються через вплив на експресію цитокінів, рівень металопротеїназ, на ангіогенез, проликовність ендотелію [21–24].

Розвиток антикоагулянтної нефропатії при лікуванні ПОАК

При застосуванні ПОАК слід зважати на можливість розвитку антикоагулянтної нефропатії. Антикоагулянтна нефропатія характеризується гострим ураженням нирок, яке визначається як підвищення базового рівня креатиніну в сироватці крові $\geq 0,3$ мг/добу без будь-якої альтернативної етіології на тлі міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) більше ніж 3,0 в осіб, що лікуються варфарином.

Низка публікацій свідчить про можливість її виникнення в осіб, що застосовують ПОАК. Вона зазвичай виникає в перші два місяці після початку антикоагулянтної терапії. Ретроспективні дослідження оцінюють її поширеність у діапазоні від 16 до 37 % пацієнтів, які приймають антикоагулянтну терапію варфарином. Частота виникнення при застосуванні ПОАК залишається невідомою [25–27].

До факторів ризику антикоагулянтної нефропатії при застосуванні варфарину відносять ХХН, гіпертензію, цукровий діабет, вік старше 65 років та МНВ більше 3 [25]. До факторів ризику антикоагулянтної нефропатії при застосуванні ПОАК відносять масу тіла ≥ 80 кг і використання дабігатрану [28].

Відзначається нижчий ризик розвитку антикоагулянтної нефропатії при застосуванні ПОАК, ніж варфарину [28]. Серед ПОАК найвищий ризик її виникнення пов'язують із застосуванням дабігатрану [28, 29]. Антикоагулянтна нефропатія частіше виникає у пацієнтів із порушенням функції нирок [29].

Очевидно, в основі цієї патології лежить надмірна антикоагуляція, яка викликає профузний клубочковий крововилив, що проявляється на біопсії нирки у вигляді численних ниркових каналців, наповнених еритроцитами та зліпками еритроцитів [29–31].

Клінічні симптоми, пов'язані з антикоагулянтною нефропатією, здебільшого представлені гематурією, гострим зниженням функції нирок (100 %) та порушенням функції згортання крові (75 %) [32]. Упродовж року після виникнення антикоагулянтної нефропатії близько у 60 % хворих функція нирок не відновлюється [32, 33].

Гематурія при лікуванні ПОАК

Під час терапії оральними антикоагулянтами одним із частих місць кровотечі є сечостатеви́й тракт. Макроскопічна гематурія зустрічається у 2–24 % цих пацієнтів. ПОАК у більшості випадків не індукують *de novo* гематурії, але вони можуть негативно впливати на інтенсивність і тривалість гематурії іншої етіології: при злоякісних новоутвореннях, захворюваннях простати, інфекціях, сечокам'яній хворобі та вроджених аномаліях. Це зумовлює важливість повної урологіч-

ної оцінки гематурії, включаючи візуалізаційні методи та цистоскопію [34]. Серед ПОАК дабігатран найчастіше спричиняє велику гематурію порівняно з варфарином [35].

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії при захворюваннях нирок [3, 4]

Нефротичний синдром і венозна тромбоемболія
Мембранозна нефропатія
Фокальний сегментарний клубочковий склероз
Вовчаковий нефрит
Низький рівень альбуміну (< 25 г/л)
Наявність антифосфоліпідних антитіл
Час від встановлення діагнозу (< 6–12 місяців)
Недавня абдомінальна або ортопедична операція
Генетична схильність до тромбоемболії
Попередні тромбоемболічні події
Гостре пошкодження нирок
Сепсис
Серцева недостатність із III або IV класом Нью-Йоркської кардіологічної асоціації
Злоякісні утворення
Тривала іммобілізація
Внутрішньовенне застосування глюкокортикоїдів
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²
Вік старше 60 років
Вагітність
Жіноча стать
Хронічна хвороба нирок та венозна тромбоемболія
Іммобілізація
Хірургічні втручання
Наявність протромбіну G20210A
Злоякісні утворення
Наявність фактора V Лейдена
Низька ШКФ
Термінальна стадія ниркової недостатності та венозна тромбоемболія
Частіше хворі, що отримують гемодіаліз, ніж перитонеальний діаліз
Токсична нефропатія як причина термінальної стадії ниркової недостатності
Фібриляція передсердь
Жіноча стать
Трансплантація нирки та венозна тромбоемболія
Реципієнт жіночої статі
ШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м ²
Права нирка
Група автосомно-домінантного полікістозу нирок

Таблиця 2. Фармакологія прямих оральних антикоагулянтів

	Дабігатран	Апіксабан	Ривароксабан	Едоксабан
1	2	3	4	5
Механізм дії	Прямий інгібітор тромбіну	Вільний та згусток-залежний інгібітор фактора Ха	Вільний та згусток-залежний інгібітор фактора Ха	Вільний інгібітор фактора Ха
Дозування у хворих зі збереженою функцією нирок	110 чи 150 мг 2 рази на добу	2,5 чи 5 мг 2 рази на добу	15 чи 20 мг один раз на добу	30 чи 60 мг один раз на добу
Рекомендується приймати під час їди	Ні	Ні	Так	Ні
Гастроінтестинальна непереносимість	Диспепсія у 5–10 % хворих	Немає проблем	Немає проблем	Немає проблем
Проліки	Так	Ні	Ні	Ні
Пероральна біодоступність, %	3–7	34–88	80–100 (з їжею), їжа підвищує на 39 %, 66 (натще)	50–62, їжа підвищує на 6–22 %
Абсорбція	Нижня частина шлунка, дванадцятипала кишка	Шлунок, проксимальні відділи тонкого кишечника	Шлунок, проксимальні відділи тонкого кишечника	Проксимальні відділи тонкого кишечника
Зв'язування з протеїнами плазми, %	26–28	87	> 90	55
Час пікової концентрації в крові, год	1–3	1–4	2–4	1–2
Період напівжиття, год	12–17	8–15	5–13 (залежить від віку)	10–14
Пік ефекту, год	1–3	1–2	2–4	1–2
Час, потрібний для закінчення 5 періодів напіврозпаду після останньої дози, діб	2,5–3,5	1,5–3	1–2	1,3–2
Елімінація нирками, %	80–85	25–27	35–66	35–50
Екстраренальний метаболізм	Печінкове глюкуронування до 20 % з біліарною екскрецією	Оксидативний метаболізм, цитохром СYP3A4, 30–35% О-деметилація цитохромами СYP3A4/5, 1/3 — біліарна екскреція	Цитохром СYP3A4, 66 % підлягає метаболічній деградації (30 % — цитохромами СYP3A4/5), 28 % — з калом	Карбоксилестераза, кон'югація, оксидація СYP3A4, гідроліз, 50 % — біліарна екскреція
Кліренс при діалізі	62–68	Незначний	Незначний	Незначний
Видалення при 4-годинному діалізі, %	50–60	7	< 1	9
Лікарські взаємодії	Цитохром СYP3A4-модифікатори	–	+	–
	P-глікопротеїн-модифікатори	+	+	+
Вплив на тромбіновий час	↑↑	Не впливає	Не впливає	Не впливає
Вплив на протромбіновий час, МНВ	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Вплив на АЧТЧ	↑↑	↑	↑	↑
Вплив на рівень D-димера	Не впливає	Не впливає	Не впливає	Не впливає

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5
Моніторинг	Калібрований аналіз анти-IIa	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами
Антидоти у випадках великих кровотеч	Ідаруцизумаб, гемодіаліз	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності

Застосування ПОАК при нефротичному синдромі

Використання ПОАК для профілактики та лікування тромбозів при нефротичному синдромі (НС) заслуговує на увагу. До 27 % дорослих і 3 % дітей з НС мають тромботичні ускладнення, більшість з яких відбувається протягом 90 днів після початку захворювання. Вони включають тромбоз глибоких вен, тромбоз ниркових вен, емболію легеневої артерії, артеріальну емболію нижніх кінцівок, церебральних та коронарних артерій [4, 36].

Онлайн-опитування British Haematology Society, UK Kidney Association, Renal Pharmacy Group серед лікарів показало, що вибір антикоагулянту при НС був переважно за варфарином або низькомолекулярним гепарином для пацієнтів з альбуміном < 20 г/л [38], які є запропонованими варіантами в рамках KDIGO [37]. Однак 25 % респондентів використовували б ПОАК у пацієнтів з альбуміном < 20 г/л, хоча в настановах

KDIGO 2021 року прямі оральні антикоагулянти не рекомендуються для профілактики та лікування тромбозів у хворих з НС, зокрема через гіпоальбумінемічний стан пацієнтів із НС та відсутність досліджень фармакокінетики цих препаратів, адже вони переважно зв’язуються з альбуміном [37].

Однак ПОАК можуть бути альтернативою варфарину та низькомолекулярному гепарину за виняткових обставин у разі неефективності або непереносимості цих агентів [37, 39].

Останніми роками з’явилась низка публікацій щодо застосування ПОАК у хворих з НС, які включають більше 10 випадків.

S. Kelddal та ін. [40] застосовували ПОАК у 21 хворого з НС та рівнем сироваткового альбуміну < 25 г/л. Дев’ятнадцяти пацієнтам призначили ПОАК як тромбoproфілактику, а двоє пацієнтів отримали ПОАК через попередні тромбоемболії. При цьому 8 хворих лікували апіксабаном у дозі 5 мг двічі на день, а 2 — у дозі

Таблиця 3. Показання до призначення ПОАК [8]

Показання	Препарати
Артеріальний тромбоз	
Зниження ризику інсульту та системної тромбоемболії у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Венозний тромбоз	
Профілактика тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії у хворих, які перенесли операцію з заміни тазостегнового суглоба	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан
Лікування тромбозу глибоких вен і легеневої тромбоемболії	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Зниження ризику повторного тромбозу глибоких вен та/або легеневої тромбоемболії у пацієнтів з ризиком рецидиву венозної тромбоемболії	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Зниження ризику повторного тромбозу глибоких вен та/або легеневої тромбоемболії у пацієнтів з ризиком рецидиву венозної тромбоемболії, хворих на рак	Ривароксабан Апіксабан Едоксабан

2,5 мг двічі на день через низьку масу тіла та знижену функцію нирок, 12 хворих лікували ривароксабаном у дозі 20 мг 1 раз на добу. При середній тривалості лікування 72 дні не спостерігалось жодних тромботичних ускладнень, було 5 незначних епізодів кровотечі. Пацієнти, у яких спостерігалися епізоди кровотечі, були старшого віку, частіше жінки, отримували ПОАК протягом більш тривалого періоду (204 дні).

V. Meerhaeghe та співавт. [41] повідомили про 27 пацієнтів з НС, які отримували апіксабан у дозі по 5 мг двічі на день для профілактики тромбоемболій. Середня тривалість лікування антикоагулянтами становила 153 дні. За пацієнтами спостерігали в середньому протягом 14,7 місяця з моменту призначення апіксабану. В одного пацієнта через 2 місяці після початку лікування апіксабаном розвинулася тромбоемболія легеневої артерії. Жодних незначних чи великих кровотеч не було виявлено. Показано, що ліковані апіксабаном мали знижений ризик венозних і артеріальних тромбоемболій порівняно з пацієнтами, описаними раніше в літературі, без підвищеного ризику кровотечі.

A. Tjani та співавт. [42] порівняли частоту кровотеч та тромбоемболічних подій у 19 хворих з НС, які отримували варфарин, та 25 хворих, що отримували апіксабан чи ривароксабан. У одного пацієнта, який отримував апіксабан, розвинувся тромбоз глибоких вен після 146 днів лікування. У групі, яка приймала варфарин, була більша кількість великих кровотеч (21 %) порівняно з лікованими ПОАК (4 %, $P = 0,25$), що свідчить про безпечне та ефективне використання ПОАК у пацієнтів з НС.

S.M. Nissar та співавт. [43] використали ПОАК з метою профілактики тромбоемболій у 11 пацієнтів з НС

та тяжкою гіпоальбумінемією (рівень сироваткового альбуміну становив $1,66 \pm 0,37$ г/дл). У 10 хворих використовувався апіксабан, у 1 — ривароксабан упродовж не менше 2 місяців. З 11 пацієнтів один пацієнт потребував заміни антикоагулянтів з ПОАК на АВК. Не було виявлено епізодів тромбоемболій та кровотеч.

D.B. Mullen та співавт. [44] описали пацієнта з НС, якому був призначений ривароксабан у дозі 15 мг перорально двічі на добу протягом 21 дня, а потім ривароксабан перорально 20 мг на добу. Через 2 місяці у хворого виник великий тромб правої ниркової вени, який поширювався на нижню порожнисту вену. Було прийнято рішення перевести цього пацієнта з ривароксабану на варфарин. Тому автори пропонують обережно застосовувати ривароксабан у хворих з НС.

Усі автори погоджуються з тим, що для розробки рекомендацій щодо застосування ПОАК у хворих з НС слід провести подальші великі багаточентрові рандомізовані контрольовані дослідження.

Застосування ПОАК у хворих із захворюваннями нирок та фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) — аритмія, яка часто зустрічається при хронічній хворобі нирок (ХХН). Поширеність ФП у пацієнтів із ХХН у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції, від 7 до 20 % пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок мають ФП [45, 46]. Було продемонстровано двонаправлений зв'язок між ФП і ХХН: ХХН є фактором ризику ФП, але ФП також є фактором ризику нового початку або прогресування ХХН [47, 48]. У популяції пацієнтів із ХХН, незалежною

Таблиця 4. ПОАК та їх дози, схвалені FDA (US Food and Drug Administration) та EMA (European Medicines Agency) на різних стадіях ХХН [12]

ШКФ (мл/хв)	Дабігатран		Апіксабан		Едоксабан		Ривароксабан	
	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA
50–59	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу, знижена доза 2,5 мг двічі на добу, коли наявні 2 із 3 критеріїв: креатинін ≥ 133 ммоль/л, вік ≥ 80 років, маса тіла < 60 кг	5 мг двічі на добу, знижена доза 2,5 мг двічі на добу, коли наявні 2 із 3 критеріїв: креатинін ≥ 133 ммоль/л, вік ≥ 80 років, маса тіла < 60 кг	60 мг один раз	60 мг один раз	20 мг один раз	20 мг один раз
30–44/45–49	Розглянути знижену дозу (75 мг 2 рази на добу), коли комбіновані з дроне-дароном або системним кетоконазо-лом	Розгляну-ти зниже-ну дозу (110 мг 2 рази на добу)			30 мг один раз на добу	30 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу
15–29	75 мг двічі на добу, уникати використання будь-яких P-gp інгібі-торів	Протипо-казано			2,5 мг двічі на добу			Ви-корис-тання з обереж-ністю
< 15	Протипока-зано				Не рекомендо-вано	Не ре-комен-довано	Не реко-мендо-вано	Не реко-мендо-вано
Гемоді-аліз			5 мг двічі на добу					

від діалізу, наявність ФП пов’язана з вищою смертністю від усіх причин та серцево-судинною смертністю [49].

Лікування ФП досить складне у пацієнтів із ХХН, адже воно потребує постійного кардіологічного моніторингу, а медикаментозна терапія має враховувати можливість тромбоемболічних явищ і кровотеч [47].

Профілактика тромбоемболічних подій при ФП у хворих на ХХН може бути здійснена за допомогою оральної антикоагулянтної терапії. Оральні антикоагулянти рекомендовано призначати на підставі оцінки CHA₂DS₂-VASc, а для виявлення пацієнтів, у яких підвищений ризик кровотечі під час прийому антикоагулянтів, — шкали HAS-BLED [47, 50, 51].

Однак діагностична цінність цих традиційних інструментів стратифікації ризику інсульту та кровотечі не підтверджена у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 4-ї та 5-ї стадій, тому наголошується на необхідності застосування інших інструментів з цією метою. Зокрема, S.A.M. Dhaese та співавтори розробили пропозицію щодо інструменту стратифікації ризику [52] (рис. 1).

A.S. De Vriese та співавт. [53] пропонують свою схему щодо лікування антикоагулянтами у пацієнтів на гемодіалізі (рис. 2).

Існує думка, що пацієнтам із фібриляцією передсердь і ХХН із кліренсом креатиніну > 25–30 мл/хв слід надавати перевагу ПОАК перед варфарином, якщо у них немає стенозу мітрального клапана або механічного протеза клапана. Для тих, у кого кліренс креатиніну < 25 мл/хв, відносні переваги ПОАК порівняно з варфарином все ще дискутуються [54]. При цьому автори звертають увагу на переваги ПОАК щодо нецільових серцево-судинних захисних ефектів цих агентів [55]. Показано, що порівняно з терапією варфарином терапія ПОАК зумовлює нижчий ризик смертності від усіх причин у літніх пацієнтів із серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь та нирковою дисфункцією [56].

Низка метааналізів узагальнює результати досліджень щодо порівняння ефективності та безпечності варфарину і ПОАК у хворих з поєднанням патології нирок та фібриляції передсердь.

У рекомендаціях KDIGO (2024) наведені дані оригінальних досліджень та метааналізів за 2011–2021 роки, що свідчать про істотне зниження ризику внутрішньочерепного крововиливу (геморагічний інсульт, епідуральний, субдуральний і субарахноїдальний крововилив) приблизно на половину при застосуванні

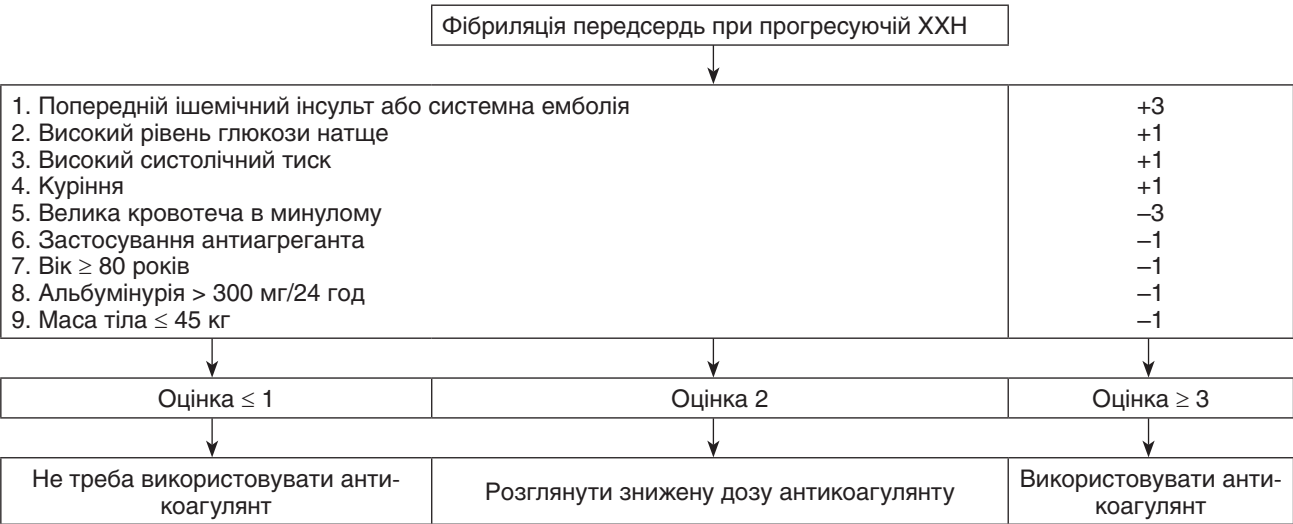


Рисунок 1. Стратифікація ризику застосування ПОАК у хворих з термінальною ХХН [52]



Рисунок 2. Стратифікація ризику призначення ПОАК у хворих на гемодіалізі [53]

ПОАК порівняно з варфарином. Наголошується, що це може бути пов'язано не лише з кращою ефективністю ПОАК, а й з їх простішим, ніж у антагоністів вітаміну К, фармакокінетичним профілем, дозуванням та моніторингом [51].

Однак застосування ПОАК (зокрема, апіксабану) порівняно навіть з добре керованим варфарином (час у межах терапевтичного діапазону — TTR 67 %) зумовлює меншу кількість великих кровотеч [57].

Х. Yao та співавт. [58] у метааналізі зіставили ефективність варфарину і ПОАК у 34 569 хворих на ХХН з фібриляцією передсердь і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 15 мл/хв/1,73 м²). Порівняно з варфарином застосування апіксабану, дабігатрану та ривароксабану асоціювалося з нижчим ризиком інсульту, великих кровотеч та смертності.

Ж. Harrington та ін. [59] у метааналізі чотирьох рандомізованих досліджень, які загалом включали 71 683 пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь, показали, що частота ішемічних інсультів, великих кровотеч, внутрішньомозкових крововиливів та смерті значно зростає при погіршенні функцій нирок, а стандартні дози ПОАК ефективніші, ніж варфарин, при кліренсі креатиніну > 25 мл/хв щодо запобігання ішемічним інсультам, системним емболіям і смерті, а також безпечніші щодо виникнення внутрішньомозкових та великих кровотеч. Нижчі дози ПОАК значно не знижують частоту кровотеч або внутрішньомозкових кровотеч порівняно зі стандартними дозами ПОАК, але пов'язані з вищою частотою ішемічних інсультів та смерті.

У. Li та співавт. [60], проаналізувавши результати дев'яти рандомізованих клінічних досліджень, показали, що ПОАК (апіксабан, ривароксабан, едоксабан, дабігатран) знижують частоту інсульту і смертей від

усіх причин у пацієнтів із ФП, які мають супутню ХХН. Порівняно з варфарином ПОАК знижують частоту великих, летальних, шлунково-кишкових і клінічно значущих невеликих кровотеч при кліренсі креатиніну 90–15 мл/хв та демонструють подібну ефективність і безпеку у пацієнтів з ФП при кліренсі креатиніну < 15 мл/хв.

Аналіз швидкості прогресування ХХН при лікуванні антикоагулянтами 734 пацієнтів із неклапанною ФП впродовж 2 років показав значно менше зниження середньої ШКФ за рік (кумулятивний ризик значного зниження ШКФ > 30 %) у пацієнтів, які отримують ПОАК, зокрема дабігатран і ривароксабан, ніж у тих, хто приймає варфарин [61].

Об'єднаний комітет Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації з рекомендацій щодо клінічної практики запропонував дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь [62] (табл. 5).

Деяко відрізняються від них рекомендації Європейського товариства кардіології (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) щодо доз ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь [63] (табл. 6).

Е.Е. Elenjickal та співавт. [64] на основі літературних даних та експертної думки наводять свої рекомендації для призначення та дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь.

Застосування ПОАК при термінальній стадії ХХН та діалізі у хворих з ФП

Ниркова недостатність і гемодіаліз є незалежними прогностичними факторами серйозних побічних ефектів, включаючи тромбоемболію, велику кровотечу,

Таблиця 5. Рекомендовані ACC, АНА, ACCP, HRS (2023) дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)				
	> 95	51–95	31–50	15–30	< 15
Апіксабан	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу
Дабігатран	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	75 мг двічі на добу	Протипоказано
Едоксабан	Протипоказано	60 мг один раз на добу	30 мг один раз на добу	30 мг один раз на добу	Протипоказано
Ривароксабан	20 мг один раз на добу	20 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу

Таблиця 6. Рекомендовані ESC та EACTS (2024) дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Стандартна повна доза	Ниркові критерії зниження дози	Знижена доза
Апіксабан	5 мг двічі на добу	Креатинін сироватки ≥ 133 ммоль/л	2,5 мг двічі на добу
Дабігатран	150 мг двічі на добу	Кліренс креатиніну 30–50 мл/хв	110 мг двічі на добу
Едоксабан	60 мг один раз на добу	Кліренс креатиніну 15–50 мл/хв	30 мг 1 раз на добу
Ривароксабан	20 мг 1 раз на добу	Кліренс креатиніну 15–49 мл/хв	15 мг 1 раз на добу

гострий коронарний синдром і смерть від усіх причин у пацієнтів з ФП [65]. При цьому найбільш дискусійним є питання щодо застосування ПОАК у хворих з коморбідною ФП при 5-й стадії ХХН, зокрема на гемодіалізі.

Дискусії включають 3 групи проблем.

По-перше, чи є ефективними оральні антикоагулянти в цій групі хворих та при яких критеріях відбору.

По-друге, чи мають переваги ПОАК перед антагоністами вітаміну К у цих хворих.

По-третє, які з препаратів і в яких дозах вибрати для антикоагулянтної терапії в цій групі.

Доведено, що ризик кровотечі зростає при прогресуванні ХХН, зокрема при ФП [66]. Так, ризик церебрального крововиливу зростає до 10 разів у пацієнтів, які перебувають на діалізі, порівняно з початковими стадіями ХХН [50], а кровотечі, пов'язані з застосуванням антикоагулянтів, можливо, у 10 разів більш поширені, ніж ішемічні інсульти [67]. Ризик кровотечі особливо високий за наявності ШКФ < 30 мл/хв, анемії, пов'язаної з ХХН, політерапії, інвазивних процедур [50, 68], попередньої кровотечі, пов'язаної з антикоагулянтами, чоловічої статі, застійної серцевої недостатності та судинних захворювань [67].

Зазначають, що при пізніх стадіях ХХН кластер інших факторів ризику інсульту (таких як гіпертензія, куріння, гіперліпідемія, ожиріння, обструктивне апное уві сні та атеросклероз) є більш важливим, ніж випадкова ФП, в оцінці ризику ішемічного інсульту [52]. Тому висловлюється припущення, що пацієнти з ФП і коморбідною термінальною ХХН, особливо ті, які потребують діалізу, є унікальною підгрупою, для якої типовий баланс ризику та користі може не сприяти використанню оральних антикоагулянтів для профілактики інсульту [68].

Слід також зазначити постійне зростання застосування ПОАК у цих хворих не за призначенням [69]. Якщо пацієнт перебуває на діалізі або має ШКФ < 15 мл/хв, рекомендації пропонують індивідуальний підхід, який включає обговорення мультидисциплінарної команди та залучення пацієнта до спільного підходу до прийняття рішень після того, як його поінформують про використання ліків не за призначенням [50].

Низка авторів ставить під сумнів необхідність оральних антикоагулянтів у пацієнтів, які перебувають на підтримуючому діалізі, з фібриляцією передсердь, оскільки як ПОАК, так і антагоністи вітаміну К пов'язані з високою частотою великих кровотеч [64].

Зазначається, що частота ішемічного інсульту є нижчою у пацієнтів із ФП на гемодіалізі, ніж у пацієнтів, які не перебувають на діалізі, а високий ризик смертності внаслідок кровотеч може переважати ризик інсульту у значної частини діалітичних пацієнтів із ФП [53].

F. Welander [57] не рекомендує їх призначати пацієнтам з G5–5D стадіями із ФП.

Водночас стверджується, що лікування оральними антикоагулянтами не пов'язане зі зростанням госпіталізації через ішемічний інсульт або смерть, але супроводжується вищим ризиком кровотечі та мозкового крововиливу [46].

Також показано, що у пацієнтів із ФП, які перебували на тривалому діалізі, оральні антикоагулянти не знижують ризику тромбоемболії, а варфарин, дабігатран і ривароксабан асоціюються зі значно вищим ризиком кровотечі порівняно з хворими без антикоагулянту [70].

Однак у ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів з ХХН 5-ї стадії, зокрема на діалізі, з ФП було показано, що застосування оральних антикоагулянтів асоціюється зі зниженням 1-річного ризику ішемічного інсульту на 25 % і зниженням ризику смерті на 23 %. Це свідчить про те, що вказана терапія є ефективною навіть у цих хворих. З іншого боку, вона пов'язана зі збільшенням ризику великої кровотечі на 40 %, а відсоток пацієнтів, які зазнають сильних кровотеч протягом 1 року, приблизно удвічі вищий від ішемічного інсульту або системної емболії [73].

Ефективність пероральної антикоагулянтної терапії підтверджує когортне дослідження, яке включало хворих із ХХН, які перебували на діалізі (562 отримували оральні антикоагулянти, 1686 не отримували), і показало, що терапія оральними антикоагулянтами пов'язана зі зниженням рівня смерті від усіх причин, ішемічного інсульту та серйозних побічних серцево-судинних по-

Таблиця 7. Рекомендації E. J. Elenjkal та співавт. [64] щодо дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)			
	50–90	30–50	15–30	< 15
Апіксабан	5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу	2,5 мг двічі на добу	2,5 мг двічі на добу
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	Обмежені дані
Дабігатран	150 мг двічі на добу	110–150 мг двічі на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Можливе застосування		
Едоксабан	60 мг 1 раз на добу	30 мг 1 раз на добу	30 мг 1 раз на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	
Ривароксабан	20 мг 1 раз на добу	15 мг 1 раз на добу	15 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	Обмежені дані

дій без підвищення ризику госпіталізації через сильну кровотечу протягом середнього періоду спостереження $2,65 \pm 2,13$ року. Слід зазначити, що в дослідження були включені пацієнти, які мали бал $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ (чоловіки) або ≥ 2 (жінки) з показаннями до антикоагулянтної терапії, крім ФП (тромбоемболія в анамнезі, операція із заміни суглоба або рак) [72].

A.S. De Vriese та G. Heine [53] вважають, що підгрупу діалізних пацієнтів із ФП можна лікувати оральними антикоагулянтами, але початок антикоагулянтної терапії має бути більш обмежувальним та нерегулярним.

Більшість авторів зазначає, що співвідношення користі та ризику оральних антикоагулянтів у пацієнтів з ФП, які перебувають на тривалому діалізі, потребує подальшої перевірки в рандомізованих клінічних дослідженнях [70].

Існують розбіжності щодо порівняльної ефективності ПОАК та варфарину у хворих з ФП, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Так, результати метааналізу, що включав шість досліджень, показали, що ризик ішемічного інсульту, системної емболії, незначних кровотеч, великих кровотеч та смертності від усіх причин є подібним у пацієнтів, які отримували ПОАК, порівняно з варфарином [69].

Метааналіз, який включав 11 досліджень (об'єднана вибірка з 44 863 хворих з термінальною ХХН та ФП), не виявив суттєвої різниці між ПОАК та антагоністами вітаміну К щодо ішемічного інсульту, системної емболії і смертності від усіх причин, але спостерігалось значне зниження ризику сильних кровотеч, пов'язаних із ПОАК, порівняно з АВК [73].

D.-G. Kim та співавтори [72] не спостерігали істотної різниці в частоті інсульту між пацієнтами, які приймали варфарин, і тими, хто приймав ПОАК. Однак у останніх був менший ризик госпіталізації через велику кровотечу порівняно з тими, хто приймав варфарин.

F. Welander [57] також зазначає, що лікування ПОАК асоціюється з меншим ризиком кровотечі порівняно з варфарином у групах G3–G5D ХХН.

E.L.F. Ballegaarden та співавтори [71], порівнюючи використання ПОАК з терапією АВК в цій групі хворих, не виявили різниці в ризику тромбоемболії чи кровотечі, але ризик смерті був статистично нижчим при терапії ПОАК.

Зазначається, що краща безпека та ефективність ПОАК, на відміну від АВК, може бути результатом кращої цільової антикоагуляції за допомогою ПОАК, шкідливих нецільових судинних ефектів антагоністів вітаміну К і корисних нецільових судинних ефектів ПОАК [52].

Слід також зауважити, що варфарин, особливо на пізніх стадіях ХХН та при гемодіалізі, є фактором ризику кальцифікації, яка є небезпечним для життя захворюванням, що характеризується хронічною кальцифікацією артерій і капілярів у дермі, підшкірній жировій клітковині та призводить до ішемічних некрозів і зумовлює смерть 60–80 % хворих [74, 75]. Апіксабан може бути безпечною альтернативою варфарину при кальцифікації [76].

На думку багатьох дослідників, для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, ПОАК апіксабан і ривароксабан є найбільш придатними та мають найнижчий ризик накопичення через фармакокінетику та низький нирковий метаболізм [53, 65, 77–79].

A.S. De Vriese та G. Heine [53] рекомендують ривароксабан у дозі 10 мг на добу та апіксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу для пацієнтів на гемодіалізі.

Однак аналіз двох великих ретроспективних досліджень, у яких взяли участь майже 100 000 пацієнтів з нирковою недостатністю та ФП, показав, що апіксабан має нижчий ризик великих кровотеч порівняно з ривароксабаном, дабігатраном та варфарином, а стандартна доза апіксабану 5 мг 2 рази на добу порівняно з варфарином і апіксабаном 2,5 мг 2 рази на добу пов'язана зі зниженням тромбоемболії та ризику смертності [80].

Виявлено також, що апіксабан викликає значно менше кровотеч, ніж ривароксабан, варфарин [70, 81, 82] і дабігатран [70].

Отже, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі з ФП, апіксабан може бути безпечнішим із більшою ефективністю профілактики інсульту, ніж інші оральні антикоагулянти, хоча необхідні додаткові дані для підтвердження відповідного дозування для цієї популяції [1, 81], а застосування дабігатрану і ривароксабану не рекомендується цим пацієнтам через відсутність достатніх доказів [1].

Вказаним висновкам суперечить кілька досліджень. Так, T.A. Mavranas та співавтори [83] стверджують, що у пацієнтів з нирковою недостатністю та неклапанною ФП лікування апіксабаном не асоціюється з меншою частотою нових інсультів, транзиторної ішемічної атаки або системної тромбоемболії, але зумовлює більшу частоту летальних або внутрішньочерепних кровотеч, а H. Reinecke та співавтори [84] не спостерігали відмінностей у результатах безпеки та ефективності апіксабану та антагоністів вітаміну К у пацієнтів з ФП, які перебувають на гемодіалізі з тривалим спостереженням.

Клініцистам рекомендується індивідуально підбирати лікування та ретельно зважувати ризик інсульту та кровотечі, особливо у пацієнтів із кровотечею в анамнезі, перш ніж призначати ПОАК пацієнтам на діалізі [78, 81, 84, 85].

На думку N. Jain та R.F. Reilly [85], якщо при лікуванні АВК індивідуальний час у терапевтичному діапазоні МНВ становить 50 % і менше або якщо у пацієнтів виникають ускладнення, такі як кальцифікація, треба розглянути можливість переходу їх на апіксабан.

KDIGO CKD Work Group пропонує розглянути можливість застосування дози апіксабану 2,5 мг перорально двічі на добу при ХХН G5 та G5D для зниження ризику кровотечі до отримання клінічних даних з безпеки [51].

Застосування ПОАК у хворих із захворюваннями нирок та венозними тромбозами

Венозна тромбоемболія, яка включає як тромбоз глибоких вен, так і емболію легеневої артерії, є третім

за поширенням фактором смерті від серцево-судинних захворювань. Пацієнти з ХХН мають вищий ризик розвитку ВТЕ, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок [86]. Цей ризик зростає з прогресуванням стадій ХХН: ризик ВТЕ у хворих на ХХН стадії 2, стадії 3 та стадій 4 і 5 вищий в 1,15; 2,28; 3,68 разів відповідно [87].

Встановлено, що зниження функції нирок є короткостроковим і довгостроковим незалежним фактором, пов'язаним із підвищенням рівня смертності, частоти рецидиву ВТЕ та значної кровотечі [86]. Хворі з ТЕЛА та термінальною стадією ХХН помирають в 4,2 рази частіше, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок [88].

На основі posthoc-аналізу основних рандомізованих досліджень із застосуванням ПОАК E.J. Elenjickal та співавт. [64] надали рекомендації щодо лікування хворих з венозною тромбоемболією та ХХН (табл. 8).

Застосування ПОАК у пацієнтів із хворобами нирок та онкологічними захворюваннями, ускладненими тромбозами

Лікування венозної тромбоемболії в онкологічних пацієнтів є складним через високий ризик рецидиву та кровотечі [89], а ХХН виявляється у 50–60 % хворих на рак [90]. Вплив ХХН на ефективність і профіль безпеки ПОАК мало досліджений [89]. Зазначено, що хворі з нирковою патологією мають більшу частоту великих та значимих невеликих кровотеч при застосуванні антикоагулянтів порівняно з пацієнтами без захворювання нирок [91].

При рандомізованому дослідженні, що включало 1142 хворі з канцер-асоційованими легеневою тромбоемболією та тромбозом глибоких вен і коморбідною

ХХН з клубочковою фільтрацією > 30 мл/хв, було виявлено, що апіксабан (доза 10 мг двічі на день протягом перших 7 днів, потім 5 мг двічі на день) зменшував частоту рецидивів венозних тромбозів, не впливаючи на частоту серйозних кровотеч, але незначно збільшуючи клінічно значущі невеликі кровотечі [89].

Іспанське товариство медичної онкології (SEOM) та Міжнародна ініціатива з тромбозу та раку рекомендують для профілактики та лікування венозних тромбозів і емболій у онкохворих на ХХН з клубочковою фільтрацією ≥ 30 мл/хв використовувати повні дози ПОАК, а при нижчому її рівні — нефракціонований гепарин [90, 92].

Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами

Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами потребує врахування ризику кровотечі, призначеного препарату і рівня ШКФ [51] (табл. 9).

Висновки

ХХН супроводжується підвищеним ризиком як тромботичних, так і геморагічних ускладнень, частота яких зростає при прогресуванні захворювання. Підвищений ризик тромбозу стосується як артеріальних тромбоемболічних подій, так і венозної тромбоемболії. ПОАК все частіше використовуються при різних захворюваннях нирок, незважаючи на обмеженість даних контрольованих досліджень. Проведені дослідження показують досить суперечливі, але часто обнадійливі дані щодо їх ефективності. З'являються обґрунтовані рекомендації щодо профілактичних і лікувальних призначень цих препаратів при низці захворювань нирок та коморбідній патології, що їх обтяжує. Очевидно, по-

Таблиця 8. Рекомендації E.J. Elenjickal та співавт. [64] щодо дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та венозною тромбоемболією

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)			
	50–90	30–50	15–30	< 15
Апіксабан	10 мг двічі на добу 7 діб, потім 5 мг двічі на добу	10 мг двічі на добу 7 діб, потім 5 мг двічі на добу	Низькомолекулярні гепарини 7 діб, потім 2,5 мг двічі на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Обмежені дані	
Дабігатран	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 150 мг двічі на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 150 мг двічі на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Можливе застосування		
Едоксабан	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 60 мг 1 раз на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 30 мг 1 раз на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 30 мг 1 раз на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	
Ривароксабан	15 мг двічі на добу 3 тижні, потім 20 мг 1 раз на добу	15 мг двічі на добу 3 тижні, потім 20 мг 1 раз на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано		

Таблиця 9. Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами (KDIGO, 2024)

	Дабігатран		Апіксабан, едоксабан, ривароксабан	
	За відсутності значного ризику кровотечі і/або можливості адекватного місцевого гемостазу: проводити на мінімальному рівні (тобто через ≥ 12 або 24 год після останнього прийому)			
	Низький ризик	Високий ризик	Низький ризик	Високий ризик
CrCl ≥ 80 мл/хв	≥ 24 год	≥ 48 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 50–80 мл/хв	≥ 36 год	≥ 72 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 30–50 мл/хв	≥ 48 год	≥ 96 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 15–30 мл/хв	Немає офіційних вказівок	Немає офіційних вказівок	≥ 36 год	> 48 год
CrCl < 15 мл/хв	Офіційних вказівок до застосування немає. Немає потреби в поєднанні з низькомолекулярним гепарином/нефракціонованим гепарином			

дальші всебічні рандомізовані дослідження обіцяють розкрити можливості ПОАК щодо покращення ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії при захворюваннях нирок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Палієнко І.А. — концептуалізація, збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту; Карпенко О.В. — збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y. The Crosstalk between Nephropathy and Coagulation Disorder: Pathogenesis, Treatment, and Dilemmas. *J Am Soc Nephrol*. 2023 Nov 1;34(11):1793-1811. doi: 10.1681/ASN.000000000000199.
2. Saeed Z, Sirolli V, Bonomini M, Gallina S, Renda G. Hallmarks for Thrombotic and Hemorrhagic Risks in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 9;25(16):8705. doi: 10.3390/ijms25168705.
3. Wu T, Tang LV, Hu Y. Venous Thromboembolism in Kidney Diseases and Genetic Predisposition. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Apr 11;8(3):181-189. doi: 10.1159/000523777.
4. Wang SS, Tang H, Ng HY, Lian JJ, Javaid MM. Thromboembolic phenomena in patients with nephrotic syndrome: pathophysiology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024 Jan 2;85(1):1-10. doi: 10.12968/hmed.2023.0354.
5. Barnes GD, Ageno W, Castellucci LA, et al. Recommendation on the nomenclature for anticoagulants: updated communication from the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on the Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2023 May;21(5):1381-1384. doi: 10.1016/j.jth.2023.02.008.
6. Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, Marín F, Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 17;8:787235. doi: 10.3389/fcvm.2021.787235.
7. Ashton V, Kerolus-Georgi S, Moore KT. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations. *J Clin Pharmacol*. 2021 Aug;61(8):1010-1026. doi: 10.1002/jcph.1838.
8. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214.
9. Clinical Excellence Commission. Direct Oral Anticoagulant: DOAC Guidelines. Version 1.1. Sydney: Clinical Excellence Commission; 2025. 35 p.
10. Qi X, Shao X, editors. Anticoagulation - an update. London, UK: Intech Open; 2024. 166 p. doi: 10.5772/intechopen.111193.
11. Levy JH, Shaw JR, Castellucci LA, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2024 Oct;22(10):2889-2899. doi: 10.1016/j.jth.2024.07.009.
12. Olie RH, Winckers K, Rocca B, Ten Cate H. Oral Anticoagulants Beyond Warfarin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024 Jan 23;64:551-575. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-032823-122811.
13. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):209-219. doi: 10.1111/jth.13912.
14. Willcox A, Ho L, Jones D. Implications of direct oral anticoagulation and antiplatelet therapy in intensive care. *Crit Care Resusc*. 2020 Sep;22(3):181-188. doi: 10.1016/S1441-2772(23)00384-8.
15. Exner T, Rigano J, Favaloro EJ. The effect of DOACs on laboratory tests and their removal by activated carbon to limit interference in functional assays. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun;42(Suppl 1):41-48. doi: 10.1111/ijlh.13196.
16. Moser KA, Smock KJ. Direct oral anticoagulant (DOAC) interference in hemostasis assays. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10;2021(1):129-133. doi: 10.1182/hematology.2021000241.
17. Margetić S, Goreta SŠ, Čelap I, Razum M. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. *Acta Pharm*. 2022 Oct 18;72(4):459-482. doi: 10.2478/acph-2022-0034.
18. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, et al. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 23;83(3):444-465. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.038.
19. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Failure.

ure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Feb;44(1):1-12. doi: 10.1007/s13318-018-0501-y.

20. Atzemia N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 29;14:1244098. doi: 10.3389/fphar.2023.1244098.

21. Russo V, Fabiani D. Put out the fire: The pleiotropic anti-inflammatory action of non-vitamin K oral anticoagulants. *Pharmacol Res.* 2022 Aug;182:106335. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106335.

22. Gori AM, Camilleri E, Bertelli A, et al. Pleiotropic effects of anti-thrombotic therapies: have direct oral anticoagulants any anti-inflammatory effect? Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology. 2022;1(3):1-9. doi: 10.4081/btvb.2022.50.

23. Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NO-ACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 10;25(16):8727. doi: 10.3390/ijms25168727.

24. Mele M, Mele A, Imbrici P, et al. Pleiotropic Effects of Direct Oral Anticoagulants in Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: Machine Learning Analysis. *Molecules.* 2024 Jun 4;29(11):2651. doi: 10.3390/molecules29112651.

25. Mezue K, Ram P, Egbuche O, Menezes RG, Lerma E, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy for the internist: a concise review. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 15;10(4):301-305.

26. Nonaka E, Takashima T, Matsumoto K, Fukuda M, Rikitake S, Miyazono M. Warfarin-related nephropathy: A case report of a delayed renal function improvement. *Clin Case Rep.* 2021 May 19;9(5):e04105. doi: 10.1002/ccr3.4105.

27. Brittanee S, Matthew D, Hannah S, Gregory G. Warfarin Related Kidney Damage: A Confusing Case of Thrombophlebitis Masquerading as Infection. *J Prim Care Community Health.* 2023 Jan-Dec;14:21501319231159978. doi: 10.1177/21501319231159978.

28. Mitsuboshi S, Niimura T, Zamami Y, Ishizawa K. Differences in risk factors for anticoagulant-related nephropathy between warfarin and direct oral anticoagulants: Analysis of the Japanese adverse drug event report database. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jul;87(7):2977-2981. doi: 10.1111/bcp.14688.

29. Iwafuchi Y, Ito Y, Imai N, Oyama Y, Narita I. Dabigatran-related Nephropathy Complicated by Tubulointerstitial Nephritis in a Patient with a Normal Renal Function and Undiagnosed IgA Nephropathy. *Intern Med.* 2024 Jun 1;63(11):1615-1621. doi: 10.2169/internalmedicine.2628-23.

30. Magbri A, Keshani B, Hernandez PA. Frequently Missed, Never Dismissed: Anticoagulant-Related Nephropathy. *Open Journal of Nephrology.* 2022;12(3):262-266. doi: 10.4236/ojneph.2022.123027.

31. Piedade A, Domingues P, Inácio A, et al. Anticoagulant-related nephropathy: An atypical case with two episodes. *NefroPlus.* 2023;15(1):102-106. doi: 10.1016/S1888-9700(24)00022-7.

32. Chen S, Liao D, Yang M, Wang S. Anticoagulant-related nephropathy induced by direct-acting oral anticoagulants: Clinical characteristics, treatments and outcomes. *Thromb Res.* 2023 Feb;222:20-23. doi: 10.1016/j.thromres.2022.12.002.

33. Dasgupta A, Mikhailina G, Satoskar AA, et al. Clinical Outcomes in Patients With Biopsy Proven Anticoagulant-Related Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023 Apr 24;8(7):1445-1448. doi: 10.1016/j.ekir.2023.04.014.

34. Wojtowicz D, Tomaszuk-Kazberuk A, Ma yszko J, Kozi ski M. Hematuria and other kinds of bleedings on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: an updated

overview on occurrence, pathomechanisms and management. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2528-2534. doi: 10.36740/WLek202011135.

35. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology.* 2018 Apr;114:27-32. doi: 10.1016/j.urol-ogy.2017.11.023.

36. Parker K, Ragy O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Aug 9;7(6):102162. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102162.

37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

38. Parker K, Choudhuri S, Lewis P, Thachil J, Mitra S. UK prescribing practice of anticoagulants in patients with chronic kidney disease: a nephrology and haematology-based survey. *BMC Nephrol.* 2023 Jan 12;24(1):9. doi: 10.1186/s12882-022-03041-w.

39. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 12;5(4):435-447. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001.

40. Keldal S, Hvas AM, Grove EL, Birn H. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. *BMC Nephrol.* 2022 Sep 5;23(1):305. doi: 10.1186/s12882-022-02929-x.

41. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. *TH Open.* 2022 Oct 7;6(4):e299-e303. doi: 10.1055/a-1920-6224.

42. Tijani A, Coons EM, Mizuki B, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Nephrotic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Ann Pharmacother.* 2023 Jul;57(7):787-794. doi: 10.1177/10600280221129348.

43. Nissar SM, Kuchay AA, Mir TH, Goud LN, Latief M. Direct Oral Anticoagulants in Nephrotic Syndrome: Our Experience and Literature Review. *Indian J Nephrol.* 2024 Mar-Apr;34(2):169-171. doi: 10.4103/ijn.ijn_317_22.

44. Mullen DB, Di Renzo BM, Walroth TA, Beam DM, Kline JA. Case Report: Possible Rivaroxaban Failure in Patient with Nephrotic Syndrome Discussing Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Clin Case Rep Int.* 2021;5(1):1206. doi: 10.25107/2638-4558.1206.

45. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020 Apr;97(4):664-675. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.027.

46. Ktenopoulos N, Sagris M, Theofilis P, Lionaki S, Rallidis LS. Direct Oral Anticoagulants in Patients on Chronic Dialysis and Concomitant Atrial Fibrillation: A Common Clinical Impasse. *Front Biosci (Schol Ed).* 2022 Jul 21;14(3):21. doi: 10.31083/j.fbs1403021.

47. Gadde S, Kalluru R, Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus.* 2022 Aug 7;14(8):e27753. doi: 10.7759/cureus.27753.

48. Yasuoka R, Sakurane H, Okune M, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate before and after the first visit for atrial fibrillation. *BMC Nephrol.* 2024 Jan 3;25(1):9. doi: 10.1186/s12882-023-03449-y.

49. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):36-45. doi: 10.1159/000491023.
50. Lucà F, Oliva F, Abrignani MG, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023 Sep 13;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955.
51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
52. Dhaese SAM, De Vriese AS. Oral Anticoagulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Beyond Anticoagulation. *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):750-770. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.007.
53. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Oct 19;37(11):2072-2079. doi: 10.1093/ndt/gfab060.
54. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Apr 27;115(17):287-294. doi: 10.3238/arztebl.2018.0287.
55. Albright RC Jr. Anticoagulating CKD Patients With Atrial Fibrillation: Are We Asking the Right Questions? *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):653-654. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.03.010.
56. Sakai T, Motoki H, Fuchida A, et al. Comparison of prognostic impact of anticoagulants in heart failure patients with atrial fibrillation and renal dysfunction: direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Heart Vessels*. 2022 Jul;37(7):1232-1241. doi: 10.1007/s00380-022-02027-w.
57. Welander F. Anticoagulants in Kidney Disease. PhD diss. Ume, Sweden: Ume University; 2023. 85 p.
58. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Oct;13(10):e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515.
59. Harrington J, Carnicelli AP, Hua K, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF. *Circulation*. 2023 Jun 6;147(23):1748-1757. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062752.
60. Li Y, Wu S, Zhou J, Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024 Apr 29;22(1):40. doi: 10.1186/s12959-024-00608-5.
61. Chantrarat T, Hauythan S. The change of renal functions after nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Jul 31;35:100844. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100844.
62. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(1):109-279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
63. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
64. Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2024;55(2):146-164. doi: 10.1159/000535546.
65. Niehues P, Wolfes J, Wegner FK, Ellermann C, Rath B, Eckardt L. Use of direct oral anticoagulants in patients on chronic hemodialysis: Contemporary appraisal on the role for patients with atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2024 Oct;34(7):446-450. doi: 10.1016/j.tcm.2023.11.005.
66. Eikelboom J, Floege J, Thadhani R, Weitz JI, Winkelmayer WC. Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney Int*. 2021 Dec;100(6):1199-1207. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.028.
67. Welander F, Renlund H, Sjölander A. Risk factors for major bleeding in patients with atrial fibrillation and CKD G3-G5D on oral anticoagulants. *Clin Kidney J*. 2024 Jul 5;17(8):sfae206. doi: 10.1093/ckj/sfae206.
68. Barnes GD, Wright Nunes JA. Stroke prevention in atrial fibrillation with chronic kidney disease: a delicate balance of efficacy and safety considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Mar 15;8(2):102370. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102370.
69. Kyriakoulis I, Adamou A, Stamatiou I, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2024 Jan;119:45-52. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.020.
70. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):273-285. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.059.
71. Ballegaard ELF, Olesen JB, Kamper AL, et al. Oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and advanced kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Feb 15;8(2):102350. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102350.
72. Kim DG, Kim SH, Park SY, et al. Anticoagulation in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation: a national population-based study. *Clin Kidney J*. 2024 Feb 13;17(2):sfae029. doi: 10.1093/ckj/sfae029.
73. Sinha T, Mayow AH, Abedin TT, et al. Comparison of Effectiveness and Safety of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Vitamin K Agonists in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Apr 2;16(4):e57447. doi: 10.7759/cureus.57447.
74. Vallini V, Andreini R, Sibilia G, et al. Warfarin-induced calciphylaxis-related skin ulceration in patients with end-stage renal disease: case report and literature review. *Journal of Wound Care*. 2024;33(8):13. doi: 10.12968/jowc.2022.0218.
75. Rupinder K, Sindhu Y, Saikiran M, Bhoomi S, Nowoghomwenma IC. A Difficult Case of Calciphylaxis: Continuous Warfarin Use in a Patient with Calciphylaxis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(10 Suppl):10.1681/ASN.20242mq9jr6z.
76. Alasmari MM, Alsheikh MY, Metwali HH. Successful Treatment Using Apixaban in a Patient on Hemodialysis with Uremic Calciphylaxis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Oct 28;15:2329-2333. doi: 10.2147/CCID.S382503.
77. Chen C, Cao Y, Zheng Y, et al. Effect of Rivaroxaban or Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney

Disease or on Dialysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Apr;35(2):273-281. doi: 10.1007/s10557-021-07144-8.

78. Chandrasegaram A, Peters CD. The use of non-vitamin K oral anticoagulants in dialysis patients-A systematic review. *Semin Dial.* 2022 Nov;35(6):463-480. doi: 10.1111/sdi.13098.

79. Law MM, Tan SJ, Wong MCG, Toussaint ND. Atrial Fibrillation in Kidney Failure: Challenges in Risk Assessment and Anticoagulation Management. *Kidney Med.* 2023 Jun 19;5(9):100690. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100690.

80. Kessler A, Kolben Y, Puris G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med.* 2023 Dec 29;13(1):216. doi: 10.3390/jcm13010216.

81. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *Eur J Haematol.* 2019 Apr;102(4):312-318. doi: 10.1111/ejh.13208.

82. Fu EL, Desai RJ, Paik JM, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024 Mar;83(3):293-305.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.017.

83. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1146-1154. doi: 10.2215/CJN.11650919.

84. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023 Jan 24;147(4):296-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.

85. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb 7;14(2):278-287. doi: 10.2215/CJN.02170218.

86. Goto S, Haas S, Ageno W, et al.; GARFIELD-VTE Investigators. Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. *JAMA*

Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2022886. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22886.

87. Zhan Y, Fu X, Bi W, Li G. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024 Dec;46(2):2431149. doi: 10.1080/0886022X.2024.2431149.

88. Singh J, Khadka S, Solanki D, et al. Pulmonary embolism in chronic kidney disease and end-stage renal disease hospitalizations: Trends, outcomes, and predictors of mortality in the United States. *SAGE Open Med.* 2021 Jun 3;9:20503121211022996. doi: 10.1177/20503121211022996.

89. Becattini C, Bauersachs R, Maraziti G, et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica.* 2022 Jul 1;107(7):1567-1576. doi: 10.3324/haematol.2021.279072.

90. Mor n LO, Mateo FJP, Balanyà RP, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024 Nov;26(11):2877-2901. doi: 10.1007/s12094-024-03605-2.

91. Cohen AT, Noxon V, Dhamane AD, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants among patients with venous thromboembolism and active cancer who also had prior bleed or prior renal disease. *Curr Med Res Opin.* 2024 Mar;40(3):545-553. doi: 10.1080/03007995.2024.2313092.

92. Farge D, Frere C, Connors JM, et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e334-e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.

Отримано/Received 12.02.2025

Рецензовано/Revised 23.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2025

Information about authors

I.A. Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9939-7316>
O.V. Karpenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. I.A. Paliienko — conceptualization, collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing the text; O.V. Karpenko — collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing the text.

I.A. Paliienko, O.V. Karpenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Use of direct oral anticoagulants in kidney diseases

Abstract. The literature review analyzes current data on the pharmacokinetics, pharmacodynamics of direct oral anticoagulants, their use in nephrotic syndrome, at different stages of chronic kidney disease complicated by atrial fibrillation,

venous thrombosis, and in comorbid oncological pathology.

Keywords: direct oral anticoagulants; apixaban; dabigatran; edoxaban; nephrotic syndrome; rivaroxaban; thromboembolism; thrombosis; chronic kidney disease

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.14.1.2025.508>Hmaidouch Nabil , Tahri Yassir , Yacoubi Qods , Ouzeddoun Naima ,
Benamar Loubna Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Rabat, Morocco
Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco

Outcome of patients with repeat peritonitis in peritoneal dialysis: 3 case reports

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):91-95. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.508

Abstract. Peritonitis is one of the most common and serious complications of peritoneal dialysis (PD), significantly impacting the survival of the peritoneal membrane and, consequently, the overall success of dialysis. Repeat peritonitis, defined as the occurrence of another episode of peritonitis more than four weeks after the completion of treatment for a prior episode, often requires catheter removal. The most frequent pathogens involved are skin-related, such as *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*, though other bacteria like *Escherichia coli* (*E.coli*) and *Serratia marcescens* (*SM*) also pose significant risks, especially with recurrence and poor prognosis. We report three cases of repeat peritonitis due to different pathogens, which ultimately led to the removal of the PD catheter. The first case involved a 45-year-old female with repeat *E.coli* and *SM* infections. Despite antibiotic treatment, her peritonitis recurred, leading to catheter removal. The second case featured a 17-year-old female with repeat *SM* infection, where treatment included catheter removal and successful replacement. The last one described a 74-year-old male with multiple episodes of peritonitis caused by *Staphylococcus* species, culminating in severe complications, including *Candida* superinfection, requiring both catheter removal and transition to hemodialysis. These cases highlight the challenges in managing repeat peritonitis and emphasize the importance of timely catheter removal in preventing further complications and improving patient outcomes. Moreover, they underline the need for comprehensive monitoring and appropriate antimicrobial therapy in preventing recurrent peritonitis in PD patients.

Keywords: repeat peritonitis; peritoneal dialysis; catheter removal; hemodialysis

Introduction

Peritoneal dialysis (PD) peritonitis is the most common and serious complication of PD. It can lead to severe anatomical changes in the peritoneum, limiting the viability of the peritoneal membrane and thereby affecting dialysis exchanges [1].

Repeat peritonitis is defined as the occurrence of a peritonitis episode more than four weeks after the completion of treatment for a previous episode, caused by the same organism or a sterile (culture-negative) episode [2].

The most common pathogens responsible for repeat peritonitis, sometimes requiring the removal of the PD catheter, are of skin origin: *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* [3].

However, other bacteria pose serious risks due to their prognosis and recurrence, particularly infections caused by

SM and *E.coli*, as they are associated with a higher risk of technique failure and mortality [4].

We report three cases of repeat peritonitis caused by different germs, which required the removal of the PD catheter.

Case report 1

This case concerns a 45-year-old female patient undergoing continuous ambulatory PD (CAPD) for three years due to end-stage chronic kidney disease secondary to polycystic kidney disease. She is registered on the national kidney transplant list for a deceased donor transplant.

The patient is autonomous and has a Charlson score of 2. She is well-monitored and stable (with a nPcr > 0.8), achieving adequate dialysis clearance and fluid-electrolyte balance (optimal Kt/V > 2.5 and CHC > 55 ml/min). She maintains a urine output of approximately 3 liters per

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Hmaidouch Nabil, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Hmaidouchn@gmail.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

day, indicating good residual renal function (greater than 7.5 ml/min).

She developed her first Gram-negative peritonitis (*Enterobacter cloacae*) in February 2021, two months after PD catheter placement. It was treated based on the antibiogram with a single dose of gentamicin (5 mg/kg), ceftazidime (1 g/day), and ciprofloxacin (500 mg/day) for three weeks, with a favorable outcome.

In September 2022, she developed a second peritonitis episode, occurring long after the first. Cytobacteriological analysis of the dialysis fluid identified *E.coli*, which was treated with two doses of amikacin (1 g) and ceftriaxone (1 g/day) intraperitoneally for three weeks.

One month after completing her antibiotic therapy, she experienced a third episode of peritonitis caused by the same pathogen (*E.coli*), classified as repeat peritonitis. This was treated with two doses of gentamicin (5 mg/kg) and ceftazidime (1 g/day) intraperitoneally for three weeks, with good clinical and biological improvement.

At the end of December 2022, two months after her last peritonitis episode, she presented with cloudy dialysis fluid but remained asymptomatic. Clinically, she was stable. Laboratory findings indicated an inflammatory syndrome: leukocytosis (12,100 cells/mm³) with a predominance of neutrophils (11,100 cells/mm³) and a C-reactive protein (CRP) at 47 mg/L.

Cytobacteriological analysis of the dialysate revealed 12,400 leukocytes/mm³ (90 % neutrophils, 10 % lymphocytes), and culture identified *E.coli* and *SM*, both sensitive to ceftazidime. Aerobic and anaerobic cultures confirmed the presence of *E.coli*.

The initial treatment consisted of intraperitoneal ceftazidime (1 g/day), cefazolin (1 g/day), and a single dose of amikacin (1 g). Then, per international recommendations, therapy was adjusted to intraperitoneal ceftazidime (1 g/day) and ciprofloxacin (500 mg/day) for three weeks based on the antibiogram.

Clinically and biologically, the patient showed a favorable response to antibiotic therapy, with the dialysis fluid clearing after four days of treatment.

To investigate the underlying cause of her recurrent Gram-negative peritonitis, digestive tract evaluations were conducted but did not reveal any local cause of bacterial overgrowth:

- A digestive fibro-colonoscopy (performed under appropriate antibiotic prophylaxis) showed no diverticulosis or digestive polyps but revealed left colonic angiodysplasia without metaplasia or dysplasia.

- A biopsy identified antral and fundic gastritis due to *Helicobacter pylori*, for which she was treated with metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin for 15 days.

- An abdominal angio-CT scan revealed enlarged kidneys (20 × 11 × 6 cm) with some renal cystic hemorrhages but no signs of cyst infection.

Given the recurrence of these intestinal pathogens and after expert consultation, the PD catheter was removed. The patient was transitioned to hemodialysis since her peritonitis was not resolved by antibiotic treatment alone.

Case report 2

This case concerns a 17-year-old female patient who has been undergoing automated PD (APD) since the age of 11 (in 2016) due to reflux nephropathy. She is well-monitored and stable (with a good nPCR), achieving adequate dialysis clearance (optimal Kt/V and CHC) and has a Charlson score of 2. She is autonomous.

She is also registered on the national kidney transplant list for a deceased donor transplant.

In February 2022 (six years after PD catheter placement), she developed her first episode of peritonitis caused by *SM*. Treatment was guided by the antibiogram and consisted of two doses of gentamicin (7 mg/kg) and intraperitoneal ceftazidime (1 g/day) for three weeks. The evolution was marked by good clinical and biological improvement.

Two months later (April 2022), she was admitted for repeat peritonitis caused by the same pathogen (*SM*). Treatment, based on the antibiogram, included two doses of gentamicin (7 mg/kg) and intraperitoneal ceftriaxone (1 g/day) for three weeks. The patient showed good clinical and biological improvement.

Four months after her second peritonitis episode, she presented with abdominal pain, vomiting without diarrhea, and cloudy dialysate for three days.

Clinically, she was stable but showed an hyperleukocytosis (16,100 cells/mm³), with a CRP at 118 mg/L.

Bacteriological analysis of the dialysate showed 4,370 leukocytes/mm³ (90 % neutrophils, 10 % lymphocytes), and culture confirmed the presence of *SM*, sensitive to ceftazidime. Aerobic and anaerobic cultures identified the same pathogen.

The patient initially received empirical treatment with intraperitoneal ceftazidime (1 g/day), cefazolin (1 g/day), and a single dose of amikacin (1 g). Subsequently, only intraperitoneal ceftazidime (1 g/day) was maintained according to the antibiogram.

The clinical course showed regression of abdominal pain and vomiting after two days and clearing of the dialysate fluid after five days of antibiotic therapy.

Since this was the third episode of peritonitis caused by the same pathogen, and based on the medical literature, the PD catheter was removed, and a new catheter was simultaneously placed on the contralateral side.

Cytobacteriological and parasitological examinations of the external and internal Dacron cuffs, as well as the catheter tip, did not reveal any microorganisms. Histopathological examination of the peritoneum showed no abnormalities.

Four days after catheter placement, APD was gradually resumed with low initial fill volumes.

The patient has not experienced any further peritonitis episodes to date, with a follow-up of one year.

Case report 3

This case concerns a 74-year-old retired nurse with end-stage chronic kidney disease secondary to diabetic nephropathy. He has been undergoing APD since 2021 and has a Charlson score of 8. He is autonomous and in good general condition.

He maintains a urine output between 1.5 and 2 liters, with a residual renal function of 8 mL/min and good dialysis adequacy (optimal Kt/V and CHC).

Six months after PD catheter placement, he experienced his first episode of peritonitis caused by coagulase-negative *Staphylococcus*, which was treated with intraperitoneal ceftazolin (1 g/day) and a single dose of gentamicin (7 mg/kg), leading to rapid improvement.

Seven months later, he developed a second episode of peritonitis caused by coagulase-negative *Staphylococcus* and *E.coli*, treated with intraperitoneal ceftazidime, ciprofloxacin, and a single dose of gentamicin (7 mg/kg).

A year later, he presented with a third episode of peritonitis due to *Enterobacter cloacae*, treated with ceftriaxone (1 g/day) for 21 days, followed by a fourth recurrent peritonitis caused by coagulase-negative *Staphylococcus*, managed with intraperitoneal ceftazolin (1 g/day) for 15 days.

Two months later, he developed a fifth episode of peritonitis due to *Staphylococcus epidermidis* and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, treated with ceftazolin (1 g/day) and ciprofloxacin (500 mg/day) for two weeks.

Six days after discontinuing antibiotic therapy, he reported mild abdominal pain and dizziness, without fever. Laboratory findings showed an hyperleukocytosis ($10,100/\text{mm}^3$), and a CRP at 27 mg/L.

Cytcultures confirmed a sixth peritonitis episode caused by *Staphylococcus haemolyticus*, for which he was treated with intraperitoneal vancomycin. However, the clinical course worsened, with cloudy dialysis fluid appearing after 11 days of antibiotic therapy. Cytobacteriological and parasitological analyses revealed a superinfection of the dialysate fluid with *Candida parapsilosis* and *Staphylococcus haemolyticus*. The patient was subsequently started on fluconazole and ceftazidime. To prevent further recurrences and potentially fatal complications, the PD catheter was removed, and the patient was referred to hemodialysis.

Discussion

Peritonitis is a major cause of treatment failure in patients undergoing PD. It is secondary to an infection caused by gram-positive or gram-negative bacteria. It can be monomicrobial or polymicrobial (particularly in the case of *E.coli* infection) [5, 6].

These episodes of peritonitis are more severe because they cause significant harmful changes to the peritoneal membrane, which negatively impacts the survival of PD and increases mortality [7].

Staphylococcus (both coagulase-negative and *aureus*) is a gram-positive cocci and is the most frequent cause of relapsing and/or repeat peritonitis related to PD, often exacerbated by poor hygiene [1].

Methicillin resistance is common, but the treatment outcome remains favorable when ceftazolin is used as the first-line antibiotic, with clinical improvement and rapid clearing of the dialysate fluid in the first days of treatment [8, 9].

E.coli is a gram-negative bacillus known to be part of the commensal intestinal flora but can also cause intestinal and extraintestinal diseases. It is responsible for a significant

proportion of monomicrobial enterobacterial PD-peritonitis patients [5].

Outside the intestinal tract, where it is not virulent, *E.coli* can cause urinary tract infections, pneumonia, bacteremia, catheter-related infections, and peritonitis [10]. Several studies have reported variable virulence factors for this pathogen: the individual characteristics of the affected patient (age, race, nutritional status, comorbidities) and the virulence factors of the specific strain involved can determine the outcome of peritonitis [11, 12].

Unlike other gram-negative organisms that have a poor prognosis (such as *Pseudomonas* or *Klebsiella*), the outcomes of peritonitis in PD patients caused by *E.coli* vary, ranging from relatively favorable results to higher incidences of treatment failure and catheter removal [6, 13], as shown in our first case study.

In contrast to the previous common pathogen, *SM* is a rare, opportunistic, gram-negative bacterium that is also part of the Enterobacteriaceae family. It is commonly found in the urinary, gastrointestinal, and respiratory tracts. The main risk factors for *SM* bacteremia include hospitalization, insertion of intravenous catheters, PD catheters, urinary catheters, and respiratory tract instrumentation. It is associated with urinary and respiratory infections, sepsis, endocarditis, osteomyelitis, ocular infections, and meningitis [14–17]. This bacterium is difficult to treat due to its intrinsic resistance to certain antimicrobials and is associated with poorer outcomes compared to other gram-negative bacteria. A key feature of *SM* is its ability to produce beta-lactamase, which confers resistance to broad-spectrum antibiotics. It is generally resistant to ampicillin, tetracycline, ceftazolin, cephalothin, and cefuroxime [18, 19]. It is sensitive *in vitro* to the third-generation cephalosporins, but monotherapy exposes the risk of selection of resistant mutants and its combination with an aminoglycoside could also lead to therapeutic failure through mutant selection. Combination with fluoroquinolones is then recommended as a means of avoiding the selection of mutants resistant to third-generation cephalosporins, and the risk of selection is absent or greatly reduced with fourth-generation cephalosporins (cefepime, ceftipime) which are not hydrolyzed by cephalosporinases, whatever their level of production. Another alternative could be meropenem [20].

These three observations highlight the difficulty in managing peritonitis that reoccurs despite appropriate antibiotic treatment, likely due to the formation of a biofilm. We suggest that catheter removal should be considered in repeat and relapse PD-peritonitis cases, which will help control the infection and prevent septicemia, while permanent transfer to hemodialysis must be discussed on a case-by-case basis.

Conclusions

PD-peritonitis is the most frequent infectious complication, and antibiotics alone may not be sufficient to prevent recurrences and relapses. The removal or replacement of the PD catheter helps control the infection, prevent infectious complications and the loss of the PD technique.

Primary prevention (particularly retraining of patients and medical and nursing staff) and secondary prevention, as

well as the search for a local cause, are necessary to preserve the quality of the peritoneal membrane and prolong the survival of the PD technique [21].

References

1. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018 Jun 11;11:173-186. doi: 10.2147/IJNRD.S123618.
2. Li PK, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022 Mar;42(2):110-153. doi: 10.1177/08968608221080586.
3. Wang HH, Huang CH, Kuo MC, et al. Microbiology of peritoneal dialysis-related infection and factors of refractory peritoneal dialysis related peritonitis: A ten-year single-center study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Oct;52(5):752-759. doi: 10.1016/j.jmii.2018.10.013.
4. Carranza AT. Dialysis-Associated Peritonitis due to *Serratia marcescens*: A Case Report: PUB145. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2023 Nov;34(11 Suppl):1089. doi: 10.1681/ASN.20233411S11089b.
5. Feng X, Yang X, Yi C, et al. *Escherichia coli* Peritonitis in peritoneal dialysis: the prevalence, antibiotic resistance and clinical outcomes in a South China dialysis center. *Perit Dial Int.* 2014 May;34(3):308-316. doi: 10.3747/pdi.2013.00012.
6. Pérez-Fontán M, Lueiro F. *Escherichia coli* peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis: a serious problem that may get worse. *Perit Dial Int.* 2006 Mar-Apr;26(2):174-177.
7. Ye H, Zhou Q, Fan L, et al. The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 5;18(1):186. doi: 10.1186/s12882-017-0588-4.
8. Goldberg L, Clemenger M, Azadian B, Brown EA. Initial treatment of peritoneal dialysis peritonitis without vancomycin with a once-daily cefazolin-based regimen. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1):49-55. doi: 10.1053/ajkd.2001.20581.
9. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Coagulase negative staphylococcal peritonitis in peritoneal dialysis patients: review of 232 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):91-97. doi: 10.2215/CJN.03070707.
10. Mueller M, Tainter CR. *Escherichia coli* Infection. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
11. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Feb;2(2):123-140. doi: 10.1038/nrmi-cro818.
12. Ong LM, Ch'ng CC, Wee HC, et al. Risk of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis in a Multi-Racial Asian Population. *Perit Dial Int.* 2017 1-2;37(1):35-43. doi: 10.3747/pdi.2015.00141.
13. Zeng Y, Jiang L, Lu Y, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis caused by gram-negative organisms: ten-years experience in a single center. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):993-1003. doi: 10.1080/0886022X.2021.1939050.
14. Bizette GA, Lindberg JS, Figueroa JE. *Serratia marcescens* peritonitis in a patient receiving chronic ambulatory peritoneal dialysis complicated by osteomyelitis. *J La State Med Soc.* 1995 Feb;147(2):64-67.
15. Sasi S, Faraj H, Barazi R, et al. Endogenous endophthalmitis due to *Serratia marcescens* secondary to late-onset empyema Post-Cardiac surgery in an End-Stage renal disease patient on peritoneal dialysis. *Clin Case Rep.* 2023 Feb 24;11(2):e6997. doi: 10.1002/ccr3.6997.
16. Gadhiya KP, Goldman J, Panupong H, et al. Severe skin infections due to *Serratia marcescens*: a case associated with cat scratch in a patient with liver disease and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract.* 2021;29(3):e146-e150. doi: 10.1097/IPC.0000000000000987.
17. Khanna A, Khanna M, Aggarwal A. *Serratia marcescens* - a rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients. *J Clin Diagn Res.* 2013 Feb;7(2):243-246. doi: 10.7860/JCDR/2013/5010.2737.
18. Tavares-Carreón F, De Anda-Mora K, Rojas-Barrera IC, Andrade A. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ.* 2023 Jan 5;11:e14399. doi: 10.7717/peerj.14399.
19. Xie R, Ling Y, Huang Y, Qin L, Bao K, Qin X. A rare case of successful treatment of peritoneal dialysis patient with *Serratia marcescens* peritonitis without catheter removal: case report and literature review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 May 30;14:1373036. doi: 10.3389/fcimb.2024.1373036.
20. Caron F, Isnard C, Thibon P, et al. Deployment of the new EUCAST/CA-SFM categorization of antibiograms: national survey highlighting difficulties for both laboratories and prescribers. *Médecine Mal Infect Form.* 2024 Jun;3(2 Suppl):S48. French. doi: 10.1016/j.mmifmc.2024.04.095.
21. Ivanova MD, Ivanov DD, Pirig LA. Clinical Practice Guideline Peritoneal Dialysis in Adults and Children, 2017 Summary of Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Kidneys.* 2018;7(3):211-216. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140206.

Received 01.02.2025

Revised 21.03.2025

Accepted 26.03.2025 ■

Information about authors

Hmaidouch Nabil, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Hmaidouchn@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1394-055X>

Tahri Yassir, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; <https://orcid.org/0009-0009-8519-2032>

Yacoubi Qods, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Yacoubi.qods@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0153-9608>

Ouzeddoun Naima, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Ouzeddounnaima@hotmail.fr; <https://orcid.org/0000-0003-2358-4697>

Benamar Loubna, Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco; e-mail: Loubna.24@yahoo.fr; <https://orcid.org/0000-0003-1998-0320>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Hmaidouch Nabil, Tahri Yassir, Yacoubi Qods, Ouzeddoun Naima, Benamar Loubna
Ibn Sina University Hospital Center, Department of Nephrology Dialysis Kidney Transplantation, Rabat, Morocco
Mohammed V University of Rabat, Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat, Morocco

**Результати лікування пацієнтів із повторним перитонітом при перитонеальному діалізі:
звіт про 3 випадки**

Резюме. Перитоніт є одним із найбільш поширених та серйозних ускладнень перитонеального діалізу (ПД), що значно впливає на виживання перитонеальної мембрани та, відповідно, загальний успіх діалізу. Повторний перитоніт, визначений як виникнення іншого епізоду перитоніту через більше ніж чотири тижні після завершення лікування попереднього епізоду, часто потребує видалення катетера. Найбільш поширеними патогенами є шкірні бактерії, як-от *Staphylococcus aureus* та коагулазонегативні стафілококи, хоча інші бактерії, наприклад *Escherichia coli* (*E.coli*) та *Serratia marcescens* (*SM*), також становлять значну загрозу, особливо при рецидивах і поганому прогнозі. Повідомлено про три випадки повторного перитоніту, спричиненого різними патогенами, що в кінцевому підсумку призвело до видалення ПД-катетера. Перший випадок стався в 45-річній жінки з повторними інфекціями *E.coli* та *SM*, у якій, незважаючи на антибіотикотерапію, перитоніт

рецидивував, що призвело до видалення катетера. Другий випадок стосувався 17-річної пацієнтки з повторною інфекцією *SM*; лікування включало видалення катетера та успішну його заміну. Останній випадок описує 74-річного чоловіка з численними епізодами перитоніту, спричиненими різними видами *Staphylococcus*, що призвело до тяжких ускладнень, зокрема кандидозної суперінфекції, і потребувало як видалення катетера, так і переходу на гемодіаліз. Ці випадки підкреслюють труднощі в лікуванні повторного перитоніту й важливість своєчасного видалення катетера для запобігання подальшим ускладненням і поліпшення результатів для пацієнтів. Крім того, вони акцентують необхідність комплексного моніторингу та належної антибактеріальної терапії для запобігання рецидивам перитоніту в пацієнтів, які проходять ПД.

Ключові слова: повторний перитоніт; перитонеальний діаліз; видалення катетера; гемодіаліз