



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (61) 2019

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

INNOVATIVE DIRECTIONS OF CKD PREVENTION AND TREATMENT
M. Kolesnyk 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ВМІСТ ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ В СИРОВАТЦІ
КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ
ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК
І.І. Топчій, Т.Д. Щербань, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових, К. О. Савічева 13

ПНЕВМОНІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ:
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА НАСЛІДКИ
І.М. Шіфріс, Л.В. Король, О.І. Магас, Е.К. Красюк, І.О. Дудар 20

АНЕМІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ГЕМОДІАЛІЗОМ: БАГАТОЦЕНТРОВЕ РЕТРОСПЕКТИВНЕ ОБСЕРВАЦІЙНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ
Н. Степанова, В. Новаківський, Л. Снісар, М. Куценко 29

BENCE-JONES PROTEIN AS THE FORM OF NANO-SCALED β -STACKED
SUPRAMOLECULAR AGGREGATES
N. M. Voroshylova, M. D. Timchenko, S. V. Verevka 39

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ З ХХН 5Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПОСТІЙНИМ
АМБУЛАТОРНИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ, ЇЇ ЗВ'ЯЗОК
З НУТРИЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ
І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, Ю.І. Гончар, О.М. Лобода, Е.К. Красюк 45

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

АНАЛІЗ ДВОХ ВИПАДКІВ AL-АМІЛОЇДОЗУ (ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)
Т. Г. Шеховцева, М. О. Долінна 53

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 60



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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (61) 2019

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор: Колесник Микола Олексійович

Заступник головного редактора: Степанова Наталя Михайлівна

Відповідальний секретар: Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

Гуревич Костянтин Якович

Драннік Георгій Миколайович

Дрянська Вікторія Євгенівна

Дудар Ірина Олексіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Король Леся Вікторівна

Лісовий Володимир Миколайович

Майданнік Віталій Григорович

Мартинюк Лілія Петрівна

Томіліна Наталя Аркадіївна

Фоміна Світлана Петрівна

William G. Couser

R.T. Krediet

F.P. Schena

Robert W. Schrier

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

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.10.2015 № 1021)

Індексація журналу:

- web-платформа реєстраційної агенції Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- загальнодержавний репозитарій Національна бібліотека України ім. В. І. Вернадського,
- пошукова система академічних текстів Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 2 від 22.02.2019 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 22.02.2019. **Підписано до друку** 05.03.2019

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 050319

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи

№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.

03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 466-14-42

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

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

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2019



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0



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

ISSN 2304-0238

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (61) 2019

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadia Kozlyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich
Georgy Drannik
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Liliia Zub
Lesya Korol
Volodymyr Lisovyi
Vitaly Maidannyk

Lilia Martyniuk
Natalia Tomilina
Svitlana Fomina
William G. Couser
R.T. Krediet
F.P. Schena
Robert W. Schrier

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

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

The Journal added to the List of scientific professional editions of Ukraine (Ministry of Education and Science of Ukraine of 07.10.2015 № 1021)

Journal indexing:

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

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

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (protocol № 2 from February 22, 2019).

Edition 500 copies

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

Put in a set February 22, 2019. **Signed to print** March 05, 2019.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 050319

Print Ltd “Poligraf plus”

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

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

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

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2019



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Review

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01

Innovative directions of CKD prevention and treatment

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

Citation:

Kolesnyk M. Innovative directions of CKD prevention and treatment. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01

Summary. *Chronic kidney disease (CKD) is global challenge of health-care. Existence of CKD significantly increases total lethality risk as well as cardiovascular mortality risk. The issue is that current methodology does not ensure prevention, early detection of CKD and avoidance of its progression.*

Innovative patient-oriented approaches for solution of these issues must be realized through implementation of national screening programs, IT CKD self-testing, development of CKD-oriented drugs for new therapeutic targets.

If mentioned above problems will be solved, innovative modalities of prevention of steady progression of CKD and the new forms of medical care organization, at least, will help to decrease the level of CKD morbidity and decelerate its progression.

Article history:

Received December 15, 2018

Received in revised form
February 08, 2019

Accepted February 13, 2019

Key words: *chronic kidney disease, organization of nephrologic care, innovation technologies.*

Conflict of interest statement: author declared no competing interest.

© M. Kolesnyk, 2019. All rights reserved.

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



© Колесник М. О., 2019

УДК 616.61-036.12-084-085

М.О.Колесник

Інноваційні напрямки превенції та лікування хворих на ХХН

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. *Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. Основна причина, – застосовувані технології не дозволяють ефективно превентувати розвиток ХХН та зупинити її прогресування.*

Інноваційні пацієнт орієнтовані підходи для вирішення цих проблем можуть бути реалізовані через здійснення національних скринінгових програм, ІТ самотестування ХХН, створення ХХН-спрямованих лікарських засобів для нових терапевтичних мішеней.

Якщо перелічені вище проблеми будуть вирішені, то інноваційні підходи до лікування та організації медичної допомоги зменшать розповсюдженість і захворюваність на ХХН та сповільнять її прогресування.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, організація нефрологічної допомоги, інноваційні технології.*

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem worldwide with a global prevalence of 11% to 13% [1]. Cardiovascular diseases are being the major cause of mortality in these patients. CKD is associated with elevated risks of all-cause mortality, different adverse events and increased healthcare utilization [1]. The hazard ratios of death among individuals with CKD stages 3-5 vis-à-vis those without CKD ranged between 1.2 and 5.9 [1]. The majority of people with CKD have multiple comorbidities, placing them at high risk for complications. In addition, individuals with CKD were 1.6 – 2.2 times more likely to be hospitalized [1]. However, people with CKD are often excluded from clinical studies related to kidney disease. Given this, the evidence base for guiding care in CKD is small, and even in areas where evidence exists, uptake of evidence into clinical practice has been slow [2].

Compounding these complexities are the variable prognoses among patients with CKD and difficulties predicting who is most likely to develop complications over time. As such, health care professionals are unable to accurately inform patients of pertinent information such as time to dialysis and trajectories of disease progression. Many knowledge gaps remain, notably the underlying disease mechanisms, the epidemiology and burden in different locations, and genetic and environmental interactions [3]. The first step in addressing any care gap is identifying and quantifying the magnitude of the problem; this review achieves this goal by high-

lighting the consistency of the evidence regarding the hazards associated with CKD. The challenge that clinicians now face is to diagnose CKD early, to manage it aggressively, to evaluate novel means of detecting CKD and to expand the therapeutic strategies for patients with CKD. The evidence base for informing effective kidney care is limited, and the translation of existing knowledge to routine clinical care is slow.

Canada has great innovative experience of patient-oriented nephrologic care. The Canadian Institute of Health Research has launched the national Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR), a coalition of federal, provincial, and territorial partners dedicated to integrating research into care, which has raised awareness of the need to generate knowledge that is more relevant to nephrologic patients and to accelerate the translation of evidence into improvement in kidney health and care [2]. The main objective of SPOR is to favour evidence-informed and patient-centered care by bringing innovative diagnostic and therapeutic approaches to the point of care, so as to ensure greater quality, accountability, and accessibility of care. As part of SPOR, Canadian Institute of Health Research is funding provincial SUPPORT (Support for People and Patient-Oriented Research and Trials) Units and national networks that will help advance patient-oriented research [4].

Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease (Can-SOLVE CKD) is one of five pan-Canadian chronic disease networks supported through SPOR. The vision of Can-SOLVE CKD is that by 2020, every Canadian with or at high risk for CKD will receive the best recommended care, experience optimal outcomes, and have the opportunity to participate in studies with novel therapies, regardless of age, sex, gender, location, or ethnicity. The network is led by a steering committee that includes a broad range of patients affected by a representative mix

Mykola Kolesnyk

E-mail: director@inephrology.kiev.ua

of medical conditions, policy makers, researchers, and charitable foundations [3].

The goal of patient-oriented research is “to better ensure the translation of innovative diagnostic and therapeutic approaches to the point of care, as well as to help the provinces and territories meet the challenge of delivering high quality, cost-effective health care” [5]. The highest priority areas identified by patients and policy makers were those pertaining to early diagnosis and prognosis – improved understanding of pathobiology and stratifying patients based on risk; treatment options for CKD and comorbidities, and how best to address physical and emotional symptoms; and optimal models of care in chronic disease. Two examples of the research projects conducted under Can-SOLVE CKD – Identifying diabetes and chronic kidney disease in Indigenous communities and Increasing the use of living donor kidney transplantation [3].

Patients have been integrated into the research teams, bringing the patient voice to all aspects of the research: design, development, recruitment, implementation, and KT. This partnership is an innovative way of performing research, requiring a culture change for all involved. To help effect this change, Can-SOLVE CKD is hosting training workshops to help enable a truly effective and meaningful partnership. For example, 56 network members have received training in patient-oriented research at sessions facilitated by Can-SOLVE CKD [3].

Policy makers are also integral partners and engaged in all aspects of the work: identifying health issues of strategic importance, designing and implementing interventions, and translating findings into practice. [2, 3].

So, the innovative approach in Canadian nephrologic patient-oriented care includes: *training patients and their informal caregivers* to engage as full partners in the Can-SOLVE CKD Network, and to serve as mentors for other patients, ensuring program sustainability; *training researchers* to develop expertise in patient-centered research and how to work in research teams effectively with patients; *training nephrologists* to develop skills in patient engagement and patient-oriented care; *training policy makers* on key aspects of the full spectrum of patient-oriented research, including the use of health research data to produce evidence-based policy [3].

The organizational structure is developed around patients including both the Patient Council and the Indigenous Peoples' Engagement & Research Council (IPERC). At least two patients serve on all Can-SOLVE CKD committees, thus enabling bidirectional communication between committees, the Patient Council and IPERC. The Patient Council is the core and the heart of Can-SOLVE CKD. The Council is co-chaired by 3 patients with unique lived experience of CKD [3]. Membership includes a broad range of patients affected by a representative mix of medical conditions (eg, diabetes, heart disease, polycystic kidney disease) as well as care-

givers and kidney donors. All committees report to the Steering Committee through the respective committee co-chairs [3]. The Steering Committee is ultimately accountable to the Board of Directors of the CSN and the Kidney Foundation of Canada. Committee Chairs are nominated by the respective committees and appointed by the Executive Committee. The Can-SOLVE CKD International Research Advisory Committee provides advisory support to the network, and the Core Operations Team provides the infrastructure support to keep the network functioning on a day-to-day basis. [3].

Network activities will be tracked and reported according to a performance measurement framework with a series of process and outcome measures. Examples of these measures include number of patient partners engaged; experiences of patients engaged in research teams; percentage of partners trained in patient-oriented research; numbers of Indigenous people screened, triaged, and treated; number of living donor and preemptive kidney transplants; and uptake of home therapies as measures of informed decision making and an appropriately resourced health care system [6].

The Can-SOLVE CKD Network will provide the infrastructure necessary to drive patient-oriented research and implement evidence into clinical practice. By linking patients, caregivers, policy makers, researchers, and clinicians, the network promotes a cultural shift from care which is disease-centered and provider-focused to care which is patient-centered, informed by evidence, and coordinated across the health care system. [3]. By focusing on the patient's voice and implementing relevant findings in real time, Can-SOLVE CKD will transform the care that CKD patients receive, and will improve kidney health for future generations.

Multidisciplinary CKD clinics improve patient outcomes, but there is variability in clinic structure and function across Canada. Exploring optimal CKD patient care practices from the patient, physician, and provincial renal program perspective is important in the development of multidisciplinary CKD clinics and to identify what practices are effective in improving outcomes [7].

Incorporating patient values and preferences, employing effective communication and education strategies, adopting SOPs, and utilizing CKD scorecards are all practices that are valuable in improving the care of patients in multidisciplinary CKD clinic settings [7].

The care of the CKD population is complex and requires many interactions between the patient, family, primary care provider, and multidisciplinary CKD clinic team as well as several inpatient and outpatient services. Optimal care is generally defined as care that leads to the best outcomes for the individual, population, and society; it is the goal of any health care system. However, patient-centered outcomes such as engagement, symptom control, and satisfaction may not necessarily align with the physician-centric priorities of slowing the progression of CKD, achieving clinical targets, and improving morbidity and mortality. Regardless, clinicians

seek to deliver effective and efficient care with the goals of identifying, risk stratifying, educating, and managing patients with CKD with appropriate preparation and transition to end-stage renal disease (ESRD) with renal replacement therapy (RRT: dialysis or transplantation) or conservative therapy.

Understanding patient values and exploring their perspectives are critical to caring for the CKD population [8,9]. Tong et al [9] identified 5 themes in CKD patient preferences and experiences including personal meaning of CKD, managing and monitoring health, lifestyle consequences, family impact and informal support structures. Five other topics emerged in adolescents and young adults including inferiority, insecurity, injustice, resilience and adjustment mentality. In the elderly, there is shock about a diagnosis, uncertainty about disease progression and a lack of preparation for living with dialysis. Thus, next innovation - **individualizing care by exploring the patient's values and perspectives** is important in improving their well-being and satisfaction [7].

The principles of care models designed for the elderly have relevance to the CKD population given that a significant portion of this population is considered elderly. Normal aging affects senses (vision, hearing, touch, reaction) and functions (cognition, spatial orientation, motor coordination, mobility, work rate, working memory, executive function, motor coordination and mobility) [1], which may create barriers to communication and education. Screening for sensory deficits [1], intervening with hearing or visual aids, and using other techniques (adequate lighting, appropriate sized print, adequate voice intensity, multimodal cues) may attenuate these barriers. Mood disorders and cognitive impairment are common in CKD patients and the elderly. Thus, such innovative approach as **screening for anxiety, depression [7] and cognitive impairment [10] on a routine basis** (or alternatively if a threshold pre-test probability exists) may be valuable, as these conditions may negatively impact patient interaction and ability to retain information presented. Compliance can be improved by simplifying instructions, reinforcing behavior on a regular basis and by checking/rechecking comprehension. As cognitive functions such as attention, concentration, comprehension and retention may be impaired, strategies to enhance communication are frequently necessary [19]. Information should be broken down into simple elements with each explained separately using techniques to ensure attention and retention of information such as "teach-back", utilizing multiple senses (e.g. oral and written instructions), and the repetition of concepts over many sessions [11]. Ideally, education sessions should last less than 15 minutes and only address 3-5 points at a time to maximize concentration and retention. **Renal education – also mandatory innovative approach** - should also be individually tailored in format, length, frequency, and size (group vs. individual) using a patient-centered approach addressing feasibility and acceptability as soon as deficits

in health literacy are common in the CKD population, clinicians must be sensitive with their use of language complexity and terminology in all forms of communication [12]. In multilingual country, translators should be available during clinic visits and if not, caregivers can be utilized instead if language barriers exist. Additionally, educational materials including pamphlets, posters and education sessions should be offered in the languages most prevalent in the population [11].

Standardized operating procedures for physicians and multidisciplinary team members: defining inputs and outputs

Multidisciplinary CKD clinics improve clinical targets (blood pressure, ACE/ARB use, hemoglobin, calcium, phosphate, bicarbonate) and outcomes (rate of eGFR decline, acute renal replacement therapy, vascular access, hospitalizations, mortality, costs) in both adult and pediatric populations. However, it remains uncertain how to optimally structure multidisciplinary CKD clinics and what resources should be allocated to promote their operation [4, 13]. A time study and task consistency analysis demonstrated heterogeneity in practice, poor communication among the team with significant "down time" and wait times for patients and no clear dynamic monitoring of clinical and administrative outcomes. The goal of the clinic redesign by process engineering was to eliminate bottlenecks, improve patient flow and standardize quality of care through the elimination occupational uncertainty. A pre/post time study, task analysis and chart review for quality of patient care parameters must be performed. Mean throughput times (time for a patient to progress through the clinic) must be decreased and the standard deviation of mean cycle times and physician cycle time will decrease with adherence to time standards. It will help less variability of task performance and no changes in clinical targets. SOPs play an important role in multidisciplinary CKD clinics to optimize quality, efficiency and accountability.

Framework and goals of care: CKD scorecards

The BC Renal Agency Provincial Kidney Care Committee's (KCC) goal is to provide infrastructure and mechanisms to facilitate a provincial and interprofessional approach to improvements in CKD care [7]. Since the establishment of the provincial KCC in 2011, the group has involved all provincial health authorities in the creation of a formal framework including definitions, best practice documents, and a set of metrics to ensure accountability and enable quality improvement [7]. There is a systematic gathering of data using a provincial database, which permits a description of provincial CKD clinic demographics, comorbidities, and achievement of clinical targets and outcomes. In collaboration with provincial health authorities, KCC developed a work plan that included the creation of a document entitled "Best Practices in Organizing Kidney Care" (www.bcrenalagency.ca) that outlines guidelines, protocols, and algorithms for ordering

and reviewing of bloodwork, medication reconciliation, and modality education, and interprofessional team members' roles and responsibilities. In addition, the pathways for transitions between CKD and RRT modalities (hemodialysis, peritoneal dialysis, and renal transplantation) are well articulated, defining the roles for various team members. A scorecard approach in health care terms refers to the process of formally adjudicating systems for benchmarks of quality of care defined by guidelines. The KCC has developed and reported CKD scorecards for all clinics in an unblinded manner after establishing a set of indicators of quality of care and goals linked to best practices. For example, hemoglobin and iron target achievements would reflect implementation of anemia protocol; ACE/ARB use would reflect recommended best practice for delay of renal progression and cardiovascular health; the proportion of patients with eGFR<20ml/min and documented planned modality would indicate appropriate timing of education; the proportion of patients starting on the modality of their choice indicate appropriate timing and preparation; and independent modality rates of those attending clinics would be an 'integrated' measure of the entire process of care, including appropriate access creation and education, decision making and system functioning [7, 13]. Each of these measures can be mapped to a specific set of activities important to patient outcomes and system functioning. The value of the KCC provincial approach is that it has permitted knowledge translation, transparency, and standardization of CKD care with the use of the "plan, study, do, act" cycle as an iterative process. Future goals are to include measures of patient-oriented outcomes and other relevant metrics, and incorporate the assessment of how to address depression/anxiety, end of life, and advanced care planning activities into future metrics [7]. Unfortunately, a limitation of scorecards is the need for the infrastructure for information management.

The American Society of Nephrology (ASN) is a leader in the fight against CKD [14]. In February of 2017, the Veteran Association and ASN convened the inaugural Kidney Innovation Summit at the BAH Innovation Center in Washington D.C. to identify opportunities for innovation in the care of people with CKD. VA principles were applied as a roadmap for kidney innovation, aiming to make care patient-centered, collaborative, data driven, of high value, and continuously improving [15]. Four focus areas for innovation emerged from the Summit: (1) health system initiatives that foster early CKD detection, prevention, and treatment; (2) education and decision aids for people at risk for CKD and their caregivers; (3) data science developments that improve CKD care; and (4) rehabilitation of people with ESRD [14].

Health System Initiatives Targeting Early CKD

Health system initiatives targeting CKD prevention and early detection are vital to reduce health disparities and improve the overall population health

of veterans and other Americans. Models of care and technologies that surmount geographical barriers offer potential for reducing the adverse outcomes associated with late CKD detection and intervention. *Team-based models of care to facilitate rural veteran CKD screening and management* were among the Summit proposals. At home, *self-administered testing for kidney disease* was also proposed as an alternative to medical center-based CKD screening. Particular support was voiced for the *development of urine test kits of early biomarkers for kidney disease* and to monitor CKD's progression in high-risk patients.

Enhanced health system teletextology was also identified as a means to extend care to rural patients with CKD. For example, augmenting the VA *e-Kidney mobile application* prototype to feature biometrics reporting, medication and appointment reminders, and access to virtual nutrition clinics would expand its functionality beyond static education to empower active patient self-management [16].

Kidney Disease Education and Decision Aids

Proposed aids to enhance healthy food decision-making ranged from virtual nutrition clinics and grocery store tours, to cooking demonstration classes for patients and their families, and automated monthly nutrition report cards.

Decision aids to assist patients in managing their expectations and experience with self/home care dialysis and kidney donation were also identified as learning opportunities in need of innovation. Suggested home dialysis education aids included peer-to-peer coaching programs and booster training curricula for patients and caregivers to diminish the loss of skills over time reported by patients. To expand kidney donation opportunities, a living donation fact sheet, standardized screening process, and central education portal were cited as essential tools to develop.

Data Science to Advance Kidney Health Care

As emphasized at the Summit, the rapidly evolving field of data science offers unparalleled opportunities to enhance the wellbeing of populations and individuals with kidney disease and to substantially reduce avoidable health care utilization and expenditures. The feasibility of leveraging VA's vast data resources to comprehensively assess the population health of patients with CKD and provide insight into best practices is emerging [17, 18]. High priority for data science innovation was assigned to analytics techniques using artificial intelligence, including machine learning and natural language processing. In addition, data science developments in aggregation of big data to improve kidney health care was identified as a need. And, novel data science methods to identify individuals at risk for kidney disease and enable deep phenotypic stratification were deemed essential by Summit panelists to advance precision medicine related to CKD [16].

Rehabilitation of People with ESRD

Impaired health-related quality of life and other poor outcomes characterize many people suffering from ESRD or its burdensome treatment. Processes of care and tools that promote personalized RRT and preemptive kidney transplantation were favored solutions. Examples included *incremental dialysis*, which if shown to preserve residual renal function, offers an alternative paradigm for incident ESRD care. Tailoring of RRT via *suppression of colonic uremic toxins* was another testable hypothesis proposed. Currently undergoing regulatory review, *wearable artificial kidney devices* would facilitate rehabilitation through enhanced patient autonomy. Additionally, patient-centered decision-making tools related to RRT and strategies to improve living donation transplantation awareness were cited as rehabilitation opportunities [16].

Although dialysis and kidney transplantation were ground-breaking advancements in the past, little innovation has occurred in the last few decades, especially when compared with revolutionary high-tech advancements in other areas, and for other diseases such as cancer and diabetes. The result we anticipate, will be an ecosystem that accelerates innovation toward the development of new therapies. This exciting new wave of research programs is multidisciplinary, designed to unite the nation's sharpest minds to address the challenges in creating kidney replacement systems that are patient-centered to developing targeted therapies that lead to cures [19].

The National Institutes of Health (NIH) **All of Us Research Program** is a groundbreaking scientific effort to gather data from at least a million Americans to develop precision medicine techniques – with far-reaching implications. A second, more kidney-focused project – the **Kidney Precision Medicine Project** – aims to secure and evaluate human kidney biopsies from participants with acute kidney injury or chronic kidney diseases, with the goal of developing a sound scientific understanding of the kidney and opportunities for novel therapies [19].

The broader kidney community is united in advocating for the **Chronic Kidney Diseases Improvement in Research and Treatment Act (H.R. 2644)**, which if enacted will have a positive influence on research in our field. This Act would complement current kidney research efforts by requiring the U.S. Department of Health and Human Services (HHS) to study crucial issues facing kidney patients, such as factors influencing why minority populations are at greater risk for kidney diseases and what actions HHS could take to reduce barriers to transplantation [19].

Perhaps most excitingly, the federal government of USA has also engaged with the private sector in unique partnerships to spur innovation and accelerate therapies for people with kidney diseases. HHS has partnered with ASN to establish **KidneyX** – a kidney innovation accelerator. Through a series of prize competitions, KidneyX will work to accelerate the development of drugs, de-

vices, and other therapies across the spectrum of kidney care including diagnostics, prevention, and treatment. The result, we hope, will be therapies that could reduce or eliminate patients' time on dialysis, slow or stop the progression of kidney diseases, improve patient outcomes, and provide a better quality of life [19].

Top 5 Innovations for Patients with End Stage Renal Disease

New proposals such as the Dialysis Patients' Demonstration Act would truly revolutionize the way dialysis is paid for with the potential to improve lives, accelerating our efforts to reduce hospitalizations and readmissions [20].

When a medical provider does the right thing and avoids a hospital stay in a fee-for-service environment, the financial benefits typically accrue to the payor. **The healthcare economics change to the benefit of our patients in a value based program.** For example, a new innovative catheter cap has been shown to reduce dialysis-related infections. These more expensive caps are cost prohibitive in a fee-for-service model. But in a value based model, nephrologists would be free to implement this higher cost cap to reduce infections and hospitalizations.

There is increasing recognition of the benefits of **home dialysis**. These advantages include convenience, independence, privacy and a sense of autonomy for the patient [21]. We are committed to making home dialysis available to every patient for whom this therapy is appropriate. The options continue to increase for patients whether they choose at-home hemodialysis or at-home peritoneal dialysis. And in the past couple years, Medicare has stepped up to encourage more patients to try at-home dialysis and support more training so patients can be successful [21].

Improved Vascular Access for Hemodialysis

More reliable and less invasive vascular access for patients requiring hemodialysis has the potential to improve patient outcomes. Two types of hemodialysis vascular access designed for long-term use include the arteriovenous fistula (AVF) and the AV graft (AVG). A third type of vascular access – the central venous catheter (CVC) – is primarily intended for short-term use due to the number of complications related to this type of access [22].

Both the AVF and the AVG have significantly better outcomes and less complications than the CVC. An important goal is minimizing or eliminating the length of time that these patients are exposed to the CVC as their access. In the recent past there have been two new techniques developed that have demonstrated the potential to aid in reaching this goal: percutaneous anastomosis devices and bioengineered blood vessels created from human cells that help reduce the reliance on CVC's as a form of hemodialysis access. Promising research from Duke University has shown that these human derived vessels may be more durable and safer than synthetic alternatives [22].

Creating Insight from Information

The ability to capture information directly and indirectly and apply advanced analytical techniques (often referred to as machine learning or artificial intelligence) is coming into its own in medicine. These mathematical methods of capturing and extracting nuggets of critical insight will help provide people living with chronic illness more informed decisions on options for therapy, medication and clinical care [23]. This entire experience of care should be seen not only as therapeutic, but as a wealth of diagnostic information that will help to make personalized and more precise care choices to achieve the best outcome in the most effective and efficient manner [23].

Phosphate Control Improvement

Reducing the pill burden for dialysis patients has the opportunity to improve a patient's quality of life. Drugs that help patients better manage phosphate levels with fewer pills is something that may also help reduce the risk of cardiovascular events and bone fracture. Sucroferric oxyhydroxide is a novel, non-absorbable iron-based phosphate binder with high binding potency. In two years of real-world data, treatment with sucroferric oxyhydroxide increased the number of dialysis patients able to reach recommended levels of serum phosphorus with half the number of pills (four to five) compared to the most common phosphate binder (eight to nine pills per day) [24].

Novel therapeutic targets to retard progression of chronic kidney disease

Therapeutic strategies that positively impact the progression of CKD to inevitable renal replacement therapy are lacking. International Society of Nephrology CKD roadmap [13] was published recently to define goals and resulting action plans that can be collectively used by interested stakeholders to facilitate new therapeutic approaches to mitigate CKD progression.

Challenges and opportunities

There are many undisputed and complex reasons why patients with CKD remain bereft of treatment options despite an uncontroversial need to develop therapeutic interventions to impact the rising global burden of CKD. There is an acknowledged lack of coordination among scientists, investors, clinical trialists, pharmaceutical companies, regulatory authorities, policy makers, and governments to develop novel strategies to reduce the burden of CKD. It is also recognized that there are region-specific causes of CKD, requiring targeted therapies to alter the initiation of injury. Coupled to this is an incomplete understanding of the underlying multifactorial pathophysiological mechanisms that lead to CKD; this is explained in part by the inherent limitations in *in vivo* and *in vitro* models that are used to study acute and chronic diseases that converge on the entity that we collectively term as CKD. CKD is not one disease but rather the result of a variety of pathophysiological insults to the kidney, which ultimately result in

failure to function correlated with pathologic changes. It is conceded, however, that once CKD is established, the mechanisms for progression may be similar, and an inclusive approach by trialists and regulatory authorities is required [25].

Moreover, there are recognized gaps in knowledge of the complications of CKD. Patients with CKD are at a high risk for cardiovascular disease yet are often and systematically excluded from cardiovascular outcome trials.

Four goals were identified as being necessary to achieve the objective of establishing and validating novel therapeutic targets to retard CKD progression [25]:

1. Improve the identification of "druggable" targets that are amenable to therapeutics
2. Enhance the capacity for preclinical and early clinical development
3. Broaden the availability of novel therapeutic approaches
4. Increase investment in the development of therapies to limit CKD.

To achieve these ambitious goals, it will be necessary to develop research consortium among scientists, pharmaceutical and biotechnology industries, funding agencies, policy makers, government. Only synergized effort will be successful [25].

The following actions are required to deliver the above goals [25].

Improve the identification of targets that are amenable to therapeutics (i.e., "druggable" targets)

To focus preclinical research in biotechnology and pharmaceutical sectors on the identification of "druggable" targets.

- Interrogate human samples using state-of-the-art omics and other advanced approaches to identify and validate new therapeutic targets; incorporate precision medicine-based approaches for target identification; assess the value in preclinical and pilot clinical studies of altering the gut microbiome through dietary strategies to improve CKD.
- Improve models of disease (animal and human) to include comorbidities that better reflect the complexity of human CKD and compare them with patient samples using cutting-edge technologies (e.g., omics, NextGen, etc.) to construct new models and to discover new biological pathways and targets.
- Generate personalized human tissue models using stem cell lines with targeted mutations followed by differentiation to human kidney tissue.
- Cross-disciplinary research on pathophysiological mechanisms relevant to CKD and other diseases [25].

Enhance the capacity for preclinical and early clinical development

- Increase the number, size, and quality of clinical trials.
- Develop infrastructure to collect and carry out state-of-the-art analyses of human biological materials. Include the identification of biomarkers as predictors of disease progression and/or response to treatment.
- Facilitate interaction and exchange of ideas between scientists and drug manufacturers.
- Recognize and support academic nephrologists to enable them to move more easily between academia, pharmaceutical and biotechnology research environment.
- Give grants to the ongoing involvement in academia and pharmaceutical and biotechnology collaborations in academic career development [25].

Broaden the availability of novel therapeutic approaches

- Evaluate opportunities of the new indications for existing drugs for the treatment of CKD and its complications (e.g., allopurinol, metformin).
- Collaborate with biotechnology and pharmaceutical industries to assess the availability of candidate drugs developed for nonrenal indications that passed phase 1 safety studies but did not meet phase 3 primary endpoints. Determine whether these assets may impact CKD and its complications, shortening the timeline from drug discovery to clinical development.
- Improve access to effective but costly drugs, biologics, and devices, especially in low- and middle-income countries. Aid from the Organization for Economic Cooperation and Development countries to low- and middle-income countries should be targeted for CKD prevention and treatment [24].

Increase investment in the development of therapies to limit CKD

- Document differences in CKD treatment approach and therapeutic needs in different countries in order to leverage patient populations available for potential treatment.
- Encourage pharmaceutical, biotechnology industries and governments to invest in the development of new therapies for CKD.
- De-risk costly and lengthy CKD trials by (i) improving patient stratification to enhance clinical success and (ii) identifying companion biomarkers that track with biological activity and efficacy and that can be independently monitored to predict clinical outcomes (death, dialysis, or change in estimated glomerular filtration rate) [25].

If the above goals are achieved, ultimately, new therapies will be available to stop, slow, or reverse CKD in all populations. Given this is a long-term outcome, intermediate deliverables are necessary [25].

Create multidisciplinary CKD consortia

National, regional, and global multidisciplinary consortia consisting of members representing diverse sectors – academia, biotechnology and pharmaceutical industries, regulatory agencies, policy makers, foundations, and nonprofit organizations – can be tasked with implementing approaches to address barriers to progress in the development of treatments to diminish or block CKD progression. An example of an attempt to do this on a national level is the establishment of the Kidney Health Initiative in the US. This is a collaborative effort between the US Food and Drug Administration and the greater nephrology community, formed to advance kidney health, patient safety, and new therapies for renal disease. Such national or regional consortia should work together across the globe to learn from other groups and be most efficient and productive in advancing drug development [25].

Develop clinical trial networks

These networks can be local to a country or set of countries with a particular concentration on CKD thought to be caused by factors particularly prevalent in that region. Alternatively, these networks can be international. Such networks can greatly facilitate the testing of new therapeutic agents and institutionalize “memory and experience” derived from failed and successful trials that will improve the success of future trials [25].

Programs to support the movement of academic scientists in and out of the industry and vice versa

These programs can include academic trainees or established investigators; alternatively, scientists from the pharmaceutical and biotechnology sector who are part of the drug discovery effort would benefit from being involved in renal biology and clinical nephrology in order to drive innovation that leads to new therapies [25].

Reports

- a. Collate recent progress in renal research and development and present at national and international meetings; publish research findings, including negative data that do not support successful clinical translation.
- b. Inventory the current capacity and activities of research networks for CKD with updating changes in capacity, activities, and outputs over time.
- c. Extend the International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas [26] project, currently tasked to map existing resources, structures, and organizations available globally to patients with CKD and acute kidney injury, to include novel drug development.
- d. Leverage investment from funders, governments, and international organizations with interests in investing in low- and middle-income countries to support better health outcomes [25].

Educational and collaborative activities

- Conduct multidisciplinary scientific meetings on targets and therapeutics, new or re-purposed, to draw on the collective experience of other disciplines (nonrenal) that have pursued diverse chronic diseases and have succeeded in clinical translation.
- Organize meetings to address barriers and solutions that hinder therapeutic success in order to broaden the cooperation and collaboration between commercial endeavors and academia.
- Promote collaborative efforts with existing consortia to better use the available data, resources, biomaterials, etc. for drug discovery and clinical development.
- Obtain policy statements from academic institutions that recognize engagement with the commercial sector as being meritorious for career advancement [25].

“Pitch for Partners” meetings among academic nephrologists, scientists, pharmaceuticals and biotechnology industries [26].

These meetings will allow worldwide access to key opinion leaders in order to facilitate interaction and the exchange of ideas to collectively define optimal strategies for programs in drug and clinical development. “Pitch for Partners” can be advanced either as a stand-alone meeting or in conjunction with major conferences.

In order to introduce new therapeutic agents to patients with kidney disease, there are many factors that need consideration beyond the development and validation of novel targets. Medicine has seen the introduction of many new therapeutics encompassing small molecules, antibodies, DNA, and RNA therapeutics. In addition, novel approaches to improve targeted bioavailability reduce side effects and enhance efficacy, making drug delivery systems of complementary importance to the identification of novel targets. Although the focus has been on scientific development, many of the challenges in developing novel therapeutics relate to identifying project funding sources; finding suitable contract manufacturing companies that are Good Manufacturing Practice compliant; and protecting intellec-

tual property generated from scientific advances while maintaining essential collaboration. Taxation and regulatory policies, including offering patent exclusivity and expedited review for breakthrough therapies for CKD, should provide incentives to develop innovative therapeutics in CKD. Trials with the aim of re-purposing of generic therapeutics should be prioritized if sufficient scientific evidence is available. Furthermore, strategies used to extend patent life of drugs, but without investment to assess re-purposing, should be discouraged.

Finally, if the above goals are achieved, new therapies will certainly become available to stop, slow, or reverse CKD. Most importantly, these therapies should be made accessible to populations around the globe.

Abbreviations

ACE/ARB	angiotensin converting enzyme/ angiotensin receptor blocker
ASN	American Society of Nephrology
AVF	arteriovenous fistula
AVG	arteriovenous graft
CANA	Canadian Association of Nephrology Administrators
Can-SOLVE	Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease
CKD	chronic kidney disease
CSN	Canadian Society of Nephrology
CVC	central venous catheter
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESRD	end-stage renal disease
HHS	Health and Human Services
KFOC	Kidney Foundation of Canada
RRT	renal replacement therapy
SOP	standardized operating procedure
SPOR	Strategy for Patient-Oriented Research
SUPPORT	Support for People and Patient- Oriented Research and Trials

Disclosure Statement. The author declare no conflict of interest.

Financial support. None.

References:

- Wong LY, Liew AST, Weng WT, Lim CK. et al. Projecting the Burden of Chronic Kidney Disease in a Developed Country and Its Implications on Public Health. *International Journal of Nephrology*. 2018; Article ID 5196285:1-9. doi: 10.1155/2018/5196285. <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2018/5196285/>
- Levin A, Steven S, Selina A, Flora A, Sarah G, Braden M. Canadian chronic kidney disease clinics: A national survey of structure, function and models of care. *Can J Kidney Health Dis*. 2014. doi: 10.1186/s40697-014-0029-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349614/>
- Levin A, Adams E, Barrett BJ, et al. Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease (Can-SOLVE CKD): Form and Function. *Can J Kidney Health Dis*. 2018; 5. doi:10.1177/2054358117749530. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774731/>

4. Strategy for Patient Oriented Research. Available at: http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/documents/spor_framework-en.pdf.
5. Canadian Institutes of Health Research. Canada's Strategy for Patient-Oriented Research: Improving health outcomes through evidence-informed care. 2011; doi: http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/documents/P-O_Research_Strategy-eng.pdf.
6. Alberta Innovates Health Solutions. Performance management and evaluation: defining the research-to-impact framework. 2017. doi: http://www.aihealthsolutions.ca/media/2012-PME_Framework-brochure.pdf.
7. *Collister D, Russell R, Verdon J, et al.* Perspectives on optimizing care of patients in multidisciplinary chronic kidney disease clinics. *Can J Kidney Health Dis.* 2016; 3:32. doi: 10.1186/s40697-016-0122-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182444>
8. *Bear RA, Stockie S.* Patient engagement and patient-centred care in the management of advanced chronic kidney disease and chronic kidney failure. *Can J Kidney Health Dis.* 2014; 1:24. doi: 10.1186/s40697-014-0024-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349790/>
9. *Tong A, Cheung K, Nair S, et al.* Thematic Synthesis of Qualitative Studies on Patient and Caregiver Perspectives on End-of-Life Care in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):913–927. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411716>
10. *Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, et al.* The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014; 9(10): e106700. doi: 10.1371/journal.pone.0106700. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25347578>
11. National Institute on Aging. Talking with your older patient. <https://www.nia.nih.gov/>
12. *Morony S, Flynn M, McCaffery KJ, Jansen J, Webster AC.* Readability of written materials for CKD patients: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(6):842–850. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661679>
13. *Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al.* Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017; 390:1888–917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434650>
14. *Crowley ST, Meyer L.* Sparking Innovation To Improve the Lives of People with Kidney Disease. *CJASN.* September 2017; 12 (9): 1548-1550. doi: 10.2215/CJN.04420417 <https://cjasn.asnjournals.org/content/12/9/1548>
15. *Petzel R.* VHA Strategic Plan, FY 2013- 2018. 2012; Available at: https://www.va.gov/health/docs/VHA_STRATEGIC_PLAN_FY2013-2018.pdf.
16. *Crowley ST, Belcher J, Choudhury D, et al.* Targeting access to kidney care via telehealth: The VA experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24:22–30. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28224939>
17. *Monaco K.* Annual VA Spending for CKD Steadily Increasing. *MedPage Today.* 2017; Available at: <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/nkf/64668>. Accessed April 20 2017.
18. United States Renal Data System. 2015 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2015; Available at: <https://www.usrds.org/2015/view/>. Accessed April 17 2017.
19. *Gadegbeku CA.* Innovation Renews Hope for Patients with Kidney Disease. *MedpageToday MEDPAGE TODAY** FASN. June 2018. doi: <https://www.medpagetoday.com/nephrology/generalnephrology/73435>
20. *Ketchersid T.* The Move to Value Based Care. 2018; Available at: <https://newsroom.fmcna.com/features/top-5-innovations-for-patients-with-end-stage-renal-disease>. Accessed March 28 2018.
21. *Hymes J.* The Home Dialysis Evolution. 2018; Available at: <https://newsroom.fmcna.com/features/top-5-innovations-for-patients-with-end-stage-renal-disease>. Accessed March 2018.
22. *Sor M.* Improved Vascular Access for Hemodialysis. 2018; Available at: <https://newsroom.fmcna.com/features/top-5-innovations-for-patients-with-end-stage-renal-disease>. Accessed March 2018.
23. *Maddux F.* Creating Insight from Information. 2018; Available at: <https://newsroom.fmcna.com/features/top-5-innovations-for-patients-with-end-stage-renal-disease>. Accessed March 2018.
24. *Kossmann RJ.* Reducing the Pill Burden and Better Phosphate Control. 2018; Available at: <https://newsroom.fmcna.com/features/top-5-innovations-for-patients-with-end-stage-renal-disease>. Accessed March 2018.
25. *Pollock C, Zuk A, Anders H-J, et al.* The establishment and validation of novel therapeutic targets to retard progression of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement.* 2018; 7(2):130–137. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.008 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171617300345>
26. *Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al.* Assessment of global kidney health care status. *JAMA.* 2017; 317:1864 – 1881. doi: 10.1001/jama.2017.4046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430830>



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

I. Topchii, T. Shcherban, V. Galchinska, P. Semenovykh,
K. Savicheva

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.02

The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Citation:

I. Topchii, T. Shcherban, V. Galchinska, P. Semenovykh, K. Savicheva. The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61): 13-19. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.02

Abstract. *The aim of the study was to assess a serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in type 2 diabetic patients depending on kidney function.*

Methods: we examined 66 type 2 diabetic patients and 20 healthy control subjects. Depending on the presence of albuminuria and glomerular filtration rate (GFR) level, patients with diabetes mellitus (DM) were divided into the following groups: group I - patients with type 2 DM without signs of nephropathy – normal GFR without albuminuria (n = 26); group II - patients with type 2 DM with normal GFR and albuminuria (n = 22); group III - patients with type 2 DM with reduced GFR and albuminuria (n = 18). IV group - patients with acute coronary syndrome (n = 26).

The concentration of the VEGF was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012).

Results: serum VEGF level in patients with diabetic nephropathy (DN) was significantly increased depending on kidney function.

VEGF positively correlated with urine albumin and serum creatinine levels and the negative correlation with GFR was found. These findings prove the undeniable role of kidneys in the development of renocardial syndrome in patients with DN. VEGF levels positively correlated with glycosylated hemoglobin and total cholesterol, indicating an unconditional dependence of endothelial dysfunction on lipid and glucose metabolism disorders.

Conclusions: Increased levels of VEGF in type 2 diabetic patients without clinical signs of kidney damage may indicate the development of subclinical renal dysfunction. Blood VEGF in patients with DN may be an integral marker of endothelial dysfunction and pathological angiogenesis. Our findings suggest that determination of serum VEGF level in patients with DN may have practical use as an early predictor of cardiac disruption, estimation of the prognosis, as well as improvement of cardionephroprotective strategy.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vascular endothelial growth factor.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© I. Topchii, T. Shcherban, V. Galchinska, P. Semenovykh, K. Savicheva, 2019.
All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ivan Topchii: itopchii@ukr.net

Article history:

Received January 13, 2019

Received in revised form
February 20, 2019

Accepted February 22, 2019



© Топчій І. І., Щербань Т. Д., Гальчінська В. Ю., Семенових П. С., Савічева К. О., 2019

УДК 616.61-092:616.379-008.64

І.І. Топчій, Т.Д. Щербань, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових, К. О. Савічева

Вміст васкулоендотеліального фактору росту в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від функціонального стану нирок

Державна установа „Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України”,
м. Харків, Україна

Резюме. *Мета роботи:* визначення вмісту васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в залежності від функціонального стану нирок.

Матеріал та методи: було обстежено 66 хворих та 20 здорових осіб (контроль). В залежності від наявності альбумінурії та ШКФ хворі на ЦД були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії - з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n=26). II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=22). III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=18). IV група – хворі на гострий коронарний синдром (n=26). Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою CKD-EPI (KDIGO 2012).

Результати: у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) має місце суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке залежить від функціонального стану нирок. Рівень VEGF становив (156,98±21,16) пг/мл при ЦД без ниркових порушень, (192,63±20,31) пг/мл при ДН з альбумінурією та (367,43±36,15) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації VEGF з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ, що доводить безперечну роль нирок в розвитку ренокардіального синдрому у пацієнтів з ДН. Рівні VEGF позитивно корелювали з глікозованим гемоглобіном і загальним холестерином, що вказує на безумовну залежність ендотеліальної дисфункції від порушень ліпідного та вуглеводного обміну.

Висновки: У пацієнтів з ЦД, які не мають клініко-лабораторних ознак ураження нирок, підвищення VEGF в крові може свідчити про розвиток субклінічної ниркової дисфункції. VEGF крові у пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангіогенезу. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на ДН в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіо-нефропротекторної стратегії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, васкулоендотеліальний фактор росту

Вступ. Поширеність цукрового діабету (ЦД) за останнє десятиліття зросла до масштабів епідемії. Число хворих на ЦД у всьому світі складає приблизно 366 мільйонів відповідно до оцінки Міжнародної федерації діабету, з яких цукровий діабет 2-го типу становить приблизно від 90 % до 95% [1].

Для ЦД 2-го типу характерна мікросудинна дисфункція та, як наслідок, високі ризики виникнення мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії (ДН) [2, 3]. В свою чергу, зниження ниркової функції внаслідок розвитку ДН прискорює розвиток серцево-судинної патології [4]. Як в патогенезі ДН, так і в механізмах впливу захворювання нирок на виникнення і розвиток серцево-судинної патології у хворих на ЦД

принципове значення має порушення мікро- та макроциркуляції. Останнє обумовлено впливом різноманітних патогенетичних факторів, таких як гіперінсулінемія, альбумінурія, азотемія, дисліпідемія, анемія, призводять до активації медіаторів запалення, фіброзу і факторів росту та до розвитку ендотеліальної дисфункції [5]. Ці процеси є причиною клітинної проліферації, що лежить в основі структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи. Хоча суворий глікемічний контроль знижує частоту і прогресування мікросудинних ускладнень, генетичні, метаболічні, гемодинамічні фактори і фактори навколишнього середовища істотно впливають на розвиток ДН [6, 7]. Однак молекулярні механізми розвитку ДН у пацієнтів з ЦД остаточно не визначені. Одним з визнаних біомаркерів дисфункції ендотелію є васкулоендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF), який активується при формуванні атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу [8]. Було показано, що VEGF є раннім маркером ушкодження нирок у хворих з серцево-судинною патологією [9].

Щербань Тетяна Дмитрівна

std_19@ukr.net

В останнє десятиліття накопичені дані про важливу роль VEGF в патогенезі ряду серцево-судинних захворювань і про перспективи його застосування з терапевтичною метою.

Так, в ряді досліджень показано, що рівень VEGF вище у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) в порівнянні зі здоровими добровольцями [10]. Підвищення VEGF реєструється і в підгострій фазі інфаркту міокарда [11]. Встановлено, що VEGF досить швидко реагує на ішемію. При цьому в спокої у хворих на ішемічну хворобу серця та помірним коронарним атеросклерозом рівень VEGF може не відрізнятися від такого у здорових осіб [12].

Проте, незважаючи на інтенсивність досліджень, що проводяться у даному напрямку, дотепер не існує єдиної думки про роль VEGF як в патогенезі ДН, так і в формуванні серцево-судинних ускладнень.

Мета роботи: визначення вмісту VEGF в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок.

Матеріали та методи. Дослідження проводились у відділі нефрології на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики. Лабораторні дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії. Біохімічні та імуноферментні дослідження виконували у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень. Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Хворі, які брали участь в дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009р., №616 від 03.08.2012р.

В процесі виконання дослідження обстежено 66 хворих на ЦД 2-го типу, група порівняння – 26 хворих на гострий коронарний синдром, що перебували на лікуванні у відділенні гіпертензій та захворювань нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України». Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Критеріями включення пацієнтів були: наявність ЦД 2 типу або гострого коронарного синдрому, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів були: вік менше 18 років, вагітні жінки, хворі з декомпенсацією ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечо-

вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

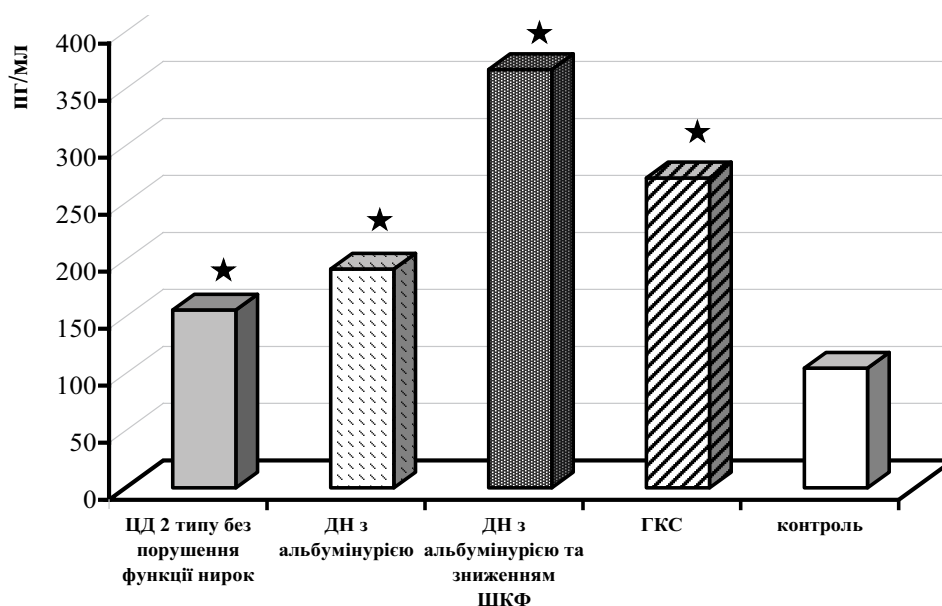
Усі хворі та особи контрольної групи були обстежені згідно наступного плану: загально-клінічне обстеження, антропометричне обстеження, лабораторне обстеження (клінічні аналізи крові та сечі), визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку *швидкості клубочкової фільтрації* (ШКФ), визначення альбумінурії, визначення показників вуглеводного обміну, визначення ліпідного спектру крові, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія.

Після первинного обстеження в залежності від наявності альбумінурії та ШКФ пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії – з нормальною ШКФ та без альбумінурії (n=26). II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=22). III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=18). IV група – хворі на гострий коронарний синдром (n=26).

Серцева гемодинаміка вивчалася методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів за Teicholz L. et al. (1972). Рівень альбумінурії визначали методом Робертса-Стольникова. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO 2012). Ліпідний спектр крові – загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) визначали імуноферментним методом. Вміст глікованого гемоглобіну HbA1c (%) визначали фотометричним іонообмінним методом згідно інструкції до набору реактивів фірми Human (Німеччина). Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Вектор-Бест.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійним комп'ютерними програмами: Microsoft Office Excel 2006 та STATISTICA for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна похибка менше 5% ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати. Як показали результати дослідження, рівень VEGF у досліджуваних хворих коливався від 33,91 до 1888,05 пг/мл. У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту VEGF в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом та гострим коронарним синдромом, ніж у здорових людей ($p < 0,05$) (рис. 1).



Примітка. - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори), $p < 0,05$

Рис. 1. Концентрація VEGF в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, гострий коронарний синдром та здорових донорів.

Так рівень VEGF становив ($156,98 \pm 21,16$) пг/мл в I групі (ЦД без ниркових порушень), ($192,63 \pm 20,31$) пг/мл в II групі (ДН з альбумінурією) та ($367,43 \pm 36,15$) пг/мл в III групі (ДН зі зниженням ШКФ) обстежених. В групі хворих на гострий коронарний синдром вміст VEGF в сироватці крові сягав ($272,90 \pm 26,14$) пг/мл. В

контрольній групі середні значення становили ($105,75 \pm 18,23$) пг/мл.

З метою виявлення взаємозв'язків між VEGF та показниками функціонального стану нирок, а також основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН нами був проведений кореляційний аналіз, представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Взаємозв'язки між функціональним станом нирок, клініко-лабораторними характеристиками та вмістом VEGF в крові хворих на ДН

Показник	r	p
альбумінурія, г/л	+ 0,66	< 0,02
креатинін, мкмоль/л	+ 0,71	< 0,03
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	- 0,58	< 0,05
САТ, мм рт.ст.	+ 0,43	< 0,04
ДАТ, мм рт.ст.	+ 0,52	< 0,05
загальний ХС, ммоль/л	+ 0,74	< 0,01
НbA1c, %	+ 0,55	< 0,03
ІМТ	+ 0,38	< 0,05

Кореляційний аналіз виявив достовірну асоціацію VEGF з рівнями креатиніну та альбумінурії, що доводить безперечну роль нирок в розвитку ренокардіального синдрому у пацієнтів з ДН. Ряд досліджень показав, що надлишкова продукція VEGF може бути сполучною ланкою між мікроальбумінурією і серцево-судинним ризиком, оскільки він не тільки підвищує проникність судинної стінки, сприяючи геморагічним і атеросклеротичним

процесам, а й збільшує проникність клубочкового фільтра для альбуміну [1, 2].

Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок швидкості клубочкової фільтрації з концентрацією VEGF (табл. 1.). Високі показники кореляції свідчать, що рівень останнього в певній мірі відображає функціональний стан нирок та може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Ми виявили, що рівні VEGF позитивно корелювали з глікемічним контрольним показником HbA1c і загальним ХС, що вказує на безумовну залежність ендотеліальної дисфункції від порушень ліпідного та вуглеводного обміну. Крім того, встановлено кореляційні зв'язки між рівнем VEGF в крові та САТ, ДАТ, а також ІМТ (див. табл. 1).

Отримані нами дані відображають як наявність ендотеліальної дисфункції, так і активацію механізмів ангіогенезу, які є ланками процесів ремоделювання мікросудинного русла нирки при ДН та можуть вносити вклад в розвиток серцево-судинних ускладнень.

Перспективним є подальше вивчення значення VEGF у розвитку серцево-судинних ускладнень при ДН, в основі яких лежать процеси порушення кровообігу й ішемія (ішемічна хвороба серця, порушення периферичного кровообігу, ренального кровотоку). Актуальним також є розробка нових методів лікування ДН, заснованих на корекції вмісту даного фактора.

Обговорення. На даний час показано, що VEGF, відіграючи важливу роль у підтримці стабільності ендотелію і фізіологічному неоангіогенезі, одночасно бере активну участь в процесах неоваскуляризації при патологічних станах, зокрема в рості атеросклеротичної бляшки і неопластичних процесах в онкогенезі [3, 6].

Ми провели аналіз літературних даних щодо конкретних ланок патогенезу ДН, в яких може приймати участь VEGF, зокрема це гіперглікемія, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), окисний стрес та хронічне запалення.

Повідомлялося, що хронічна гіперглікемія стимулює синтез і секрецію VEGF-A, виникає ланцюгова реакція, яка сприяє накопиченню VEGF-A, а потім призводить до мікросудинних ускладнень ЦД [7]. Характерним параметром для оцінки контролю глюкози в крові є рівень HbA1c. Махді і ін. вимірювали рівень VEGF в сироватці у пацієнтів з ЦД 2 типу до глікемічного контролю і через 4 місяці спостереження і відзначали суттєве зниження рівня VEGF в сироватці крові у пацієнтів з глікемічним контролем [14]. Ці попередні дослідження збігаються з результатами нашого дослідження, які показують, що існує значна кореляція між концентраціями VEGF і глікемічним контролем.

Таким чином, хронічна гіперглікемія стимулює синтез і секрецію VEGF-A і запускає ряд взаємозв'язаних метаболічних і гемодинамічних ефектів, які сприяють збільшенню VEGF-A і призводять до мікросудинних ускладнень ЦД.

Без сумніву, порушення функціонування ренін-ангіотензинової системи відіграє ключову роль в розвитку ДН [15]. У мишей з надекспресією АПФ2 відзначалися більш м'який перебіг ДН, більш високий Ang1-7, нижчі рівні Ang II, VEGF-A, колагену IV, показників окисного стресу і альбумінурії [16].

Окислювальний стрес при цукровому діабеті відбувається через надмірну кількість вільних радикалів кисню та азоту (ROS/RNS). Накопичені дані, що свідчать про позитивний зворотній зв'язок між шляхами VEGF-A і NO, що на думку авторів може відігравати центральну роль в патогенезі діабетичних ускладнень [13, 17, 18].

За даними літератури VEGF відіграє важливу роль в ініціації процесів запалення [18]. Патогенетично значуще підвищення рівня VEGF відзначається у хворих з різними запально-деструктивними захворюваннями суглобів, при загостренні пієлонефриту. Запальна реакція може призводити до збільшення проникності судин та апоптозу ендотеліальних клітин [19, 20].

Незалежно від механізму, що приводить до зростання VEGF-A при діабеті, його збільшення дезорієнтує численні сигнальні шляхи і спричиняє аномалії, які характеризують діабетичну гломерулопатію. Ряд даних свідчать про те, що високий локальний VEGF-A опосередковує гломеруломегалію, яка зазвичай спостерігається при ДН [13, 21].

Хоча достатні дані свідчать про те, що окисний стрес, АПФ, Ang II і низький рівень NO відіграють патогенну роль в розвитку ДН, багато авторів вважають, що жоден з цих факторів не індукує фенотип ДН як такий, при відсутності діабету, припускаючи, що вони діють спільно з діабетичним оточенням. Навпаки, стосовно VEGF було показано, що його надмірне утворення викликає клубочкові аномалії, схожі на експериментальні моделі ДН у гризунів і на ДН у людини, тобто триаду – гломеруломегалію, мезангіальна експансія і потовщення базальної мембрани, пов'язані з альбумінурією і при відсутності діабету [22].

Деякі автори вважають, що при діабеті відбувається надмірний синтез і експресія VEGF в клітинах нирки, що при низьких рівнях ендотеліального NO стимулює зростання і проліферацію мезангіальних і ендотеліальних клітин і призводить до збільшення накопичення позаклітинного матриксу, гіперфільтрації, протеїнурії. Грунтуючись на плеiotропних ефектах VEGF-A і NO, цей погляд на патогенез ДН відповідає переважній більшості попередніх і недавніх результатів отриманих на тваринних моделях ДН, при ДН у людей і відомих поліморфізмах, пов'язаних з важким перебігом ДН. Такі висновки акцентують важливість регулювання утворення VEGF або його рецептора при діабеті та його ускладненнях.

Таким чином, VEGF являє собою мультифункціональний цитокін, фізіологічні ефекти якого можуть бути, як позитивними і необхідними для нормального функціонування органів і тканин, так і приводити до патологічних, навіть смертельно небезпечних ускладнень захворювань.

Висновки. У хворих на ДН виявлено суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке має тісний взаємозв'язок з функціональним станом

нирок. Встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації VEGF з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотною кореляційний зв'язок зі ШКФ, що доводить безперечну роль нирок в розвитку ренокардіального синдрому у пацієнтів з ДН. У пацієнтів з ДН, які не мають клініко-лабораторних ознак ураження нирок, підвищення VEGF в крові може свідчити про розвиток субклінічної ниркової дисфункції.

Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на ДН в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Література (References):

1. *Silvestre JS, Levy BI.* Molecular basis of angiopathy in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2006;98:4–6. doi: 10.1161/01.RES.0000200396.90220.41
2. *Belovol AM, Knyazkova II.* Serdechno-sosudictye zabolevaniya i saharnyi diabet/ Health Ua J. 2014;3(27):28-29. Available from: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/8535> [In Russian].
3. *Senger DR.* Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor. *Mol Biol Cell.* 2010;21:377–9. doi: 10.1091/mbc.E09-07-0591
4. *Semenovych P. S., Topchii I. I., Shcherban T. D., Masiy V. V., Kirienko A. N., Yakimenko Yu. S.* Left ventricle structural and functional peculiarities in patients with diabetic nephropathy. *Ukr J Med Biol Sport.* 2018;3(7):154-8. doi: 10.26693/jmbs03.07.154 [In Ukrainian].
5. *Topchii I. I., Semenovych P. S., Galchinskaya V. Yu., Shcherban T. D., Yakimenko Yu. S.* Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exper Clin Med.* 2018;2-3(79-80):88-93. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2018_2-3_15 [In Ukrainian].
6. *Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parkhomenko AN.* Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukr Cardiology J.* 2011;4:87-95. Available from: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2011/04/14_4_2011.pdf [In Russian].
7. *Schlingemann RO, Van Noorden CJ, Diekmann MJ, et al.* VEGF levels in plasma in relation to platelet activation, glycemic control, and microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:1629–34. doi: 10.2337/dc12-1951
8. *Zhang Q., W. Fang, L. Ma, Z.-D. Wang, Y.M. Yang, Y.-Q. Lu.* VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(15):415. doi: 10.1097/MD.0000000000010415
9. *Zorena K., Mys'liwska J., Mys'liwiec M. et al.* Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus. *J Hum Hypert.* 2010;24:755-62. doi: 10.1038/jhh.2010.7
10. *Trape J.C., Morales R., Molina X. et al.* Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;663:261-7. doi: 10.1080/00365510600564949
11. *Suzuki H., Murakami M., Shoji M. et al.* Hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in ischemic heart disease. *Coron Artery Dis.* 2003;14:301-7. doi: 10.1097/00019501-200306000-00005
12. *Shen M., Gao J., Jianan Li J., Su J.* Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits. *CI Science.* 2009;117:201-8. doi: 10.1042/CS20080212
13. *Veron D, Bertuccio CA, Marlier A. et al.* Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54:1227–41. doi: 10.1007/s00125-010-2034-z
14. *Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, et al.* The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye.* 2010;24:1576–84. doi: 10.1038/eye.2010.86
15. *Gurley SB, Coffman TM.* The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27:144–52. doi: 10.1016/j.seminephrol.2007.01.009
16. *Liu CX, Hu Q, Wang Y, et al.* Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition.

- Mol Med. 2011;17:59–69. doi: 10.2119/mol-med.2010.00111
17. Nakagawa T. Uncoupling of VEGF with NO as a mechanism for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(1):67–69. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.030
 18. Karalliedde J, Gnudi L. Endothelial factors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2011;34(2):291–6. doi: 10.2337/dc11-s241
 19. Chen J, Gu Z, Wu M, et al. C-reactive protein can upregulate VEGF expression to promote ADSC-induced angiogenesis by activating HIF-1alpha via CD64/PI3k/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:114. doi: 10.1186/s13287-016-0377-1
 20. Tian Y, Li JL, Hao L, et al. Association of cytokines, high sensitive C-reactive protein, VEGF and beta-defensin-1 gene polymorphisms and their protein expressions with chronic periodontitis in the Chinese population. *Int J Biol Markers.* 2013;28:P.100–7. doi: 10.5301/jbm.5000010
 21. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27:195–207. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.01.012
 22. Veron D, Tufro A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;32(4):385–93. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

I. Shifris¹, L. Korol¹, O. Magas², E. Krasiuk³, I. Dudar¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.03

Pneumonia in patients with chronic kidney disease V D stage: pathogenetic aspects of complex therapy and outcomes

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

²Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

³Kyiv City Scientific and Practical department of nephrology and dialysis, Kyiv, Ukraine

Citation:

I. Shifris, L. Korol, O. Magas, E. Krasiuk, I. Dudar. Pneumonia in patients with chronic kidney disease V D stage: pathogenetic aspects of complex therapy and outcomes. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):20-28. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.03

Abstract. *The aim of our study was to increase the effectiveness of treatment of comorbid pneumonia in patients with CKD VD stage.*

Materials and Methods. *73 patients with CKD VD st. (59 on HD and 14 on PD) with mild to moderate comorbid pneumonia who received renal replacement therapy (RRT) during 2013-2016 were included in the observational prospective open-label randomized trial. Patients were randomized into two groups: group 1 (n = 42) included patients who in addition to the conventional therapy of pneumonia received medication «Lipin» as a complex therapy; group 2 included patients (n = 31) who received only basic (traditional) therapy. The groups were representative by the main demographic, social and clinical-laboratory findings, severity of pneumonia, duration and modality of RRT. The primary endpoints were death from any cause and episodes of rehospitalization. The overall assessment of the clinical efficacy of the therapy was based on a comparison of the duration of hospitalization, antibiotic therapy, intoxication syndrome, and regression of X-ray changes.*

Survival in observation groups was determined by the Kaplan-Meier method. Analyzed cases were included to October 31, 2018.

The markers of oxidative stress (OS) were determined in 29 patients of group 1 and 14 patients of group 2 before treatment and after 14 days while treatment of pneumonia was started.

Results. *The analysis demonstrated that during a 1-year period a 17 (25,76%) episodes of rehospitalization were recorded: 11 causes (35.5%) in group 1 and 6 (14.3%) in group 2 ($\chi^2 = 4.486$, $p = 0.035$). In total, 29 deaths were recorded during the study period: 10 (23.8%) cases in group 1, and 19 (61.3%) – in group 2 ($\chi^2 = 8.957$, $p = 0.003$, RR – 2.574, 95% CI: 1.400-4.733). The three- and five-year cumulative survival rates were 83% vs. 21% and 59% vs. 21%, in the group 1 and group 2, respectively ($p = 0.00003$). It was stated that the duration of hospitalization, antibiotic therapy, intoxication syndrome and X-ray regression were significantly lower in group 1 compared with group 2 ($p < 0.05$). The comparative analysis of dynamics in the groups shows that increasing the treatment effectiveness at complex therapy background accompanied by a significant positive dynamics of OS markers ($p < 0,05$).*

Conclusions *Thus, the results of this study demonstrated the effectiveness of complex method of pneumonia treatment in patients with CKD stage 5D including Lipin medication compared traditional therapy. There is a significant difference in patient survival depending on the proposed and generally accepted treatment.*

Key words: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, patients, pneumonia, treatment, oxidative stress, survival.*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© I. Shifris, L. Korol, O. Magas, E. Krasiuk, I. Dudar, 2019. All rights reserved.

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

Article history:

Received January 13, 2019

Received in revised form

February 03, 2019

Accepted February 15, 2019



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Магас О. І., Красюк Е. К., Дудар І. О., 2019

УДК 616.61-085.38-073.27:616.24-002]-085-06

І.М. Шіфріс¹, Л.В. Король¹, О.І. Магас², Е.К. Красюк³, І.О. Дудар¹**Пневмонія у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: патогенетичні аспекти комплексної терапії та наслідки**¹ Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна² Київська міська клінічна лікарня №3, м. Київ, Україна³ Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна**Резюме.** Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування коморбідної пневмонії у хворих на ХХН VД стадії.

Матеріали та методи. До обсерваційного проспективного відкритого рандомізованого дослідження було включено 73 хворих на ХХН VД ст. (59 ГД та 14 ПД хворих) та коморбідну пневмонію з легким і середньотяжким перебігом, які отримували лікування методами нирково-замісної терапії протягом 2013-2016 р.р. Пацієнти були випадково рандомізовані на дві групи, до першої (n = 42) - увійшли хворі, які отримували в комплексному лікуванні додатково до традиційної терапії пневмонії лікарський засіб (ЛЗ) «Ліпін», другу - склали хворі (n = 31), які отримували лише традиційну терапію. Групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками, ступенем тяжкості перебігу пневмонії, тривалістю та модальністю НЗТ. Первинними кінцевими точками була смерть від будь-якої причини та епізоди повторної госпіталізації. Загальна оцінка клінічної ефективності лікування проводилась на підставі порівняння тривалості госпіталізації, антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних змін.

Вживання в групах спостереження визначалось за методом Каплана-Майєра. Аналізу піддавались випадки, що мали місце по 31.10.2018 року.

Маркери оксидативного стресу визначались у 29 хворих першої та 14 хворих другої групи до початку лікування пневмонії та через 14 днів після закінчення курсу терапії.

Результати. Проведений аналіз дозволив констатувати, що протягом року було зареєстровано 17 (25,76%) епізодів регоспіталізації: 11/35,5% в першій групі та 6/14,3% - в другій ($\chi^2 = 4.486$, $p = 0.035$). Сумарно за період, що підлягав вивченню, зареєстровано 29 випадків смерті: серед пацієнтів першої групи - 10/23,8% випадків, другої - 19/61,3% ($\chi^2 = 8.957$, $p = 0.003$; RR - 2.574, 95% ДІ: 1.400- 4.733). Трирічна та п'ятирічна кумулятивна доля виживших становила 83% проти 21% та 59% проти 21%, в першій та другій групі, відповідно ($p = 0,00003$). Констатовано, що тривалість госпіталізації, антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних була достовірно меншою в першій групі хворих в порівнянні з другою ($p < 0,05$). Аналіз динаміки в групах порівняння дозволив встановити, що підвищення ефективності лікування на тлі застосування комплексної терапії, супроводжувалось достовірною позитивною динамікою маркерів ОС ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність застосування комплексного методу лікування пневмонії у хворих на ХХН VД стадії з використанням ЛЗ «Ліпін» в порівнянні з традиційною терапією. Констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від запропонованого та стандартного лікування.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, пацієнти, пневмонія, лікування, оксидативний стрес, виживання.

Вступ. На сьогодні є загальновідомим, що хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії, є однією з найбільш вразливих популяцій щодо виникнення коморбідних бактеріальних інфекцій. Серед останніх найбільш поширеними є інфекції судинного доступу, діалізні перитоніти (ПД-перитоніти) та інфекції дихальних шляхів [1, 2]. Інфекційні захворювання в зазначеній популяції хворих є од-

нією з провідних причин госпіталізації та регоспіталізації, значного споживання ресурсів. Зокрема, частка витрат пов'язаних з госпіталізаціями з приводу інфекцій в 2014 році становила 27,1% від загального обсягу витрат на надання спеціалізованої медичної допомоги хворим діалізної популяції США [3, 4].

Пневмонії становлять понад 20% в структурі госпіталізацій з приводу інфекцій [5]. За даними United States Renal Data System 21,0 % хворих протягом першого року лікування гемодіалізом (ГД) мали принаймні один епізод пневмонії [6]. Дані наявних досліджень проведених в зазначеній популяції констатують, що смертність протягом 30 днів після епізоду пневмонії становить 10,7%, протягом 180 днів – майже 25 % [5].

Ірина Михайлівна Шіфріс
shifris777@gmail.com

Значна розповсюдженість інфекційних захворювань у хворих на ХХН ВД стадії асоційована зі зниженням імунологічної реактивності організму, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, проведенням інвазивних процедур, наявністю двох або більш коморбідних захворювань, частим застосуванням антацидів та антибіотиків, колонізацією умовно-патогенною та/або резистентною флорою, частим перебуванням в умовах лікувальних закладів, повторним гемотрансфузіями [1, 2].

Водночас, дані загальнопопуляційних досліджень констатують, що саме пневмонія сприяє значному пригніченню імунного стану організму, порушенню обміну речовин і окисно-відновлювальних процесів, погіршенню мікроциркуляції у вогнищах запалення та розвитку інтоксикаційного синдрому. Це супроводжується системними порушеннями прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі внаслідок активації вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) та зниження ефективності антиоксидантного захисту організму [7, 8].

Беручи до уваги вищевикладене, можливо стверджувати про розвиток «синдрому взаємного обтяження» при захворюванні на пневмонію пацієнтів з ХХН ВД стадії. Мізерність та атиповість симптоматики, відсутність реакції з боку лейкоцитарного ростка, тривале збереження рентгенологічних ознак, резистентність до антибіотикотерапії — далеко не повний перелік особливостей клінічного перебігу пневмонії у хворих на ХХН ВД стадії [9].

Основу медикаментозного лікування хворих на пневмонію, як у загальній, так і в популяції хворих на ХХН ВД стадії, складає раціональна антибактеріальна терапія яка, на початку лікування, майже в усіх випадках є емпіричною [10]. Проте ступінь важкості пневмонії, вираженість інтоксикаційного синдрому та обструкції дихальних шляхів, тривалість перебігу інфекційного процесу визначають, окрім етіотропного антибактеріального лікування, необхідність проведення терапії, спрямованої на збереження хімічного гомеостазу, стимуляцію або додаткову підтримку роботи загальної системи природної детоксикації організму, зменшення поєднаної (гіпоксичної та гемічної) гіпоксії. У зв'язку з цим актуальним є застосування в комплексній терапії сучасних лікарських засобів з широким терапевтичним спектром, які одночасно можуть впливати на різні патогенетичні ланки механізму розвитку пневмоній.

Водночас, не зважаючи на значну розповсюдженість та медико-соціальне значення на думку експертів, проблеми бактеріальних інфекційних захворювань у пацієнтів з ХХН ВД стадії в цілому, та легеневи́ми інфекціями зокрема, не приділяється належна увага [2, 11]. Більшість досліджень проведених в діалізній популяції щодо легеневи́х інфекцій, в тому числі пневмонії, є епідеміологічними, та висвітлюють аспекти частоти, факторів ризику та наслідків. Наразі є досить обмеженими дані, щодо терапевтичних стратегій, особливо з урахуванням специфічних для цієї популяції чинників [1, 11].

Зважаючи на значну розповсюдженість пневмоній, особливості клінічного перебігу, негативний прогностичний вплив на виникнення фатальних та серйозних нефатальних подій [3, 4, 5, 6] продовжується пошук, спрямований на оптимізацію лікування цього коморбідного захворювання у хворих на ХХН ВД стадії.

Дані досліджень демонструють ефективність та доцільність модифікованого лікування інфекцій дихальних шляхів з використанням вітчизняного лікарського засобу «Ліпін» в загальній популяції хворих. Доведено, що використання цього фосфоліпідного препарату в комплексній терапії призводить до зменшення обструкції дихальних шляхів, відновлення зруйнованого шару сурфактанту та поліпшення еластичності легенів за рахунок відновлення проникності альвеолярнокапілярних мембран, зменшення та ліквідації гіпоксії. При введенні в організм зазначений лікарський засіб чинить виражену антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну дію. Крім того, його застосування сприяє покращенню мікроциркуляції, реологічних властивостей крові та стану неспецифічної ланки імунітету [12, 13, 14].

Мета роботи: підвищення ефективності лікування коморбідної пневмонії у хворих на ХХН ВД стадії.

Матеріали та методи: До обсерваційного проспективного відкритого рандомізованого дослідження було включено 73 хворих на ХХН ВД ст. та коморбідну пневмонію з легким і середньотяжким перебігом, які отримували лікування ГД (59 хворих) та ПД (14 хворих) протягом 2013–2016 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Середній вік хворих склав $50,55 \pm 14,4$ років, чоловіки становили 60,3% (44 хворих). За типом ураження нирок у досліджуваній популяції переважали хворі на недіабетичні гломерулярні ураження — 49 осіб (в тому числі 5 пацієнтів з гіпертензивною нефропатією), діабетичні гломерулярні та негломерулярні — 14 та 10, відповідно. Питома вага пацієнтів за типом ураження нирок подано на рис. 1.



Рис. 1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок

Критеріями включення хворих у дослідження були: надання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні, наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу – артеріовенозної фістули (АВФ), відсутність інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент включення в дослідження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування центрального венозного катетеру (ЦВК) в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), психічні розлади.

При виконанні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.),

етичного кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено.

Ступень тяжкості пневмонії оцінювали за допомогою критеріїв шкали CURB-65, що передбачає оцінювання таких показників, як вік (до 65 років або ≥ 65 років), свідомість пацієнта (Confusion), азот сечовини крові (Urea > 7 ммоль/л), частота дихання (Respiratory rate > 30 хв.) та артеріальний тиск (Blood pressure; систолічний < 90 мм рт.ст. або діастолічний < 60 мм рт.ст.) [15, 16].

Всі хворі до призначення антибактеріальної терапії були консультовані пульмонологом. Пацієнти були випадково рандомізовані на дві групи, до основної – першої групи (n = 42) увійшли хворі, які отримували в комплексному лікуванні додатково до традиційної терапії (антибактеріальні препарати та муколітичні засоби) фосфоліпідний лікарський засіб (ЛЗ) «Ліпін». Зазначений ЛЗ призначався внутрішньовенно в дозі 0,5 г на добу впродовж 10 днів. Другу групу (порівняння) склали хворі (n = 31), які отримували лише традиційну терапію. Обидві групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками, ступенем тяжкості перебігу пневмонії, тривалістю та модальністю НЗТ (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика хворих на ХХН VД ст. в групах спостереження

Показник	Групи хворих		p=
	I група	II група	
Загальна кількість пацієнтів (n)	42	31	
Вік (роки, M \pm SD)	50.29 \pm 14.82	53.81 \pm 10.11	0.2581
Чоловіків (n/%)	25/59.5	19/61.3	0.8774
Тривалість лікування НЗТ (місяці, M \pm SD)	37.3 \pm 65.36	39.6 \pm 38.06	0.8615
Гломерулярні ураження нирок (n/%)	26/61.9	23/74.52	0.2404
Негломерулярні ураження нирок (n/%)	7/16.7	3/9.68	0.3921
Діабетична нефропатія (n/%)	9/21.43	5/16.1	0.5701
Лікування ГД (n/%)	36/78.6%	23/74.2	0.6623
Ступень тяжкості пневмонії:			
легкий перебіг (0-1 бали; n/%)	11/26,2	9/29,0	0.7923
перебіг середньої тяжкості (2-3 бали; n/%)	31/73.8	22/71,0	0.7923

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі (30 днів) проводився моніторинг клінічних, лабораторних, рентгенологічних ознак пневмонії та їх динаміки в групах спостереження. Динаміка клінічних та лабораторних показників оцінювалась на 3-й, 14-й та 30-й день після верифікації діагнозу, рентгенологічних-на 14-й та 30-й день. Загальна оцінка клінічної ефективності лікування проводилась на підставі порівняння в групах спостереження, тривалості госпіталізації, трива-

лості антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних змін.

Особливості показників, що характеризують оксидативний стрес (ОС) вивчались до початку лікування пневмонії та через 14 днів після закінчення курсу терапії. Маркери ОС визначались у 29 хворих першої та 14 хворих другої групи. Оцінка маркерів ОС здійснювалась шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), сульфгідрильних груп (SH-

групи) з наступним розрахунком індексу ОС (ІОС) та антиоксидантної ємності сироватки крові як інтегральної оцінки антиоксидантних процесів. При підвищенні антиоксидантної ємності сироватки (АОЄс) крові відносно вихідних даних (до лікування) у 1,3 рази (на 30 %) та більше корекцію оцінювали як ефективну [17].

На другому етапі дослідження проведена проспективна оцінка віддалених наслідків коморбідної пневмонії в діалізній популяції: первинними кінцевими точками була смерть від будь-якої причини та епізоди повторної госпіталізації. За вихідну точку спостереження було взято дату верифікації пневмонії. Виживання в групах спостереження визначалось за методом Каплана-Майєра. Аналізу піддавались випадки, що мали місце по 31.10.2018 року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули

Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносно го (RR) ризику з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 10.

Результати. Найбільш характерними клінічними проявами на момент включення в дослідження були: виражена загальна слабкість (69 хворих/94,5%), задишка (63 хворих/86,3%), зниження та/чи відсутність апетиту (62 хворих/84,9%) та лихоманка $\geq 38^\circ\text{C}$ (60 хворих/82,2 %). Під час аускультатії легень більш, ніж у 80% хворих визначались типові фізикальні зміни у вигляді вологих дрібнопухирчастих хрипів та локально ослабленого везикулярного дихання. Динаміка клініко-лабораторних та рентгенологічних ознак перебігу коморбідної пневмонії у хворих на ХХН ВД ст. наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Клініко-лабораторні та рентгенологічні ознаки перебігу пневмонії в групах порівняння протягом першого етапу дослідження

Показник	І група (n=42)				ІІ група (n=31)				P ₁	P ₂
	1-й день n (%)	3-й день n (%)	14-й день n (%)	30-й день n (%)	1-й день n (%)	3-й день n (%)	14-й день n (%)	30-й день n (%)		
Гіпертермія	36 (85.7)	25 (59.5)	6 (14.2)	0	24 (77.4)	21 (67.7)	14 (45.2)	3 (9.7)	0.74	0.04
Наявність типових фізикальних змін	35 (83.3)	33 (78.6)	5 (11.9)	1 (2.4)	26 (83.9)	25 (80.6)	12 (38.7)	6 (19.4)	0.8	0.02
Загальна слабкість	39 (92.9)	24 (57.1)	7 (16.6)	2 (4.8)	30 (96.8)	27 (87.1)	14 (45.2)	8 (25.8)	0.47	0.01
Задишка	38 (90.5)	28 (66.7)	5 (11.9)	0	25 (80.6)	22 (71.0)	11 (35.5)	4 (12.9)	0.23	0.02
Зниження апетиту	37 (88.1)	26 (61.9)	0	0	25 (80.6)	23 (74.2)	9 (29.0)	4 (12.9)	0.38	0.02
Підвищення ШЗЕ	29 (69.0)	32 (76.2)	20 (47.6%)	3 (7.1)	22 (71.0)	27 (87.1)	26 (83.9)	9 (29.0)	0.86	0.01
Лейкоцитоз	23 (54.8)	24 (57.1)	10 (23.8)	2 (4.8)	18 (58.1)	18 (58.1)	16 (51.5)	6 (19.4)	0.78	0.05
Лейкопенія	13 (31.0)	12 (28.6)	5 (11.9)	2 (4.8)	10 (32.3)	11 (35.5)	8 (25.8)	5 (16.1)	0.91	0.11
Рентгенологічно інфільтрація	42 (100)	-	27 (64.3)	8 (19.0)	31 (100)	-	27 (87.1)	15 (48.4)	-	0,08

P₁ - різниця між групами на момент включення в дослідження

P₂ - різниця між групами на 30-й день спостереження

Як наочно демонструють дані таблиці 2 аналіз клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак на час включення в дослідження не дозволив встановити значущої різниці між групами пацієнтів (всі $p > 0,05$). Водночас, вивчення змін зазначених показників на фоні лікування демонструє, що позитивна динаміка в другій групі хворих відбувалася значно повільніше, ніж у хворих першої групи. Зокрема, питома вага хворих зі збереженою гіпертермією на 14-день лікування в другій групі хворих більш ніж втричі перевищувала аналогічний показник першої групи (45.2% проти 14.2%, відповідно; $p = 0.008$). Аналогічні дані отримані і при порівнянні збереження на 14-й день лікування

типових, для пневмонії, фізикальних змін, що були наявні у 38,7% та 11,9% хворих другої та першої групи, відповідно. На 30-й день спостереження ті чи інші клінічні, лабораторні та/чи рентгенологічні ознаки інтеркурентної коморбідної пневмонії були наявні у 8/19,04% та 15/48,4% хворих першої та другої групи, відповідно ($\chi^2 = 5.820$, $p = 0.016$).

З 73 хворих, які були включенні в дослідження, госпіталізовані були 66 хворих (37 та 28 пацієнтів першої та другої групи, відповідно). Сімом пацієнтам, з числа хворих з легким перебігом пневмонії, лікування проводилось в амбулаторних умовах. Середній ліжко-день в першій та другій групі становив $20,57 \pm 8,42$ та $27,19 \pm 16,67$, відповідно

($p = 0.0295$). Середня тривалість інтоксикаційного синдрому, також, була вірогідно меншою в першій групі хворих, ніж у другій, та становила $7,45 \pm 1,38$ проти $11,39 \pm 2,01$, відповідно ($p=0,001$). Аналогічні дані отриманні і при аналізі тривалості антибіотикотерапії, термін застосування становив $14,17 \pm 4,17$ та $20,19 \pm 5,03$ серед хворих першої та другої групи, відповідно ($p = 0.001$). Необхідно зазначити, що регрес рентгенологічних змін відбувався повільніше у другій групі спостереження, ніж у першій: повне розсмоктування легеневої інфільтрації протягом 30 днів спостерігалось у 51,5% та 81,0% випадків, відповідно ($p=0,0099$).

Протягом року було зареєстровано 17 (25,76%) епізодів регоспіталізації, серед причин домінували серцево-судинні захворювання (ССЗ), питома вага яких становила 64,7%. Причиною повторної госпіталізації 3-х хворих були бактеріальні інфекції (5/29,4% випадків, 3 – рецидив пневмонії та 2 випадки - ПД-перитоніту) та одного хворого – церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ, 5,9%). Аналіз випадків в групах порівняння дозволив встановити, що частота регоспіталізації була більш ніж вдвічі більша, у другій групі хворих, в порівнянні з хворими першої, та становила 11/35.5% проти 6/14.3% ($\chi^2 = 4.486$, $p = 0.035$).

За час, що підлягав аналізу, зареєстровано 29 (39,7%) випадків смерті. В структурі причин переважали ССЗ - 48,3%, в 27,6% випадків фатальною причиною були бактеріальні інфекції, в 10,34%

- ЦВЗ. Інші причини смерті зафіксовані у 13,8% пацієнтів. Серед хворих першої групи мали місце 10/23.8% випадків смерті, другої – 19/61,3% ($\chi^2 = 8.957$, $p = 0.003$; RR – 2.574, 95% ДІ: 1.400- 4.733).

Аналіз виживання в досліджуваній популяції дозволив констатувати, що кумулятивна доля виживших протягом року становила 82% хворих, протягом 3-х та 5-ти років - 61% та 47%, відповідно (рис. 2).

Кумулятивна доля виживших хворих через 1 рік становила 93% та 64% в першій та другій групі, відповідно. Доля виживших через 3 та 5 років в групі хворих, які отримували в складі комплексної терапії пневмонії додатково ЛЗ «Ліпін» та групі хворих, які отримували лише стандартну терапію антибактеріальними ЛЗ, становила 83% проти 21% та 59% проти 21%, відповідно.

Порівняльний аналіз маркерів ОС, не дозволив встановити вірогідних відмінностей між хворими I та II груп хворих на ХХН V Д стадії з коморбідною пневмонією на початку дослідження (табл. 3). Проте, аналіз динаміки зазначених показників на фоні лікування, дозволив констатувати достовірний позитивний вплив комплексної терапії з використанням ЛЗ «Ліпін» на показники АОС та рівні активності процесів ПОЛ.

Проте, порівняння виживання в залежності від рандомізованої терапії коморбідної пневмонії дозволив констатувати достовірну різницю в досліджуваних групах (рис. 3).

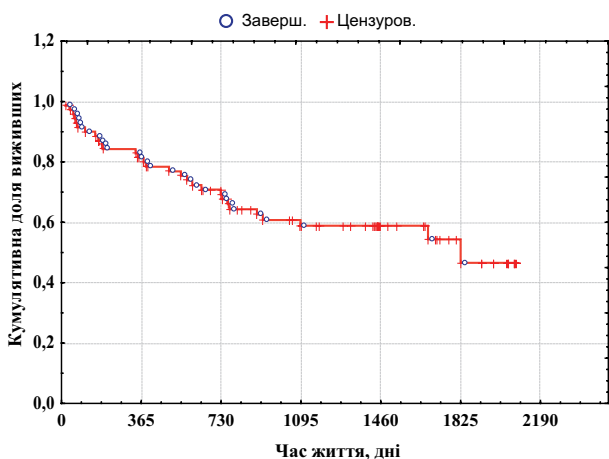


Рис. 2. Виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії після епізоду коморбідної пневмонії

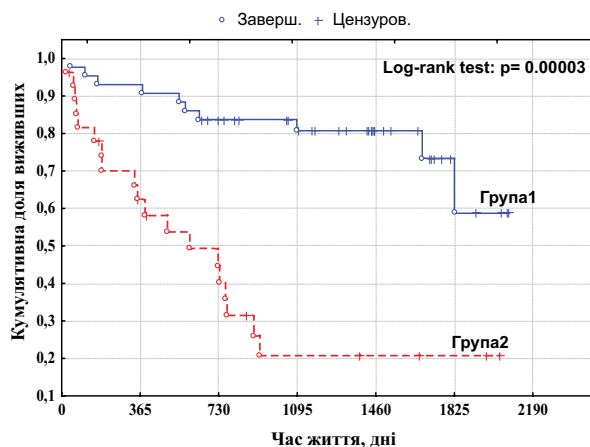


Рис.3. Виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії після епізоду коморбідної пневмонії залежно від рандомізованого лікування.

Таблиця 3

Динаміка маркерів ОС в крові хворих на ХХН V стадії з коморбідною пневмонією

Показник	Група I (n=29)			Група II (n=14)			P ₁
	до лікування (M ± SD)	після лікування (M ± SD)	P	до лікування (M ± SD)	після лікування (M ± SD)	P	
Вміст у сироватці крові							
ЦП, г/л	0,212±0,06	0,298±0,08	0,0008	0,208±0,055	0,259±0,089	0.088	0,835
Тр, ум.од.	2,164±0,97	3,189±0,94	0,00003	2,55±0,97	3,065±1,55	0.126	0,228

Продовження таблиці 3							
Показник	Група I (n=29)			Група II (n=14)			P ₁
	до лікування (M ± SD)	після лікування (M ± SD)	p	до лікування (M ± SD)	після лікування (M ± SD)	p	
SH-групи	1,220±0,35	1,524±0,34	0,0069	1,225±0,42	1,302±0,28	0,626	0,967
ІОС, ум.од.	4,145±1,29	2,259±0,72	0,00001	3,877±0,94	2,756±0,85	0,0011	0,493
МДА, мкмоль/л	325,38±84,76	218,37±55,62	0,0001	341,5±90,2	278,4±70,19	0,049	0,572
Вміст в еритроцитах крові							
СПА, мкмоль/хв на 1г Нб	523,86±115,98	422,46±126,1	0,0004	554,14±120,31	502,84±115,98	0,19	0,43
МДА, мкмоль/л	553,1±137,63	453,31±99,9	0,0039	525,4±160,91	511,85±114,9	0,75	0,279

p₁ – різниця між групами на момент включення в дослідження

Зокрема, після проведення терапії у хворих основної групи (група I) має місце статистично значиме зменшення вмісту МДА, як в сироватці крові, так і еритроцитах (p<0,005). Водночас в групі порівняння зниження рівня МДА сироватки менш інтенсивне (p= 0.049), вміст зазначеного показника в еритроцитах – без суттєвих змін. Порівняння характеру та інтенсивності змін зазначеного метаболіту прооксидантної системи в залежності від лікувальної тактики, певною мірою свідчить про позитивний вплив ЛЗ «Ліпін» на його продукцію. Поряд з цим, аналіз динаміки інформативних маркерів АОС сироватки крові дозволив констатувати статистично достовірне зростання їх середніх величин у хворих групи I після лікування (p< 0,01): Тр на 48%, ЦП на 40,5% та SH-групи на 25%. Такі зміни показників сприяли зниженню інтенсивності рівнів інтегрального показника стану ОС, а саме ІОС майже в 2 рази порівняно зі станом до лікування у хворих першої групи (p<0,0001). Індивідуальний аналіз дозволив встановити, що після проведеної комплексної терапії коморбідної пневмонії з застосуванням ЛЗ «Ліпін» мало місце підвищення СПА у 33% пацієнтів у середньому на 25 % та більш ніж у 73% хворих - підвищення інтегрального показника АОС сироватки крові – АОЄс у середньому на 43 %. Аналіз динаміки маркерів ОС у хворих групи порівняння (група II) демонструє аналогічну спрямованість показників, проте їх зміни є менш інтенсивними та не є статистично значимими в порівнянні зі станом до початку лікування.

Обговорення. Більшість наявних досліджень продемонстрували, що розповсюдженість бактеріальних інфекцій є однією з найвищих в популяції хворих на ХХН V Д стадії [2]. Інфекції дихальних шляхів посідають третє місце в структурі інфекційної захворюваності в зазначеній популяції хворих. За даними попередніх власних досліджень було встановлено, що питома вага бактеріальних інфекцій в річній структурі госпіталізацій становить 15.54% при лікуванні ГД та 7,7% – при лікуванні ПД [3]. В роботі Slinin Y зі співавторами констатовано, що рівень смертності від пневмонії у хворих на ХХН V Д стадії в 14-16 разів перевищує анало-

гічний показник загальної популяції [9]. Пневмонії, за даними Scott Sibbel зі співавторами, становлять 20% в структурі інфекційної захворюваності хворих на ХХН V Д стадії, в понад 90% випадків потребують госпіталізації та пов'язані з подальшими фатальними та серйозними нефатальними подіями. Зокрема, питома вага померлих протягом наступних 30 та 180 днів становила 10,7% та 24,8%, відповідно [5]. Аналіз питомої ваги хворих, які потребували госпіталізації, за результатами нашого дослідження респондується з вищезазначеними даними, а саме з загального числа випадків пневмонії, госпіталізації потребували 90,4% (66 пацієнтів) хворих. Проте, протягом 180 днів питома вага померлих, за результатами нашого дослідження, була вдвічі меншою, та становила 12,3% (9 випадків). Середній ліжко-день, за результатами проведеного нами дослідження становив, 23,0±12,9, значно нижчим зазначений показник був в діалізній популяції США, та становив 12.8± 15.2 днів [5].

Особливого наголосу потребує той факт, що проблемі легневих інфекцій, в тому числі пневмонії, приділяється не значна увага. Зокрема, практично відсутні крупномасштабні дослідження, присвячені вивченню особливостей перебігу пневмонії у хворих на ХХН V Д ст., патогенетичних ланок та лікувальних стратегій. Ряд дослідників вважає це конче потрібним, виходячи з розповсюдженості, впливу на фатальні та серйозні не фатальні наслідки цього коморбідного стану. Більшість наявних досліджень є ретроспективними та присвячені вивченню розповсюдженості, факторів ризику та наслідків [5, 6, 9]. В нещодавно опублікованому дослідженні, проведеному в діалізній популяції Китаю Цзин Лю зі співавторами, аналізують виживаність хворих після епізоду пневмонії та наслідки асоційовані з госпіталізацією [11]. Дослідники констатують, що госпіталізація з приводу пневмонії була пов'язана зі збільшенням ризику смерті від усіх причин в 3,3 рази, виживаність протягом наступних 12-ти та 36-ти місяців становила 82% та 78%, відповідно [11]. Отримані нами дані засвідчили, що виживаність хворих на ХХН V Д ст. через 12 та 36 місяців після епізоду пневмонії, ста-

новила 80 та 49%, відповідно, та достовірно різнилась в залежності від рандомізованного лікування.

Ряд досліджень констатують, що епізоди пневмонії мають достовірний негативний вплив на частоту ССЗ смертності в діалізній популяції [4, 5, 6, 9]. Дані отримані в ході власного поточного дослідження, також, дозволили констатувати, що в структурі причин смерті протягом терміну спостереження переважали ССЗ (48,3%). Останні роки все більша увага приділяється застосуванню антиоксидантів, як терапії спрямованої на зниження ризику ССЗ у хворих на ХХН V Д ст. за рахунок стабілізації біомаркерів оксидативного стресу. Разом з тим, більшість досліджень присвячені вивченню безпосереднього впливу антиоксидантної терапії на показники ОС і лише незначна кількість робіт вивчали ефекти зазначених ЛЗ на клінічні результати [18]. Застосування антиоксидантів, зокрема ЛЗ «Ліпін», в комплексній терапії інфекцій дихальних шляхів в загальній популяції хворих дозволило вірогідно покращити результати лікування: зменшити смертність, кількість ускладнень, скоротити тривалість перебування хворого в умовах стаціонару [12, 13, 14]. Застосування ЛЗ «Ліпін» в комплексній терапії коморбідної пневмонії у хворих на ХХН V Д ст., за результатами проведеного дослідження, дозволило покращити довготривалий прогноз (виживаність), зменшити тривалість антибіотикотерапії та госпіталізації. Підвищення ефективності лікування супроводжувалось стабілізацією оксидантно-антиоксидантного балансу, що ілюструє вірогідна позитивна динаміка маркерів оксидативного стресу.

Висновки. Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність комплексного методу лікування пневмонії у хворих на ХХН VД стадії з використанням ЛЗ «Ліпін» в порівнянні з традиційною терапією. Констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від запропонованого та загальноприйнятого лікування. Кумулятивна доля виживших хворих через 1 та 3 роки, була вірогідно вищою в першій групі хворих в порівнянні з другою, та становила 93% проти 64% та 83% проти 21%, відповідно ($p < 0,001$). За умови проведення традиційної терапії відносний ризик смерті від усіх причин збільшується в 2.57 рази ($p < 0,001$).

Література (References):

1. *Shifris I. M.* Carriage of opportunistic microorganisms and survival of patients with chronic kidney disease stage 5 D. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2017; 1(53): 13-20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.02.
2. *Mazonakis E, Stirling C, Booth KL, McClenahan J, Heron N, Geddes CC.* The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis Int.* 2009;13(1):6-10. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00327.x.
3. *Shifris I., Krot V., Gonchar Y., Krasnyuk E., & Dudar I.* Hospital morbidity in patients with chronic kidney disease stage VD. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2014; 4(44): 31-40. doi: 10.31450/ukrjnd.4(44).2014.02/

Включення в комплексну терапії ЛЗ «Ліпін» дозволило знизити ризик повторної госпіталізації хворих на ХХН VД стадії після епізоду коморбідної пневмонії в 1.484 (ДІ: 1.030 - 5.987) рази.

Оцінка клінічного перебігу коморбідної пневмонії дозволила встановити вірогідні переваги комплексної терапії: скорочення терміну стаціонарного лікування в середньому на 6,6 дня ($p=0,029$), тривалості антибіотикотерапії в середньому на 6,0 днів ($p < 0,0001$), тривалості інтоксикаційного синдрому в середньому на 3,9 дні ($p < 0,0001$).

Встановлено, що регрес рентгенологічних змін відбувався вірогідно повільніше у другій групі хворих, ніж в першій: повне розсмоктування легеневої інфільтрації протягом 30 днів спостерігалось у 51,5% та 81,0% випадків, відповідно ($p=0,0099$).

Констатовано вірогідний позитивний вплив ліпосомного ЛЗ «Ліпін» на динаміку змін інформативних маркерів ОС у хворих на ХХН V Д ст., що підтверджено підвищенням рівня АОЄс майже у 73% хворих першої групи та зниженням рівня ІОС на 88 % ($p < 0,0001$).

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

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

Король Л.В.: визначення вмісту біохімічних маркерів в сироватці крові та обчислення розрахункових показників, оформлення огляду літератури та списку використаних джерел біохімічного фрагменту роботи.

Магас О.І.: консультації хворих, верифікація діагнозу «пневмонія», трактовка рентгенологічних змін.

Красюк Е.К.: огляд хворих, прийняття рішення щодо госпіталізації, участь у підготовці статті до друку.

Дудар І.О.: консультації хворих, методологічний супровід та загальне керівництво за виконанням дослідження, редагування статті.

4. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhavne N, Bragg-Gresham J, et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(3)(suppl 1):1-672. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002. 16.
5. *Scott Sibel, Reiko Sato, Abigail Hunt, Wendy Turenne & Steven M. Brunelli.* The clinical and economic burden of pneumonia in patients enrolled in Medicare receiving dialysis: a retrospective, observational cohort study. *BMC Nephrology.* 2016; 17(1):199. doi: org/10.1186/s12882-016-0412-6.
6. *Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN.* Pneumonia in incident dialysis patients – The United States renal data system. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:680-686. doi: 10.1093/ndt/gfm474.
7. *Trefler S., Rodriguez A., Martin-Loeches I., Sanchez V., Martin J., Llauro M, et al.* Oxidative stress in immunocompetent patients with severe community-acquired pneumonia. A pilot study. *Med Intensiva.* 2014; 38(2):73-82. doi: 10.1016/j.medint.2013.01.004.
8. *Castillo RL, Carrasco RA, Alvarez PI, Ruiz M, Luchsinger V., Zunino E, et al.* Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system. 2013;46(2):207-13. doi: 10.4067/S0716-97602013000200013.
9. *Slinin Y, Foley RN, Collins AJ.* Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRD waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int.* 2006; 70: 1135–1141. doi: 10.1038/sj.ki.5001714.
10. *Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(5): e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
11. *Liu J, Yu SB, Zeng XX, Yuan HH, Salerno S, Fu P.* Clinical Characteristics of Pneumonia in Chinese Hemodialysis Patients. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(4): 498-501. doi: 10.4103/0366-6999.225046.
12. *Ostrovskiy M.M.* Surfaktantna systema lehen pry zatiazhnykh pnevmoniiakh ta shliakhy optymizatsii yii medykamentoznoi korektsii. *Halytskyi likarskyi visnyk.* 2003; 3: 61-65. [In Ukrainian]
13. *Chernyi V. Y., Kardash A. M., Horodnyk H. A., Popovskiy D. L., Stoichev A. K.* Lechenye bronhopnevmoniy u bolnykh s tiazhelei cherepno-mozgovoi travmoi. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal.* 2000; 3: 20-25. [In Ukrainian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bronhopnevmoniy-u-bolnyh-s-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoy>.
14. *Kovalenko V. M.* Terapevtychnyy potentsial ta mekhanizmy diyi fosfolipidnykh liposom. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya.* 2016; 3 (49):91-98. [In Ukrainian]. Available from: http://pharmtox-j.org.ua/webfm_send/522.
15. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. *Thorax.* 2009; Vol 64 Supplement III:iii1–iii55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
16. *Feshchenko, Yu. I., Holubovska, O. A., Honcharov, K. A., Dzyublyk, O. Ya., Dzyublyk, Ya. O., Dmytrychenko, V. V. et al.* Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (draft clinical guidelines). *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2012; 4: 5–17. [In Ukrainian]. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/12/pdf12-4/5.pdf>.
17. *Korol LV, Myhal LIa, Dudar IO, Shifris IM,* vynakhidnyky; DU «In-t nefrolohii AMN Ukrainy», patentovlasnyk. Sposib otsinky efektyvnosti korektsii antyoksydantnoi yemnosti syrovatky krovei u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii. *Patent Ukrainy.* № 119038. 2017 Lystop. 09. [In Ukrainian].
18. *Jeff S. Coombes and Robert G. Fassett.* Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney International.* 2012; 81: 233–246. doi: 10.1038/ki.2011.341



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

N. Stepanova¹, V. Novakivskyy², L. Snisar¹, M. Kutsenko¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04

Anemia and the use of antihypertensive medications in hemodialysis patients: multicenter retrospective observational study

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

²LLC “Fresenius Medical Care Ukraine” Medical Centre, Cherkasy, Ukraine

Citation:

N. Stepanova, V. Novakivskyy, L. Snisar. Anemia and the use of antihypertensive medications in hemodialysis patients: multicenter retrospective observational study. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):29-38. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.04

Abstract. *We hypothesized that the use of antihypertensive medications in patients treated by hemodialysis (HD) may interfere with the activity of erythropoietin and leads to an increase in the dose of erythropoiesis stimulating agents (ESAs).*

The aim of our study was to analyze the impact of antihypertensive medications on the effectiveness of anemia treatment.

Methods. *We conducted a multicenter retrospective observational study. The archival medical data from 379 patients treated by HD or hemodiafiltration (HDF) were used. The medical records of 142 patients were excluded from the study. The study group consisted of 237 patients: 108 (45.6%) women and 129 (54.4%) men, with an average age of 54 [41-62.5] years.*

Results. *The analysis of the mean hemoglobin (Hb) stratified by the administration of antihypertensive medications in the dynamics of dialysis treatment demonstrated a significant impact of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors ($F = 3.97$; $p = 0.048$) and amlodipine ($F = 6.9$; $p = 0.01$) on the effectiveness of anemia correction. The significant effect of amlodipine on the need to increase the dosage of iron-containing medications ($OR = 3.9$; 95% $CI (1.27-12.06)$, $p = 0.002$; $RR = 1.9$ 95% $CI (1.27-2.9)$ and continuous erythropoietin receptor activator (CERA) ($OR = 5.2$, 95% $CI (1.2-24.4)$, $p = 0.03$; $RR = 1.3$ 95% $CI (1, 08-1.6)$, $p = 0.006$) was showed by logistic regression analysis. The increased risk of failure to achieve of the target Hb level in HD patients received amlodipine was confirmed by Cox regression model ($HR = 2.7$ (95% $CI 1.5-4.7$)).*

Conclusions: *The results of our study demonstrated a significant increase in the frequency of appointment and amount of anti-anemia therapy in HD patients when amlodipine is co-administered. Follow-up studies to determine the effect of amlodipine mechanism for anemia will avoid unreasonable prescriptions for the treatment of HD patients.*

Key words: anemia, antihypertensive medications, hemodialysis.

Article history:

Received December 19, 2018

Received in revised form

January 17, 2019

Accepted February 04, 2019

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© N. Stepanova, V. Novakivskyy, L. Snisar, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Volodymyr Novakivskyy: vv_nov@ukr.net



© Степанова Н. М., Новаківський В. В., Снісар Л. М., Куценко М. В., 2019

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.194]-08

Н. Степанова¹, В. Новаківський², Л. Снісар¹, М. Куценко¹

Анемія та застосування антигіпертензивних лікарських засобів у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які лікуються гемодіалізом: багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

²Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси

Резюме. Ми припустили, що застосування антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) може перешкоджати активності еритропоєтину та призводити до необхідності підвищення дози еритропоєстимулюючих лікарських засобів.

Метою нашої роботи було проаналізувати вплив застосування АГЛЗ на ефективність лікування анемії.

Пацієнти та методи. Нами проведено багатоцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V Д стадії, які лікувались методами гемодіалізу (ГД) або гемодіафільтрації (ГДФ). Медична документація 142 пацієнтів була виключена з дослідження. Досліджувана група складала 237 хворих, серед яких було 108 (45,6%) жінок та 129 (54,4%) чоловіків, з середнім віком 54 [41-62,5] років.

Результати. Аналіз середнього рівня гемоглобіну (Hb), стратифікованого за прийомом АГЛЗ в динаміці лікування ГД продемонстрував достовірний вплив прийому інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) ($F = 3,97$; $p = 0,048$) та амлодипіну ($F = 6,9$; $p = 0,01$) на ефективність корекції анемії. Логістичний регресійний аналіз продемонстрував достовірний вплив амлодипіну на необхідність збільшення дози залізовмісних лікарських засобів ($OR = 3,9$; 95% CI (1,27-12,06), $p = 0,002$. $RR = 1,9$ 95% CI (1,27-2,9) та тривалого активатора рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) ($OR = 5,2$; 95% CI (1,2-24,4), $p = 0,03$. $RR = 1,3$ 95% CI (1,08-1,6), $p = 0,006$). Аналіз пропорційних ризиків Коксу підтвердив підвищення ризику недосягнення цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін: $HR = 2,7$ (95% CI 1,5; 4,7).

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють вірогідне збільшення частоти призначення та об'єму антианемічної терапії у ГД-пацієнтів за одночасного застосування амлодипіну. Подальші дослідження, присвячені визначенню механізму впливу амлодипіну на анемію, дозволять уникнути необґрунтованих призначень у лікуванні ГД-хворих.

Ключові слова: анемія, антигіпертензивні лікарські засоби, гемодіаліз.

Вступ. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН). Починаючи з 1989 р. для лікування анемії у хворих на ХХН застосовуються еритропоєстимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ) [1], які підвищують рівень гемоглобіну (Hb), знижують потребу у переливанні крові та покращують якість життя пацієнтів [2].

Разом з тим, приблизно 5–10% хворих на ХХН демонструють резистентність до ЕСЗ, що визначається як використання більш ніж 300 МО/кг/тиждень епоєтину або 1,5 мкг/кг/тиждень дарбепоєтину альфа для досягнення та/або підтримки цільового рівня Hb [3, 4].

Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок в Україні у 2017 році 8904 пацієнтів лікувались методами ниркової замісної те-

рапії, з них 4961 пацієнт лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 1798 пацієнтів – методом немодіафільтрації (ГДФ) [5]. Рівень Hb нижче цільового значення зафіксовано у 51,7% ГД хворих та 40,5% хворих, які лікувались методом ГДФ. Частота резистентності до ЕСЗ в Україні у 2017 р. складала за даними Національного реєстру 0,5% у пацієнтів, які лікувались ГД та 0,4% у пацієнтів, які лікувались ГДФ [5].

Найпоширенішими причинами низької чутливості до ЕСЗ є абсолютний або функціональний дефіцит заліза, запалення та невідповідальність пацієнта [6]. До інших встановлених причини резистентності до ЕСЗ належать неадекватний діаліз, гіперпаратиреоз, дефіцит поживних речовин (зокрема, вітаміну B12, фолатів, вітаміну С, карнітину), перевантаження алюмінієм, парціальна червоноклітинна аплазія, первинні порушення кісткового мозку, застосування міелосупресивних засобів, гемоглобінопатії, гемоліз і гіперспленізм [3, 6, 7]. Застосування деяких антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ), зокрема блокаторів ренін-ангіотензинової системи, може сприяти розвитку анемії та бути причиною неадекватної відповіді на ЕСЗ [7-18].

Володимир Валерійович Новаківський

vv_nov@ukr.net

Враховуючи широке використання АГЛЗ у хворих на ХХН, важливим є вивчення можливого впливу різних груп АГЛЗ на перебіг анемії та ефективність її лікування.

Метою нашої роботи було проаналізувати вплив застосування АГЛЗ на ефективність лікування анемії.

Пацієнти та методи. Нами проведено багаточентрове ретроспективне обсерваційне дослідження із залученням архівних медичних даних 379 пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікувались методами гемодіалізу (ГД) або гемодіафільтрації (ГДФ) в умовах Медичних центрів ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси та у м. Чернігів, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської обласної ради» з 2013 по 2017 роки.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення у дослідження були:

- 1) вік ≥ 18 років,
- 2) лікування ГД/ГДФ тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією щонайменш 6 місяців,
- 3) $Kt/V \geq 1,4$,

- 4) задокументований рівень гемоглобіну після призначення АГЛЗ,
- 5) безперервне підшкірне введення метоксиполіетиленгліколь-епоетину бета (Мірцера; Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцарія) у підтримуючій дозі принаймні 12 тижнів,
- 6) адекватний статус обміну заліза, який визначали за феритину сироватки крові ≥ 200 нг/мл, насичення трансферину $\geq 20\%$,
- 7) регулярний прийом тих самих АГЛЗ щонайменш 3 місяці до включення у дослідження.

Критерії виключення:

- 1) інфекційні ускладнення або інші стани, які можуть впливати на рівень гемоглобіну (активні системні захворювання, злоякісні новоутворення, цироз печінки, шлунково-кишкові кровотечі),
- 2) анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням,
- 3) використання тимчасового судинного доступу,
- 4) переливання крові,
- 5) вагітність.

Із залучених до аналізу даних, медична документація 142 пацієнтів була виключена з дослідження, досліджувана група складала 237 хворих, які повністю відповідали критеріям включення / виключення (рис. 1).



Рис. 1. Діаграма ретроспективного дослідження.

ГД та ГДФ проводили на апаратах 4008S та 5008S з використанням діалізаторів FX classix (FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина) і бікарбо-

натного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв., обидві швидкості під-

тримували постійними протягом 2-х періодів лікування. Як ГД, так і ГДФ проводились з використанням ультрачистого діалізного розчину. У разі ГДФ обсяг субституції автоматично встановлювався на максимально можливі значення і складав 19-24 літри за процедуру. Для ГД та ГДФ використовували 3 стандартні діалізні розчини Granudial AF 81 (Na⁺-138 mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻- 110 mmol/l, HCO₃⁻-32 mmol/l, CH₃COO⁻-6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 83 (Na⁺-138 mmol/l, K⁺-2,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,25 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻-110 mmol/l, HCO₃⁻-32 mmol/l, CH₃COO⁻-6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 11 (Na⁺-140 mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-1,0 mmol/l, Cl⁻- 110 mmol/l, HCO₃⁻-32 mmol/l, CH₃COO⁻-6,0 mmol/l). Концентрація кальцію обиралась залежно від рівня сироваткового інтактного паратгормону (іПТГ), кальцію та інших маркерів мінерально-кісткових порушень.

Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження 25-50 МО/кг, підтримуюча 10-25 МО/кг/год.).

За цільовий рівень артеріального тиску (АТ) приймали середній АТ $\leq 135 / 85$ мм. рт. ст. вранці і ввечері протягом 6 недіалізних днів у двотижневий період [19]. Лікування артеріальної гіпертензії проводилось стабільно із застосуванням ІАПФ, селективних β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, карведілола.

За цільовий рівень вважали Hb 110-120 г/л, анемію діагностували за рівня Hb < 110 г/л [20]. Лікування анемії здійснювали згідно уніфікованого клінічного протоколу вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», затвердженого наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року [21]. Метоксиполіетилен гліколь-епоедин бета (Мірцеру, Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцарія) призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. У разі збільшення рівня Hb менше 10 г/л за місяць, дозу ТАРЕ збільшували на 50%. За підвищення рівня Hb більше 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшували на 50%. У випадку перевищення цільових рівнів Hb, ТАРЕ відміняли до зниження його рівня менше 120 г/л. Після досягнення цільового рівня Hb, пацієнтів переводили на підтримуючу фазу лікування анемії враховуючі індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Лікування мінерально-кісткових порушень проводилось із застосуванням кальційвмісних і кальційневмісних фосфат біндерів, препаратів вітаміну D, паратиреоїдектомії.

Суша вага визначалась та корегувалась клінічно і за допомогою ВСМ монітору 1 раз на 12 тижнів.

На вихідному рівні та на кожній сесії фіксували: час діалізу, швидкість кровотоку, швидкість потоку діалізата, тип судинного доступу, суху вагу

тіла, артеріальний тиск, переддіалізу та постдіалізу масу тіла, об'єм ультрафільтрації, температуру тіла.

Кожен діаліз визначали $spKt/V$ за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двофазний Kt/V за Daugirdas (DPVV Kt/V). Щомісячно проводили лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, креатинін, натрій, калій, іонізований кальцій, фосфат. 1 раз а 3 місяці визначали рівень в крові іПТГ, С-реактивного протеїну (СРП), показники обміну заліза: рівень сироваткового феритину та відсоток насичення трансферину залізом.

Лабораторні дослідження проводились за договором у медичній лабораторії «Сінево» та у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Усі показники із зазначеною періодичністю визначали протягом року та розраховували їх середні значення.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемару.

Аналіз розподілу рівня Hb залежно від застосованих АГЛЗ в динаміці лікування ГД здійснювали за методом Кохрана-Мантела-Гензеля. Відносний ризик (RR) та відношення шансів (OR) і 95% довірчі інтервали (CI) розраховували з використанням логістичної регресії. Ризики були скореговані з урахуванням віку пацієнтів та статі.

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейера з розрахунком відношення ризику (HR) недосягнення цільового рівня Hb на фоні застосування адекватної антианемічної терапії. Порівняння оцінювали за допомогою лог-рангового критерію.

Результати. Серед залучених до аналізу 237 ГД пацієнтів було 108 (45,6%) жінок та 129 (54,4%) чоловіків ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$), з середнім віком 54 [41-62,5] років. Тривалість діалітичної терапії на момент включення у дослідження склала 81 [46-111,5] місяців. Розподіл включених у дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН VД стадії продемонстрований на рис. 2.



Рис. 2. Розподіл включених у дослідження пацієнтів за нозологічною основою ХХН ВД стадії.

Демографічну та клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показник	
Стать ч/ж (%)	54,5 / 45,6
Вік, роки	54 [41-62,5]
Тривалість лікування ГД/ГДФ (місяці)	81 [46-111,5]
eKt/V	1,44 [1,33-1,46]
ІМТ	24,2 [21,8-26,6]
Суха вага (кг)	74,2 [68,8-89,6]
Середній тижневий систолічний АТ (мм рт ст)	143 [133-153]
Середній тижневий діастолічний АТ(мм рт ст)	86 [80-92]
Нв (г/л)	108,5 [101-115]
Феритин (мкг/л)	697 [410,6-825]
Сатурація трансферину (%)	25,4 [35,4-48,1]
Доза ТАРЕ (мкг/міс)	64 [42-100]
Доза заліза (мг/рік)	1200 [325-2075]
Сг до діалізу (кмоль/л)	777 [622-909]
Уг до діалізу (ммоль/л)	143 [133-153]
Уг після діалізу (ммоль/л)	4,6 [3,7-6,1]
СРП (г/л)	2,97 [1,2-6,6]
Холестерин (г/л)	5,09 ± 1,7
iПТГ (пг/мл)	354 [176-734]
Р (ммоль/л)	1,67 ± 0,04
Са (ммоль/л)	2,16 ± 0,02
К до діалізу (ммоль/л)	5,6 [5,1-6,2]
Альбумін (г/л)	41,7 ± 3,0

Скорочення: АТ – артеріальний тиск, Са – кальцій, Сг – креатинін, eKt/V – доза діалізу, Нв – гемоглобін, К – калій, iПТГ – інтактний паратгормон, Р – фосфор, СРП – С-реактивний протеїн, ТАРЕ – тривалий активатор рецепторів еритропоєтину,

Основними лікарськими засобами, які застосовувались для лікування АГ були блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін) – 54,9%, ІАПФ (еналаприл, лізиноприл, раміприл) – 49,4%, та селективний β -блокатор карведілол – 48,1%. ІАПФ отримували 117/237 (49,4%) пацієнтів, з яких у якості монотерапії застосовували 44/117 (37,6%) пацієнтів, 38/117 (32,5%) хворих отримували комбінацію ІАПФ з карведілолом та 35/117 (30%) поєднували прийом ІАПФ з карведілолом та амлодипіном. Амлодипін у якості монотерапії АГ

використовували 42/237 (17,7%) хворих, у поєднанні з карведілолом 31/237 (13%). Решта пацієнтів 47/237 (19,8%) отримували селективний антагоніст кальцію пролонгованої дії ніфедипін у комбінації з метопрололом тартратом 23/47 (49%) та/або моксонідіном 24/47 (51%).

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів продемонстрував статистично значущо нижчу частоту досягнення цільового рівня Нб у хворих, які отримували ІАПФ та/або амлодипін у якості монотерапії АГ (табл. 2).

Таблиця 2

Частотний аналіз застосування АГЛЗ залежно від рівня Нб ГД-пацієнтів

АГЛЗ	ГД-пацієнти		χ^2	p
	Нб ≥ 110 г/л (n = 101)	Нб < 110 г/л (n = 136)		
ІАПФ	15 (11,9%)	29 (23,5%)	9,9	0,001
ІАПФ + карведілол	20 (18,8%)	18 (13,2%)	1,1	0,29
ІАПФ + карведілол + амлодипін	16 (13,8%)	19 (14,0%)	2,4	0,98
Амлодипін	12 (12,9%)	30 (22,0%)	4,2	0,04
Амлодипін + карведілол	10 (9,9%)	21 (16,9%)	4,1	0,09
Ніфедипін + метопролол тартрат	14 (13,8%)	9 (6,6%)	3,4	0,06
Ніфедипін + моксонідин	14 (13,8%)	10 (7,4%)	2,6	0,1

Аналіз середнього рівня Нб, стратифікованого за прийомом АГЛЗ в динаміці лікування ГД продемонстрував достовірний вплив при-

йому ІАПФ ($F = 3,97$; $p = 0,048$) та амлодипіну ($F = 6,9$; $p = 0,01$) на ефективність корекції анемії (рис. 3, 4).

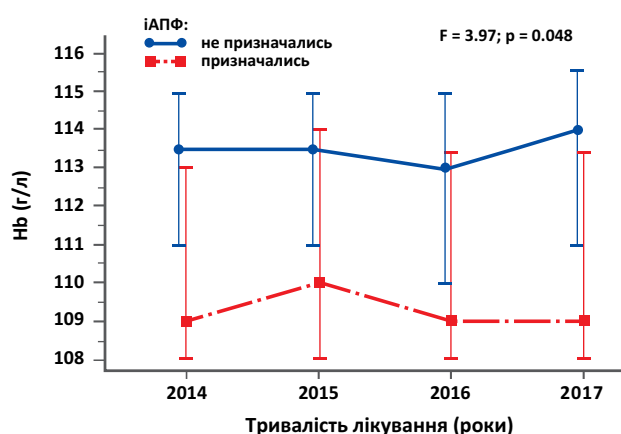


Рис. 3. Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому ІАПФ (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

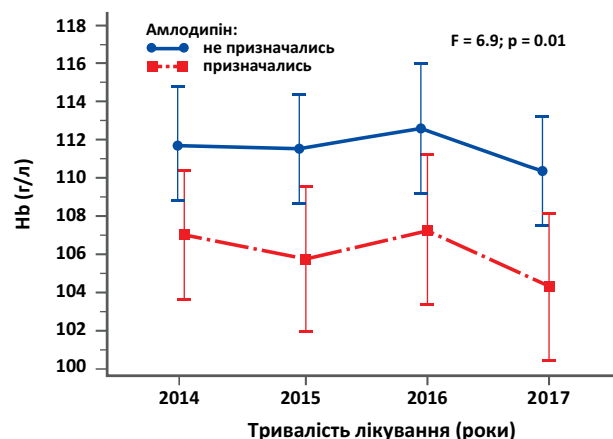


Рис. 4. Середня річна варіабельність Нб залежно від прийому амлодипіну (метод Кохрана-Мантела-Гензеля).

Для подальшого аналізу ГД-пацієнтів було розподілено III групи:

I група (n = 82) – хворі, які отримували ІАПФ у якості монотерапії та/або у поєднанні з карведілолом,

II група (n = 73) – пацієнти, яким призначався амлодипін або комбінація амлодипіну з карведілолом,

III група (n = 73) – хворі, які отримували ніфедипін з метопрололом тартратом та/або моксонідіном.

Порівняльний аналіз частоти призначення антианемічної терапії та її об'єму залежно від застосованих АГЛЗ визначив достовірно вищий рівень Нб та меншу частоту застосування залізо-

вмісних лікарських засобів у пацієнтів III групи значено найвищі дози застосованих антианемічних (табл. 3). У пацієнтів, які приймали амлодипін ви- них лікарських засобів.

Таблиця 3

Частота та об'єм антианемічної терапії залежно від застосованих АГЛЗ

Показник	I група (n = 82)	II група (n = 73)	III група (n = 47)	P _{I-II}	P _{II-III}	P _{I-III}
Середній річний рівень Hb, г/л	109 [102-118]	110 [102-118]	115 [108-123]	0,87	0,0006	0,001
Феритин сироватки, нг/л	895,2 [358-1550]	773,7 [416,8-1130]	877,1 [467-1292]	0,18	0,29	0,76
% насичення трансферину залізом, %	35 [24,4-45]	35,3 [25,9-45]	34,3 [24,5-49,3]	0,92	0,72	0,86
Частота застосування залізовмісних лікарських засобів, абс (%)	68 (82,9%)	63 (86,3%)	30 (63,8%)	0,56	0,004	0,01
Використана доза залізовмісних лікарських засобів, мг/рік	900 [200-1600]	1400 [750-2300]	1000 [200-1700]	0,0004	0,029	0,86
Середня доза ТАРЕ, мкг/міс	46 [25-75]	56 [29-100]	38,5 [25-63]	0,028	0,0001	0,07

Незважаючи на статистично значуще зниження рівня Hb у ГД-хворих I групи, логістичний регресійний аналіз та аналіз пропорційних ризиків Коксу не засвідчили достовірного впливу ІАПФ на ефективність корекції анемії: OR = 1,6; 95% CI (0,95-2,9), p = 0,07. RR = 1,37 95% CI (0,97-9,9), p = 0,07 та HR = 1,2 (95% CI 0,68; 2,2), $\chi^2 = 0,44$; p = 0,5, відповідно.

Аналізуючи призначення амлодипіну, нами визначено його достовірний вплив на необхідність застосування препаратів заліза: коефіцієнт регресійної моделі b = 1,36 ± 0,57; Wald = 5,7; 2 = 6,2;

p = 0,01. OR = 3,9; 95% CI (1,27-12,06), p = 0,002. RR = 1,9 95% CI (1,27-2,9).

Відношення шансів необхідності призначення ТАРЕ у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін був у 5 разів вищий, ніж за використання інших АГЛЗ: OR = 5,2; 95% CI (1,2-24,4), p = 0,03. RR = 1,3 95% CI (1,08-1,6), p = 0,006.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Коксу нами підтверджено достовірний вплив амлодипіну на рівень Hb ГД-пацієнтів ($\chi^2 = 12,7$; p = 0,0004) (рис. 5).

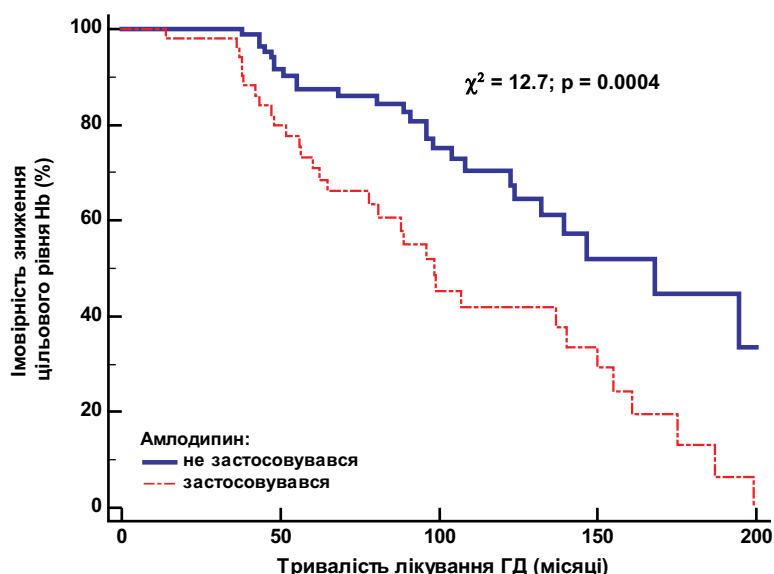


Рис. 5. Імовірність зниження цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів залежно від прийому амлодипіну.

Відношення ризику недосягнення цільового рівня Hb у ГД-пацієнтів, які отримували амлодипін є у 2,7 рази вищим, ніж за прийому інших АГЛЗ: HR = 2,7 (95% CI 1,5; 4,7).

Обговорення. Серед чисельних причини розвитку анемії у ГД-пацієнтів можна виділити декілька основних механізмів: постійна крововтрата, недостатнє виробництво еритроцитів та / або їх надмірне руйнування, гіпергідратація та, відповідно, гемодилуція [6].

ІАПФ та/або БРА, також, часто розглядаються у контексті анемії серед діалізної популяції пацієнтів [6, 8, 22, 23]. Вперше вплив інгібування ренін ангіотензинової системи (РАС) на еритропоез було запропоновано у 1980-х роках клінічним спостереженням Н Hirakata зі співавторами, які продемонстрували, що застосування ІАПФ було асоційовано з прогресуванням анемії у пацієнтів з АГ [10]. З того часу, зв'язок між інгібуванням РАС та порушенням еритропоезу продемонстровано чисельними повідомленнями [6, 11, 22, 23]. Доведено, що інгібування РАС пригнічує еритропоез шляхом зниження доступності ангіотензину II, який є фактором росту еритроцитів [12]. Z. Kiss та співавтори продемонстрували, що фармакологічне інгібування АПФ змінювало поліморфізм його I/D та D/D генів, що призводило до підвищення резистентності до еритропоетину [13]. Іншим потенційним фактором пригнічення еритропоезу ІАПФ вважається зменшення циркулюючого інсуліноподібного фактору росту 1 [6].

Тим не менш, клінічні результати щодо впливу застосування ІАПФ у діалізній популяції хворих залишаються суперечливими. Так, P Saudan [14] та A Riccoli [15] у своїх дослідженнях не продемонстрували жодного впливу ІАПФ на еритропоез у пацієнтів з ХХН, тоді як інші дослідники свідчать про зворотнє [16, 17].

Результати нашого багатоцентрового ретроспективного дослідження, також, демонструють суперечливі результати. Нами визначено, що у разі їх застосування спостерігається достовірно нижча концентрація Hb та збільшується частота призначення залізовмісних лікарських засобів у порівнянні з групою ніфедипіну. Проте, логістичний регресійний аналіз та аналіз пропорційних ризиків Кокса не підтвердив вірогідність отриманих результатів.

Абсолютно інша ситуація спостерігалась щодо застосування амлодипіну. ГД-пацієнти, які приймали амлодипін потребували найвищих доз залізовмісних лікарських засобів та ТАРЕ, що було підтверджено регресійним аналізом.

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, в якому продемонстровано достовірний вплив лікування амлодипіном на збільшення частоти застосування й дози препаратів заліза та ТАРЕ. Амлодипін – блокатор кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду III генерації, механізм дії якого зумовлений селективною блокадою трансмембранного іонно-

го потоку у повільних кальцієвих каналах L-типу, тобто зменшенням надходження Ca²⁺ до клітини [18]. У той же час зміна рівню внутрішньоклітинного кальцію еритропоетином є одним з механізмів контролю проліферації та диференціації клітин-попередників еритроїдів [24], що може бути одним з пояснень отриманих нами результатів.

У сучасній науковій літературі існує єдине повідомлення щодо негативного впливу застосування БКК на анемію. М А Cikrikioglu [18] зі співавторами продемонстрували, що у ГД-пацієнтів які отримували БКК спостерігався нижчий рівень Hb. Теоретичним обґрунтуванням цих результатів були дані щодо дозозалежного збільшення внутрішньоклітинного вільного Ca²⁺ в еритроблестах людини, яке залежить від позаклітинного Ca²⁺ та блокується високими дозами БКК [25, 26]. Адаже низький вміст внутрішньоклітинного кальцію призводить до порушення диференціювання та дозрівання еритробластів [25, 26].

Ying Zhang [27] та співавтори експериментально показали антагоністичні щодо заліза властивості БКК, які знижували аномальну експресію білка α 1C в вольтаж-залежних кальцієвих каналах L-типу та зменшували експресію двохвалентного транспортера металів (DMT-1) в печінці мишей. В культурі зірчастих клітин печінки, переважаних залізом, БКК зменшували депонування заліза, пригнічували проліферацію, індуковали апоптоз та підвищували експресію матриксної металопротеїнази-13 (MMP-13) та тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (TIMP-1) [27]. Крім того, серед усіх БКК саме амлодипін демонструє свою ефективність у зниженні навантаження залізом у пацієнтів з таласемією [24]. Fernandes J [24] зі співавторами у своєму пілотному дослідженні продемонстрували достовірне зниження феритину сироватки у пацієнтів з таласемією через 6 та 12 місяців лікування амлодипіном. Автори припустили 2 можливих механізми: 1) підвищення позаклітинної доступності заліза для хелаторів через блокування амлодипіном та 2) підвищення екскреції заліза з сечею, оскільки амлодипін пролонгує відкриття транспортеру двовалентного металу 1 в нирках [24].

За результатами нашого дослідження феритин сироватки ГД-пацієнтів, які приймали амлодипін, хоча і мав тенденцію до зниження, але вірогідно не відрізнявся від інших груп, що може бути обумовлено невеликою вибіркою хворих.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, ми не аналізували вплив інших фармакологічних та нефармакологічних факторів на рівень Hb. По-друге, через відсутність даних, це дослідження не включало витрати на антианемічні лікарські засоби. Крім того, наше дослідження не враховує відмінностей, які можуть існувати між діалізними центрами щодо забезпечення антианемічними лікарськими засобами та підходами до лікування. Незважаючи на обмеження, отримані

нами результати є першим свідченням негативного впливу амлодипіну на ефективність лікування анемії у ГД-пацієнтів.

Висновки. Результати нашого дослідження демонструють вірогідне збільшення частоти призначення та об'єму антианемічної терапії у ГД-пацієнтів за одночасного застосування амлодипіну. Подальші дослідження, присвячені визначенню механізму впливу амлодипіну на анемію, дозволять уникнути необґрунтованих призначень у лікуванні ГД-хворих.

Література (References):

1. *Kalantar-Zadeh K.* History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol.* 2017;45:235-247. doi: 10.1159/000455387.
2. KDIGO: KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2: 279–335. doi:10.1038/kisup.2012.44.
3. *Ogawa T, Nitta K.* Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015;185:76-86. doi: 10.1159/000380972.
4. *Locatelli F, Aljama P, Brny P. et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 2:32-36.
5. *Kolesnyk MO,* hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patiientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv, 2018.183 s. [In Ukrainian].
6. *Sica DA, Mannino R.* Antihypertensive Medications and Anemia. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2007;9:723-727. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06296.x
7. *Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC.* Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(4):321-30. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x.
8. *Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB.* Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(11):879-84. doi: 10.1093/qjmed/hcv049.
9. *Inoue AI, Babazono T, Iwamoto Y.* Effects of the Renin-Angiotensin system blockade on hemoglobin levels in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2008;21(3):317-22. doi: 10.1038/ajh.2007.53.
10. *Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T.* Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1984;4(6):355-60. doi: 10.1159/000166851
11. *Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):391–9. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.038
12. *Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al.* Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest.* 1996;97(3):839-44. doi: 10.1172/JCI118484
13. *Kiss Z, Ambrus C, Kulcs r I, Szegedi J, Kiss I.* Effect of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and angiotensin-converting enzyme inhibition on erythropoiesis in patients on haemodialysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015 Dec;16(4):1021-7. doi: 10.1177/1470320314535276.
14. *Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen JB, Wauters JP, Martin PY.* ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *J Nephrol.* 2006 Jan-Feb;19(1):91-6.
15. *Piccoli A, Pastori G, Pierobon E, Torraca S, Andreucci M, Sabbatini M, et al.* Anti-renin-angiotensin-system drugs and development of anemia in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2005;18(5):585–91.
16. *Qureshi IZ, Abid K, Ambreen F, Qureshi AL.* Angiotensin converting enzyme inhibitors impair recombinant human erythropoietin induced erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *Saudi Med J.* 2007 Feb;28(2):193-6.
17. *Whl E, Mehls O, Schaefer F.* Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):768-76. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00802.x

18. *Cikrikcioglu MA, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M, Zorlu M, Cetin G, et al.* Association of calcium channel blocker use with lower hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (18): 2530-2537.
19. *Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens.* 2017 Apr;35(4):657-676. doi: 10.1097/HJH.0000000000001283.
20. *Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzafferro S, Russo R, Cozzolino M.* Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul;28(7):1672-9. doi: 10.1093/ndt/gft021.
21. Likuvannia khvorykh na z khronichnu khvorobu nyrok V HD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly. — K. : «Polihraf plius», 2016. — 228 s. [In Ukrainian].
22. *Schneider A, Schneider MP, Scharnagl H, Jardine AG, Wanner C, Drechsler C.* Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrol.* 2013;14:67. doi:10.1186/1471-2369-14-67
23. *Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour-Abedi B.* Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness Among Hemodialysis PSamavat Satients: A Cross-Sectional Multicenter Study, *Nephro-Urol Mon.* 2017 ; 9(3):e45003. doi: 10.5812/numonthly.45003.
24. *Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggeto S, Piga A, et al.* Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):834-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.05.002. doi: 10.1111/ejh.12977
25. *Bogdanova A, Makhro A, Wang J, Lipp P, Kaestner L.* Calcium in red blood cells—a perilous balance. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9848-72. Published 2013 May 8. doi:10.3390/ijms14059848.
26. *Joseph Y. Cheung, Xue-Qian Zhang, Krister Bokvist, Douglas L. Tillotson, Barbara A. Miller* Modulation of Calcium Channels in Human Erythroblasts by Erythropoietin. *Blood Jan* 1997, 89 (1) 92-100.
27. *Zhang Y, Zhao X, Chang Y, Zhang Y, Chu X, Zhang X, et al.* Calcium channel blockers ameliorate iron overload-associated hepatic fibrosis by altering iron transport and stellate cell apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Jun 15;301:50-60. doi: 10.1016/j.taap.2016.04.008.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

N. M. Voroshylova, M. D. Timchenko, S. V. Verevka

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.05

Bence-Jones protein as the form of nano-scaled β -stacked supramolecular aggregates

State Institution «O.C. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Citation:

N. Voroshylova, M. Timchenko, S. Verevka. Bence-Jones protein as the form of nano-scaled β -stacked supramolecular aggregates. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):39-44. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.05

Abstract. *The formation in β -structured protein aggregates in tissues and fluids of the body is one of the most dangerous complications of various diseases. The most famous of them are amyloidoses, but they such deposits are observed at other, much more widespread, diseases. The generally accepted approach to amyloids' detection is based on high-specific coloring by Congo Red dye. However, the Abbe's diffraction limit excludes the seeing of the objects smaller than 0.61 wavelengths (about 240 nm). Such nanoscale formations are capable to disrupt the functioning of surrounding tissues, to cause the complications and recurrences of the disease, and to pass through biological barriers with the following accumulation in body's fluids. It's likely that these conditions are the cause of the urinary congophilia, that is associated with preeclampsia at pregnancy and chronic kidney disease. Nor the less suspicious object is the Bence-Jones protein that appears in the urine at multiple myeloma and some other diseases, which are in more or less extent, are related to the disturbance of protein metabolism.*

The purpose of this study was to clarify the aggregate state of the Bence-Jones protein as a possible β -structured supramolecular associate.

Methods. The subject of the study was the freshly received urine from a patient with multiple myeloma. The presence of the Bence-Jones protein was checked by thermoprecipitation of the acidified sample. For control, the urine was used by a healthy person with the addition of certain amounts of human serum albumin ("Reanal", Hungary) with a concentration of 0, 0.01, 0.1 and 1%.

Result. The obtained data testify to the appropriateness of such a point of view and create prerequisites for the expanding of diagnostic possibilities.

Conclusions. The results obtained during the study testify to the peculiarity of the structure of the Bence-Jones protein, which is nano-sized beta-structured supramolecular

Key words: protein aggregation, amyloidoses, β -aggregates, congophilia, Bence-Jones protein.

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© N. Voroshylova, M. Timchenko, S. Verevka, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Sergiy Verevka: verevka.biochem@gmail.com

Article history:

Received January 16, 2019

Received in revised form

February 03, 2019

Accepted February 18, 2019



© Н.М. Ворошилова, М.Д. Тімченко, С.В. Верьовка

УДК: 577.112:616-003.821

Н.М. Ворошилова, М.Д. Тімченко, С.В. Верьовка

Білок Бенс-Джонса як різновид β -структурованого супрамолекулярного агрегату

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України»

Резюме. Формування в тканинах та рідинах організму β -структурованих білкових агрегатів належать до найтяжчих ускладнень різноманітних захворювань. Провідне місце серед них посідають амліоїдози, однак подібні депозити спостерігаються й за інших, значно поширеніших, захворювань. Класичний підхід до виявлення амліоїдів ґрунтується на їх високовибірковому забарвленні барвником Конго червоним. Однак дифракційне обмеження Аббе робить неможливим виявлення агрегатів, менших за 0.61 довжини світлової хвилі (порядку 240 нм). Подібні нанорозмірні утворення повній мірі здатні порушувати функціонування оточуючих тканин, викликати ускладнення та рецидив захворювання, проходити через біологічні бар'єри та накопичуватись в рідинах організму. Ймовірно, що саме цими обставинами обумовлено уриниру конгофілію, пов'язану з преекламписю вагітних та хронічним захворюванням нирок. Не менш загадковим об'єктом є білок Бенс-Джонса, що з'являється в сечі за мієломної хвороби та групи інших захворювань, в тій чи іншій мірі пов'язаних з порушенням білкового обміну.

Метою даного дослідження є дослідження агрегатного стану білка Бенс-Джонса як можливого β -структурованого супрамолекулярного асоціата. Отримані дані свідчать про слушність подібної точки зору та обумовлюють нові діагностичні можливості.

Методи. Предметом дослідження була щойно отримана сеча пацієнта з множинною мієломою. Наявність білка Бенс-Джонса перевіряли термопацікацією підкисленого зразка. Для контролю використовували сечу здорової людини з додаванням певних кількостей людського сироваткового альбуміну («Reanal», Угорщина) з концентрацією 0, 0,01, 0,1 і 1%.

Результат. Отримані дані свідчать про доцільність такої точки зору та створення попередніх умов для розширення діагностичних можливостей.

Висновки. Отримані в ході дослідження результати свідчать про особливість структури білка Bence-Jones, який є нанорозмірним бета-структурованим супрамолекулярним

Ключові слова: агрегація білків, амліоїдоз, β -агрегати, конгофілія, білок Бенс-Джонса.

Introduction. Determination of protein content in urine belongs to the most mass clinical trials. The norm for urinary protein excretion does not exceed 30 mg, which is not registered by normal laboratory methods and is defined as «traces or lack of protein in the urine.» The protein content of more than 150 mg / l is evaluated as proteinuria, which may indicate significant impaired functioning of the kidneys, organs and tissues of the body [1]. Not only quantitative, but also qualitative definition of protein in the urine is of great diagnostic value, since it, together with clinical signs, allows both to detect the presence of trouble in the body, and to specify the nature of the disease [2].

It is known that the formation and maintenance of proteins in the native conformation is a complex energy-intensive process, which leads to the formation

of the only true structure for each protein. An integral circumstance of many diseases is the development of endogenous intoxication caused by the formation and accumulation of various structurally damaging derivatives of native proteins. Such structures are prone to aggregation. We have emphasized that β -structured protein aggregates are a kind of «energy bottom» for an immense number of conformational states of misfolded proteins [3]. It is the energy utility that gives the formation of such associate self-sufficient autochthonous nature. Similar processes are observed both for pathological changes, and for the normal state of many living organisms [4,5]. The most severe manifestations of the formation of β -structured protein deposits in the body include amyloidosis – a rather large group of diseases that are not curable [6,7]. Formation of amyloid fibrils and aggregates formed by them is a regular multistage process due to the formation of several levels of supramolecular structures [8]. In the association thus formed, the distance between adjacent peptide chains in the β -sheet is 4.7 Å, and the distance between individual sheets is 10 Å [9]. Aggregated β -fold structures are capable of sorption and rearrangement on their own kind of soluble proteins, which ensures the growth of

Sergiy Verevka
verevka.biochem@gmail.com

the aggregate [10]. In the case of most amyloidosis, the starting matrix of this process is the damaged structures of insoluble proteins – collagen and reticulin, which is responsible for the periclogenic and periereticular nature of most amyloidosis [11]. The starting matrix can be formed as a result of membrane holding of unstructured or structurally damaged proteins [12]. Structurally unbalanced proteins are also capable of spontaneous β -aggregation from the solution [13]. In the latter case, the transition from a pool of individual molecules to an insoluble aggregate must pass through the formation of nanosized groups [8]. Due to Abbe's diffraction limit (0.61λ), similar supramolecular associates are not visible in the optical wavelength range. It means that the protein aggregates become visible on exceeding their linear dimensions more than 240 nm. The total molecular weight of such an aggregate is at least 7,000,000 kDa and it becomes visible in the optical wavelength range on exceeding of this value only [14]. It is known that nanoscale particles easily overcome biological barriers and affect significantly the course of various physiological processes [15].

Therefore, the identification of such deposits is of considerable scientific, educational and practical interest. The most generally accepted approaches to identifying β -stacked structures are based on their interaction with specific dyes. Congo Red and Thioflavin T are the most used among them (Figure 1).

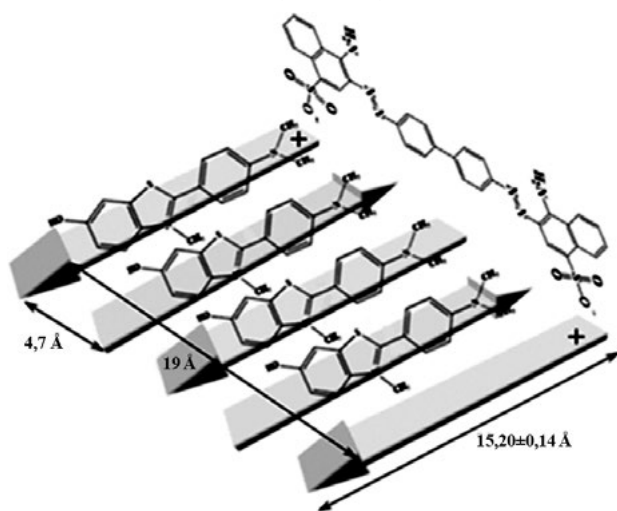


Fig. 1. Structural model of conjugation of the Congo red (top right) and Thioflavin T with the β -folded sheet of the protein aggregate [16].

The most widespread method for amyloid testing is based on Congo red staining [17]. Absorption level of this dye on intravenous injection is considered as a faultless diagnostic criterion of amyloidosis [18]. This dye stains amyloids in different shades of red. However, there is a risk to obtain false-positive results during direct visualization at histological research, because Congo red is able to stain elastin. In addition, intact and hemolyzed erythrocytes and various cell constituents stained with Congo red give similar color. Hence, along with examination of stained tissues with using of light microscope, utilization of polarizing microscopy

is required [19]. Due to regular structure, which is a feature of amyloid aggregates, they exhibit an optical activity. Consequently, amyloid formations stained with Congo red are observed in polarizing microscope as apple-green crystal-like structures that drastically differ from shaded tissues, which have no stereospecificity and thus are not able to deflect polarized light [20]. That is the cause why the reliable identification of amyloid entities with using of Congo red staining should combine both light and polarizing microscopy techniques. In addition, Congo Red is capable of effectively depositing microparticles of artificially-generated β -folded protein aggregates [21]. The latter circumstance prompts a closer look at the case of the unary congophilia, which constitutes the essential circumstance of preeclampsia, chronic kidney disease and lupus nephritis [22]. The degree of binding of Congo red to urine proteins not only makes it possible to diagnose the corresponding complications, but also suggests the presence of nanoscale protein aggregates in the urine. No less suspicious in this regard is the Bence-Jones protein (B-JP). This protein is absent in healthy people, and its appearance in the urine is the result of prerenal proteinuria caused by myeloma disease, as well as Waldenstrom macroglobulinemia, plasmacytoma, primary amyloidosis, idiomatic monoclonal gammopathy, chronic lymphocytic leukemia, endotheliomas, paraproteinemic hemoblastomas, and lymphogranulomatosis. B-JP is able to provoke urolithiasis due to the formation of protein cylinders in the renal tubules, that makes it similar with damage-associated molecular patterns.

Quantitative B-JP in urine and blood plasma is an important indicator for assessing the patient's condition and the effectiveness of treatment. In clinical and laboratory practice B-JP determination is expedient at the positive probe for total protein by precipitation of sulphosalicylic acid only. It destroys the hydrated cover of the protein molecules, that cause the aggregation and precipitation. The classic method for detecting B-JP is based on the thermal precipitation in a slightly acidic medium. Filtered urine in a quantity of 4 ml is mixed with 1 ml of 2 M sodium acetate buffer pH 4.9 and heated for 15 minutes in a water bath at 56°C. In the presence of the Bence-Jones protein it rapidly precipitates, but dissolves again when cooled. B-JP consists of the light chains of immunoglobulins, that are monoclonal mainly [23]. But the monoclonal light chains are the basis of protein deposits for the most common type of amyloidosis – AL [6,7]. The reverse nature of the thermoprecipitation, the molecular composition, and the damage of the nephron tubules by the protein deposits suggests for the possibility of staying B-JP in a water-soluble high-stabilized state of β -structured protein aggregates. All these considerations led us to test the aggregate state of B-JP by simple and accessible laboratory methods.

The purpose of our study was to verify the possible aggregate state of the Bence-Jones protein as a set of nanosized β -folded groups.

Materials and methods. To accomplish this task, it was considered appropriate to use Congo Red and Thioflavin T dyes that are specific for the β -folded structures. Unlike the small-specific dyes, which are used more or less successfully for colorimetric or turbidimetric determination of protein content in urine [1], as Congo red, and Thiophlavin T are characterized by exceptionally high selectivity of affinity precisely to β -structured protein groups [19, 24]. Therefore, the definition of amyloid-like inclusions in the tissues with the help of these dyes by light, polarization and luminescent microscopy refers to classical methods of histology.

The subject of the study was the freshly received urine from a patient with multiple myeloma. The presence of the Bens-Jones protein was checked by thermoprecipitation of the acidified sample as discussed above. For control, the urine was used by a healthy person with the addition of certain amounts of human serum albumin («Reanal», Hungary) with a concentration of 0, 0.01, 0.1 and 1%. The total protein precipitation was performed by adding of an equal volume of 10% trichloroacetic acid to the test samples, followed by centrifugation and dissolving of the precipitate in 0.1% solution of sodium hydroxide for the determining of the protein amount of by Lowry method [25]. Specific dyes of Congo Red and Thioflavin T (Acros Organics, USA) were used in the form of a 0.1% solution in 0.9% sodium chloride.

Results. When added to the filtered sample of the urine of a patient with multiple myeloma of equal volume of 5% sulphosalicylic acid, the protein aggregate was precipitated. For quantitative evaluation of the protein content in urine, an equal volume of 10% solution of trichloroacetic acid was added to the urine specimen and the precipitate was separated by centrifugation using an OPN-8 centrifuge for 15 minutes at 3000 rpm. The precipitate was dissolved in 0.1 N solution NaOH and the protein content was determined by the Lowry method. It was 0.740 mg / ml of patient's urine. None protein deposition was observed in the urine specimen of a healthy person. On addition of 1 ml of 3 M sodium acetate buffer pH 4.9 to 4 ml of the patient's filtered urine and incubation of the mixture at 56°C in the water thermostat, the formation of a loose precipitate was achieved. This precipitate dissolved quickly at room temperature that is typical for Bens-Jones protein. The heating of the same sample for 15 minutes in a boiling water bath deposition of the protein was slow, but irreversible. When added to the sample of urine equal to 0.1% of the Congo solution, there were no immediate changes, but at heating to 56°C an irreversible deposition of a dark red sediment was observed. The same deposits were formed at the storage of the mixture at 2°C for two days. Both precipitates when viewed in a light microscope were turned to be an array of red-colored particles that had a bright green color in the polarization microscope (Figure 2).

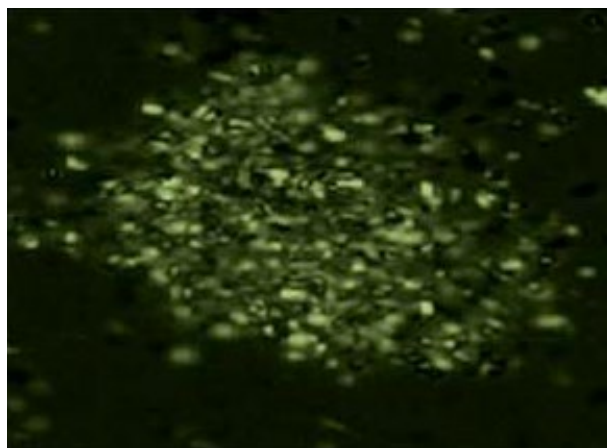


Fig. 2. Aggregates of the Bens-Jones protein precipitated by Congo Red dye. Polarization microscopy, $\times 200$.

In other words, the formed precipitate gave a color reaction, typical for amyloid proteins. The attempt to conduct a fluorimetric study of the interaction of the Bens-Jones protein with Thioflavin T was unsuccessful, since the optical properties of the urine themselves blocked the wavelength of the emission of fluorophore formed by the interaction of this dye with amyloid structures. At the same time, it has been noted that adding the patient's urine to an equal volume of 0.1% Thioflavin T at room temperature or at store for 2 days at 20°C were resulted in the formation of a precipitate. In the case of a warming of such a sample at 45°C the formation of the precipitate was significantly accelerated, and at 55°C it was immediate and irreversible. The heating of the same samples in a boiling water bath, both with the Congo Red, and with Thiophlavin T, led to a rapid and irreversible deposition of proteins.

For control, 1%, 0.1% and 0.01% of human serum albumin solutions in the urine of the healthy person were used. Adding to the test samples equal volumes of 0.1% solutions of both Congo Red and Thiophlavin T at room temperature, neither when heated to 56°C, nor with prolonged storage at 2°C did not lead to precipitation. The heating of the same samples in a boiling water bath for 15 minutes both with dyes and in their absence led to precipitation of denatured protein. The precipitate sorbed Congo red, but no optical activity was detected in the polarization microscope. On these reasons we may conclude about the absence of any induction effects of the used dyes on the confirmation status as a Bens-Jones protein in the urine of the patient with multiple myeloma and human serum albumin in the urine of a healthy person.

Discussion. The formation of structured fibrils is a complex, multi-step and long process (Fig. 3). Therefore, instant precipitation of the protein by the dye when heated to 56°C is a consequence of the violation of the hydration shell of the ready nanoaggregates.

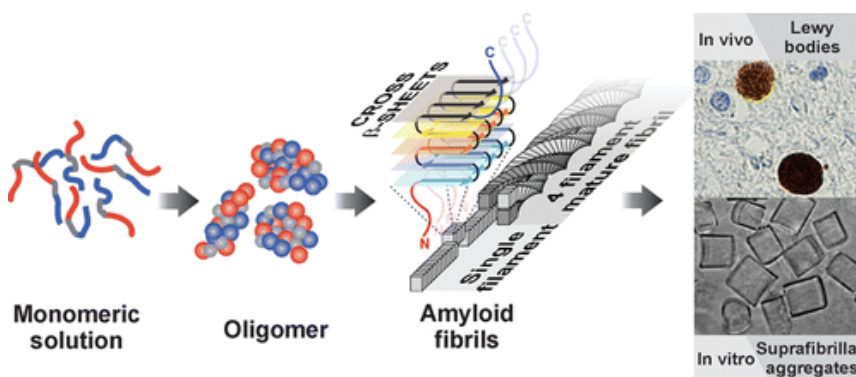


Fig. 3. The key stages of self-assembly of β -structured protein aggregate [8].

Due to the peculiarities of the nano-sized objects, such aggregates are not visible in the optical range and are not precipitated from the aquatic environment by themselves. The addition of the dye leads to the formation of macro-aggregates and sedimentation, similar to that described in the literature for artificial β -structured microparticles [26]. The revealed features of the interaction of Congo Red and Thioflavin T with the Bens-Jones protein can be recognized as evidence of the existence of the latter in the form of nano-sized β -structured aggregates. In favor of this point of view, the abolition of the nature of the depositional action of both dyes indicates that they are in good agreement with the given data regarding the specificity of their interaction with β -folded structures [16].

It is probable that the continuation of the aggregation processes B-JP is the molecular basis for the formation of protein cylinders in the renal tubules and due to their urolithiasis. The differences in the precipitation of B-JP by Congo Red and Thioflavin T may be explained by the differences in the mode of interaction of these dyes with β -stacked structures (Fig. 1). These peculiarities may be used both for the following studies of B-JP and for its quantifying in urine. The resulting precipitate can be investigated for the total protein content by any method that does not coincide with the optical range of the precipitating dye. It should be emphasized that the formation of nanosized β -aggregated supramolecular structures is unlikely to be limited to the Bens-Jones protein. The possible presence of such kind of nanosized protein aggregates in medicated drugs and food products [27] deserves close attention. No less significant consequences may be caused by the presence of such particles in body's tissues were as the possibility of a violation by them of the normal course of physiological processes is obvious. In particular, the forma-

tion and incorporation of highly stabilized protein aggregates into the structure of cell membranes may be the main cause of fibrosis, that is the routine characteristic of processes associated with a violation of the synthesis and exchange of proteins. No less important is their possible role in the relapse of various abnormal tissues. It is clear that the study of these tissues requires for the use of a set of physico-chemical methods that aren't limited by Abbe diffraction limit. Thus, the great attention has been paid to the creation of new fluorescence probes for the determination of β -structured protein aggregates, first of all – with Alzheimer's disease [28]. The use of this kind of probes for the determination of nanosized protein aggregates in blood circulation can also be used to quantify the excessive amounts of such formations, which appears to be a promising direction of molecular diagnostics.

Conclusions. The results obtained during the study testify to the peculiarity of the structure of the Bens-Jones protein, which is nano-sized β -structured supramolecular aggregates. The possible participation of such kind of formations in the disruption of the normal course of physiological processes is under consideration.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest.

Information about the contribution of each participant.

N.M. Voroshylova: precipitation of proteins, determination of their concentration, and participation in the writing of manuscript,

M.D. Timchenko: microscopic examination of samples and participation in the writing of manuscript,

S.V. Verevka: general research guides and participation in the writing of manuscript.

References:

1. Pupkova VI, Prasolova L. Opredelenie belka v moche i spinnomozgovej zhidkosti. – Kol'covo, 2007. – 43 s. [In Russian].
2. Vel'kov VV, Reznikova OI. Sovremennaja laboratornaja diagnostika renal'nyh patologij: ot rannih stadij do ostroj pochechnoj nedostatochnosti. Laboratorna diagnostika. 2010; 4 (54): 59-65. [In Russian].
3. Jahn T, Radford S. The Yin and Yang of protein folding. FEBS Journal. 2005; 272 (23): 5962-70. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.05021.

4. Zabolotnyi DI, Bielousova AO, Zarytska IS, et al. Autokhtonna β -ahrehatsiia bilkiv: prychny, molekuliarni mekhanizmy ta patolohichni naslidky. Zhurnal NAMN Ukrainy. 2014; 24 (4): 385-92. (In Ukrainian).
5. Hamley IW. Peptide fibrillization. *Angew Chem Int Ed.* 2007; 46 (43):8128-47. doi: 10.1002/anie.200700861.
6. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018; 93 (9): 1169-80. doi: 10.1002/ajh.25149.
7. Sideras K. and Gertz M. Amyloidosis. *Adv Clin Chem.* 2009; 47: 1-44. PMID: 19634775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634775>
8. Semerdzhiev SA, Dekker DR, Subramaniam V, Cklaessens MMAE. Self-assembly of protein fibrils into suprafibrillar aggregates: bridging the nano- and mesoscale. *ACS Nano.* 2014. 8(6): 5543-51. doi: 10.1021/nn406309c.
9. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, Fraser PE, Pepys MB, Balke CC. Common core structure of amyloids fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol.* 1997; 273(3): 729-39. doi: 10.1006/jmbi.1997.1348.
10. Koga T, Taguchi K, Kogiso M, Kobuke Y, Kinoshita T, Higuchi M. Amyloid formation of native folded protein induced by peptide-based graft copolymer. *FEBS Lett.* 2002; 531 (2): 137-40. PMID: 12417301. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03438-5
11. Smirnov VP, Fadeev MJu. Bolezninakoplenija (tezaurosomozy). N. Novnogod, Izd-vo NGMA, 2007. 104 s. [In Russian].
12. Verevka SV. Parametabolic -Aggregation of proteins: familiar mechanisms with diverse sequels. In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology.* New York: Nova Science Publishers; 2013. Vol. 72. p. 29-48. Available from: http://www.novapublishers.org/catalog/product_info.php?products_id=45363
13. Krebs MRH, Bromley EHC, Rogers SS, Donald AM. The mechanism of amyloid spherulite formation by bovine insulin. *Biophys J.* 2005; 88 (3): 2013-21. doi: 10.1529/biophysj.104.051896.
14. Tsvirinko IR, Voroshylova NM, Timchenko MD, Kruhlyk OV, Verevka SV. β -ahrehovani bilki v patolohichno zminenykh tkanynakh. VI. Osoblyvosti struktury bilka Bens-Dzhonsa ta obumovleni nymy diahnostychni mozhlyvosti. *Laboratorna diahnostyka.* 2018; 2 (81): 3-8. (In Ukrainian).
15. Zabolotnyi DI, Gogunskaya IV, Zabolotnaya DD, et al. Suicide antigens: induced denaturation of proteins in the development of allergic reactions. In: Berhardt LV, editor. *Advances in Medicine and Biology.* New York: Nova Science Publishers, 2012, Vol. 53, p.217-32. Available from: http://www.novapublishers.org/catalog/product_info.php?products_id=36951
16. Sapozhnikov SP, Karyshev PB, Sheptuhina AI, Nikolaeva OV, Avrujskaja AA, Mitrasov JuN, Kozlov VA. Novye fljuorescentnye zondy dlja vyjavlenija amiloida. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9 (2): 91-8. [In Russian].
17. Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of Congo red by amyloid. *Journ Histochem Cytochem.* 1962; 10: 355-64. doi: 10.1177/10.3.355
18. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. Historical review. *Brit Journ Haematol.* 2001; 114 (3): 529-38. PMID: 11552976. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02999.x
19. Brigger D, Muckle T. Comparison of Sirius red and Congo red as stains for amyloid in animal tissues. *Journ Histochem Cytochem.* 1975; 23 (1): 84-8. doi: 10.1177/23.1.46874.
20. Westermark GT, Westermark P. Serum amyloid A and protein AA: molecular mechanisms of transmissible amyloidosis. *FEBS Lett.* 2009; 583 (16): 2685-90. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.026.
21. Buxbaum J, Linke R. A molecular history of the amyloidosis. *J. Mol. Biol.* 2012; 421 (2-3): 142-59. doi: 10.1016/j.jmb.2012.01.024.
22. McCarthy F, Adetoba A, Gill C, Bramham K, Bertollacini M, Burton G, Girardi G, Seed P, Poston L, Chappell L. Urinary comgophilia in women with hypertensive disorders of pregnancy and preexisting proteinuria or hypertension. *Am J Obst Gynecol.* 2016; 215 (4): 1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.041.
23. Beetham R. Detection of Bence-Jones protein in practice. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37(5): 563-70. doi: 10.1258/0004563001899690.
24. Saeed SM, Fine G. Thioflavin-T for amyloid detection. *Am J Chem Pathol.* 1967; 47(5): 588-593. PMID: 4164576. doi:10.1093/ajcp/47.5.588.
25. Lowry OH, Rosebrough NI, Farr AL, Randall RI. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193 (1): 265-275. PMID: 14907713. Available from: <http://www.jbc.org/content/193/1/265.long>
26. Anders H-J, Schaefer L. Beyond tissue injury – damage associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis. *JAmSocNephrol.* 2014; 25 (7): 1387-1400. doi: 10.1681/ASN.2014010117.
27. Yildiz G, Andrade J, Engeseth NE, Feng H. Functionalizing soy protein nanoaggregates with pH-shifting and mano-thermo-sonication. *J. Colloid Interface Sci.* 2017; 505: 836-846. doi: 10.1016/j.jcis.2017.06.088
28. Kovalska V, Chernii S, Cherepanov S, Losytskyy M, Chernii V, Varzatskii O, Naumovets A, Yarmoluk S. The impact of binding of macrocyclic metal complexes on amyloid fibrillization of insulin and lysozyme. *Journ Mol Recognit.* 2017; 30 (8): e2622. doi: 10.1002/jmr.2622.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

I. Dudar, A. Shymova, Y. Gonchar, O. Loboda, E. Krasiuk

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.06

Quality of life in peritoneal dialysis patients and its relationship with nutrition disorders

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

Citation:

I. Dudar, A. Shymova, Y. Gonchar, O. Loboda, E. Krasiuk. Quality of life in peritoneal dialysis patients and its relationship with nutrition disorders. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):45-52. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.06

Abstract. *The aim of our study was to evaluate the quality of life (QoL) in peritoneal dialysis (PD) patients and its relationship with nutritional disorders.*

Methods. *52 PD patients were included in the observational cross-sectional study. The QoL was conducted using a SF-36 quality of life assessment questionnaire. Moreover, the PD patients' nutrition status (NS) was examined. For further analysis, the patients were divided into four groups according to the condition of the NS: the first group (n = 22) consisted of patients without nutrition disturbance, the second group (n = 13) included the patients with mild nutrition disorders, the third group (n = 10) consisted the patients with an average degree of the NS, and the fourth one (n = 7) involved the patients with a severe degree of malnutrition. A comparative evaluation of QoL among the PD patients with different nutrition disorders was performed.*

Results. *During the analysis of indicators QoL we receive the following results: all patients were dissatisfied with the general state of health, the lowest of the indicators was the burden of the disease. The physical total component was lower than the mental. According to the analysis of NS parameters, nutritional disorders were observed in 57.6 % patients. Also according to the results, it follows that nutritional disorders negatively affect the QoL of the PD patients. Moreover, a direct strong correlation between the serum albumin level and the overall QoL score was obtained ($r = 0.95$; $p < 0.001$). In addition, the strong direct correlation between a body mass index (BMI) and overall QoL ($r = 0.92$; $p < 0.001$) and subjective global assessment (SGA) and overall QoL ($r = 0.85$; $p < 0.001$) were observed.*

Conclusions: *According to the results of the study, it was found that PD patients' QoL is dissatisfied. It was confirmed that nutritional disorders affect bad on the QoL of patients with almost all parameters. The overall QoL was significantly associated with serum albumin levels, BMI and SGA.*

Key words: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, nutritional status, quality of life.*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© I. Dudar, A. Shymova, Y. Gonchar, O. Loboda, E. Krasiuk, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Anna Shymova: annadializ89@ukr.net

Article history:

Received November 23, 2018

Received in revised form

January 23, 2019

Accepted February 08, 2019



© Дудар І.О., Шимова А.Ю., Гончар Ю.І., Лобода О.М., Красюк Е.К., 2019

УДК: 616.61:616.381-089.819:612.395.5

І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, Ю.І. Гончар, О.М. Лобода, Е.К. Красюк

Якість життя хворих з ХХН 5Д стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом, її зв'язок з нутриційними розладами.

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

Резюме. Метою роботи було оцінити якість життя пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД). Дослідити вплив розладів харчування на якість життя.

Методи. 52 пацієнти з ХХН V Д стадії, які лікувалися ПАПД, було включено до обсерваційного одноментного дослідження. Якість життя оцінено за допомогою анкети SF-36. З метою оцінки НС використовувалась суб'єктивна глобальна оцінка (СГО), визначалися рівень сироваткового альбуміну і індекс маси тіла. Для подальшого аналізу хворі були розділені на чотири групи відповідно до стану НС. Першу групу ($n = 22$) склали хворі без порушення харчування, другу ($n = 13$) - з легким ступенем, третю ($n = 10$) - із середнім ступенем, і четверту ($n = 7$) - з важким ступенем порушення харчування. Оцінено вплив НС ПД-хворих на ЯЖ.

Результати. Під час аналізу показників ЯЖ отримано такі результати: всі пацієнти були незадоволені загальним станом здоров'я, найнижчим з показників був «Обтяжливність захворювання». Фізичний загальний компонент був меншим, ніж психічний. Також згідно отриманих результатів виявлено, що нутриційні розлади (НР) зареєстровані у 57,6% опитаних. Було встановлено, що НР негативно впливають на якість життя ПД-пацієнтів за усіма її параметрами. Крім того, було отримано пряму сильну кореляцію між рівнем сироваткового альбуміну та сумарним показником ЯЖ ($r = 0,95$; $p < 0,001$), сильну пряму кореляцію між ІМТ і сумарним показником ЯЖ ($r = 0,92$; $p < 0,001$) та між СГО та сумарним показником ЯЖ ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Висновки. Таким чином, згідно з результатами дослідження було встановлено, що оцінка ЯЖ ПД – пацієнтів є незадовільною. Було також підтверджено, що порушення харчування негативно впливає на ЯЖ пацієнтів ($p < 0,05$). Встановлено сильну позитивну кореляцію між якістю життя та основними нутритивними параметрами: сумарним показником ЯЖ та рівнем сироваткового альбуміну крові ($r = 0,95$; $p < 0,001$), між сумарним показником якістю життя та ІМТ ($r = 0,92$; $p < 0,001$), а також між сумарним показником якістю життя та СГО ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, перитонеальний діаліз, нутритивний статус, якість життя.

Вступ. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне (до 7% щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН, які лікуються методами ниркової замісної терапії (НЗТ), в тому числі постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД). Темпи збільшення кількості пацієнтів з термінальною стадією ХХН перевищують у п'ять разів темпи світового приросту населення [1].

В Україні відмічається невпинний ріст популяції пацієнтів на НЗТ. Станом на кінець 2017 р. методом ПАПД лікувались 886 хворих [1].

На сучасному етапі розвитку медицини та суспільства, коли завдяки впровадженню нових, більш сучасних діалітичних технологій та методів

супутнього медикаментозного лікування, спостерігається значне збільшення тривалості життя діалітичних хворих, все більшу актуальність набуває проблема якості життя цих пацієнтів [3].

Якість життя (ЯЖ) – це категорія, яка включає в себе різні сторони життя людини: загальне задоволення життям, в тому числі здоров'ям, задоволення житлом, роботою, зайнятістю, персональну безпеку та безпеку сім'ї, освіту та проведення дозвілля. За визначенням ВООЗ якість життя – це сприймання індивідами їх положення в житті в контексті культури та системи цінностей, в яких вони живуть в залежності від їх власної мети, очікувань, стандартів та турбот [4].

ЯЖ хворого є мірою успішного проведення лікувально-реабілітаційних заходів. Це правочинна особлива категорія, в основі якої є суб'єктивна оцінка хворим свого стану, ефективності лікування та реабілітації, що найбільш відповідає вимогам сучасної медицини. Диференційована оцінка ЯЖ є основним критерієм індивідуалізації лікування та психосоціальної реабілітації. Корекція повинна бути проведена, перш за все, у тій сфері життєдіяльності, яка страждає найбільше [5].

Анна Юрїївна Шимова
annadializ89@ukr.net

Найдоцільнішою є комплексна оцінка ЯЖ хворим та лікарем, яка дозволяє скласти більш повну та об'єктивну характеристику здоров'я пацієнта [2].

Існують різні методики оцінки ЯЖ. На даний момент в медичній практиці використовується декілька сотень спеціальних і загальних опитувальників, з них найбільш розповсюджений у нефрології – MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form-36). 36 пунктів опитувальника згруповано у 8 шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали знаходяться у межах від 0 до 100, де 100 представляє повне здоров'я [4].

У великому дослідженні DOPPS, присвяченому взаємозв'язку факторів, які впливають на ЯЖ, що проводилося в 7 країнах, було обстежено 9526 діалітичних хворих. Дослідження DOPPS виявили, що більш низькі показники основних компонентів ЯЖ (фізичного сумарного, психічного сумарного та сумарного компоненту ниркової хвороби) вірогідно пов'язані з більш високим ступенем ризику смерті, незалежно від демографічних та коморбідних факторів. Зниження фізичного сумарного компоненту на 10 пунктів пов'язане з більш високим ризиком смерті [6].

Дослідження ЯЖ успішно застосовується для порівняння ефективності різних методів лікування, для підбору оптимальних варіантів діалітичної терапії. Питання щодо переваги виду НЗТ, як стартової терапії залишається актуальним з часів початку використання ПАПД. Відомо, що успішне використання ПАПД у більшості хворих обмежується 5 роками та в подальшому потребує переведення на гемодіаліз [7].

У роботі Atarou A. було показано, що ПД-хворі мають більш низьку частоту госпіталізацій, проте при цьому згідно опитувальника KDQOL-SF статистично достовірної різниці в параметрах оцінки ЯЖ на ГД і ПД не виявлено. За даними автора ЯЖ ПД-хворих в порівнянні з ГД – хворими краще за такими показниками як фізичний сумарний компонент, фізичне функціонування, сумарний показник ЯЖ [8]. Подібні результати було отримано ще у ряді досліджень [9, 10, 11].

Всупереч вищесказаному, в роботі T.V. Wasserfallen зазначено, що хворі як на ГД, так і на ПД мають майже однакові показники ЯЖ [12]. Stanley M. дійшов висновку, що на початку НЗТ в перші 2 роки ПД-хворі мають кращі показники якості життя, ніж хворі на ГД. Проте з часом ЯЖ краща у хворих на ГД, особливо при зниженні або зникненні залишкової функції нирок [13]. Після 3-4 років лікування НЗТ показники ЯЖ вищі у хворих на ГД.

Останнім часом відзначається збільшення числа хворих, які отримують автоматичний перитонеальний діаліз (АПД), хоча досліджень ЯЖ в даному

напрямку дуже мало, що пов'язано з невеликою кількістю хворих в даній групі. У дослідженні de Wit зі спіавт. встановлено, що психічний компонент ЯЖ вище на АПД, пояснюючи тим, що пацієнти на АПД мають більше часу на роботу, родину, вони більш соціально активні, менше відчують фізичний і емоційний дискомфорт, але при цьому достовірних відмінностей в клінічних параметрах у групах на АПД і ПАПД не виявлено [14].

Існують ряд факторів, які негативно впливають на показники ЯЖ. До них відносять цукровий діабет, порушення сну, захворювання периферичних судин, жіночу стать, депресію, біль, синдром неспокійних ніг, порушення нутритивного статусу (НС), низький рівень альбуміну, вік тощо [4, 15].

Як відомо однією з причин, що погіршують ЯЖ хворих, які лікуються методами НЗТ, є розвиток білково-енергетичної недостатності (БЕН) [2, 17]. За даними літератури БЕН наявна у 18-56% хворих, які лікуються ПАПД. При цьому результати досліджень констатують, що частка легкого ступеня БЕН становить 30-35%, важкого – 8-17% хворих [2, 17].

У своєму дослідженні Wakewell A. при вивченні ЯЖ ПД – хворих підтвердила достовірний взаємозв'язок між основними параметрами ЯЖ і статтю, расою, НС [15].

У дослідженні CANUSA було доведено, що нормальний стан НС є незалежним фактором кращої ЯЖ. Окрім уремичної інтоксикації у розвитку недостатності харчування беруть участь і соціальні, а також економічні фактори: бідність, самотність, та, як наслідок, депресія, що без сумніву має прямий зв'язок з ЯЖ [17]. Виникає своєрідне порочне коло: у хворих з уремичною анорексією при виникненні депресивних синдромів посилюється БЕН, в свою чергу, БЕН посилює вираженість афективних розладів. І в даному випадку важливу роль відіграє дослідження параметрів ЯЖ хворого.

Ikizler T. та спіавт. показав, що при важкій БЕН ЯЖ пацієнтів була низькою, головним чином за рахунок поганих показників фізичного функціонування. Слід зазначити, що хронічне запалення, що притаманне даній категорії хворих, є важливим фактором, що погіршує НС, а також ЯЖ [18].

Отже, ЯЖ являється важливою складовою концепції адекватності діалітичного лікування, котра передбачає оцінку ЯЖ поряд з оцінкою лабораторних показників (діалітичного індексу, ступеню анемії, біохімічних показників харчування, тощо) та клінічного стану пацієнта (контролю артеріального тиску, ознак гіпергідратації, діалітичних синдромів та ін.). Нутриційні розлади без сумніву негативно впливають на ЯЖ ПД – хворих, проте ця тема потребує подальшого вивчення.

Мета роботи: оцінити якість життя хворих, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом. Дослідити вплив нутриційних розладів на ЯЖ даної когорти хворих.

Матеріали та методи. До обсерваційного одномоментного дослідження було включено 52 хворих на ХХН V Д ст., які отримували лікування ПАПД в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою Державної установи «Інститут нефрології НАМН України». Середній вік хворих склав $53,7 \pm 3,5$ років, чоловіки становили 42,3% (22 хво-

рих). В структурі ХХН VД ст. переважна більшість належала гломерулонефритам – 28 осіб, хворих на хронічний пієлонефрит – 2 особи, діабетична нефропатія була основною нозологією у 19 хворих, двоє хворих з полікістозом нирок та один хворий з гіпертензивною нефропатією. Питома вага хворих в залежності від причини ХХН подано у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл та структура первинних клінічних діагнозів у хворих на ХХН V ст.

Діагноз	Кількість хворих	
	n	%
Хронічний гломерулонефрит	28	53,8
Хронічний пієлонефрит	2	3,8
Полікістоз нирок	2	3,8
Гіпертензивна нефропатія	1	1,9
Цукровий діабет	19	36,7

При виконанні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р).

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

Всі обстежені пацієнти заповнювали анкету з послідовним по-факторним оцінюванням результатів та розрахунком індивідуального показника ЯЖ за бальною шкалою (чим вищий бал, тим краща ЯЖ хворого). Відповіді оцінювали в балах (від 0 до 100).

Результати отримують за шкалами:

- симптом / проблеми (симптоми захворювання нирок) – “symptoms of kidney disease” (12 пунктів: №№ 17-28);
- вплив ниркового захворювання на повсякденне життя – “effect of kidney disease” (8 пунктів: №№ 29-36);
- обтяжливість захворювання – “burden of kidney disease” (4 пункти: №№ 13-16);
- SF-12 (№№ 1-12) коротка форма загальної оцінки здоров'я.

Також розраховують наступні сумарні компоненти:

- фізичний сумарний компонент – “Physical health composite” (№№ 1-5, 8);
- психічний сумарний компонент – “Mental health composite” (№№ 6-7, 9-12);
- загальну суму балів.

Протягом дослідження було оцінено ЯЖ хворих, які лікуються ПАПД за допомогою вищевказаних опитувальників. Оцінено НР на підставі аналізу СГО, яка включає в себе загальну суму балів за чотири параметрами (втрата ваги, дієта та гастроінтестинальні симптоми, втрата підшкірно-жирової клітковини та втрата м'язової маси). Показник СГО дозволяє кількісно оцінити харчовий статус хворого та здійснювати моніторинг його динаміки. За умови значення показника 6-7 балів констатують відсутність порушень харчування, 4-5 балів – помірне зниження харчування, 1-3 балів – виражене зниження харчування. Досліджено індекс маси тіла та рівень сироваткового альбуміну. Відповідно стану харчового статусу хворі були розподілені на чотири групи: першу групу (n=22) склали хворі без порушення харчування, до другої групи (n=13) були включені хворі з легким ступенем порушення харчування, до третьої (n=10) – з середнім ступенем, та четверту групу (n=7) склали хворі з важким ступенем порушення харчування. Було проведено порівняльну оцінку ЯЖ серед ПД-хворих з різними ступенями харчових порушень.

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність результатів лабораторно-інструментальних, антропометричних досліджень для оцінки нутритивного статусу, вік понад 18 років, лікування методом ПАПД понад 6 місяців, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, лікування ПАПД менше 6 місяців, психічні розлади.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці критерій Ст'юдента (за умов нормального розподілу). Різниця вважалася достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r).

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 10,0.

Результати. Соціально-демографічна характеристика хворих, які лікуються ПАПД, подана у табл. 2.

Таблиця 2

Соціально-демографічна характеристика хворих, які лікуються ПАПД

Параметри	Кількість хворих	% хворих
Вік		
– До 60 років	28	53,8
– Після 60 років	24	46,2
Стать		
– Чоловіки	22	42,3
– Жінки	30	57,7
Наявність родини	38	73
Наявність дітей	38	73
Трудовий статус		
– не працюють	34	65,3
– неповний робочий тиждень	16	30,7
– повний робочий тиждень	2	4

Результати обстеження ЯЖ у ПД – хворих за опитувальником SF -36 подано у табл.3.

Таблиця 3

Результати обстеження ЯЖ у ПД – хворих за опитувальником SF -36

Показники SF-36	Бали
Сумарний показник ЯЖ	54,2±12,4
Симптоми захворювання нирок	58,4±16,5
Вплив захворювання на повсякденне життя	60,2±14,5
Обтяжливість захворювання	41,7±16,9
SF-12	50,3±14,4
Фізичний сумарний компонент	47,2±16,1
Психічний сумарний компонент	53,4±17,7

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$

При аналізі показників ЯЖ отримано наступні результати: у всіх хворих відмічалось незадоволеність загальним станом здоров'я, найнижчий з показників був «Обтяжливість захворювання». Фізичний сумарний компонент був нижчий за психічний.

Аналіз показників харчового статусу обстежених хворих за клініко-лабораторними та функціональними методами дослідження подано у табл. 4.

Таблиця 4

Показники нутритивного статусу обстежених хворих

Показники	Без порушень (n=22)	Легкий ступінь (n=13)	Середній ступінь (n=10)	Важкий ступінь (n=7)
СГО, бали*	6,8±0,03	5,67±0,32	4,41±0,71	1,13±0,53
Альбумін крові, г/л**	42,3±2,21	32,95±0,38	26,9±1,45	20,8±1,22
ІМТ, кг/м ² ***	24,5±2,51	23,5±1,72	21,6±2,05	20,2±4,21

Примітка. Достовірність між групами

* $P_1 - P_2 < 0,001$, $P_2 - P_3 < 0,001$, $P_3 - P_4 < 0,05$, $P_1 - P_4 < 0,001$

** $P_1 - P_2 < 0,001$, $P_2 - P_3 < 0,001$, $P_3 - P_4 < 0,001$, $P_1 - P_4 < 0,001$

*** $P_1 - P_2 = 0,4$, $P_2 - P_3 = 0,3$, $P_3 - P_4 = 0,5$, $P_1 - P_4 = 0,3$

Дані представлені як $M \pm SD$

Як демонструють дані таблиці порушення харчового статусу виявлено у 30 (57,6%) хворих. При цьому легкий ступінь недостатності харчування діагностовано у 25% хворих, середній та важкий – у 19,2% та 13,4% хворих, відповідно. В цілому маркери нутритивного статусу, за виключенням ІМТ, хворих

з порушенням харчування, були достовірно нижчими, ніж хворих без нутриційних розладів, показники яких максимально наближені до цільових значень.

Наступним етапом було встановити вплив нутриційних розладів на якість життя. Результати роботи подано у таблиці 5.

Таблиця 5

Характеристика якості життя у хворих з різним ступенем порушень нутриційного статусу

Параметри оцінки ЯЖ	Ступінь порушення харчування			
	Норма n=22	Легкий n=13	Середній n=10	Важкий n=7
Сумарний показник ЯЖ ¹	67,6±2,9	58,5±3,4	46,8±1,8	31,7±1,6
Симптоми захворювання нирок ²	71,4±7,4	66,3±5,4	51,1±6,5	29,4±5,3
Вплив захворювання на життя ³	73,4±3,1	58,6±2,8	57,2±4,1	39,7±5,6
Обтяжливність захворювання ⁴	56,6±2,3	41,8±4,1	34,1±3,1	27,1±2,3
SF-12 ⁵	63,4±1,5	56,3±1,3	40,1±2,9	31,2±1,5
Фізичний сумарний компонент ⁶	57,5±4,2	55,1±3,1	37,7±3,9	28,1±0,8
Психічний сумарний компонент ⁷	69,4±2,2	57,5±1,9	42,2±1,6	33,3±1,8

Примітка. Достовірність між групами

¹ P₁-P₂<0,001, P₂-P₃<0,001, P₃-P₄<0,001, P₁-P₄<0,001

² P₁-P₂=0,2, P₂-P₃<0,001, P₃-P₄<0,001, P₁-P₄<0,001

³ P₁-P₂=0,002, P₂-P₃=0,04, P₃-P₄<0,001, P₁-P₄<0,001

⁴ P₁-P₂=0,01, P₂-P₃=0,05, P₃-P₄=0,03, P₁-P₄<0,001

⁵ P₁-P₂=0,03, P₂-P₃<0,001, P₃-P₄=0,02, P₁-P₄<0,001

⁶ P₁-P₂=0,5, P₂-P₃<0,001, P₃-P₄=0,047, P₁-P₄<0,001

⁷ P₁-P₂=0,03, P₂-P₃=0,003, P₃-P₄=0,04, P₁-P₄<0,001

Дані представлені як M ± SD

Отже, згідно отриманих результатів впливає, що нутриційні розлади негативно впливають на якість життя ПД – хворих. Варто зазначити, що хворі з середнім та важким ступенем нутриційних розладів мали найнижчі бали за такими параметрами, як «Симптоми захворювання нирок», «Об-

тяжливність захворювання» та «Фізичний сумарний компонент».

Нами було досліджено зв'язок рівня сироваткового альбуміну та сумарного показника якості життя (рис. 1), а також індексу маси тіла і рівня СГО та якості життя у ПД хворих (рис. 2, 3).

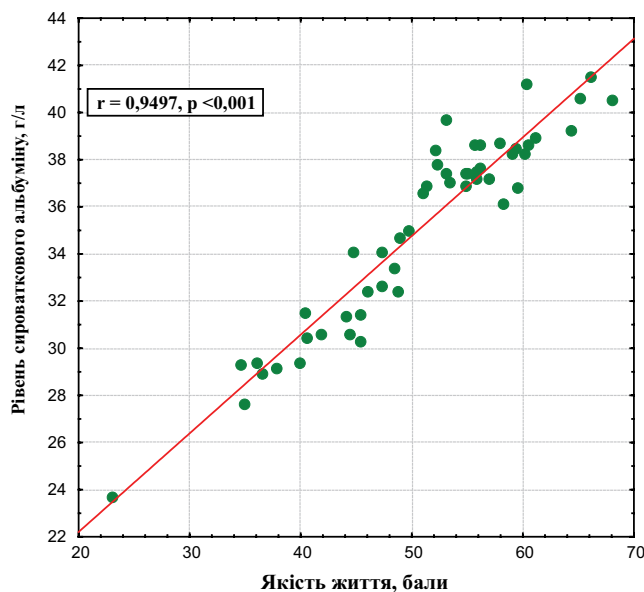


Рис. 1. Зв'язок рівня сироваткового альбуміну крові з сумарним показником якості життя.

Як видно з графіку, було отримано прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового альбуміну та загальним показником ЯЖ.

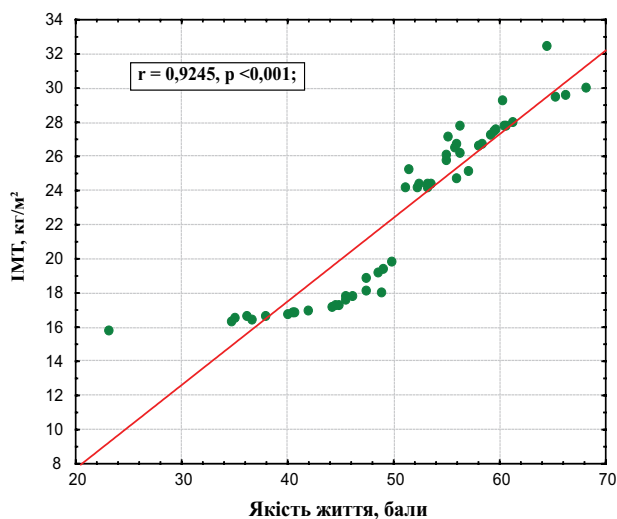


Рис. 2. Зв'язок рівня ІМТ з сумарним показником якості життя.

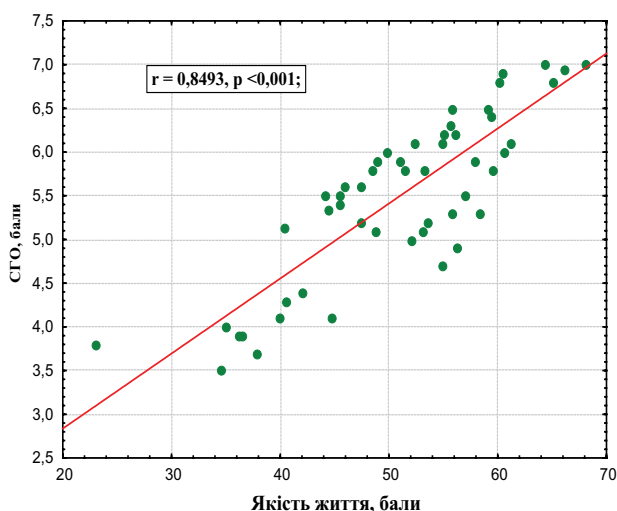


Рис. 3. Зв'язок рівня СГО з сумарним показником якості життя ПД-хворих.

Отже отримані нами дані підтверджують дані багатьох досліджень, які демонструють, що хворі на НЗТ, у яких вищий ІМТ, на відміну від іншої популяції хворих або здорових людей, мають кращі показники якості життя.

Обговорення. Завдяки впровадженню більш сучасних діалітичних технологій спостерігається значне збільшення тривалості життя діалітичних хворих, все більшої актуальності набуває проблема якості життя пацієнтів на НЗТ [4].

У роботі Атароуг А. ЯЖ ПД-хворих низька майже за всіма параметрами, дещо більші показники має фізичний сумарний компонент, фізичне функціонування, сумарний показник ЯЖ [10]. Водночас, Епаїте О. дійшов висновку, що ПД-хворі мають кращі показники ЯЖ за психічним компонентом в порівнянні з ГД-хворими [19]. Дані, отримані у ході власного дослідження, відповідають даним

дослідників з Північної Африки, зокрема при аналізі показників ЯЖ отримано наступні результати: у всіх хворих відмічалось незадоволеність загальним станом здоров'я, найнижчий з показників був обтяжливність захворювання. Фізичний сумарний компонент був нижчий за психічний [19].

Як відомо однією з причин, що погіршують ЯЖ хворих, які лікуються методами НЗТ, є розвиток білково-енергетичної недостатності (БЕН) [2, 17]. У своєму дослідженні Bakewell А. при вивченні ЯЖ ПД-хворих підтвердила достовірний взаємозв'язок між основними параметрами ЯЖ і статтю, расою, нутритивним статусом та рівнем сироваткового альбуміну [16]. Ikizler Т. та співавт. Також показав, що при важкій БЕН якість життя пацієнтів була низькою [18]. За результатами нашої роботи отримано аналогічні дані, згідно яких впливає, що нутриційні розлади негативно впливають на якість життя ПД-хворих ($p < 0,05$). І на решті, Епаїте О. довів, що на ЯЖ впливають такі показники як вік хворих та тривалість ПД. Водночас він не встановив зв'язку ЯЖ з рівнем сироваткового альбуміну крові, рівнем гемоглобіну та статтю [19]. У ході власного дослідження було отримано достовірний сильний позитивний зв'язок між якістю життя і рівнем сироваткового альбуміну ($r = 0,95$; $p < 0,001$). До того ж, провівши зв'язок між ЯЖ та СГО, а також ІМТ встановлено достовірний сильний позитивний зв'язок між якістю життя і СГО ($r = 0,85$; $p < 0,001$), а також достовірний позитивний зв'язок між ЯЖ і ІМТ ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Вплив ІМТ на ЯЖ ще раз підтверджує наявність так званого феномену «зворотньої епідеміології».

Висновки. Встановлено, що у ПД хворих сумарний показник якості життя є низьким, а фізичний сумарний компонент нижчий за психічний.

Нутриційні розлади негативно впливають на ЯЖ ПД-хворих: хворі з середнім та важким ступенем нутриційних розладів мали найнижчі бали за такими параметрами якості життя, як «Симптоми захворювання нирок», «Обтяжливність захворювання» та «Фізичний сумарний компонент».

Встановлено достовірний сильний позитивний зв'язок між сумарним показником якості життя і рівнем сироваткового альбуміну ($r = 0,95$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,92$; $p < 0,001$) та СГО ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

І.О. Дудар: концепція дослідження,

А.Ю. Шимова: дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних, написання статті,

Ю.І. Гончар: план обстеження та консультації хворих, статистичний аналіз,

О.М. Лобода: оформлення тексту роботи,

Е.К. Красюк: лікування хворих.

Література (References):

1. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta pat-sientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2018.183 s. [In Ukrainian].
2. *Honchar Y. I.* Yakist zhyttia ta toksemiia u khvorykh, yaki likuiutsia prohramnym hemodializom. PhD [thesis]. Kyiv; 2008. 12 p. [In Ukrainian].
3. *Kwabena T, Awuah I, Susan H. Finkelstein O, Fredric O.* Quality of life of chronic kidney disease patients in developing countries. *Kidney International Supplements*.2013; May 3: 227–229. doi: 10.1038/kisup.2013.20.
4. *Krylova M. I.* Kachestvo zhizni bol'nyh na gemodialize i peritoneal'nom dialize. Dr.Med. Sci [dissertation on the internet]. Moskva; 2010; 12-18. Available from: <http://medical-diss.com/docreader/326905/a/?#?page=1>. [In Russian].
5. *Theofilou T.* Quality of Life: Definition and Measurement. *Europe's Journal of Psychology*. 2013; Sept. 9(1):150–162. doi: 10.5964/ejop.v9i1.337.
6. *Lopes A, Bragg-Gresbam J, Goodrim A.* Factor associated, with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual. Life Res.* 2007; Aug 6 (4): 545-557. doi: 10.1007/s11136-006-9143-7.
7. *Sakaci T, Ahbap E, Koc Y, Basurk T, Ucar Z, Sinangil A, et al.* Clinical outcomes and mortality in elderly peritoneal dialysis patients. *Clinics Sao Paulo*. 2015; May 70(5): 363–368. doi: 10.6061/clinics/2015(05)10.
8. *Atapour A, Nasr S, Boroujeni A, Taheri D.* A Comparison of the Quality of Life of the Patients Undergoing Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis and its Correlation to the Quality of Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; Dec 27(2):270-280. Available from: <http://www.sjkdt.org>.
9. *Thaweethamcharoen T., Srimongkol W.* Patient-reported outcomes or quality of life studies. Validity and Reliability of KDQOL-36 in Thai Kidney Disease Patient. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*. 2013; Feb. 2: 98-102. doi: 10.1016/j.vhri.2013.02.011.
10. *Albert W, Nancy , Jane V, Marsh-Manzi A, Klemens B, Frederic O.* Changes in Quality of Life during Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Treatment: Generic and Disease Specific Measures. *JASN*. 2004. March 15 (3): 743-753. doi: 10.1097/01.
11. *Besey O.* Quality of life in chronic haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Turkey and related factors. *International Journal of nursing practice*. 2013. June 14: 547-556. doi: 10.1111/ijn.12098.
12. *Wasserfaller J, Halabim M, Saudane P.* Quality of life on chronic dialysis comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004. June 19 (6) :1594-15991. doi: 10.1093/ndt/gfh175.
13. *Stanley M.* Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology*. 2009. March 15: 24–31. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01228.x
14. *Wit G, Merkus M, Krediet R, Charro F.* A comparison of quality of life of patients on automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2001. May 21(3):306-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11475348>
15. *Bakewell A.* Quality of life in peritoneal dialysis patients: Decline over time and association with clinical outcomes. *Kidney International*. 2002. Jan 61(1):239-48. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00096.x
16. *Shymova A, Dudar I, Shifris I.* Nutrytsiini rozlady u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok 5D stadii yaki likuiutsia postiynym ambulatornym peritonealnym dializom ta yikh zviazok z hidratatsiynym statusom. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu*. 2018. Vydannia 57:24-32. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(57).2018.01.
17. *Naeeni A, Poostiyan N, Teimouri Z, Mortazavi M, Soqhrati M, Poostiyan E.* Assessment of Severity of Malnutrition in Peritoneal Dialysis Patients via Malnutrition. *Adv Biomed Res.* 2017. July 6: 128. doi: 10.4103/abr.abr_554_13.
18. *Ikizler T, Hakim R.* Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney International*. 1996. March 50: 343–357. doi: 10.1038/ki.1996.323.
19. *Enajite O, Sagren N, Momina M, Malcolm D.* Quality of life in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis in an African setting. *Saudi Journal of Kidney Dis and Transpl.* 2015. May 23: 631-637. doi: 10.4103/1319-2442.157436.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

T. G. Shekhovtseva, M. A. Dolinna

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.07

Analysis of two AL-amyloidosis cases reporters (own observations)

Zaporozhye State Medical University

Citation:

T. G. Shekhovtseva, M. A. Dolinna. Analysis of two AL-amyloidosis cases reporters (own observations). Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):53-59. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.07

Abstract. *According to current presentations, primary AL-amyloidosis (AL-A) and multiple myeloma, associated and not associated with AL-A, are considered as a part of uniform β -lymphocytic dislocation that is characterized by proliferation of abnormal clone of plasma or β -cells in the bone marrow with excess production of monoclonal immunoglobulins.*

Objective: to describe our own observations of patients with AL-A, which is an example of complexity of the disease diagnostics, due to the polymorphism of clinical picture and need for immunological verification.

It was presented 2 cases of late AL-A diagnostics. Amyloid depositing in different organs determined the diversity of clinical manifestations. AL-A had a consistently progressive character with the gradual involvement of various organs and systems. Results: case 1 demonstrated AL-A with damage of kidneys, heart, liver, spleen, lungs, pleura and subsequent development of ischemic stroke. In the second case AL-amyloidosis with damage of heart, kidneys, lungs, tongue and skin was diagnosed. The severity of the patient's condition was due to severe nephrotic syndrome. AL-A is a serious disease that leads to a lethal end if treatment is not timely. Our observations demonstrate the complexity of AL-A diagnostics, which requires the collaboration of doctors of various profiles.

Article history:

Received January 09, 2019

Received in revised form
February 06, 2019

Accepted February 20, 2019

Modern morphological diagnostics of amyloidosis involves not only detection but also mandatory amyloid typing, which determines further therapeutic tactics. Diagnostics of AL-A diagnosis should be based on the morphological study results. The final diagnosis of amyloidosis is established after congolic masses detecting. Biopsy of the affected organ is the most effective diagnostic method. When there is a nephrotic syndrome, kidney biopsy is most appropriate, because amyloid will be detected in 80% of AL-A. The most effective method for AL-A typing is an immunohistological study using the immunoglobulin light chains antisera.

Keywords: *AL-amyloidosis, nephrotic syndrome, nephrobiopsy.*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© T. Shekhovtseva, M. Dolinna, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Maria Dolinna: mdolinnaya@gmail.com



© Т. Г. Шеховцева, М. О. Долінна, 2019

УДК: 616-008.857-07-08.

Т. Г. Шеховцева, М. О. Долінна

Аналіз двох випадків AL-амілоїдозу (власні спостереження)

Запорізький державний медичний університет

Резюме. За сучасними уявленнями первинний AL-амілоїдоз (AL-A) і множинна мієлома, асоційована, так і не асоційована з AL-A, розглядають в рамках єдиної β -лімфоцитарної дискразії, яка характеризується проліферацією аномального клону плазматичних або β -клітин в кістковому мозку з надлишковою продукцією моноклональних імуноглобулінів.

Мета роботи: описати власні спостереження пацієнтів з AL-A, які є прикладом складності діагностики захворювання, що обумовлено поліморфізмом клінічної картини та необхідністю імунологічної верифікації.

В роботі представлено 2 випадки пізньої діагностики AL-A. Відкладення амілоїду в різних органах визначило різноманітність клінічних проявів. AL-A мав неуклінопрогресуючий характер з поступовим утягненням різних органів і систем.

Випадок 1 демонструє AL-A з ураженням нирок, серця, печінки, селезінки, легенів, плеври та подальшим розвитком ішемічного інсульту. У другому випадку діагностовано AL-амілоїдоз з ураженням серця, нирок, легенів, язика, шкіри. Тяжкість стану пацієнтки була обумовлена тяжким нефротичним синдромом. AL-A є тяжким захворюванням, яке призводить до летального кінця, якщо лікування проводиться невчасно. Наші спостереження демонструють складність діагностики AL-A, що потребує співпраці лікарів різного профілю.

Сучасна морфологічна діагностика амілоїдозу передбачає не тільки виявлення, але й обов'язкове типування амілоїду, оскільки його тип визначає подальшу терапевтичну тактику. Діагностика AL-A з урахуванням клініки повинна базуватись на результатах морфологічного дослідження. Заключний діагноз амілоїдозу встановлюють при виявленні конгофільних мас. Найефективнішою є біопсія ураженого органа. За наявності НС найдоцільнішим є біопсія нирки, при якій амілоїд виявляється в 80% AL-A. Найефективнішим методом типування AL-A є імуногістологічне дослідження із застосуванням антисироваток до легких ланцюгів імуноглобулінів.

Ключові слова: AL-амілоїдоз, нефротичний синдром, нефробиопсія.

Вступ. За сучасними уявленнями первинний AL-амілоїдоз (AL-A) і множинна мієлома (ММ), асоційована, так і не асоційована з AL-A, розглядають в рамках єдиної β -лімфоцитарної дискразії, яка характеризується проліферацією аномального клону плазматичних або β -клітин в кістковому мозку з надлишковою продукцією моноклональних імуноглобулінів [1, 2]. Білком-попередником при AL-A вважають моноклональні легкі ланцюги імуноглобулінів (ЛЛІ), із назви яких походить абревіатура L.

Натепер AL-A зустрічається в 5-10 разів рідше, ніж ММ, однак залишається найрозповсюдженішим типом системного амілоїдозу в західних країнах, у той час, як частота розвитку вторинного амілоїдозу значно знизилась завдяки кращому лікуванню хронічних запальних хвороб [1, 3].

Чоловіки хворіють на AL-A частіше жінок в 1,8 рази, середній вік хворих на момент установлення діагнозу складає 65 років, пацієнтів молодше 50 років налічують лише 10% [1].

Рідкість захворювання, поліорганність ураження та відсутність патогномонічних симптомів

викликають значні труднощі в діагностиці хвороби, які демонструють наступні клінічні випадки.

ВИПАДОК 1. Пацієнтка Б., 58 років, при огляді скаржить на виражену задишку в спокої, набряки ніг, переважно сухий кашель, зниження апетиту, загальну слабкість. Півтори роки тому почала відчувати задишку при незначних фізичних навантаженнях, перебої в роботі серця; в сечі реєструвалась низька протеїнурія. Через рік з'явилися набряки нижніх кінцівок, які впродовж останніх двох місяців значно збільшились. В терапевтичному відділенні міської лікарні діагностовано НС, для уточнення діагнозу 10.01.18 р. хвору перевели до нефрологічного відділення обласної лікарні м. Запоріжжя. При обстеженні загальний стан тяжкий, шкірний покрив блідий, анасарка. При перкусії легень укорочення звуку нижче V міжреберного проміжку зправа та VI зліва. При аускультатії дихання ослаблене, шум тертя плеври. Сатурація O₂ – 84%. При перкусії серця ліва межа відносної тупості зміщена вліво до передньої пахової лінії. Діяльність серця ритмічна, ЧСС 100 за хвилину, тони ослаблені, АТ 105/60 мм рт. ст. Печінка +4 см, селезінка +2 см, щільні, безболісні. 22.02.18 проведена нефробиопсія, 23.02.18 з'явився сильний біль та оніміння правої нижньої кінцівки. Судинним хірургом діагностовано емболію стегново-підколінного сегменту. Через добу на тлі приймання низькомолекулярних гепаринів, дезагрегантів кровообіг в кінцівці компенсовано. 28.02.18 розвинув-

Марія Олександрівна Долінна
mdolinnaya@gmail.com

ся ішемічний інсульт підкоркової ділянки мозку з лівосторонньою геміплегією з приводу якого пацієнтка отримувала лікування в умовах відділення інтенсивної терапії нейрохірургічного відділення згідно протоколу ведення пацієнтів з інсультами. У зв'язку з тяжкістю стану патогенетична терапія не проводилась. За проханням дочки виписана із стаціонару для подальшого лікування за місцем проживання.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові (12.01.18): гемоглобін 145 г/л, еритроцити $4,88 \times 10^{12}$ г/л, лейкоцити $5,5 \times 10^9$ г/л, тромбоцити 308×10^9 г/л, ШОЕ 32 мм/г; п/я 5%, с/я 62%, еоз 3%, лимф 23%, мон 2%; КП 0,9.

Загальний аналіз сечі (12.01.18): рН с/к, питома вага 1030, Б – 6,9 г/л, лейкоцити 15–20 в п/з, еритроцити 4–8 в п/з, зерн. цилин. 3–5 в п/з.

Біохімічний аналіз крові (12.01.18): загальний білок 51,7 г/л, альбумін 28 г/л, α 4%, α_2 18%, β 6%, γ 8%, креатинін 74,3 мкмоль/л (ШКФ 48 мл/хв.), сечовина 5,1 ммоль/л, калій 4,36 ммоль/л, натрій 140,7 ммоль/л, лужна фосфатаза 620 Од/л, холестерин 6,75 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові (26.02.18): загальний білок 50 г/л, альбумін 21 г/л, креатинін 157 мкмоль/л (ШКФ 35 мл/хв.), сечовина 7,2 ммоль/л, калій 4,1 ммоль/л, натрій 140 ммоль/л, лужна фосфатаза 780 Од/л, холестерин 8,1 ммоль/л.

Нефробиопсійне дослідження. Світлова мікроскопія: при забарвленні сіріусом червоним основним у більшості клубочків у мезангії реакція позитивна (рис. 1).

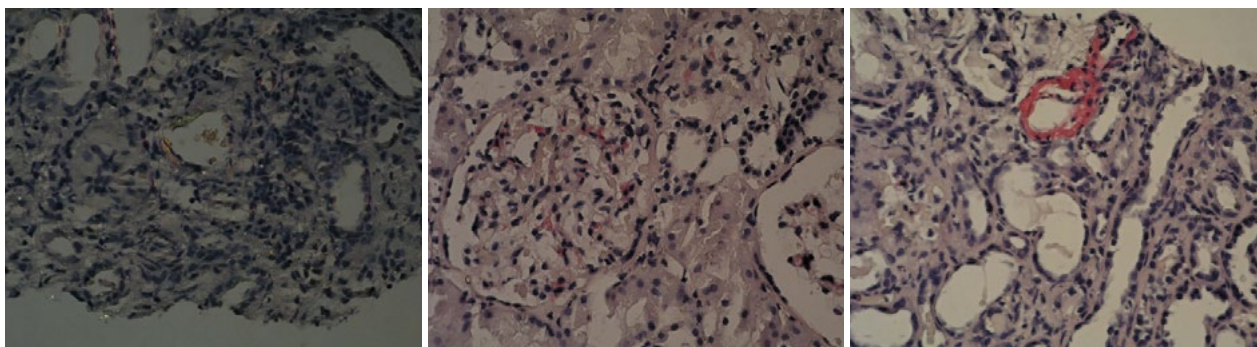


Рис. 1. Дані нефробиопсійного дослідження (випадок 1). Зб. х400. Клубочки: гломерулярна базальна мембрана не потовщена, просвіт капілярів не звужений, нерідко щільно заповнений еритроцитами, зрідка незначне розширення мезангію. Канальці й інтерстицій: вогнищева дилатація каналців. Нечасто гіаліново-крапельні зміни епітелію проксимальних звивистих каналців. Часто білкові цилиндри. Дифузна помірна мононуклеарна інфільтрація. Тубулярна атрофія й інтерстиційний фіброз – 30%. Судини: інтерлобулярні артерії містять екстрацелюлярний матеріал. При забарвленні конго червоним основним і сіріусом червоним основним реакція позитивна.

Конго-позитивний матеріал показує яблучно-зелене світіння у поляризованому світлі (рис. 2).

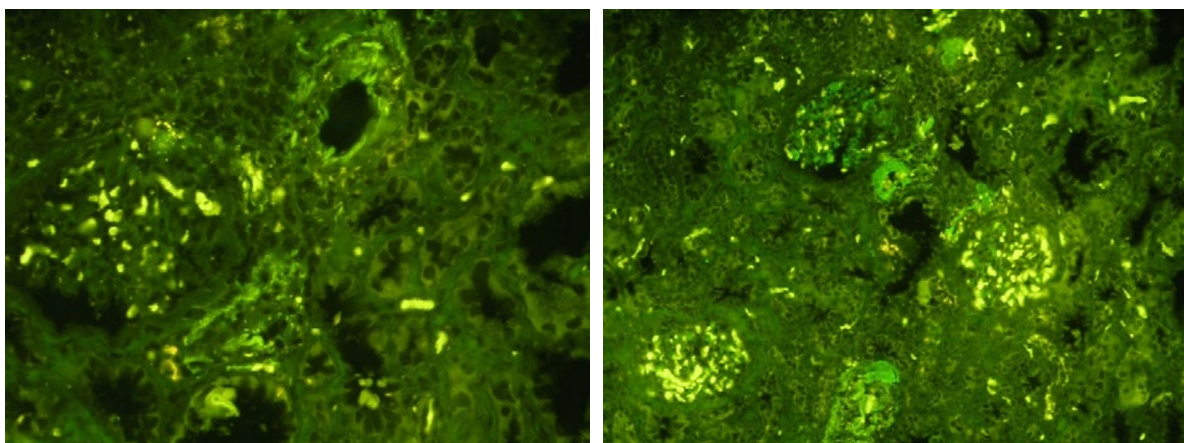


Рис. 2. Дані нефробиопсійного дослідження (випадок 1). Зб. х400. Яблучно-зелене світіння у поляризованому світлі.

Пряме імунофлуоресцентне дослідження з міченими ФІТЦ антитілами до легких ланцюгів імуноглобулінів κ і λ (ДАКО). Світіння λ LC (2+) у стінці інтерлобулярних артерій. Патоморфологічне дослідження: AL (λ LC)-амілоїдоз нирок, мінімальні мезангіальні депозити амілоїду, клас II, стадія II; гло-

бально склерозовані 6/33 – 18%, тубулярна атрофія та інтерстиціальний фіброз – 30%, артеріосклероз; за результатами імунофлуоресцентної мікроскопії світіння λ LC (2+) проти κ LC (0)

Цитологічне дослідження плеврального пунктату (14.02.18): Б 6,6 г/л, лімфоцити 96%, нейтрофіли 4%.

Інструментальні дослідження. ЕКГ (25.02.18): вольтаж знижений, тахікардія (ЧСС 100 за хвилину), гіпертрофія лівого шлуночка (рис. 3).

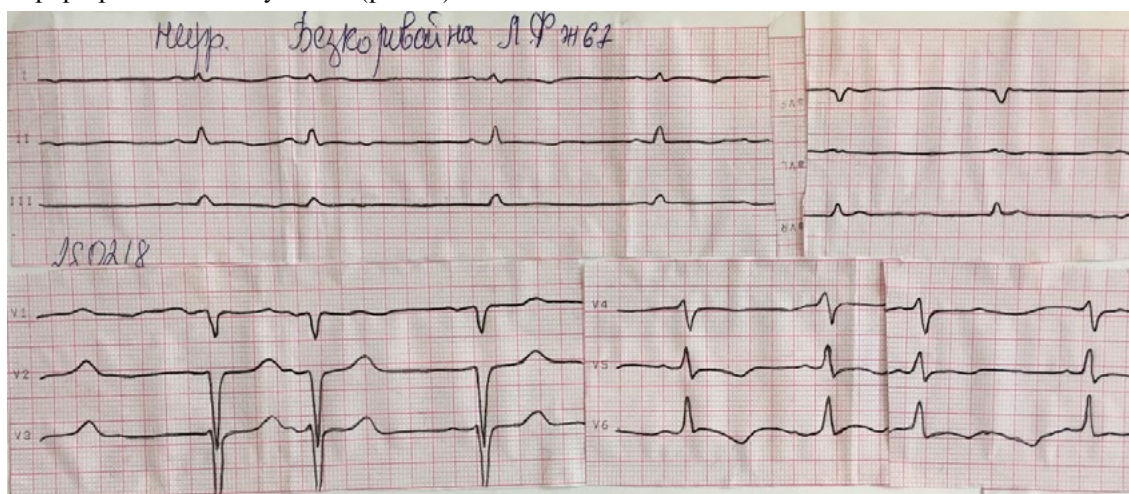


Рис. 3. Дані ЕКГ (випадок 1).

Ехо-КС (10.01.18): дилатація передсердь, гіпертрофія міжшлуночкової перегородки (1,73 см), задньої стінки лівого шлуночка (1,42 см). Систолічна дисфункція (фракція викиду 38%). Легенева гіпертензія I ст. Гідроперикард.

КТ органів грудної та черевної порожнини (18.01.2018): серце збільшено за рахунок розширення камер, двосторонній гідроторакс. Печінка збільшена, щільність паренхіми помірно дифузно знижена. Нирки нормальних розмірів.

МРТ головного мозку (01.03.18): картина ішемічного інсульту в ділянці хвостатого ядра зправа.

Дуплексне сканування артерій правої нижньої кінцівки (23.03.18): ознаки оклюзії стегново-підколінного та стегневого сегментів зправа.

Таким чином, враховуючи клінічні особливості захворювання і дані нефробіопсії, встановлено діагноз: AL-амілоїдоз з ураженням нирок, серця, печінки, селезінки, легенів, плеври.

Особливості перебігу AL-A у хворої Б. Амілоїдоз серця проявлявся кардіомегалією, зниженням вольтажу комплексу QRS, систолічною дисфункцією, дилатацією передсердь, гіпертрофією міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка.

Амілоїдоз нирок маніфестував низькою протеїнурією з наступним розвитком персистуючого НС з масивною протеїнурією, гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією та анасаркою без АГ. Протеїнурія збільшувалась навіть при зниженні ШКФ.

Амілоїдоз печінки супроводжувався помірною гепатомегалією, яка прогресувала (+6 см проти +4 см), ізольованим підвищенням рівня лужної фосфатази, що свідчило про холестаз.

Амілоїдоз селезінки супроводжувався її збільшенням (+4 см проти +2 см), функціональним гіпоспленізмом, що призвело до тромбоцитозу.

Амілоїдоз легенів клінічно проявлявся кашлем, значним зниженням сатурації O_2 без характер-

них змін на КТ. Указанням на амілоїдоз плеври був персистуючий двосторонній великий випіт, який швидко збільшувався після неодноразових пункцій (>3 л зправа, >4 л зліва), лімфоцитозом пунктату.

Найімовірнішими причинами тромбозів судин у хворої стали гіперкоагуляція, яка характерна для НС, а також тромбоцитоз.

ВИПАДОК 2. Хвора С., 63 років, скаржиться на виражену задишку, набряки ніг, малопродуктивний кашель, охриплість голосу, печіння язика, втрату ваги (12 кг за 1,5 роки), субфебрильну температуру тіла, загальну слабкість. З травня 2013 р. з'явилося печіння язика, яке значно підсилювалось після приймання їжі. Лікувалась у стоматолога з приводу атрофічного глоситу, але без суттєвого покращення. З вересня 2013 р. з'явилась задишка при ходьбі, яка поступово зростала. Лікувалась у кардіолога з діагнозом ІХС: дифузний кардіосклероз. З жовтня 2014 р. відчула охриплість голосу, а через декілька тижнів з'явився кашель. З березня 2015 р. помітила набряки ніг, збільшення задишки. При обстеженні виявлена протеїнурія нефротичного рівня, а зв'язку з чим 12.05.2018 р. хвору госпіталізовано до нефрологічного відділення обласної лікарні м. Запоріжжя. При огляді стан тяжкий, шкірний покрив блідий, на руках, повіках дрібні крапчасті висипання, набряки нижніх кінцівок. При перкусії легенів укорочення звуку нижче VIII міжреберного проміжку зправа та VII зліва, при аускультатії дихання ослаблене, сатурація O_2 88%. При перкусії серця ліва межа відносної тупості зміщена на 4,5 см вліво. Діяльність серця ритмічна, ЧСС 80 за хвилину, тони ослаблені, АТ 120/80 мм рт. ст. Макрогловія, гіперемія слизової оболонки ясен, язика, множинні ерозії язика (2-4 мм в діаметрі). Печінка, селезінка не збільшені. Добовий діурез 600 мл. Системний процес з певними особливостями клінічного перебігу захворювання спонукав нас, перш за все, думати про первинний AL-амілоїдоз. 21.05.15 р. хворій виконана біопсія

ясни, а 10.06.15 р. – підшкірної клітковини черева.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові (20.05.15): гемоглобін 115 г/л, еритроцити $4,12 \times 10^{12}$ г/л, лейкоцити $9,6 \times 10^9$ г/л, тромбоцити 238×10^9 г/л, ШОЕ 56 мм/г; п/я 3%, с/я 54%, еоз 1%, лимф 40%, мон 2%; КП 0,87.

Загальний аналіз сечі (18.06.15): рН с/к, питома вага 1010, Б – 3,5 г/л, лейкоцити 5-10 в п/з, еритроцити 1-2 в п/з. Добова протеїнурія 3,96 г/добу.

Біохімічний аналіз крові (18.06.15): загальний

білок 48 г/л, альбумін 28 г/л, α 6%, α_2 27%, β 11%, γ 8%, креатинін 82 мкмоль/л (ШКФ 64 мл/хв.), сечовина 4,2 ммоль/л, калій 4,2 ммоль/л, натрій 139 ммоль/л, лужна фосфатаза 680 Од/л, холестерин 8,66 ммоль/л.

Інструментальні дослідження. ЕКГ (22.06.15): вольтаж комплексу QRS знижений, ритм синусовий, ЧСС 82 за хвилину, AVI ст., блокада передньої гілки лівої ніжки п. Гіса та повна блокада правої ніжки п. Гіса (рис. 4).

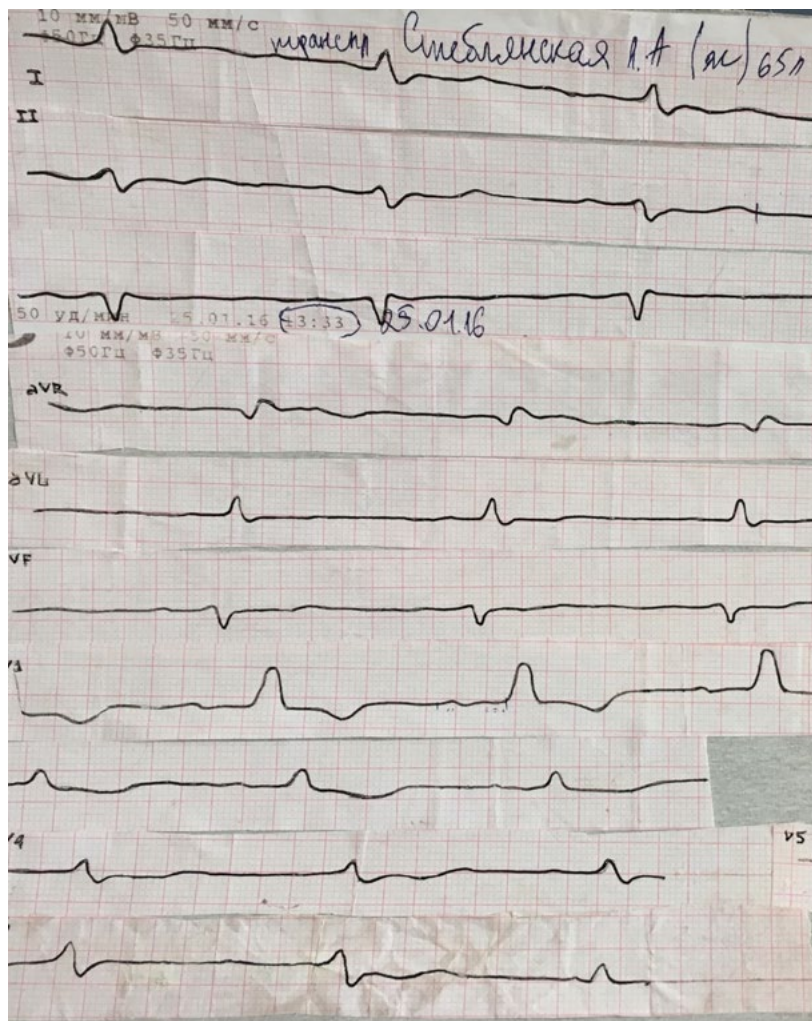


Рис. 4. Дані ЕКГ (випадок 2).

Ехо-КС (23.06.15): кальціноз аортального та мітрального клапанів, збільшення порожнини лівого передсердя, задньої стінки лівого шлуночка (1,3 см), міжшлуночкової перегородки (1,4 мм). Легенева гіпертензія І ст.

УЗД (14.06.15): печінка правильної форми та розмірів. Контури чіткі, рівні, капсула 0,25 см, ущільнена. Ехоструктура підвищеної ехоінтенсивності, мілкозерниста, неоднорідна. По ходу судин лінійна гіперехогенна тяжистість. Жовчний міхур з перегоном в ділянці шийки. В порожнині гіперехогенна завись з рівнем до 1/3 об'єму. Під-

шлункова залоза нормальних розмірів, контури чіткі, рівні. Ехоструктура гіперехогенна. Селезінка нормальних розмірів, капсула не змінена, ехоструктура збережена. Нирки: права 8,93/4,6/5,6 см, паренхіма 1,4 см, ехоструктура підвищеної ехогенності; ліва – 10,0/4,3/4,8 см, паренхіма 1,7 см, ехоструктура підвищеної ехогенності.

Рентгенографія легенів (22.06.2015): легеневий малюнок збагачений в нижніх відділах. Корені розширені, фіброзно змінені.

Дані біопсії (15.06.15): за результатами світлової та люмінесцентної мікроскопії гістопрепаратів

підшкірної жирової клітковини та архівному парафіновому блоку слизової оболонки щоби виявлений конго- і тіофлавін-позитивний матеріал з дихроїзмом в поляризованому світлі. За даними імунофлюоресцентної мікроскопії – λ LC- 3+, λ LC- 3+. За даними імунопероксидазного дослідження AA-протеїн у складі депозитів не виявлений.

Таким чином, встановлено діагноз: AL-амілоїдоз з ураженням серця, нирок, легенів, язика, шкіри.

Після верифікації діагнозу було проведено 2 курси патогенетичної терапії (алкеран + дексаметазон), яка ускладнилась лейкопенією, що спонукало її відміну. Стан хворої поступово погіршувався, збільшились набряки, зросла протеїнурія (9,9 г/добу), підсилилась задишка, кашель, збільшились печінка (+4 см) та селезінка (+2 см). З урахуванням тяжкості НС (анасарка з накопиченням рідини в перикарді, черевній порожнині, виражена гіпоальбумінемія – 22 г/л, зниження ШКФ), відсутності ефекту від лікування розпочаті сесанси гемодіалізу з ультрафільтрацією (УФ) через катетер. На тлі УФ набряковий синдром зменшився, однак зберігалась значна слабкість, задишка, запаморочення. 25.01.16 р. рівень гемоглобіну становив 111 г/л, креатиніну – 270 мкмоль/л, ШКФ 25 мл/хв. За даними УЗД задня стінка лівого шлуночка 1,8 см. 03.02.16 р. хвора померла через фібриляцію шлуночків. Реанімаційні заходи були неефективними.

Результати гістологічного дослідження (04.02.16): серце – в інтимі судин, в клапанах під ендокардом множинні гомогенні еозинофільні глибокі амілоїду. Легені – виражене потовщення альвеолярно-капілярних мембран через дифузне відкладення амілоїду. Нирки – відкладення амілоїду в стінці крупних судин коркової, медулярної речовини, в ендотелії дрібних артерій базальної мембрани каналців. Тотальне ураження судинних петель клубочків і заміщення їх гомогенними еозинофільними масами амілоїду. Печінка – відкладення амілоїду у порталних артеріолах. Селезінка – помірне дифузне відкладення амілоїду вздовж ретикулінових волокон всієї пульпи. Тонкий кишечник – амілоїд в слизовій пластинці, залозах і дрібних судинах слизової оболонки.

Особливості перебігу AL-A у хворої С. Органами-мішенями у пацієнтки були нирки, серце, печінка, селезінка, легені, підшлункова залоза, кишечник, шкіра, в дебюті захворювання – макрогліосія. Ураження нирок проявлялось персистуючим НС, який прогресував при зниженні функції нирок, з нормальним рівнем АТ. Амілоїдоз серця проявлявся кардіомегалією, послабленням серцевих тонів, зниженням вольтажу комплексу QRS, біфасцикулярною блокадою дистального типу, дилатацією лівого передсердя, значущою гіпертрофією лівого шлуночка, яка з часом збільшувалась, діастолічною дисфункцією.

Охриплість голосу, як прояв амілоїдозу гортані, передувала ураженню легенів у вигляді кашлю, зниження сатурації O_2 . Специфічних змін на

рентгенограмі легенів не було. Амілоїдоз печінки та селезінки демонструвала зростаюча гепатоспленомегалія.

Клінічно не були розпізнаними амілоїдоз підшлункової залози та кишечника.

Причиною смерті у хворої була фібриляція шлуночків.

Обговорення. Ураження серця відмічають у переважній більшості хворих на AL-A. В результаті заміни міокарду амілоїдними масами розвивається рестриктивна кардіоміопатія, при якій швидко настає серцева недостатність та різноманітні аритмії, що буває причиною смерті у 50% пацієнтів. Найчастішим указанням на амілоїдоз серця є потовщення міжшлункової перегородки та/або задньої стінки лівого шлуночка >12 мм при УЗД, особливо коли ці зміни поєднуються з низькоамплітудною ЕКГ [2].

Найтиповішим проявом амілоїдозу нирок є протеїнурія більше 0,5 г/добу, частіше нефротичного рівня. До особливостей ураження нирок відносять рідкість гематурії та лейкоцитурії, а також відсутність артеріальної гіпертензії (АГ) при розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Нефротичний синдром (НС) і великі розміри нирок зберігаються навіть при прогресуванні зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1, 3].

Ураження печінки при AL-A спостерігається в 100% випадків і проявляється помірним її збільшенням та підвищенням рівня лужної фосфатази [1]. Збільшення печінки зазвичай супроводжується невеликим збільшенням селезінки.

Ураження дихальної системи виникає у половини хворих, в більшості випадків проходить безсимптомно або з бідною клінічною симптоматикою. Одним із ранніх ознак захворювання може бути охриплість або зміна тембру голосу внаслідок відкладення амілоїду в голосових зв'язках, що передують його появі в дистальних відділах дихальних шляхів. В легенях амілоїд відкладається переважно в альвеолярних перегородках, що призводить до розвитку кашлю та задишки. Рентгенологічна картина не специфічна.

Ураження шкіри спостерігається у 40% хворих. Патогномонічною ознакою AL-A є параорбітальні геморагії, які зустрічаються найчастіше [1].

Макрогліосія обумовлена вираженою інфільтрацією м'язів амілоїдом. Це також патогномонічний симптом AL-A, який зустрічається в 20% пацієнтів. Макрогліосія не тільки утруднює приймання їжі і мову, але може призвести до обструкції дихальних шляхів.

Ураження органів-мішеней прогресує дуже швидко, більшість пацієнтів вмирає впродовж року [1-3]. Складність діагностики AL-A обумовлена поліморфізмом клінічної картини та необхідністю імунологічної верифікації.

Нами представлено 2 випадки пізньої діагностики AL-A. Відкладення амілоїду в різних орга-

нах визначило різноманітність клінічних проявів. AL-A мав неукліннопрогресуючий характер з поступовим утягненням різних органів і систем. AL-A є тяжким захворюванням, яке призводить до летального кінця, якщо лікування проводиться невчасно. Наші спостереження демонструють складність діагностики AL-A, що потребує співпраці лікарів різного профілю.

Висновки. Діагностика AL-A з урахуванням клініки повинна базуватись на результатах морфологічного дослідження. Діагноз амілоїдозу встановлюють при виявленні конгофільних мас. Найефективнішою є біопсія ураженого органа. Сучасна морфологічна діагностика амілоїдозу передбачає не тільки виявлення, але й обов'язкове типування амілоїду, оскільки його тип визначає подальшу

терапевтичну тактику. При наявності НС найдоцільнішим є біопсія нирки. Простою і безпечною діагностичною процедурою є аспіраційна біопсія підшкірної клітковини черева, при якій амілоїд виявляється в 80% AL-A. До переваг цієї процедури, окрім інформативності, є рідкість кровотеч. Найефективнішим методом типування AL-A є імуногістологічне дослідження із застосуванням антитілов до ЛЛІ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Т.Г. Шеховцева: концепція дослідження, аналіз отриманих даних,

М.О. Долінна: оформлення тексту роботи.

Література (References):

1. *Merlini G, Seldin DC, Gertz MA.* Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011;29:1924–1933. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2271.
2. *Kappor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR.* Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med.* 2011;124:1006–1015. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.013.
3. *Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, Leung N.* Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:231–239. doi: 10.2215/CJN.08640811.

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № X).

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

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

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

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

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

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

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з ново-

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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