

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- ЛЕПТИН СИРОВАТКИ ЯК ПРЕДИКТОР АДЕКВАТНОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ: ОДНОЦЕНТРОВЕ ПРОСПЕКТИВНЕ, ПОЗДОВЖНЄ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
Н. Степанова, О. Бурдейна, В. Дряньська, О. Аблогіна ..... 3
- ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПІВ ПАЦІЄНТІВ З ПЕЇЛО- ТА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ЗА АНАЛІЗОМ РОЗПОДІЛУ HLA**  
В.Є. Дряньська, О.П. Петрина, М.Б. Величко, Ф.З. Гайсенюк, Г.М. Драннік ..... 11
- ФАКТОРИ, АСОЦІЙОВАНІ З НУТРИЦІЙНИМ СТАТУСОМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК УД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПОСТІЙНИМ АМБУЛАТОРНИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ**  
І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, І.М. Шіфріс, М.О. Маласаєв ..... 19
- ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ РОСТОВИХ ФАКТОРІВ У КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**  
Л.О. Зуб, С.В. Роборчук ..... 28
- МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЦИТРУЛІНУ ЯК НОВОГО БІОХІМІЧНОГО МАРКЕРУ ОЦІНКИ СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**  
О.Б. Кучменко, Л.С. Мхітарян, І.Н. Євстратова, О.О. Матова, В.С. Васильченко ..... 35
- ЧАСТОТА ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ЇЇ ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ**  
Законь К. М., Романова В. В., Твердохліб Х. Л. .... 40

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- ГІПЕРУРИКЕМІЯ – ПРИЧИНА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК, КОМПЕНСАТОРНИЙ МЕХАНІЗМ, ВИПАДКОВІСТЬ, НАСЛІДОК ЧИ ПАРАЛЕЛЬНО ІСНУЮЧИЙ ФЕНОМЕН?**  
М.О. Колесник ..... 48

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** ..... 62
- ПОВІДОМЛЕННЯ** ..... 65



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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (60) 2018

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

**Головний редактор:** Колесник Микола Олексійович

**Заступник головного редактора:** Степанова Наталя Михайлівна

**Відповідальний секретар:** Козлюк Надія Іванівна

**Редакційна колегія:**

Гуревич Костянтин Якович	Мартинюк Лілія Петрівна
Драннік Георгій Миколайович	Томіліна Наталя Аркадіївна
Дрянська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
Дудар Ірина Олексіївна	William G. Couser
Зуб Лілія Олексіївна	R.T. Krediet
Король Леся Вікторівна	F.P. Schena
Лісовий Володимир Миколайович	Robert W. Schrier
Майданнік Віталій Григорович	

**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 № 9 від 21.12.2018 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** 25.12.2018. **Підписано до друку** 26.12.2018  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 261218

**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», 2018



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0



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

ISSN 2304-0238

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 4 (60) 2018

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

Lilia Martyniuk

Georgy Drannik

Natalia Tomilina

Victoria Driyanska

Svitlana Fomina

Iryna Dudar

William G. Couser

Liliia Zub

R.T. Krediet

Lesya Korol

F.P. Schena

Volodymyr Lisovyi

Robert W. Schrier

Vitaly Maidannyk

**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 № 9 from December 21, 2018).

**Edition 500 copies**

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

**Put in a set** December 24, 2018. **Signed to print** December 26, 2018.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 240718

**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, 2018



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

### Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.01

N. Stepanova<sup>1</sup>, O. Burdeyna<sup>1</sup>, V. Driianska<sup>1</sup>, O. Ablogina<sup>2</sup>

### Baseline serum leptin predicts peritoneal dialysis adequacy: a single-center prospective, longitudinal study

<sup>1</sup>State Institute «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup>Dialysis Center "Nadiya"

### Citation:

Stepanova N, O. Burdeyna, V. Driianska, O. Ablogina. Baseline serum leptin predicts peritoneal dialysis adequacy: a single-center prospective, longitudinal study. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.01

**Abstract.** *Hyperleptinemia is often observed in peritoneal dialysis (PD) patients. But, there are few studies on the relationship between blood leptin level and PD survival, and, some of them contradict each other.*

*The present study aimed to investigate the impact of PD initiation on the serum leptin concentrations and its association with PD adequacy.*

*Method.* A total of 23 patients with end-stage renal disease (ESRD), who started the treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), were included in this prospective single-center observational longitudinal study. Among the patients, there were 15 men and 8 women; the average age of the patient population was  $52.4 \pm 12.3$  years. The treatment with CAPD was performed using Dianeal PD 4 with glucose concentration of 1.36% and 2.27%. The patients were screened before PD initiation and after 3- and 12-month PD treatment. Leptin levels were determined in all patients using ELISA-method.

*Results.* The median serum leptin concentration at study entry was 10.6 [5.6-21.9] ng/mL. Leptin level and its dynamics during the year after PD treatment initiation were dependent on body mass index (BMI). The overweight or obese patients had ever-increasing leptin levels after 3- and 12- month PD treatment. Whereas in the PD patients with normal weight, we observed a significant decrease of leptin levels after 12-month PD treatment. Serum leptin concentration in the women was significantly higher compared with the men (46.4 [1.1-95] vs 9.8 [3.2-14.5] ng/mL;  $p = 0.02$ ). Blood cholesterol levels had a positive correlation with serum leptin concentrations after 3- and 12- month PD treatment:  $r = 0.53$ ,  $p = 0.01$  and  $r = 0.56$ ,  $p = 0.008$ , respectively. However, we did not find a statistically significant association of leptin with PD adequacy parameters after 3- and 12- month PD treatment of the patients.

*In the Cox proportional hazard model adjusted for gender, serum leptin level demonstrated itself as the effective factor in PD adequacy survival: HR 5.3 (95% CI 1.7; 16.3).*

*PD adequacy survival was better in the patients with leptin concentrations above the median ( $\geq 10.6$  ng/mL) compared with the patients who had serum leptin levels below the median (log rank test,  $\chi^2 = 8.2$ ;  $p = 0.0042$ ).*

*Conclusions.* Our study have demonstrated markedly elevated serum leptin level in the overweight PD patients and its strong decrease during 12 months in the patients with normal weight. Low serum leptin level before PD initiation is associated with inadequate PD.

**Key words:** *peritoneal dialysis, serum leptin, adequacy.*

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

© N. Stepanova, O. Burdeyna, V. Driianska, O. Ablogina, 2018. All rights reserved.

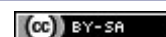
Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: [nmstep@ukr.net](mailto:nmstep@ukr.net)

### Article history:

Received 08 November 2018

Received in revised form  
23 November 2018

Accepted 9 December 2018



© Степанова Н.М., Бурдейна О.В., Дріянська В.Є., Аблогіна О.В., 2018

УДК 616.61:616.381-089.819]:036.8

Н. Степанова<sup>1</sup>, О. Бурдейна<sup>1</sup>, В. Дріянська<sup>1</sup>, О. Аблогіна<sup>2</sup>

## Лептин сироватки як предиктор адекватності перитонеального діалізу: одноцентрове проспективне, поздовжнє дослідження

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Діалізний центр «Надія»

**Резюме.** Гіперлептинемія часто спостерігається у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД). Проте, дослідження щодо взаємозв'язку між рівнем лептину крові і виживанням методом ПД є поодинокими та суперечливими.

Дане дослідження спрямоване на вивчення впливу ініціації ПД на концентрацію лептину в сироватці крові та його зв'язку з адекватністю ПД.

**Методи.** Загалом 23 пацієнти з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, які почали лікування безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД), були включені до проспективного одноцентрового обсерваційного поздовжнього дослідження. Серед пацієнтів було 15 чоловіків і 8 жінок; середній вік склав  $52,4 \pm 12,3$  роки. Лікування ПАПД проводили з використанням Diapal PD 4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27%. Пацієнти були обстежені до початку ПД, через 3 і 12 місяців лікування. В усіх пацієнтів визначали рівень лептину методом ІФА.

**Результати.** Середній рівень концентрації лептину в сироватці крові до ініціації ПД становив  $10,6 [5,6-21,9]$  нг/мл. Рівень лептину та його динаміка протягом року після початку лікування залежали від індексу маси тіла (ІМТ). У пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням концентрація лептину збільшувалась як через 3 ( $p = 0,02$ ) і 12 ( $p = 0,09$ ) місяців лікування ПД. В той час як у пацієнтів з нормальною вагою ми спостерігали статистично значуще зниження рівня лептину після 12 місяців лікування ( $p = 0,003$ ). Концентрація лептину сироватки у жінок була значно вищою у порівнянні з чоловіками ( $46,4 [1,1-95]$  проти  $9,8 [3,2-14,5]$  нг/мл;  $p = 0,02$ ). Рівні холестерину в крові мали позитивний кореляційний зв'язок з концентрацією лептину в сироватці крові через 3 і 12 місяців:  $r = 0,53$ ,  $p = 0,01$  і  $r = 0,56$ ,  $p = 0,008$ , відповідно. Однак, ми не виявили статистично значущої асоціації лептину з параметрами адекватності ПД через 3 та 12 місяців лікування пацієнтів.

У пропорційній моделі ризику Кокса, скоригованої за статтю, рівень сироваткового лептину був ефективним фактором виживання адекватності ПД: HR 5.3 (95% ДІ 1.7; 16.3). Адекватність ПД була кращою у пацієнтів з концентрацією лептину вище медіани ( $\geq 10,6$  нг/мл) порівняно з пацієнтами, у яких рівень сироваткового лептину був нижчим за медіану (логарифмічний тест,  $\chi^2 = 8,2$ ;  $p = 0,0042$ ).

**Висновки.** Наше дослідження демонструє підвищення рівня лептину сироватки у ПД пацієнтів з надлишковою масою тіла і його статистично значуще зниження протягом 12 місяців у пацієнтів з нормальною вагою. Низький рівень сироваткового лептину перед початком лікування асоційований з неадекватним ПД.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, лептин сироватки, адекватність.

**Introduction.** Over the past years peritoneal dialysis (PD) has authenticated to be an effective method of renal replacement therapy (RRT) for end-stage renal disease (ESRD) patients [1]. But, despite the significant progress in technical survival, the duration of PD therapy is still limited [2, 3].

Leptin is a large molecular weight protein secreted by white adipocytes [4]. It regulates food intake and energy expenditure, and it also takes parts in the immune response, angiogenesis, and bone formation [4]. It has been suggested that the serum leptin concentrations are increased in obesity and associated with the fat content of the body [5]. Moreover, an elevation of the

serum leptin level has been observed in chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus, coronary artery calcification, and arterial hypertension [4, 6-8]. The association of hyperleptinemia with glomerular mesangial cell hypertrophy, basement membrane thickening and reduced proximal tubule metabolic activity, resulting in albuminuria, and glomerular sclerosis have also been demonstrated [8].

Hypothetically, PD has several reasons for hyperleptinemia. First, the use of PD glucose-based fluids upregulates the metabolism of oxidative glucose in adipocytes and promotes the leptin production [9]. Second, a decrease in renal leptin clearance leads to high serum leptin level [10]. In addition, other conditions such as metabolic syndrome, malnutrition and chronic inflammation are positively associated with an increase in leptin levels in PD patients [11, 12]. Nevertheless, the dynamics of serum leptin concentration after PD initiation has not been characterized yet.

**The present study aimed** to investigate the impact of PD initiation on the serum leptin concentrations and its association with PD adequacy.

Natalia Stepanova  
nmstep@ukr.net

**Materials and methods. Study Design and Subjects.** This prospective single-center observational longitudinal study was conducted at State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» in Kyiv, Ukraine, for between January 2013 and September 2017. The study protocol was confirmed by the Ethics Committee of the Institute. Informed consent was obtained from all the subjects participating in the study.

The patients were eligible for entry when they planned the initiation of PD therapy, and, they were 18 years or older with no clinically significant cardiovas-

cular or infectious diseases on entry. Additionally, the exclusion criteria for study entry were: diabetes mellitus, autoimmune disease, hospitalization in previous 3 months and/or the use of medication which could interfere with plasma leptin (prednisone).

After enrollment, such parameters as the development of PD-related peritonitis, serious cardiovascular events, transfer to hemodialysis or kidney transplantation and death were also included to the exclusion criteria list of our study. A flow chart of the study is presented in Figure 1.

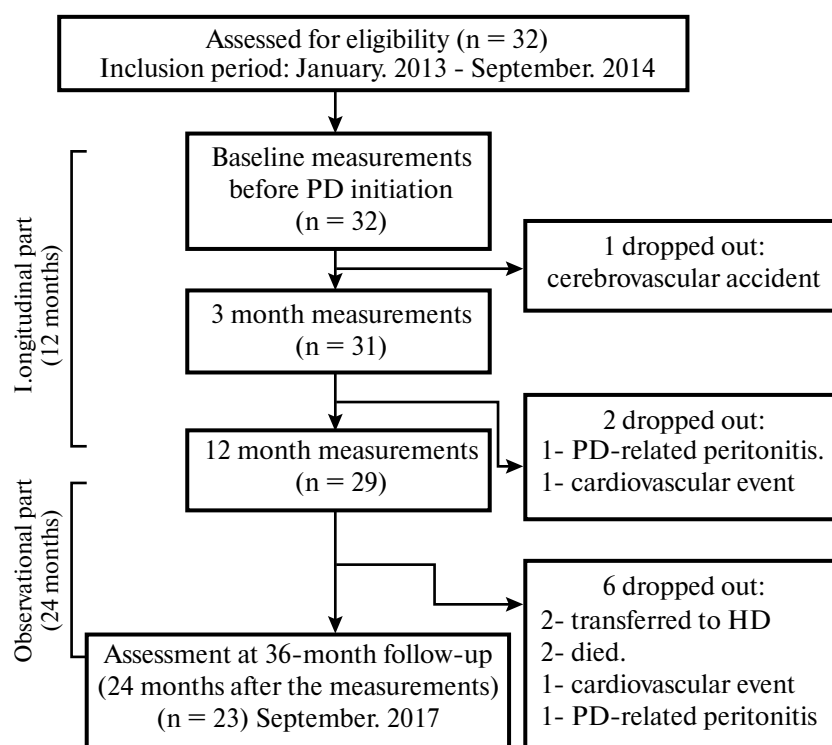


Figure 1. Flow diagram of the study.

All patients underwent continuous ambulatory PD (CAPD). The treatment with CAPD was performed using Dianeal PD 4 with glucose concentration of 1.36% and 2.27%. The recruited PD patients received 4 exchanges daily.

Study measurements were performed at baseline (before PD initiation) and after 3- and 12- month PD treatment. When the work on longitudinal measurements was finished, we continued clinical observation on the cohort of our patients during 2 additional years. The total follow-up period was extended to 36 months.

During this period, 9 patients were dropped out from the study: 3 patients (33.3 %) had non-fatal cardiovascular events, 2 patients (22.2 %) died (the main causes of death were cardiovascular diseases, too), 2 patients (22.2 %) changed dialysis modality and 2 patients (22.2 %) received PD-related peritonitis.

Most patients required antihypertensive medications as well as other drugs commonly used in ESRD, such as phosphate and potassium binders, diuretics, iron supplementation and erythropoietins.

**Anthropometric measurements.** Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters.

**Laboratory evaluation.** Whole blood samples were collected from the patients after an overnight fast during the time of the routine outpatient visit. The blood samples were processed immediately after sampling. Routine biochemical parameters including blood and daily dialysate concentration of urea and creatinine, serum albumin, C-reactive protein (CRP), cholesterol and glucose were carried out using an automatic analyzer “Flexor junior” (Netherlands). Haematological parameters of blood were determined using an “ABX Micros-60” (France).

The adequacy of dialysis was determined by measuring the total weekly creatinine clearance (CrCl) (which was normalized to 1.73 m<sup>2</sup> of the body surface area) and total weekly urea clearance (Kt/V) using the Watson formula for body water [13]. Peritoneal Kt/V and renal Kt/V were estimated separately. The dialysate/plasma creatinine ratio (D/P) was calculated from creatinine concentrations in 24-h dialysate and the plasma.

Along with the standard diagnostic methods, we defined the blood levels of leptin by using an ELISA with DRG Diagnostics kits (Marburg, Germany) according to the manufacturer's protocol.

**Statistical analysis.** The analysis and all graphs were performed using MedCalc (Belgium). The mean (M) and standard deviation (SD) or the median (Me) and interquartile ranges [Q25 - Q75] were calculated according to a normal distribution. For the statistical analysis, we used the Student's t-test and nonparametric (U-test) Mann-Whitney.

Pearson's or Spearman's (as appropriate) correlation tests were used to evaluate relationships between leptin and clinical or PD adequacy parameters.

Survival analyses with Kaplan-Meier log-rank test and Cox proportional hazard regression were used to examine whether serum leptin level predicted survival for up to a 3 year of follow-up period. PD inadequacy was defined as total weekly Kt/V < 1.7 at the time of the last observation point. The durations of technique survival were calculated from the date of inclusion in the study. For conducting this analysis, in September 2013, the patients were categorized into 2 groups according to baseline leptin level.

P values were calculated, and the null hypothesis was rejected if the P value was <0.05.

**Results.** A total of 23 patients (15 men and 8 women) with ESRD, who started the treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), were included in the study. The average age of the patient population was 52.4 ± 12.3 years. The main nosological basis of ESRD was glomerulonephritis in 14 patients; 4 patients had hypertensive nephropathy; there were found 2 cases of amyloidosis and 2 cases of obstructive nephropathy; gouty nephropathy was found in 1 patient. Baseline characteristics of the study participants are presented in Table 1.

Table 1

Baseline characteristics of ESRD patients at study entry

Clinical parameters	The patients (n = 23)
Male gender, n (%)	15 (65.2%)
Age, years	49.3 ± 12.2
Charlson Comorbidity Index, points	5.8 ± 1.6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.2 ± 4.3
Patients with normal weight, (%)	23 (60.9%)
Overweight patients	9 (31.1%)
Serum albumin, g/L	37.1 [34-39]
CRP, mg/L	9.8 [4.3-17.2]
Systolic blood pressure, mm Hg	131 ± 14.2
Diastolic blood pressure, mm Hg	78 ± 12.4
Hb, g/L	100.6 ± 16.2
Glucose, mmol/L	5.4 ± 2.1
Ferritin, ng/ml	533 [338.5-832.7]
Calcium, mmol/L	2.18 [2.0-2.33]
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	8.5 [4.5-11.5]
Phosphorus, mmol/L	1.8 ± 0.5
iPTH, ng/L	236 [123-389]
Urine volume, mL/24 h	870 [320-1200]
Total cholesterol, mmol/L	4.95 [4.1-6.6]
<b>Medications, n (%)</b>	
ACE inhibitors / RAAS blockers	7 (30.4 %)
Iron supplementation	12 (52.2 %)
Erythropoietins	14 (61.0 %)
Beta-blockers	17 (74 %)
Calcium channel blockers	19 (82.6 %)
Diuretics	8 (34.8 %)
Lipid-lowering therapy	9 (39.1 %)

The values are expressed as mean ± standard deviation (M ± SD) or as median and interquartile range (Me [Q25-Q75]).

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CrCl, creatinine clearance; CRP, C-Reactive Protein; Hb, hemoglobin; iPTH, intact parathyroid hormone; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

The median serum leptin concentration at study entry was 10.6 [5.6-21.9] ng/mL. The leptin level and its dynamics during the year after the PD treatment

initiation were dependent on body mass index (Table 2, Figure 2).

Table 2

The serum leptin concentration categorized by BMI (ng/mL)

Patients' treatment status	Normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m <sup>2</sup> )	Overweight or obese (BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> )	p
Before PD initiation	9.4 [4.2-16.5]	20.5 [5.6-37.3]	0.03
After 3-months PD	23.2 [15-25]	31.3 [11.2-85.9]	0.5
After 12-months PD	2.1 [0.9-5.2]	35.1 [6.6-36.4]	0.0001

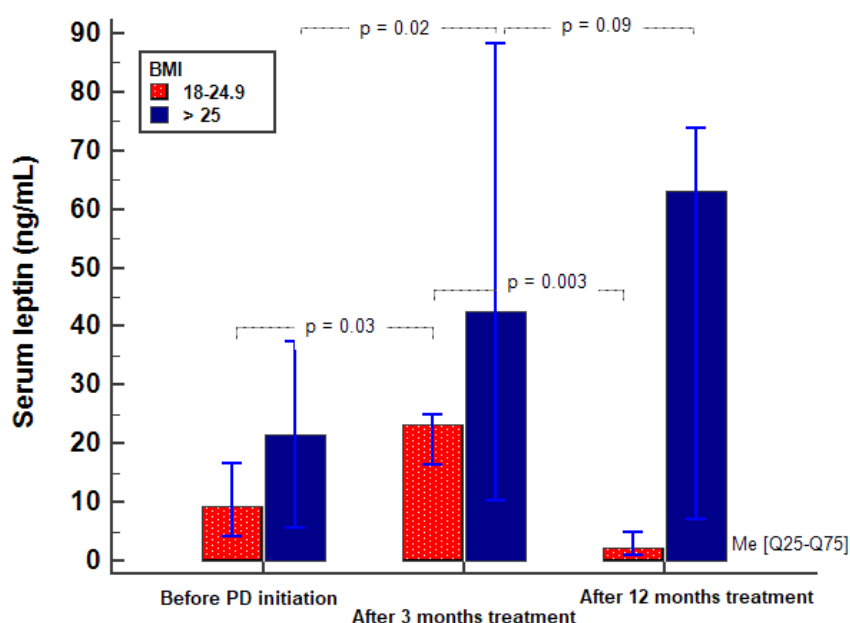


Figure 2. Serum leptin concentrations dynamics in PD patients.

As shown in Figure 3, overweight or obesity patients had ever-increasing leptin levels after 3- and 12-month PD treatment. Whereas in the normal weight PD patients we observed a significant decrease in leptin levels after 12-month PD treatment.

Moreover, serum leptin concentration in the women was significantly higher compared with men (46.4 [1.1-95] vs 9.8 [3.2-14.5] ng/mL; p = 0.02). Blood cholesterol levels had a positive correlation with serum leptin concentrations after 3- and 12-month PD treatment: r = 0.53, p = 0.01 and r = 0.56, p = 0.008, respectively. However, we did not find a statistically significant association of leptin with PD adequacy parameters in the patients after 3- and 12-month PD treatment. Therefore, peritoneal creatinine clearance, total weekly Kt/V and urine volume did not correlate with serum leptin level after 12-month PD treatment (r = -0.2, p = 0.49; r = 0.09,

p = 0.6 and r = 0.2, p = 0.34, respectively). No significant correlations between leptin level and other examined parameters were observed.

10 of 23 (43.5 %) patients had total weekly Kt/V <1.7 during the follow-up period of 36 months. At study entry, the patients were stratified according to serum leptin concentrations, namely, below or above the median leptin concentration levels (<10.6; ≥10.6 ng/mL). In the Cox proportional hazard model adjusted for gender, serum leptin level was demonstrated as the effective factor in PD adequacy survival: HR 5.3 (95% CI 1.7; 16.3).

PD adequacy survival was better in the patients with leptin concentrations above the median (≥ 10.6 ng/mL) compared with the patients who had serum leptin levels below the median (log rank test, χ<sup>2</sup> = 8.2; p = 0.0042).



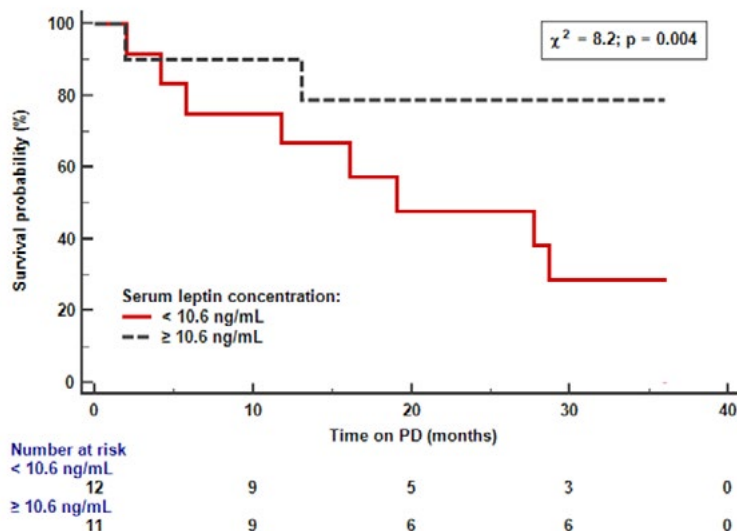


Figure 3. Kaplan–Meier PD adequacy survival curves in the patients dichotomized according to the serum leptin level in the 3-year follow-up.

**Discussion.** In our study, we investigated the effect of PD initiation on the serum leptin concentration and its relation with PD adequacy. To our knowledge, this study is the first prospective longitudinal study to compare leptin levels during 12 months.

There are few studies on the relationship between blood leptin level and PD survival, but, the results of some research works contradict each other. Golembiewska E et al has demonstrated a negative association between serum leptin levels and dialysis adequacy in newly started PD patients [9]. On the contrary, Scholze A with colleagues have showed significant correlations between low serum leptin concentration and mortality in hemodialysis patients [15].

Similarly to Momeni study [15] we have not observed a significant relationship between PD adequacy parameters and serum leptin level.

Our results support recent studies regarding the importance of leptin levels in PD patients. As well as the majority of previous studies [9, 16–19] the results of our study have demonstrated an increasing level of serum leptin concentration in ESRD patients after PD treatment initiation. Teda D et al showed that a single 6-h dwell with PD4 3.86% glucose acutely increased plasma leptin level [20]. But, it is surprising, that the median leptin level in our patients with normal BMI significantly decreased after 12-month PD therapy. The mechanism of a leptin decrease in normal weight PD patients is still unclear. In our view, it might be resulting from both diminished fat mass and leptin removal by PD [21].

Distinctively ever-increasing serum leptin level in overweight PD patients can be a consequence of altered glucose and fat metabolism which may lead to chronic inflammation, malnutrition and low long-term survival of the patients [17, 18]. On the other hand, hyperleptinemia is reported as the phenomenon of “Reverse Epidemiology” or “Obesity Paradox” in patients with

ESRD [22, 23]. In contrast to the general population, where obesity is associated with increased cardiovascular risk and decreased survival, a higher level of BMI is paradoxically associated with better survival in ESRD patients [22, 23]. Snyder et al. [24] performed a retrospective study of 41,197 PD patients and found out that overweight and obese participants had a survival benefit compared to those with lower BMI.

The present study is in accordance with the recently advanced concept of “Reverse Epidemiology” in patients with ESRD. Probably, high leptin concentration in PD patients is a more effective and beneficial parameter than a low one which can be due to leptin’s capacity of a reducing protective endothelial nitric oxide production [25].

This study has several limitations which have to be pointed out. First, it was a small sample size study performed in a single center; therefore, our findings only revealed associations. Second, lack of adjustment for BMI and other potential factors that can influence the results. Despite its limitations, a strong association observed in the present study has indicated the possibility of leptine to predict PD technique failure. Further greater prospective studies with checking carbohydrate exchange and inflammatory markers are needed to confirm our findings.

**Conclusions.** Our study have demonstrated markedly elevated serum leptin level in overweight PD patients and its strong decrease during 12 months in patients with normal weight. Low serum leptin level before PD initiation is associated with inadequate PD. Further research are needed to identify the influence of long-term treatment with glucose-containing solutions onto leptin state among PD patients.

**Disclosure Statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Financial support.** None.

**Authors' contributions.**

**N. Stepanova:** was the author of the concept and the design, a major contributor in writing the manuscript; she analyzed and interpreted the patient data.

**O. Burdeyna:** collected and analyzed the data, prepared the manuscript.

**V. Driianska:** performed the blood leptin examination.

**O. Ablogina:** collected the data.

**References:**

1. Wong B, Ravani P, Oliver MJ, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg AX, Quinn RR. Comparison of Patient Survival Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Among Patients Eligible for Both Modalities. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):344-351. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.028.
2. Velloso MS, Otoni A, de Paula Sabino A, de Castro WV, Pinto SW, Marinho MA, et al. Peritoneal dialysis and inflammation. *Clin Chim Acta.* 2014; 20;430:109-14. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.003.
3. Cho Y, Hawley CM, Johnson DW. Clinical causes of inflammation in peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol.* 2014;2014:909373. doi:10.1155/2014/909373.
4. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin Dial.* 2006;19(1):54-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2006.00119.x
5. Fang TC, Lee CJ, Wang CH, et al. Fasting serum leptin level correlates with mid-arm fat area in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010;14:583-588. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00847.x.
6. Diez JJ, Bossola M, Fernández-Reyes MJ, Di Stasio E, Tazza L, Luciani G, et al. Relationship between leptin and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Nefrologia.* 2011;31:206-212. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Dec.10629.
7. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Jul;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40.
8. Mills KT, Hamm LL, Alper AB, et al. Circulating adipocytokines and chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(10):e76902. Published 2013 Oct 7. doi:10.1371/journal.pone.0076902
9. Golembiewska E, Safranow K, Ciechanowski K, Bober J, Bogacka A, Stepniewska J. Adipokines and parameters of peritoneal membrane transport in newly started peritoneal dialysis patients. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(4):617-21.
10. Tsai JP, Tsai CC, Liu HM, et al. Hyperleptinaemia positively correlated with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Eur J Intern Med.* 2011;22:e105-e109. doi: 10.1016/j.ejim.2011.02.015.
11. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchiewska A et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease. relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002;32:811-7.
12. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin and endothelial function in dialyzed patients. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(2):190-6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01180.x.
13. Nolph KD, Moore HL, Twardowski ZJ, Khanna R, Prowant B, Meyer M, Ponferrada L: Cross-sectional assessment of weekly urea and creatinine clearances in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J.* 1992;38:M139-42.
14. Hung AM, Sundell MB, Egbert P, et al. A Comparison of Novel and Commonly-Used Indices of Insulin Sensitivity in African American Chronic Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):767-774. doi:10.2215/CJN.08070910.
15. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low Serum Leptin Predicts Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 5. *Obesity.*2007;15(6):1617-22. doi.: 10.1038/oby.2007.191
16. Momeni A, Seirafian S. Relationship Between Serum Leptin Level and Peritonitis in CAPD Patients. *Nephro-Urol Mon.* 2011;3(4):272-275.
17. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne DW. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:134-40.
18. Jiang S, Song K, Feng S, Shi YB. Association between serum leptin levels and peritoneal dialysis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;10(1):300-308. doi: 10.3892/etm.2015.2441
19. Stenvinkel P, Lindholm B, Lnnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *Am Soc Nephrol.* 2000;11(7):1303-9.
20. Teta D, Maillard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: potential implications for peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2008;(108):S112-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002611.

21. *Kim DJ, Oh DJ, Kim B, Lim YH, Kang WH, Lee BH, Lee SK, Huh W, et al.* The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. *Perit Dial Int.* 1999;19(2): S172-5.
22. *Park J, Ahmadi SF, Streja E, et al.* Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(4):415-25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005
23. *Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al.* The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017;2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009
24. *Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ.* Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney international.* 2003;64(5):1838-44. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00287.
25. *Beltowski, J., Wojcicka, G., Borkowska, E.* Human leptin stimulates systemic nitric oxide production in the rat. *Obes Res.* 2002;10:939-46. doi.: 10.1038/oby.2002.128



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Research Article

V. Driianska<sup>1</sup>, O. Petrina<sup>1,2</sup>, M. Velychko<sup>1</sup>, F. Haisenyuk<sup>3</sup>,  
G. Drannik<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02

### Peculiarities of phenotypes of patients with pyelo- and glomerulonephritis by HLA distribution analysis

<sup>1</sup>SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”

<sup>2</sup>SI “Institute of Urology NAMS of Ukraine”

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Citation:

Driianska V, Petrina O, Velychko M, Haisenyuk F, Drannik G. Peculiarities of phenotypes of patients with pyelo- and glomerulonephritis by HLA distribution analysis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):11-18. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02

**Abstract.** Studies devoted to the role of human leucocyte antigens (HLA) in pathogenesis of chronic kidney disease (CKD) have demonstrated the associative links of the HLA antigens, which stipulate the relative and attributive risks of some autoimmune diseases, with immune disorder and a high production of pro-inflammatory cytokines.

The aim of our study was to determine the peculiarities of phenotypes of CKD patients according to the distribution of HLA-A, B and DR antigens and to conduct their comparative analysis in patients with pyelonephritis (PN) and glomerulonephritis (GN).

**Methods:** The distribution of HLA-A, B, DR antigens in 384 CKD patients (120 with PN and 264 with GN) was analyzed. HLA antigens were defined using a standard microlymphocytotoxic test on the Terasakirs planchette with special panels of anti-HLA serums (20 antigens of locus A, 31 – B and 9 – DR). The control group consisted of 350 healthy donors.

The HLA antigen frequencies in normal and diseased subjects were compared taking each antigen separately, using  $\chi^2$  test. The etiologic fraction (attributive risk  $\sigma > 0,1$ ) was counted using the formula:  $\sigma = x - y/1 - y$ , where  $x$  is frequency of antigen in patients and  $y$  is frequency in healthy. The  $\sigma$  reading was considered reliable when it exceeded 0.1.

**Results.** The causal role ( $\sigma > 0,1$ ) was determined for A10, A11; B14, B16 for PN; antigens-protectors - A2, B21, B35, B40.

For CGN, NS the relative risk is high ( $RR > 2$ ) at the presence of HLA-A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4, DRw52 in phenotype, the causal role in etiopathology ( $\sigma > 0,1$ ) is indicated for A24, A28; B8; DR1, DR4, DRw52; the disease protectors are B12 and B16.

**Conclusion.** Conclusion. The features of the HLA-phenotype of patients with pyelo- and glomerulonephritis were shown. It allowed to establish the interconnectedness of the antigens of the histocompatibility complex with the risk of kidney diseases developing, which could help to personificate of the treatment and predicte of the course of the disease.

**Key words:** HLA-phenotype, pyelonephritis, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, causal role, antigen-protector.

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

© V. Driianska, O. Petrina, M. Velychko, F. Haisenyuk, G. Drannik, 2018

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: [victoriadriianskaya@gmail.com](mailto:victoriadriianskaya@gmail.com)

#### Article history:

Received 03 October 2018

Received in revised form  
20 October 2018

Accepted 19 November 2018



© Дріянська В.Є., Петрина О.П., Величко М.Б., Гайсенюк Ф.З., Драннік Г.М., 2018

УДК 616.61-008.6-036.12-097

В.Є. Дріянська<sup>1</sup>, О.П. Петрина<sup>1,2</sup>, М.Б. Величко<sup>1</sup>, Ф.З. Гайсенюк<sup>3</sup>, Г.М. Драннік<sup>2</sup>

## Особливості фенотипів пацієнтів з пієло- та гломерулонефритом за аналізом розподілу HLA

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

<sup>2</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України»

<sup>3</sup>НМАПО ім. Шупика МОЗ України

**Резюме.** Викликає великий інтерес вивчення ролі лейкоцитарних антигенів людини – HLA – в патогенезі хвороб. Нирки вразливі до пошкодження через розвиток імунної відповіді з потенціальним втручанням багатьох ланок в запальний процес. Показані асоціативні зв'язки HLA, що обумовлюють відносні та атрибутивні ризики, з деякими аутоімунними захворюваннями, імунними порушеннями з високою продукцією прозапальних цитокінів, що підтверджує важливу роль антигенів гістосумісності в імуногенезі.

**Мета роботи** – визначити особливості фенотипів нефрологічних пацієнтів за даними розподілу HLA-A, B і DR антигенів та провести їх порівняльний аналіз у хворих на пієлонефрит (ПН) та гломерулонефрит (ГН).

**Матеріали та методи дослідження.** Аналізували розподіл HLA-A, B, DR антигенів у 384 хворих на хворобу нирок – 120 з них з ГПН та 264 – гломерулонефритом з нефротичним синдромом. HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планистах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A, 31 – B і 9 – DR). Група контролю складала 350 здорових осіб, студентів м. Києва. Достовірність різниці частоти визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат для таблиць 2x2. Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик,  $\sigma$ ) підраховували за формулою:  $\sigma = x - y / 1 - y$ , де  $x$  – частота антигену у хворих, а  $y$  – частота у здорових. Достовірним вважали показник  $\sigma$  більший 0,1

**Результати.** З розвитком ПН асоційовані антигени A10, A11, B14, B16 і B17, етіологічну роль з них грають A10, A11, B14, B16; протектори – A2, B21, B35, B40.

Для ХГН, НС відносний ризик високий ( $RR > 2$ ) при наявності HLA HLA-A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4, DRw52, причинна роль ( $\sigma > 0,1$ ) показана для A24, A28, B8, DR1, DR4, DRw52; протектори захворювання – B12 та B16.

**Заключення.** Показані особливості HLA-фенотипу хворих на пієло- та гломерулонефрит, що дозволило встановити взаємозв'язок антигенів комплексу гістосумісності з ризиком розвитку певних захворювань нирок у пацієнтів, що дозволить персоналізувати лікування та прогнозувати перебіг захворювання.

**Ключові слова:** HLA-фенотип, пієлонефрит, гломерулонефрит, нефротичний синдром, причинна роль, антиген-протектор.

**Вступ.** Американський біолог, лауреат Нобелівської премії по фізіології і медицині 1962 року за відкриття структури ДНК Джеймс Дьюї Уотсон казав «Раніше вважали, що доля людини записана на зірках. Зараз ми знаємо, що вона записана в його генах». Генетичне тестування – важлива складова медицини майбутнього, яка буде «медициною 4П» – персоналізованою, передбачуваною, превентивною і партисипативною [1].

Саме тому дослідження ролі головного комплексу гістосумісності (ГКГ) або Major Histocompatibility Complex (МНС) важливі як для фундаментальної, так і прикладної медицини. Роль

молекул МНС надзвичайно важлива, оскільки їх набір для кожної людини є абсолютно специфічним, що зумовлює її індивідуальність.

МНС – це група генів, що знаходиться на короткому плечі 6-ї хромосоми в регіоні 4-Мб, яка складається з трьох класів – I, II, III і продуктами яких є експресія на мембранах клітин антигенів головного комплексу гістосумісності – HLA (human leukocyte antigen), які приймають участь в регуляції імунної відповіді організму, в підтримці імунного гомеостазу і деяких метаболічних функцій [2, 3].

Деякі дослідники називають антигени ГКГ – «імунним паспортом, групою білої крові», вони забезпечують функціональну взаємодію практично всіх імунокомпетентних клітин. Антигени системи HLA, набір яких забезпечує унікальність клітин індивідуума, дозволяє організму розпізнавати чужерідні антигени і усувати їх [2, 4].

G. Dausset ще в 1957 р. відкрив, що набір HLA-антигенів у людини є генетично детермінованим, і кожен ген із цього комплексу має своє представ-

Дріянська Вікторія Євгенівна  
victoriadriyanskaya@gmail.com

ництво у вигляді антигену гістосумісності, експресованого на мембрані клітини [5]. Індивідуальний набір і властивості цих молекул багато в чому визначають силу імунної відповіді конкретної людини на конкретний антиген [6, 7].

Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі механізми, які пояснюють зв'язок системи генів МНС з захворюваннями і обумовив розвиток такого напрямку як «HLA і хвороби», який дозволив установити кореляцію між певними генами комплексу гістосумісності і схильністю до розвитку деяких захворювань у людини, що дозволило розробити нові методи профілактики і лікування багатьох захворювань [7-11].

Найбільш важливими в класі I МНС є локуси А, В та С, так звані «класичні», які кодують традиційні трансплантаційні антигени і є високополіморфними. Насьогодні виявлено 60 специфічностей в локусі А, 136 в локусі В і 38 – в локусі С [2, 12]. Молекули класу II МНС (HLA DP, DQ та DR) знайдено тільки на поверхнях антиген-презентуючих імунних клітин (В-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин, клітин Лангерганса) [6, 13].

Схильність до захворювання може бути зв'язана з комбінацією різних HLA молекул, які експресуються в різних локусах (класу I і /або класу II), а також, частково, з комбінацією не-HLA генів. Взаємозв'язок системи HLA з захворюваннями базується як на генетичній детермінованості (зчепленості), так і на генетичній асоціації. В першому випадку «патологічний» ген має істинне зчеплення з HLA комплексом, тобто локалізується в тій самій хромосомі. Проте, найчастіше зв'язок HLA і захворювань проявляється в формі асоціацій, котрі мають різну ступінь виявленості. В цьому випадку говорять лише про схильність до патології; один ген може мати досить сильний зв'язок з одним захворюванням і слабкий з іншим [1, 4, 7].

Для статистичної оцінки зв'язку HLA-антигенів і захворювань використовують показник відносного ризику захворювання RR, який дозволяє визначити ступінь ризику розвитку захворювання у носіїв антигену HLA в порівнянні з індивідами, що не несуть даний антиген. Аналіз наявних даних свідчить про те, що переважна більшість HLA-асоційованих хвороб є в тій чи іншій мірі імуннопатії, при яких проявляється аутоімунний або імунodefіцитний компонент.

Дослідники вказують на ряд механізмів, за допомогою яких гени, які контролюють імунну відповідь, здатні впливати на схильність або стійкість до захворювання, в тому числі хвороб нирок, за участю як аутоімунних, так і імунodefіцитних причин [14, 15]. Наприклад, надто слаба реакція на бактеріальний антиген у нирці з незадовільною його елімінацією сприяє виникненню пієлонефриту.

Відомо, що стійкість організму щодо впливу шкідливих факторів та ймовірність виникнення

хвороби здебільшого визначається станом фізіологічних систем неспецифічної резистентності, механізми реалізації якої включають різні рівні структурної організації: молекулярний, клітинний, органний та на рівні організму в цілому. Біологічний характер реакцій неспецифічної резистентності пов'язаний з мобілізацією функціональних резервів організму у відповідь на дію шкідливих патологічних факторів, які різняться у хворих з інфекціями сечової системи залежно від характеру збудника та топіки процесу. Найбільш частою мікробіологічною причиною виникнення пієлонефриту (ПН) вважають *E.coli* – приблизно 80-85% серед усіх збудників, 12 % випадків етіологічним фактором може бути *Staph. saprophyticus*, інші ентеробактерії і ентерококи складають лише 5% [16].

При наявності бактеріального збудника як етіологічного агента ПН моноцити/макрофаги являються антигенпрезентуючими клітинами, що забезпечують початок імунної відповіді організму. Т-клітини впізнають чужерідні антигени, в тому числі бактеріальні, тільки в сполученні зі своїми власними HLA-антигенами, і сила імунної відповіді може залежати від рівню експресії цих антигенів [13].

До цього часу недостатньо вивчені питання порушення фагоцитозу, ролі субпопуляцій Т-лімфоцитів, цитокинової ланки, а також особливостей та алейного поліморфізму генів HLA-системи, які через систему розпізнавання та імунної відповіді впливають на формування, перебіг, прогноз інфекційного запального процесу в нирках.

Іншою складною для діагностики, лікування та запобігання порушень функції нирок патологією є гломерулонефрит, імунно-запальне пошкодження клубочків з або без втягнення тубулоінтерстиціального апарату. Патогенез гломерулонефриту включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, аутоантитіл [16-18].

На цей час не викликає сумніву, що основою розвитку більшості форм хронічного гломерулонефриту (ХГН) може бути дисфункція Т-лімфоцитів [19, 20]. За сучасною теорією, білки системи HLA являються маркерами ідентичності клітин, з якими Т-лімфоцити взаємодіють через свої ж рецептори. При цьому білки HLA-системи 2 класу зв'язуються з Т-хелперами за допомогою специфічного корецептора CD4, а білки 1 класу системи HLA з Т-супресорами за допомогою корецептора CD8 [13].

Наші дослідження асоціативних зв'язків HLA з захворюваннями нирок в українській популяції тривають більше 35 років [21].

**Мета роботи:** визначити особливості фенотипів нефрологічних пацієнтів за даними розподілу HLA-A, B і DR антигенів та провести їх порівняльний аналіз у хворих на пієло- та гломерулонефрит.

Матеріали і методи. Визначено HLA-фенотип 384 нефрологічних хворих, 120 з яких – на гострий ПН та 264 – на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН, НС) (в зв'язку з проблемами своєчасної діагностики гострого гломерулонефриту підтверджений клініко-лабораторними методами діагноз був достовірним на етапі хронічного перебігу ГН). Контрольними групами були здорові донори – для ПН це 120 осіб (К1 – дані, отримані до 1998 року), для ГН – 350 осіб (К2 – дані, отримані до та після 1998 року).

HLA-фенотип хворих визначали за методом стандартного лімфо-цитотоксичного тесту на планшетах Терасакі з застосуванням спеціальної панелі анти- HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR).

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат для таблиць 2x2. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/vg$ , де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники  $RR > 2,0$  [6].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик,  $\sigma$ ) підраховували за формулою:  $\sigma = x - y/1 - y$ , де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових. Даний показник дає можливість об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав  $> 2,0$ . Достовірним вважали показник  $\sigma \geq 0,1$ . Якщо  $RR \leq 0,5$ , асоціацію розцінювали як достовірно негативну [6].

Крім аналізу різниці між частотою носіїв антигену в групі пацієнтів і в групі контролю та її статистичної значимості, яка дозволяє охарактеризувати силу асоціації між антигеном і хворобою, тобто ризик розвитку захворювання у носіїв антигену в порівнянні з тими, які даний антиген не несуть (критерій відносного ризику RR) і етіологічної фракції –  $\sigma$ , провели порівняння долі для двох груп, використовуючи кутове перетворення Фішера (з урахуванням поправки Йейтса). За методом Фішера рахували лише ті показники, де  $RR > 2$  один з показників був менше 10 (різниця достовірна якщо  $p < 0,05$ ).

**Результати.** Аналіз локусу А HLA-фенотипу хворих на ПН продемонстрував достовірне підвищення частоти А10 майже в 2 рази (25,0 проти 13,5%) та А11 (35,4 проти 11,4% у здорових) ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). З захворюванням на ХГН, НС асоційовані інші антигени – HLA-A23, A24, A28 (табл. 1).

Таблиця 1

**Частота визначення HLA-A антигенів та критерій відносного ризику (RR) у хворих на ПН та ГН в порівнянні з контрольними групами здорових донорів (К1 та К2)**

Антигени	HLA-A					RR
	Частота в групі %		RR	Частота в групі %		
	К1	ПН		К2	ХГН	
A1	35,7	27,0	0,6	28	25,8	0,9
A2	56,0	20,8*	0,2	49,4	47,7	0,9
A3	12,8	12,5	0,9	17,1	12,5	0,7
A9	24,2	30,5	2,0	20,0	11,4*	0,5 P=0,005
A10	13,5	25,0*^	2,1	17,1	14,0	0,8
A11	11,4	35,4*^	4,0	16,3	21,8	1,4 P=0,150
A19	6,4	6,2	0,9	4,8	4,2	0,9
A23	2,1	0	-	2,3	7,6*	3,5 P=0,004
A24	8,5	0	-	6,3	13,3*^	2,3 P=0,005
A25	9,2	6,2	0,7	9,1	7,9	0,9
A26	7,8	6,2	0,7	6,3	5,3	0,8
A28	7,1	4,1	0,6	8,0	15,1*^	2,1 P=0,009
A29	7,1	4,1	0,6	0,3	2,3*	7,7 P=0,05

\*- різниця з контролем достовірна, ^ – етіологічна фракція

У разі ПН відмічено достовірне зменшення частоти визначення в фенотипі хворих антигену А2 (20,8%) при порівнянні з групою здорових донорів, в якій частота цього антигену складала 56% ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 1).

За аналізом локусу В, нами показано достовірне підвищення частоти зустрічаємості у фенотипі пацієнтів з ПН антигенів В14 та В16 – 16,6% та 14,4% у порівнянні з 5% у здорових; а з ХГН – В8, 38, 44 (табл. 2).

Таблиця 2

**Частота зустрічаємості HLA-A антигенів та критерій відносного ризику (RR) у хворих на ПН та ГН в порівнянні з контрольними групами здорових донорів (К1 та К2)**

HLA-B						
Антигени	Частота в групі %			Частота в групі %		
	К1	ПН	RR	К2	ГН	RR
B5	15,0	23,0	1,8	16,0	12,5	0,7
B 7	22,8	33,0	1,7	20,9	21,6	1,1
B 8	10,7	8,3	0,5	13,4	28,0*^	2,5 $p < 0,001$
B 12	20,0	14,5	0,7	20,9	9,1	0,4 $p < 0,001$
B 13	14,2	14,5	1,0	17,4	17,0	0,9
B 14	5,0	16,6*^	3,8	7,1	12,5	1,9 $p = 0,165$
B 16	5,0	14,5*^	3,2	9,4	2,3*	0,2 $p < 0,001$
B 17	13,5	25,0*	2,1	14,3	7,9	0,5
B18	5,0	8,3	1,7	8,3	3,0*	0,3 $p = 0,018$
B 21	6,4	2,0*	0,3	5,7	6,8	1,2
B 22	2,1	2,0	0,9	5,1	5,7	1,1
B 27	10	6,2	0,6	8,3	12,1	1,5
B 35	22,0	12,5*	0,5	17,1	17,8	1,1
B 38				0,9	4,9*	5,9 $p = 0,004$
B 40	12,1	6,2*	0,5	10,3	7,6	0,7
B41				0,9	4,5	5,5 $p = 0,007$
B 44				0,3	6,8	24,3 $p < 0,001$

\*- різниця с контролем достовірна, ^ – етіологічна фракція

Достовірно менша частота зустрічаємості при ПН антигенів HLA-B21, B35 та B40 ( $p \leq 0,05$ ), а у пацієнтів з ХГН – B12 та B16 (див. табл. 2).

Таким чином, антигени-провокатори розвитку ПН як інфекційного запалення нирок – A10, A11, B14, B16 та B17, протектори – A2, B21, B35, B40, а антигени A23 та A24 не зустрічались в групі обстежених хворих взагалі.

Для ГН такими, що несуть ризик захворювання та хронічного перебігу, є зовсім інші антигени – A23, A24, A28, A29, B8, 38, 41, 44, так само як і є іншими антигени-протектори захворювання – A9, B12 та B16 (див. табл. 1-2). Частота HLA-A9 в фенотипі хворих на ХГН, НС достовірно менша, ніж

у здорових ( $p = 0,005$ ), можливо, за рахунок кращої виявляємості його окремих складових (A23 і A24) (див. табл. 1), що обумовлювали етіологічну фракцію ГН.

За антигенами II класу не виявлено достовірної різниці частоти у хворих на ПН, тоді як у пацієнтів з ХГН, НС показаний асоціативний зв'язок і етіологічну роль антигенів DR 1, DR 4, DR w52 (табл. 3).



Таблиця 3

**Частота розподілу HLA-DR антигенів у хворих на ХГН, НС, які обумовлюють відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання**

HLA-DR	п-АГ контроль (N=111)	п-АГ хворі (N=30)	Частота АГ у здорових	Частота АГ у хворих	RR / p	σ
DR1	21	10	18,9	33,3	2,14	0,18
DR4	6	8	5,4	26,7	6,36 / p=0,025	0,23
DRw52	6	5	5,4	16,7	4,04 / p=0,05	0,12

Цікаво, що антиген В16 є провокатором ПН, але протектором ГН, а відносний ризик ГН обумовлюють антигени А23, А24, які не виявлялись у жодного обстеженого хворого на пієлонефрит

(табл. 4), що свідчить не тільки про різний імуногенез цих хвороб нирок, але й про різні генетичні механізми підвищеної схильності до пієло- та гломерулонефриту.

Таблиця 4

**ОСОБЛИВОСТІ HLA У НЕФРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Аг-провокатори ПН (120): А10, А11; В14, В16, В17	Аг-провокатори ГН (264): А23, А24, А28, А29; В8, 38, 41, 44
Аг-протектори ПН : А2, В21, В35, В40;  А23 та А24 не виявлені у жодного хворого на ПН	Аг-протектори ГН :  В12, В16

**Обговорення.** Проведений аналіз дозволяє вважати, що ступінь відносного ризику захворювання на ПН високий за наявності в фенотипі наступних антигенів системи HLA: А10, А11, В14, В16 та 17. Предикторами розвитку ХГН, НС є наявність в фенотипі А23, А24, А28, А29, В8, В38, В41, В44, DR1, DR4, DRw52, з яких атрибутивний ризик обумовлюють А24, В8, DR1, DR4, DRw52. Ризик захворювання на ПН невисокий у осіб, що мають у фенотипі антигени А2, В21, В35, В40; а на ХГН, НС – у носіїв В12 і В16.

На цей час при різних патологічних станах виявлені особливості зв'язку імунних показників з генетичними маркерами: аутоімунні захворювання пов'язані з пригніченням субпопуляції неспецифічних Т-супресорів за наявності у фенотипі пацієнтів антигенів HLA-В8 і DR3, наприклад, тяжкий перебіг системного червоного вовчачка з ураженням нирок позитивно корелює з антигеном HLA-В8 [22]. Корелюють з нашими даними описані іншими авторами асоціації HLA В8 з мембранозним ГН (53 проти 25%, RR=3,3) та ГН з мінімальними змінами (71 проти 25%, RR=7,4), HLA В44 з мезангіокапілярним ГН (56 проти 29%, RR=3,2) [23].

Антиген В8, який, за нашими даними, відноситься до етіологічної фракції ХГН, НС, є ще й імуногенетичним маркером ризику хронічного

гепатиту і цирозу з розвитком аутоімунних уражень печінки, а швидкопрогресуючий їх перебіг пов'язаний ще з і В35, який асоціює з сильним типом імунної відповіді, а у наших хворих з достовірно меншою частотою визначався у хворих на ПН [24].

HLA-В8 також достовірно асоціює з іншими патологіями аутоімунного генезу – цукровим діабетом 1 типу, дерматитом, гіпертиреозом, хворобою Адісона, міастенією гравіс [8, 25].

Цікаво, що сприйнятливості до менінгококової інфекції асоційована з HLA-В16, а тяжка форма цієї патології – з В12, і обидва антигени є протекторами ХГН, НС у наших пацієнтів. При цьому, з визначеним нами антигеном абсолютного ризику цієї хвороби нирок HLA-В8 асоційована резистентність до менингококу [26].

Описані зв'язки можна пояснювати тим, що антиген В8 обумовлює підвищену готовність до утворення імунних комплексів антиген–антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їх елімінації, а також певну чутливість до нефритогенних штамів стрептококів, що може сприяти розвитку ГН [7, 27].

Наші дослідження показали достовірне підвищення сироваткових рівнів прозапального моноцитарного хемотаксичного протеїну (MCP-1) у

хворих на ХГН, НС з наявністю HLA-B8 [28], що може бути однією з причин описаних вище особливостей його зв'язків з різними патологіями.

Встановлені асоціації між найбільш поширеними захворюваннями нирок (ПН та ГН) і HLA дозволяють виявляти групи підвищеного ризику та використовувати для превентивних терапевтичних заходів, персоналізованої терапії у разі розвитку захворювань, а також прогнозування їх перебігу.

**Висновки.** За аналізом фенотипів 384 нефрологічних пацієнтів української популяції визначені:

- 1) антигени-провокатори (A10, A11, B14, B16, B17) та протектори (A2, B21, B35, B40) ПН;
- 2) антигени-провокатори (A23, A24, A28, A29, B8, B38, B41, B44, DR1, DR4, DRw52) та протектори (B12 та B16) ХГН, НС;
- 3) антиген B16 є провокатором ПН, але протектором ГН, а відносний ризик гломерулонеф-

риту обумовлюють антигени A23, A24, які не виявлялись у жодного обстеженого хворого на піелонефрит, що свідчить про різні генетичні механізми підвищеної схильності до мікробно-запальних (ПН) та імуно-запальних (ГН) патологій нирок.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника:**

**В.Є. Дріанська** – аналіз фенотипів пацієнтів та написання статті;

**О.П. Петрина** – типування лімфоцитів хворих на ПН та ХГН, НС;

**М.Б. Величко** – план обстеження хворих, їх лікування, аналіз клінічних даних;

**Ф.З. Гайсенюк** – аналіз фенотипів хворих на піелонефрит;

**Г.М. Драннік** – ідея та дизайн імунологічного дослідження.

### Література (References):

1. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / ed. V.S. Baranov. SPb.: publishing house N-L. 2009; 528 p. [In Russian]. Available from: <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov>.
2. Dmitrieva NG, Jakovchik ON, Vatazin AV, Zul'karnaev AB., Fedulkina VA. Histocompatibility system in renal transplantation / Almanac of Clinical Medicine. 2014; 83 (31): 83-87. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-83-87.
3. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. Tissue Antigens. 2012. 80 (1): 1-11. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01881.x.
4. Alekseev LP., Khaitova NM., Yazdovski V. HLA-associated predisposition to diseases and some mechanisms for its implementation. Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1998; № 5: 30 – 37. [In Russian].
5. Dausset J. Etat actuel de l'immunologie des leucocytes. doi: 10.1111/j.1423-0410.1957.tb03697.x
6. Zaretskaya Yu.M. Clinical immunogenetics. M.: Medicine: 1983. 208c [In Russian]. Available from: <http://genetiku.ru/books/item/f00/s00/z0000022/st000.shtml>
7. Shabalov NP. Diseases associated with HLA antigens. [In Russian]
8. Gavrilenko T., Minchenko G., Pidhaina O., Rigkova N. Modern substantiation of the participation of immunopathological reactions and genetic predisposition to their development in patients with coronary heart disease. Immunology and allergology. 2011; № 1: 93-94. [In Ukrainian].
9. Gavriulyuk A.M. The role of HLA-antigens in breach of reproductive function of a woman. Medical aspects of women's health. 2010. №2 (29): 42-9. [In Ukrainian]. Available from: <https://mazzg.com.ua/ua-issue-article-316>.
10. Tsabolova Z., Sokolova Yu., Sizyakina L. RASpredeleniye HLA 1 klassa u bol'nykh ndemicheskim zobom. Cytokines and Inflammation. 2011; 10 (1): 6-8. [In Russian]. Available from: <http://www.cytokines.ru/2011/1/Art2.php>.
11. Shestakov AE. Study of the association of a number of candidate genes with chronic glomerulonephritis. [dissertation]. PhD: Moscow; 2006. 95p. [In Russian]. Available from: <http://www.dissertat.com/content/issledovanie-assotsiatsii-ryadagenov-kandidatov-s-khronicheskim-glomerulonefritom>.
12. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernandez-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., Lau M., Lee K.W., Mach B., Maiers M., Mayr W.R., Müller C.R., Parham P., Petersdorf E.W., Sasazuki T., Strominger J.L., Svejgaard A., Terasaki P.I., Tiercy J.M., Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. Tissue Antigens. 2010; 75 (4): 291-455. doi: [10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x]
13. Drannik G. Clinical immunology and allergology. Kiev: Polygraph Plus. 2010. [In Russian]. Available from: <http://bib.social/immunologiya-allergologiya/klinicheskaya-immunologiya-allergologiya1435.html>
14. Schieppati A., Remuzzi G. Chronic Renal Disease as a Public Health Problem: Epidemiology, Social, and Economic Implications. Kidney

- International Supplements. 2005; 68: 7-10. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x
15. *Couser William G. and Johnson Richard J.* The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney International*. 2014; 86: 905–14. doi: 10.1038/ki.2014.49.
  16. *Dyadyk AI., Kolesnik MO.* Infections of the kidneys and urinary tract. Donetsk: Region; 2003. [In Russian].
  17. *Fogo AB.* Nephrotic syndrome: Molecular and genetic basis. *Nephron*. 2000; 85 (1) : 8-13. doi: 10.1159/000045623.
  18. *Gluhovschi C.* What is the significance of HLA-DR antigen expression in the extraglomerular mesangium in glomerulonephritis. *Hum Immunol*. 2012; 73 (11): 1098-101. doi: 10.1016/j.humimm.2012.07.326
  19. *Tsibulkin AP, Hasanova MI, Sitkina KV.* Phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with glomerulonephritis: clinical and morphofunctional relationships. *Immunology*. 2010; 1 (1): 34-7. [In Russian]. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=218354>
  20. *Kim AN, Markiewicz MA, Shaw AS.* New roles revealed for T cells and DCs in glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 2009; 119 (5): 1074–76. doi: 10.1172/JCI39071.
  21. *Drannik GN, Maidannik VG.* Klinicheskoye znacheniye tipirovaniya antigenov sistemy HLA u bol'nykh piyelonefritom i glomerulonefritom. *Vrachebnoye delo*. 1988; №4: 9-12. [In Russian].
  22. *Hill AV.* The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol*. 1998;16: 593-617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597143>
  23. *Rashid H, Papiha S, Agroyannis B.* The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis. *Hum Genet*. 1983; 63: 38-44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00285395>
  24. *Popov EA.* Immunogenetic aspects of chronic liver diseases (pathogenesis, clinic, diagnosis) [dissertation]. PhD: Astrakhan Medical Academy; 2004. [In Russian]. Available from: <http://www.dissertcat.com/content/immunogeneticheskie-aspekty-khronicheskikh-zabolevanii-pecheni-patogenez-klinika-diagnostik-0>
  25. *Gough SC, Simmonds MJ.* The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics*. 2007;8(7):453-65. doi: 10.2174/138920207783591690
  26. *Crux NB, Elahi S.* Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections?. *Front Immunol*. 2017;8:832. Published 2017 Jul 18. doi:10.3389/fimmu.2017.00832
  27. *Drannik GN, Montag TS, Zolotkovskaya OZ.* Antigen HLA-B8 kak vozmozhnyy faktor riska razvitiya zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya autoimmunnym komponentom. *Urologiya i nefrologiya*. 1988; № 6: 20-23. [In Russian].
  28. *Kolesnik MO., Driyanska VE, Velichko MB, Drannik GM, Petrina OP, Nepomnyashchy VM.* Association of HLA and proinflammatory cytokines of blood in patients with chronic glomerulonephritis. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; № 1: 35-41. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.06



# 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<sup>1</sup>, A. Shymova<sup>2</sup>, I. Shifris<sup>1</sup>, M. Malasaev<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.03

## Factors associated with nutritional status in peritoneal dialysis patients

<sup>1</sup>State Institute «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Scientific and Practical Center of nephrology and dialysis

## Citation:

Dudar I, Shymova A, Shifris I, M. Malasaev. Factors associated with nutritional status in peritoneal dialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):19-27. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.03

**Abstract.** *The aim of our study was to examine the relationship between nutritional status (NS) in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and dialysis-related factors.*

*Methods.* 105 patients who were treated by CAPD were included in this observational study. To assess the NS we determined the level of serum albumin, body mass index (BMI) and subjective global assessment (SGA). The study was carried out in two stages. At the first stage of the work PD patients' nutrition status was examined. For further analysis, the patients were divided into four groups according to the condition of the NS: the first group (n = 54) consisted of patients without disturbance of nutrition, the second (n = 27) with mild nutrition disorders, the third (n = 13) - with an average degree and the fourth (n = 11) with a severe degree of malnutrition. At the second stage of the work specialty of the nutritional status and residual renal function, frequency of PD-peritonitis, transport characteristics of the peritoneum were studied.

*Results.* Nutritional disorders were observed in 54 (51.4 %) patients. A mild malnutrition was diagnosed in 28.7 % of patients, medium and severe in 12,38 % and 10,48% of patients, respectively. Parameters of NS, except BMI, were higher in patients without nutrition disorders (ND) comparing with the patients who had it. RRF was higher in patients without ND; but anuria was observed practically in all patients with severe ND. We receive direct relationship between the level of serum albumin and RRF ( $r = 0.53$ ;  $p < 0,001$ ), and SGA and RRF ( $r = 0.52$ ;  $p < 0,001$ ). Number of PD – peritonitis was lower in patients with normal NS and the highest in patients with severe ND. Strong correlation between the level of serum albumin, SGA, and the frequency and duration of peritonitis was established ( $r = - 0.59$ ;  $p < 0,001$  and  $r = - 0.59$ ;  $p < 0,001$  respectively). High transport characteristic of peritoneum was associated with lower degree of serum albumin and SGA ( $p < 0,001$ ). There was no relationship established between SGA, serum albumin, BMI, age, duration of CAPD treatment, gender, and main nosology.

*Conclusions:* Thus, ND were diagnosed in more than 50% of the examined patients. ND were associated with reduce of RRF, frequency and duration of PD-peritonitis, high transport characteristics of the peritoneum. There was no correlation between level of serum albumin, SGA and gender, duration of CAPD, main nosology and age. BMI did not have correlation with any parameters. The received data testify the necessity of constant monitoring of laboratory and functional parameters of the nutrition status.

**Key words:** peritoneal dialysis, nutritional status, subjective global assessment, residual renal function, peritonitis.

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

© I. Dudar, A. Shymova, I. Shifris, 2018. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Anna Shymova: [annadializ89@ukr.net](mailto:annadializ89@ukr.net)

## Article history:

Received 12 November 2018

Received in revised form  
23 November 2018

Accepted 08 December 2018



© Дудар І. О., Шимова А. Ю., Шіфріс І. М., Маласаєв М.О., 2018

УДК: 616.61:616.381-089.819:612.395.6

І.О. Дудар<sup>1</sup>, А.Ю. Шимова<sup>2</sup>, І.М. Шіфріс<sup>1</sup>, М.О. Маласаєв<sup>2</sup>

## Фактори, асоційовані з нутриційним статусом хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

**Резюме.** Метою роботи було вивчити взаємозв'язок порушень нутриційного статусу (НС) у хворих, які перебувають на лікуванні постійним амбулаторним перитонеальним діалізом із залишковою функцією нирок (ЗФН), частотою епізодів перитоніту, транспортними характеристиками очеревини, а також основною нозологією (причиною ХХН), демографічними характеристиками (статтю, віком), тривалістю лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД).

**Матеріали і методи:** У обсерваційне одномоментне дослідження було включено 105 хворих на ХХН VД ст., які лікувалися ПАПД. З метою оцінки НС визначалися рівень сироваткового альбуміну і індекс маси тіла, використовувалася СГО. Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі у ПД-хворих було вивчено НС. Для подальшого аналізу хворі були розділені на чотири групи відповідно до стану НС. Першу групу (n = 54) склали хворі без порушення харчування, другу (n = 27) - з легким ступенем, третю (n = 13) - із середнім ступенем, і четверту (n = 11) - з важким ступенем порушення харчування. На другому етапі роботи проведено вивчення особливостей нутритивного статусу в залежності від ЗФН, частоти та тривалості ПД-перитонітів, транспортних характеристик очеревини.

**Результати:** Аналіз параметрів НС дозволив констатувати, що порушення харчового статусу виявлено у 54 (51,43%) пацієнтів. Легкий ступінь недостатності харчування діагностовано у 28,57% хворих, середній та важкий - у 12,38% і 10,48% хворих, відповідно. Показники НС, за виключенням ІМТ, були достовірно вищими у хворих без порушень харчування в порівнянні з хворими, в яких констатовано ті чи інші порушення НС. Аналогічні дані було отримано і при аналізі ЗФН в залежності від НС: показники ЗФН були найвищими у хворих без нутритивних розладів, анурія мала місце у переважної більшості хворих з важким ступенем порушення НС. Встановлено наявність прямого середнього зв'язку між показником ЗФН і рівнем сироваткового альбуміну ( $r = 0,5294$ ;  $p < 0,001$ ) та СГО ( $r = 0,5242$ ;  $p < 0,001$ ). Питома вага епізодів ПД – перитоніту була найнижчою у хворих з нормальним НС та найбільшою у хворих з важким ступенем порушень НС. Виявлено наявність достовірного зворотного зв'язку між тривалістю перитонітів, рівнем сироваткового альбуміну крові та СГО ( $r = -0,5941$ ;  $p < 0,001$  та  $r = -0,5889$ ;  $p < 0,001$ , відповідно). Високі транспортні характеристики очеревини асоціювалися з нижчими показниками сироваткового альбуміну та СГО ( $p < 0,001$ ). Не встановлено достовірного зв'язку між параметрами НС та віком, тривалістю лікування ПАПД, статтю, а також основною нозологією.

**Висновки.** Таким чином, ті чи інші порушення нутритивного статусу діагностовано більш, ніж у 50% обстежених пацієнтів. Нутритивні порушення пов'язані зі зниженням залишкової функції нирок, частотою та тривалістю перитонітів, високими транспортними характеристиками очеревини. Не встановлено зв'язку між параметрами нутритивних порушень з віком, статтю, тривалістю ПАПД, а також причиною ХХН. Не виявлено жодного зв'язку між ІМТ та вищевказаними показниками. Отримані дані свідчать про необхідність постійного моніторингу лабораторних і функціональних показників НС.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, нутритивний статус, суб'єктивна глобальна оцінка, залишкова функція нирок, перитоніт.

**Вступ.** Станом на 01.01.2018 року, за даними Національного реєстру хворих на ХХН, методом ПД лікуються 886 хворих, що становить 9,6% у структурі НЗТ в Україні [1]. За даними Sakaci T.

виживання методики майже у половини хворих обмежується лише 5 роками та, відповідно, потребує зміни модальності НЗТ [2]. Зазначене свідчить про актуальність проблеми покращення виживаності методики ПД, тобто ймовірності збереження його адекватності протягом більш тривалого часу після ініціації.

Не менш актуальною є і проблема виживаності хворих на ХХН VД ст., які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) [3]. Однією з причин, що погіршують перебіг ХХН VД ст. у хворих, які лікуються ПАПД є розвиток

Шимова Анна Юріївна  
annadializ89@ukr.net

білково-енергетичної недостатності (БЕН) [3, 4]. За даними літератури БЕН наявна у 18-56 % хворих, які лікуються ПАПД. При цьому результати досліджень констатують, що частка легкого ступеня становить 30-35 %, важкого - 8-17 % хворих [2, 4]. За даними Naesen A. стан харчування є одним із незалежних прогностичних факторів захворюваності, коморбідності та смертності ПД-хворих [5]. Порушення нутриційного статусу у хворих на ХХН мають різне походження. Достатньо часто вони діагностуються безпосередньо на початку лікування НЗТ, та можуть бути наслідком, як тривалої мало-білкової дієти, так і тривалої дії уремічних токсинів. Найбільш визнаними факторами, які можуть супроводжувати нутриційні розлади в зазначеній популяції хворих, є залишкова функція нирок, частота та тривалість ПД - перитонітів, транспортні характеристики очеревини, наявність цукрового діабету, похилий вік, тощо.

Режим діалізу - тема, яка не перестає бути актуальною протягом усього часу його використання в клінічній практиці. За даними різних джерел підґрунтям для зменшення кратності сеансів гемодіалізу або використання менших добових об'ємів та меншої кратності процедур при лікуванні перитонеальним діалізом є наявність вагової залишкової функції нирок (ЗФН) [6].

Останнім часом все більше уваги приділяється ЗФН у пацієнтів, які лікуються діалізними методами ниркової замісної терапії (НЗТ). І це є логічним, адже наявні дослідження та наукові роботи, що підтверджують важливість уповільнення темпів зниження ЗФН у пацієнтів, які лікуються методами НЗТ [7].

Роботи, присвячені вивченню покращення якості НЗТ демонструють важливість збереження ШКФ  $\geq 2$ мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Це відповідає ЗФН, при якій достовірно знижується смертність і поліпшується якість життя. Пацієнти з вищими показниками ЗФН мають кращий контроль артеріального тиску, меншу частоту госпіталізацій, кращий контроль гідратації [7, 8, 9].

За даними Wang A. та співавт. вживання поживних мікроелементів, в тому числі водорозчинних і жиророзчинних вітамінів і інших мінералів, також залежить від ступеня ЗФН. У цьому дослідженні діалізний кліренс сечовини розглядається як окремий фактор, який не виявив жодного незалежного зв'язку зі станом харчування, що був оцінений за допомогою суб'єктивної глобальної оцінки та діетарних щоденників, тощо [10]. Це є доказом того, що нирковий та перитонеальний кліренс мають диференційований вплив на стан харчування ПД-хворих [8].

Отже, майже всі дослідження, що були проведені в популяції хворих на ХХН ВД ст., які лікуються перитонеальним діалізом продемонстрували, що збережена ЗФН здійснює значний позитивний вплив на виживання пацієнтів і її втрата не може бути цілком замінена збільшенням дози перито-

неального діалізу. Настав час усвідомити, що ЗФН є дуже цінним параметром для пацієнтів, які лікуються діалізними методами НЗТ і є важливим проведенням заходів спрямованих на її збереження після початку лікування методами НЗТ. Особливої уваги потребує збереження ЗФН у ПД-пацієнтів.

Перитоніт є найчастішим ускладненням при лікуванні перитонеальним діалізом [11]. Постійне вдосконалення техніки перитонеального діалізу дозволило суттєво зменшити частоту перитонітів (з 1 епізоду у 5 – 10 міс. до 1 епізоду у 18-24 міс.), однак останні залишаються найважливішим інфекційним ятрогенним коморбідним станом, мають несприятливий вплив на властивості очеревини та в значній мірі визначають не тільки можливість використання методу, але й виживання хворих [12]. Частота перитонітів, відповідно до останніх рекомендацій членів Консультативного комітету Міжнародного суспільства перитонеального діалізу (ISPD) з інфекцій, пов'язаних з перитонеальним діалізом, не повинна перевищувати 0, 67 в рік. У дослідженні, яке було проведено Boudville N. було встановлено, що діалізний перитоніт частіше виникає у хворих з порушенням нутриційного статусу [11]. Згідно результатів цього дослідження низькі бали суб'єктивної глобальної оцінки можуть бути маркером прогнозування виникнення ПД-асоційованих перитонітів. Проте за результатами інших досліджень доведено, що сам перитоніт є однією з причини нутриційних порушень, оскільки його перебіг супроводжується збільшенням добової втрати білка в 2-3 рази, що негативно впливає на нутриційний статус хворого [12]. І насамкінець, доведено, що біль у животі, диспептичні розлади, що виникають під час запального процесу очеревини, погіршують апетит та, відповідно, надходження білка та інших поживних речовин з їжею [13].

За результатами дослідження Guan Li встановлено, що «середньовисокі» та «високі» транспортні характеристики очеревини (ТХО) пов'язані з більш низькими показниками сироваткового альбуміну, підвищенням рівня С-реактивного білку та нижчими балами суб'єктивної глобальної оцінки [14]. Liu Y. вважає, що висока коморбідність білково-енергетичної недостатності та вихідний рівень високих ТХО мають тісний взаємозв'язок [15].

Існують роботи, які демонструють, що особи літнього віку (старше 67 років), які отримують лікування ПАПД більш схильні до нутриційних розладів [16]. Зокрема, Dinorah Carrera-Jiménez, у своєму дослідженні, що було проведено в Мексиці, в рамках якого було обстежено 27 хворих на ПАПД, дійшла висновку, що дана категорія хворих більш схильна до гастроінтестинальних порушень, які призводять до нутриційних розладів [17]. Водночас, Abdu A. у подібному дослідженні ПД-хворих отримав протилежні дані. Згідно результатів його дослідження нутриційні порушення були виявлені майже у половини ПД хворих незалежно від статі та віку [4].

Подібна неоднозначна ситуація спостерігається і у питанні зв'язку між нутриційними розладами та наявністю цукрового діабету. Зокрема, Ploumis Passadakis стверджує, що хворі на ЦД, які лікуються ПАПД більш схильні до порушень нутриційного статусу. Автор пояснює, це тим, що дана категорія хворих має більші втрати білку з процедурою ПАПД [18]. Проте дана гіпотеза не знайшла підтвердження в інших роботах.

Отже, з огляду на вищевикладене, стає зрозумілим, що на сьогодні не існує загально визнаної точки зору, щодо факторів, які сприяють розвитку нутриційних розладів. Тому дане питання потребує подальшого вивчення.

**Мета роботи:** дослідити зв'язок показників НС у хворих, які лікуються ПАПД з залишковою функцією нирок, частотою та тривалістю епізодів перитоніту, транспортними характеристиками очеревини та іншими факторами.

**Матеріал та методи.** До обсерваційного одномоментного дослідження було включено 105 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» з вересня 2014р. по квітень 2017 року. Середній вік хворих склав  $52,9 \pm 3,5$  років, чоловіки становили 50,5% (53 хворих). В структурі ХХН V Д ст. більшість становили пацієнти з гломерулонефритом – 63 особи. У 24 пацієнтів ХХН V стадії розвинулася на тлі цукрового діабету, у 9 - як наслідок сечокам'яної хвороби. Причиною ХХН V Д ст. у 9 хворих були інші ураження. Питома вага хворих в залежності від причини ХХН V Д ст. подано на рис. 1.

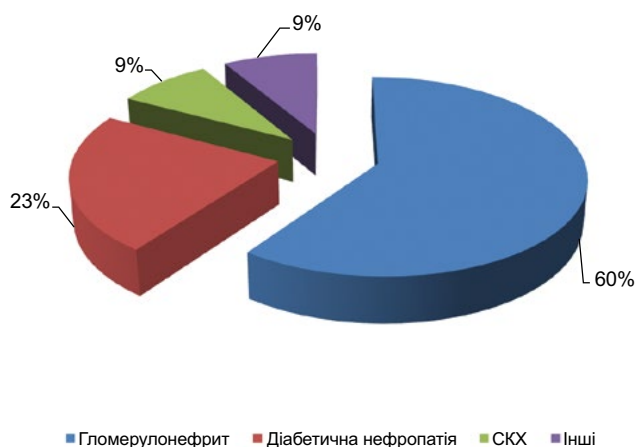


Рис.1. Характеристика хворих на ХХН VД ст. за нозологічною формою захворювання

У дослідженні 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 біо-

медицину (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 проведено в два етапи. На першому етапі дослідження, на підставі аналізу клініко-лабораторних (індекс маси тіла та рівень сироваткового альбуміну) та функціональних методів (СГО, діетарні щоденники) оцінки було визначено нутритивний статус пацієнтів [2]. Для подальшого аналізу хворі були розподілені на чотири групи відповідно стану харчового статусу: першу групу (n=54) склали хворі без порушення харчування, до другої групи (n=27) були включенні хворі з легким ступенем порушення харчування, до третьої (n=13) – з середнім ступенем, та четверту групу (n=11) склали хворі з важким ступенем порушення харчування.

На другому етапі роботи проведено вивчення особливостей нутритивного статусу в залежності від ЗФН, частоти та тривалості ПД-перитонітів, транспортних характеристик очеревини. Досліджено наявність взаємозв'язку між лабораторними та функціональними показниками нутритивного статусу хворих та залишковою функцією нирок, частотою та тривалістю ПД-перитонітів, транспортними характеристиками очеревини, демографічними характеристиками хворих, причиною ХХН V Д ст.

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), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального),  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнту лінійної 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.** Аналіз показників харчового статусу обстежених хворих за клініко-лабораторними та функціональними методами дослідження подано у табл. 1.

Таблиця 1

**Показники нутритивного статусу обстежених хворих**

Показники	Без порушень (n=51)	Легкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=13)	Важкий ступінь (n=11)	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub>	P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub>	P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub>
Альбумін крові, г/л	41,4±2,5	33,84±0,64	27,2±1,48	20,7±1,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
СГО, бали	6,9±0,04	5,55±0,3	4,18±0,8	1,18±0,46	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5±3,41	22,7±1,89	20,4±2,05	19,2±3,2	0,3262	0,2371	0,4981	0,2851

Як демонструють дані таблиці порушення харчового статусу виявлено у 54 (51,43%) хворих. При цьому легкий ступінь недостатності харчування діагностовано у 28,57 % хворих, середній та важкий - у 12,38 % та 10,48 % 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. Зокрема, вміст сироваткового альбуміну, сурогатного маркера харчового статусу, у обстежених хворих коливався в діапазоні від 20,7 г/л до 39,8 г/л та був найнижчим за наявності важкого ступеню нутриційних розладів.

Серед обстежених хворих, анурія, та, відповідно ЗФН (ШКФ) 0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> мала місце у 23 хворих. Аналіз в групах хворих з різним ступенем порушення харчування дозволив встановити, що показник ЗФН був достовірно вищим у хворих без порушення харчування (p<0,001) в порівнянні з хворими інших груп. Достовірні відмінності, також встановлені, між хворими з легким та важким ступенем порушень нутритивного статусу та середнім і важким (p<0,005; таб.2). Найнижчі показники ЗФН констатовано в групі хворих з важким ступенем порушення харчового статусу.

Таблиця 2

**Показники залишкової функції нирок у ПД –хворих в залежності від ступеня нутриційних розладів**

Показник	Без порушень (n=51)	Легкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=13)	Важкий ступінь (n=11)	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub>	P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub>	P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub>	P <sub>1</sub> -P <sub>3</sub>
ЗФН, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (M ±SD)	5,02±3,02	2,12±0,9	1,2±0,5	0,02±0,06	<0,005	<0,05	<0,005	<0,005	<0,005

Подальший аналіз показників нутритивного статусу та ЗФН, дозволив встановити наявність достовірного позитивного середнього кореляційного зв'язку між величиною зазначеного показника та рівнем сироваткового альбуміну, СГО.

Як наочно демонструє рисунок 2, чим вищим був вміст альбуміну в сироватці крові, тим вищою були показники ЗФН (p<0,001).

Аналогічні результати отримані і при аналізі зв'язку між показником СГО та ЗФН обстежених хворих (рис. 3.; p<0,001).

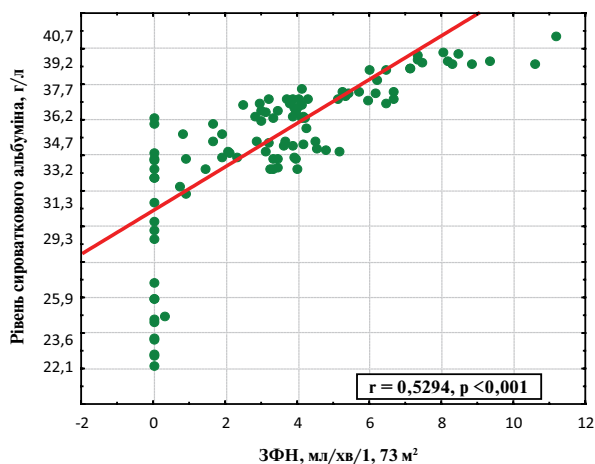


Рис. 2. Взаємозв'язок між ЗФН та рівнем сироваткового альбуміну.

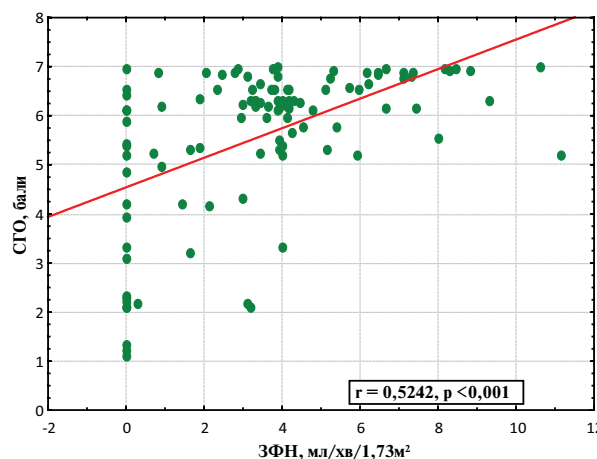


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між ЗФН та показниками СГО.



Протягом терміну спостереження всього зареєстровано 78 випадків перитоніту, що мали місце у 47 хворих на ХХН V Д стадії, які лікувались ПД (таблиця 3).

Таблиця 3

### Кількість епізодів ПД-перитоніту у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПАПД

Кількість епізодів перитоніту (n)	Кількість хворих (n)	Середня тривалість лікування перитоніту (дні)	Середня тривалість лікування ПД (дні)	Співвідношення діабет/недіабет Нозології
1	47	17,4±2,3	994,4±8,2	16/31
2	13	21,9±3,8	1154,07±9,8	1/12
3	9	15,88±2,9	1458,2±11,1	2/7
4	5	19,7±4,2	2225,5±10,9	0/5
5	2	26	2462	0/2
6	1	22	2471	0/1
7	1	20	2492	0/1

Сумарний період спостереження в роках склав 128, 04 р.с., частота перитонітів серед обстеженої популяції становив 0, 6 епізодів на пацієнто-рік (78 випадків/128,04 р.с.).

Найбільша кількість епізодів перитоніту, що спостерігалась у хворого з сумарною тривалістю лікування ПАПД 2492 дні, дорівнювала 7.

Дані, наведені в таблиці 4 демонструють, що чим частішими були випадки ПД-асоційованого перитоніту тим важчим був ступінь недостатності харчування у хворих, які лікуються ПАПД.

Таблиця 4

### Частота та тривалість ПД-перитонітів в залежності від ступеня порушень харчового статусу

Показник	Без порушень (n=51)	Легкий ступінь (n=30)	Середній ступінь (n=13)	Важкий ступінь (n= 11)	P <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> -P <sub>3</sub>	P <sub>3</sub> -P <sub>4</sub>	P <sub>1</sub> -P <sub>4</sub>
Епізоди перитоніту (кількість/%)	15/19,2	17/21,8	20/25,6	26/33,4	0,6885	0,5780	0,2617	0,0390
Тривалість лікування перитоніту (дні), M ± SD	13,7±1,7	17,7±1,05	22,8±1,1	25,6±0,9	< 0,005	< 0,005	< 0,005	< 0,005
Частка хворих з перитонітом від загальної кількості хворих у групі (осіб /%)	12/23,5	12/40	13/100	10/90,9	0,1185	0,0003	0,267	0,0002

Частота ПД-перитоніту була майже вдвічі вищою у хворих з важким ступенем порушень харчового статусу, ніж у хворих з нормальним нутритивним статусом (p<0,05). Тривалість перебігу зазначеного ускладнення достовірно збільшувалась з поглибленням ступеню нутритивних порушень (p< 0,005).

Результати кореляційного аналізу дозволили встановити наявність достовірного середнього

негативного зв'язку між тривалістю перебігу перитоніту та рівнем сироваткового альбуміну, СГО (рис. 4, 5).

Згідно даних, отриманих протягом дослідження, 56 хворих мали високі транспортні характеристики очеревини (високі та середньовисокі «транспортери»). Показники нутритивного статусу в залежності від транспортних характеристик очеревини подано у таблиці 5.

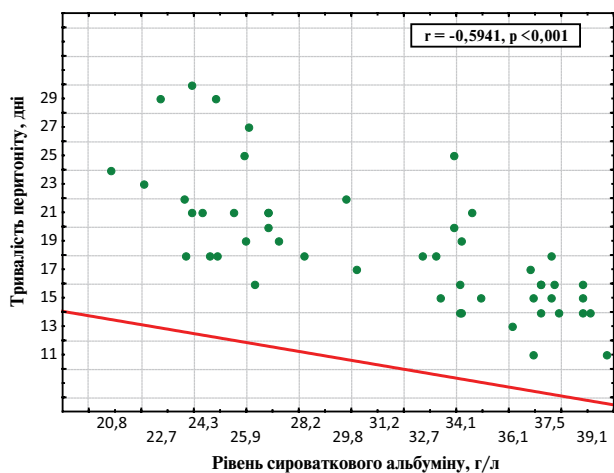


Рис. 4. Взаємозв'язок між тривалістю ПД-перитоніта та рівнем сироваткового альбуміна.

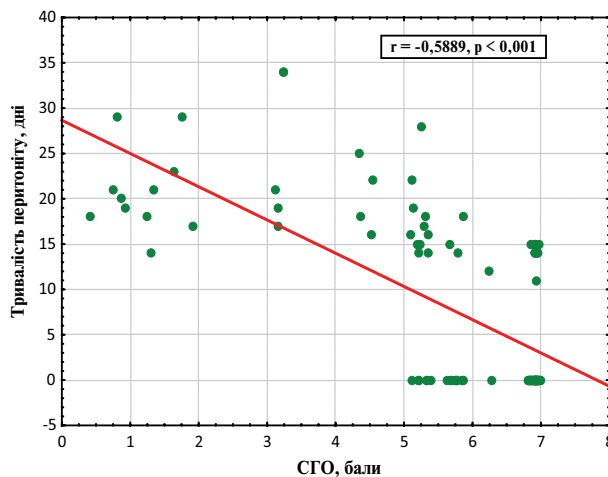


Рис. 5. Взаємозв'язок між тривалістю ПД-перитоніту та рівнем СГО.

Таблиця 5

**Рівень нутриційних маркерів в залежності від транспортних характеристик очеревини**

Показник	Високий	Середньо-високий	Низький	Середньо-низький	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>3-4</sub>	P <sub>1-4</sub>
Кількість хворих (ч/ж)	31 (12/19)	25 (15/10)	26 (12/14)	23 (11/12)	0,432	0,144	0,378	0,427
Альбумін, г/л (M ± SD)	31,2 ± 2,3	32,6 ± 1,1	37,2 ± 1,7	38,4 ± 0,7	0,532	<0,001	0,475	<0,001
СГО, бали (M ± SD)	3,34 ± 1,1	3,73 ± 1,3	6,02 ± 0,8	6,21 ± 0,3	0,334	<0,001	0,487	<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	18,3 ± 4,2	19,5 ± 3,8	19,2 ± 4,5	18,3 ± 2,9	0,327	0,781	0,217	0,345

Отримані дані дозволили встановити, що хворі з високими та середньо - високими транспортними характеристиками очеревини мали істотно нижчі показники сироваткового альбуміна та СГО, ніж пацієнти з низькими та середньо-низькими ТХО (p<0,001).

Подальший аналіз не дозволив встановити наявність зв'язку між маркерами нутриційного статусу (СГО, рівень сироваткового альбуміну крові, ІМТ) та тривалістю ПАПД, причиною ХХН V Д стадії, статтю та віком.

Найбільш вірогідно, відсутність зв'язку між ІМТ та будь-яким іншим параметром, що підлягав вивченню, можна пояснити тим, що на відміну від ГД хворих, пацієнти, які лікуються ПАПД, мають нормальний ІМТ за рахунок жирової маси тіла, в той час як м'язова маса тіла у них знижена. З найбільшою ймовірністю це пов'язано з постійною абсорбцією глюкози під час лікування ПАПД у даній категорії хворих, а відтак і збільшенням жирової складової тіла.

**Обговорення.** Однією з причин, що погіршують перебіг ХХН VД ст. у хворих, які лікуються

ПАПД є розвиток білково-енергетичної недостатності (БЕН). За даними літератури БЕН виявляється у 18-56 % хворих зазначеної популяції, в тому числі легкого ступеня в 30-35 %, важкого - 8-17 % хворих [3]. Згідно отриманих нами даних порушення нутриційного статусу виявлено у більш, ніж 50% обстежених ПД-хворих. Легкий ступінь недостатності харчування діагностовано у 28,57% хворих, середній та важкий - у 12,38% і 10,48% хворих, відповідно. Дані наявних досліджень демонструють, що нутриційні розлади пов'язані з низкою факторів, а саме залишковою функцією нирок, ПД-перитонітами, ТХО, віком, статтю, основною нозологією тощо [7, 9, 10, 11, 14]. За даними Wang А. та співавт. існує зв'язок між ЗФН та станом харчування [10]. Дані, отримані в ході власного дослідження, респондуються з даними, отриманими дослідниками з Гонгконга, зокрема встановлено достовірний позитивний зв'язок між ЗФН і рівнем сироваткового альбуміну (r = 0,5294; p < 0,001) та СГО (r = 0,5242; p < 0,001).

На сьогодні не існує єдиної точки зору дослідників щодо причинно-наслідкового зв'язку між

НР та ПД-перитонітами. У роботі Boudville N. та співав. було встановлено, що діалізний перитоніт частіше виникає у хворих з порушенням нутриційного статусу [11]. В свою чергу Chung C. дійшов висновку, що сам перитоніт є однією з причини нутриційних порушень [12]. Результати власних досліджень демонструють наявність негативного впливу частоти ПД-перитонітів на показники НС. Встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю перебігу перитоніту та лабораторними ( $r = -0,5941$ ;  $p < 0,001$ ) і функціональними ( $r = -0,5889$ ;  $p < 0,001$ ) параметрами НС. Ще одним фактором, який пов'язаний з нутриційними розладами, є транспортні характеристики очеревини. Зокрема Guan Li та співавт. довели, що «середньовисокі» та «високі» ТХО пов'язані з більш низькими показниками сироваткового альбуміну, підвищенням рівня С-реактивного білку та нижчими балами суб'єктивної глобальної оцінки [14]. За результатами нашої роботи отримані аналогічні дані. Водночас, нами не встановлено зв'язку між показниками нутриційного статусу з віком хворих, тривалістю ПАПД, статтю, причиною ХХН V Д ст., який був доведений в інших роботах [16, 17, 18].

**Висновки.** Більш ніж половина (51,43 %) хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД мають порушення харчового статусу. Легкий ступень недостатності харчування, виявлений майже в 30% обстежених хворих, середня та важка недостатність харчування констатована у 12,38% та 10,48 % хворих, відповідно.

### Література (References) :

1. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiientiv 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. *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.
3. *Shymova A, Dudar I, Shifris I.* Nutrytsiini rozlady u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok 5D stadii yaki likuiutsia postiynym ambulatornym perytonealnym dializom ta yikh zviazok z hidrattatsiynym statusom. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.* 2018. Vydannia 57. – S.24-32. [In Ukrainian]. doi:10.31450/ukrjnd.1(57).2018.01.
4. *Abdu A.* The nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients at a Johannesburg hospital. *S Afr J Clin Nutr.* 2011; Sept. 24(3): 150-153. doi: 10.1080/16070658.2011.11734367
5. *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.
6. *Liu X, Dai C.* Advances in Understanding and Management of Residual Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel).* 2017; Jan 2(4): 187–196. doi: 10.1159/000449029.
7. *Perl J, Bargman J.* The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 2009; Dec 53:1068-1081. doi:10.1053/j.ajkd.2009.02.012.
8. *Li-Tao W.* Strong Association Between Volume Status and Nutritional Status in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; May 45(5):891-902. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.037
9. *Shifris IM, Dudar IO.* Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis.* 2015, 4 (48):30-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06.

Встановлено достовірний середній позитивний зв'язок між залишковою функцією нирок і рівнем сироваткового альбуміну ( $r = 0,5294$ ;  $p < 0,001$ ) та СГО ( $r = 0,5242$ ;  $p < 0,001$ ).

Частота та тривалість перитоніту негативно впливають на показники нутритивного статусу хворих, які лікуються ПАПД. Встановлено достовірний середній негативний кореляційний зв'язок між тривалістю перитонітів і рівнем сироваткового альбуміну ( $r = -0,5941$ ;  $p < 0,001$ ) та СГО ( $r = -0,5889$ ;  $p < 0,001$ ).

Високі транспортні характеристики очеревини асоціювалися з нижчими показниками сироваткового альбуміну та СГО ( $p < 0,001$ ).

Не встановлено зв'язку між показниками нутритивного статусу з віком хворих, тривалістю ПАПД, статтю, причиною ХХН V Д ст.

**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.

**І.М. Шіфріс:** план обстеження та консультації хворих, статистичний аналіз, оформлення тексту роботи, підготовка статті до друку.

**М.О. Маласаєв:** лікування хворих та збір даних.

10. Wang A, Sea M, Ip R, Law M. Independent Effects of Residual Renal Function and Dialysis Adequacy on Actual Dietary Protein, Calorie, and Other Nutrient Intake in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; Nov 12: 2450–2457. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/12/11/2450.long>
11. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; August 23:1398–405. doi: 10.1681/ASN.2011121135.
12. Chung S, Koh E, Shin S, Park C. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Open J. Intern. Med*. 2012; March 2: 89–99. doi: 10.4236/ojim.2012.22018.
13. Johansson L. Nutrition in Older Adults on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2015; Nov 35(6): 655–658. doi: 10.3747/pdi.2014.00343.
14. Guan Li, Bian W, Zhang X. Influence of Peritoneal Transport Characteristics on Nutritional Status and Clinical Outcome in Chinese Diabetic Nephropathy Patients on Peritoneal Dialysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015; Apr 5: 859–864. doi: 10.4103/0366-6999.154275.
15. Liu Y, Huang R, Guo Q, Yang Q, Yi C, Lin J, Yu X. Baseline higher peritoneal transport had been associated with worse nutritional status of incident continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Southern China: a 1-year prospective study. *Br J Nutr*. 2015; Aug 14;114(3):398-405. doi: 10.1017/S0007114515001804.
16. Johansson L. Nutrition in Older Adults on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2015; Nov 35(6): 655–658. doi: 10.3747/pdi.2014.00343.
17. Carrera-Jimenez D, Miranda-Alatrister P. Relationship between Nutritional Status and Gastrointestinal Symptoms in Geriatric Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis Nutrients. 2018; Mar 29;10(4) 10: 425-431. doi: 10.3390/nu10040425.
18. Passadakis P, Thodis E. Nutrition in diabetic patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2010; April 19: 27-32. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00707.x



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Research Article

L. Zub, S. Roborchuk

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.04

### Comparative characteristic of the effect of anti-inflammatory therapy on the blood and urine levels of growth factors in patients with rheumatoid arthritis

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

### Citation:

Zub L, Roborchuk S. Comparative characteristic of the effect of anti-inflammatory therapy on the blood and urine levels of growth factors in patients with rheumatoid arthritis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):28-34. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.04

**Abstract.** *The purpose of our work was to compare the effect of aceclofenac and meloxicam on the level of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) and vascular endothelial growth factor in the blood and urine in chronic kidney disease (CKD) patients with rheumatoid arthritis (RA).*

**Methods.** *RA patients were allocated into three groups: I group included the patients with RA without CKD presence (n = 47), group II – patients with RA with CKD stage 1 (n = 46), group III – patients suffered from RA with CKD stage 2 (n = 45). To form the group of comparison 20 healthy persons of appropriate age category were examined.*

*Complex clinical-laboratory examination of all patients was performed during the period of extensive clinical manifestations (before nonsteroid anti-inflammatory drug (NAIP) administration), in a week and in 2 weeks during carrying out therapy with NAIP. Treatment was also carried out in accordance with the existing principles of therapy RA and of the revealed nephrologic diseases. In a complex of patients' therapy aceclofenac was included. Influence of aceclofenac was compared with meloxicam. Concentrations of TGF $\beta$ 1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood and urine were studied using an immunofluorescent method.*

**Results.** *In a week of anti-inflammatory therapy, a significantly decrease in the levels of the studied factors was found in all patients' groups. The blood VEGF level was lower by 11.90% in the aceclofenac group compared to the meloxicam group. Urine VEGF and TGF $\beta$ 1 levels were decreased by 5.53% and 39.40%, respectively, in patients with aceclofenac therapy compared with the meloxicam group. After two weeks of the aceclofenac therapy a significant decrease of TGF $\beta$ 1 and VEGF in the blood ( $p < 0.05$ ) and urine ( $p < 0.001$ ) of the CKD patients with RA were determined.*

**Conclusion.** *The use of aceclofenac as a new generation of NSAIDs for the complex treatment of patients with RA and comorbid CKD improves the therapy efficiency due to reducing the blood and urine levels of growth factors.*

**Key words:** *chronic kidney disease, transforming growth factor- $\beta$ 1, vascular endothelial growth factor, rheumatoid arthritis.*

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

© Zub L, Roborchuk S, 2018. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Liliya Zub: [zubliliya7@gmail.com](mailto:zubliliya7@gmail.com)

### Article history:

Received 02 August 2018

Received in revised form

13 August 2018

Accepted 03 September 2018



© Зуб Л. О., Роборчук С. В., 2018

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. Зуб, С.В. Роборчук

## Порівняльна характеристика впливу протизапальної терапії на рівень ростових факторів у крові та сечі хворих на ревматоїдний артрит

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Метою роботи було провести порівняльну характеристику впливу ацеклофенаку та мелоксикаму на рівень трансформуючого фактору росту- $\beta 1$  (ТФР $\beta 1$ ) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок.

**Матеріали і методи:** Хворих на ревматоїдний артрит (РА) було обстежено на наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) та сформовано групи дослідження: I група - хворі на РА без наявності ХХН (47 осіб), II група - хворі на РА з наявністю ХХН I ст. (46 пацієнтів), III група - хворі на РА з наявністю ХХН II ст. (45 хворих). Для формування групи порівняння було обстежено 20 здорових осіб відповідної вікової категорії. Комплексне клініко-лабораторне обстеження усім пацієнтам виконано в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення за потребою нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП)), через 1 тиждень та 2 тижні під час проведення терапії з додаванням НПЗП. Лікування проводили також у відповідності з існуючими принципами терапії ревматоїдного артриту та виявлених нефрологічних захворювань. Дію ацеклофенаку порівнювали з дією мелоксикаму. Пацієнтам було досліджено вміст ТФР $\beta 1$  та VEGF крові та сечі імуноферментним методом.

**Результати.** Внаслідок 1-тижневої протизапальної терапії виявлено вірогідне зниження рівнів досліджуваних факторів в усіх групах, що вірогідно відрізнялося між групами лікування: вміст VEGF крові був нижчим на 11,90% у групі з ацеклофенаком порівняно з групою, яким було призначено мелоксикам; рівень VEGF сечі відповідно на 5,53% знижувався у пацієнтів з включенням у терапію ацеклофенаку; вміст ТФР $\beta 1$  в сечі у групі з ацеклофенаком знижувався на 39,40% більше за відповідні показники дослідження групи з мелоксикамом. Після двотижневої терапії з включенням ацеклофенаку визначалося значне зниження вмісту просклеротичного цитокіну ТФР $\beta 1$  крові ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $p < 0,001$ ) хворих на РА з наявністю ХХН. Відмічено значне зниження рівня VEGF крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.

**Заключення.** Застосування терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з коморбідним перебігом ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом зниження рівнів ростових факторів крові та сечі.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ , судинний ендотеліальний фактор росту, ревматоїдний артрит.

**Вступ.** Виникнення та поєднання захворювань нирок з патологічними процесами інших органів та систем спостерігають часто. При цьому визначаються якісно однозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій. Ниркова патологія часто виникає та прогресує внаслідок негативної дії засобів патогенетичної терапії ревматоїдного артриту (РА), особливо нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) (медикаментозно індукована) [1-5].

Правильна оцінка функції нирок у таких ситуаціях відіграє не останню роль у призначенні оптимально ефективного лікувального комплексу та досить часто - у визначенні прогнозу для одужання

пацієнта. Динаміка патологічних змін в нирках у хворих на РА, особливо за коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі РА, посідають особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії [2, 7]. В Україні зареєстровано близько 140000 хворих на РА (у середньому 284,2 на 100000 дорослого населення), причому в центральних і західних областях поширеність захворювання сягає 428,4-631,9 випадків на 100000 населення. Причинами смерті при РА у 7,8% хворих є патологія нирок [6, 7]. За даними різних авторів ниркову патологію виявляють у 20-60% пацієнтів з РА. При цьому така патологія може виступати як самостійний коморбідний процес чи бути одним з системних проявів РА [3, 4, 6, 8].

На сьогодні невизначеними є особливості прогресування ХХН залежно від методів протизапальної терапії РА у хворих з коморбідним перебігом ХХН, особливо за необхідності застосування НПЗП при наявності вираженого та торпідного болювого синдрому.

**Метою** роботи було провести порівняльну характеристику впливу ацеклофенаку та мелоксика-

**Зуб Лілія Олексіївна**  
zubliliya7@gmail.com

му на рівень трансформуючого фактору росту- $\beta$ 1 та судинного ендотеліального фактору росту крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок.

**Матеріал і методи:** у дослідженні приймали участь 138 хворих: 47 пацієнтів на РА без ХХН (23 приймали мелоксикам у складі комплексної терапії – ІМ група обстежених), а 24 пацієнти приймали ацеклофенак – ІА група обстежених); 46 пацієнтів з РА та наявністю ХХН І стадії без нефротичного синдрому, що приймали у складі комплексної терапії НПЗП (22 особи – мелоксикам – ІІМ група обстежених); (24 пацієнти – ацеклофенак – ІІА група обстежених); ІІІ група - хворі на РА з наявністю ХХН ІІ ст. (45 хворих) – (ІІІМ - 23 хворих з мелоксикамом і ІІІА – 22 хворих, що приймали ацеклофенак) та 20 здорових осіб. Всі пацієнти мали ІІ-ІІІ ступінь активності РА та приймали програмне лікування згідно існуючих протоколів. Пацієнтів з наявною інфекцією сечових шляхів та статевих органів було виключено з дослідження. Комплексне клініко-лабораторне обстеження усім пацієнтам виконано в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення за потребою НПЗП), через 1 тиждень та 2 тижні під час проведення терапії з додаванням НПЗП. Лікування проводили також у відповідності з існуючими принципами терапії виявлених нефрологічних захворювань. Пацієнтам було досліджено вміст трансформуючого фактора росту  $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) крові та сечі імуноферментним методом за допомогою аналізатора Stat Fax-303.

Ацеклофенак призначали по 100 мг двічі на добу після їжі. Мелоксикам призначали по 1 таблетці (15 мг) 1 раз на добу під час їжі. Таблетки рекомендували запивати 250 мл води. Всі пацієнти приймали омепразол по 40 мг/добу вранці за 30 хв. до їжі.

Усім досліджуваним пацієнтам перед призначенням НПЗП оцінювали шлунково-кишковий та серцево-судинний ризик за шкалою HeartScore Європейської асоціації кардіологів. У дослідження залучалися пацієнти з мінімальними вищевказаними ризиками.

Діагноз РА хворим встановлено згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 №263 (уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит») та рекомендаціям Американської Колегії Ревматологів (ACR/EULAR) 2010 року. Наявність ХХН встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків). Критерії ХХН визначені у межах співпраці експертів NationalKidneyFoundation (США) та зазначені в наказі МОЗ України №593 від 02.12.2004р.

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Celeron Core 2, використовуючи програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». При статистичній обробці вираховувалися: середня арифметична вибірки (M), стандартна помилка (m). Достовірність різниці між показниками, які досліджувались, визначалася за допомогою критерія Ст'юдента.

Дослідження проводились згідно основних біоетичних вимог Фундаментальних Вказівок до проведення клінічних досліджень (Fundamental Guidelines for Clinical Research): ICH GCP 1996, а також Гельсінської Декларації (Declaration of Helsinki 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2005/28/EC.

Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» було розглянуто та затверджено дизайн досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта.

**Результати дослідження.** Під час госпіталізації хворих в стаціонар до проведення дослідження вищевказаних НПЗП показники ростових факторів виявилось вірогідне вмісту просклеротичного фактора ТФР $\beta$ 1 у крові в обох групах пацієнтів з ХХН ( $p < 0,05$ ), що створює умови для прогресування даних нозологій з розвитком незворотніх змін у вигляді фіброзування та склерозування тканин (табл. 1).

Таблиця 1

### Характеристика вмісту ТФР $\beta$ 1 у хворих на ревматоїдний артрит з ХХН І та ІІ ст. (нг/мл)

Матеріал	Здорові (n = 20)	Групи дослідження		
		І група (n = 47)	ІІ група (n = 47)	ІІІ група (n = 45)
Сеча	1,61±0,07	1,59±0,09	3,87±0,03*	4,57±0,08*
		p>0,05	p<0,001	p<0,001
Сироватка крові	54,49±4,51	121,18±4,99*	136,33±4,31*	139,30±3,92*
		p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки: p – достовірність відмінностей порівняно зі здоровими.

\* – достовірність відмінностей у порівнянні з І групою.

Так, рівень ТФРβ1 був достовірно підвищеним в сечі хворих на РА з наявністю ХХН як в I, так і в II групі дослідження (p<0,05), що вказує на негативний вплив вираженого запалення при РА, прогресування ХХН з поступовим розвитком незворотніх змін в нирках. Це вказує на те, що активність РА спонукає до посилення запалення в нирках. Змін показників ТФРβ1 в сечі хворих I групи не було виявлено.

При дослідженні динаміки VEGF у крові та сечі хворих до лікування, виявлено, що вміст VEGF крові значно підвищений по відношенню до норми у всіх досліджуваних пацієнтів (p<0,05), що значно переважає у III групі хворих (p<0,001). Але рівні VEGF в сечі виявилися підвищеними тільки у хворих, що мали супутню ХХН (p<0,05), що у більшій мірі проявилось у хворих з наявністю ХХН II стадії (p<0,001), але різниця показників порівняно зі здоровими в усіх пацієнтів була значною (p<0,001) (табл.2).

Таблиця 2

**Характеристика вмісту VEGF у хворих на ревматоїдний артрит з ХХН I та II ст. (пг/мл)**

Матеріал	Здорові (n=20)	Групи дослідження		
		I група(n=47)	II група(n=46)	III група(n=45)
Сеча	202,18±12,7	207,0±9,3	354,0±9,6*	387,5±11,6*
		p>0,05	p<0,001	p<0,001
Сироватка крові	185,5±13,5	285,0±12,8*	375,0±13,3*	389,0±12,8*
		p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки: p – достовірність відмінностей порівняно зі здоровими.

\* – достовірність відмінностей у порівнянні з I групою.

Під час дослідження ТФРβ1 у крові пацієнтів після 1- та двотижневої терапії з включенням ви-

щевказаних НПЗП визначалися наступні зміни (рис. 1).

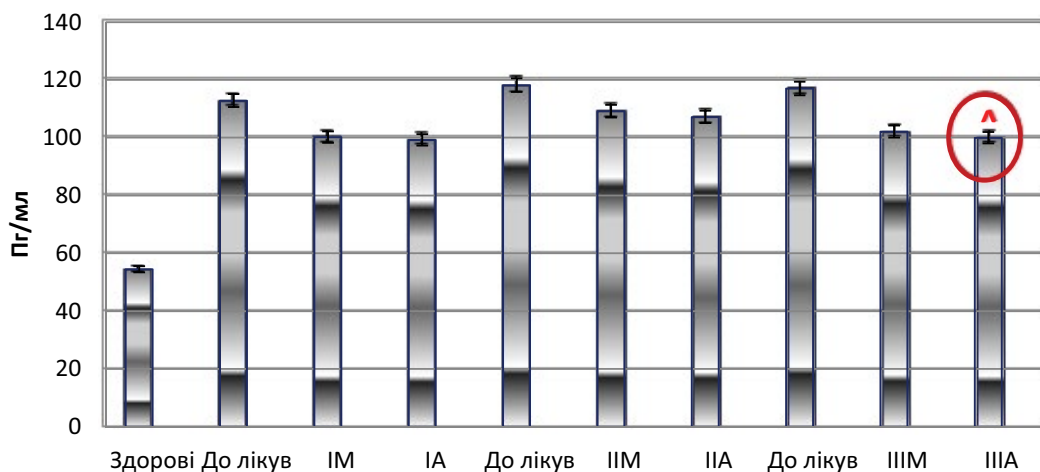


Рис. 1. Характеристика вмісту ТФРβ1 в плазмі крові хворих на РА та ХХН I та II ст. під впливом тижневого лікування.

Вміст ТФРβ1 у крові хворих знижувався у порівнянні з вихідними показниками відповідно у всіх групах пацієнтів: ІМ (з мелоксикамом) група (91,00±4,12 пг/мл) (p<0,05); ІА (з ацеклофенаком) група (90,10±4,11пг/мл) (p<0,05); ІІМ – (111,57±3,17 пг/мл) (p<0,05); ІІА – (108,75±4,31пг/мл)(p<0,05); ІІІМ – (109,82±4,16 пг/мл)(p<0,05); ІІІА – (100,78±4,13 пг/мл)(p<0,05) та вірогідна різниця показників при порівнянні між групами лі-

кування відбувалася у III групі хворих на користь ацеклофенаку (p<0,05).

На нашу думку, у III групі дослідження були найбільш виражені зміни рівнів ТФРβ1 крові, тому динаміка показників цієї групи найбільш чітко показує ефективність дії досліджуваних НПЗП.

Через 2 тижні застосованої терапії показники ТФРβ1 крові значно знизилась у порівнянні з 1-тижневими результатами. Так, вірогідне зни-



ження його відбулося у всіх групах дослідження, але найбільш значущим було у III групі, відповідно: ПІМ - ( $97,12 \pm 4,36$  пг/мл) при порівнянні з результатами 1-тижневого його застосування ( $109,82 \pm 4,16$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ) та ПІА - ( $82,24 \pm 4,12$  пг/мл) проти ( $100,78 \pm 4,13$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Дослідження ТФР $\beta$ 1 у сечі пацієнтів після тижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП продемонструвало дещо подібні, але більш значущі зміни (рис. 2).

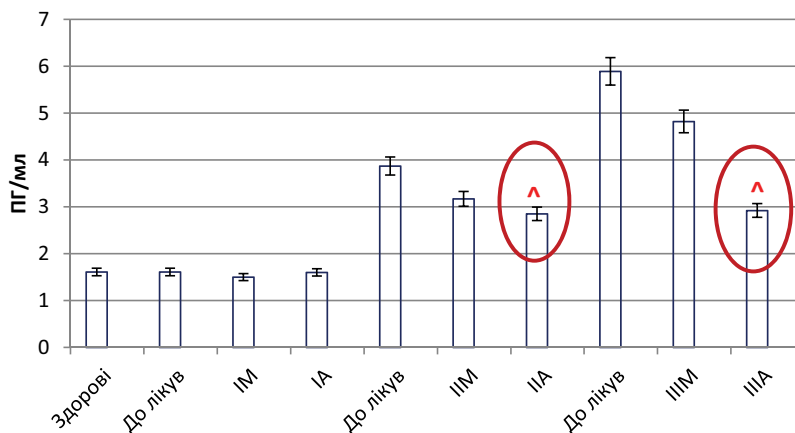


Рис. 2. Концентрація ТФР $\beta$ 1 в сечі хворих на РА з ХХН I та II ст. під впливом тижневого лікування.

Так, рівень ТФР $\beta$ 1 в сечі хворих через тиждень застосування НПЗП практично не змінювався та не відрізнявся від норми у хворих I групи та знижувався у порівнянні з вихідними показниками відповідно у II та III групах пацієнтів: ПІМ – ( $3,17 \pm 0,17$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ); ПІА – ( $2,85 \pm 0,13$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ); ПІІМ – ( $4,12 \pm 0,16$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ); ПІІА – ( $3,82 \pm 0,35$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Вірогідна різниця показників при порівнянні між групами лікування відбувалася у II та III групах хворих знову на користь ацеклофенаку ( $p < 0,05$ ). Двотижневий прийом застосованої терапії сприяв ще більшому зниженню показників ТФР $\beta$ 1 сечі, які значно знизились у порівнянні з 1-тижневими результатами. Відповідно вірогідне зниження рівня ТФР $\beta$ 1 сечі відбулося у в обох групах хворих з комор бідним перебігом ХХН, але найбільш значущим було у III групі (ПІІМ – ( $2,68 \pm 0,19$  пг/мл) при порівнянні з результатами 1-тижневого його застосування ( $4,12 \pm 0,16$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ) та ПІІА –

( $2,52 \pm 0,39$  пг/мл) проти ( $3,82 \pm 0,35$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Як видно, ацеклофенак проявив швидшу і кращу дію на рівень ТФР $\beta$ 1 сечі вже через 1 тиждень застосування.

Результати дослідження після проведеної терапії показали вірогідне зниження рівнів VEGF крові та сечі всіх груп пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Так, з рисунку 3 видно, що показники VEGF під дією 1-тижневої терапії з включенням мелоксикаму знижувалися вірогідно порівняно з рівнями, що були до лікування, але у I та II групах також вірогідно відрізнялися від вмісту VEGF крові під дією ацеклофенаку, відповідно у I групі через 1 тиждень під дією мелоксикаму – ( $258,2 \pm 8,9$ ) пг/мл проти рівня VEGF під дією ацеклофенаку – ( $224,5 \pm 7,9$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). У II групі відповідно під дією мелоксикаму – ( $358,4 \pm 8,2$  пг/мл) проти ( $315,8 \pm 9,1$  пг/мл) під дією ацеклофенаку ( $p < 0,05$ ). У III групі пацієнтів такої різниці не спостерігалось.

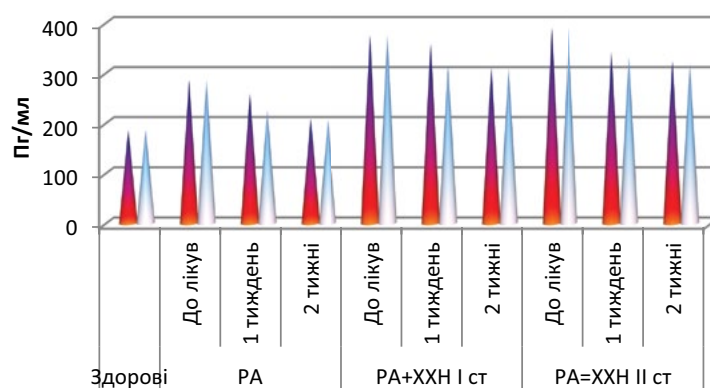


Рис. 3. Концентрація VEGF крові в динаміці лікування НПЗП

Через 2 тижні лікування рівні VEGF крові вірогідно знижувалися, але їх показники ще не були нормальними.

З боку сечі зміни були схожими, але дещо відрізнялися. Рисунок 4 демонструє, що вміст VEGF

в сечі першої досліджуваної групи пацієнтів не відрізнявся від норми до лікування та відповідно і його зниження під дією НПЗП не були вірогідними ( $p > 0,05$ ).

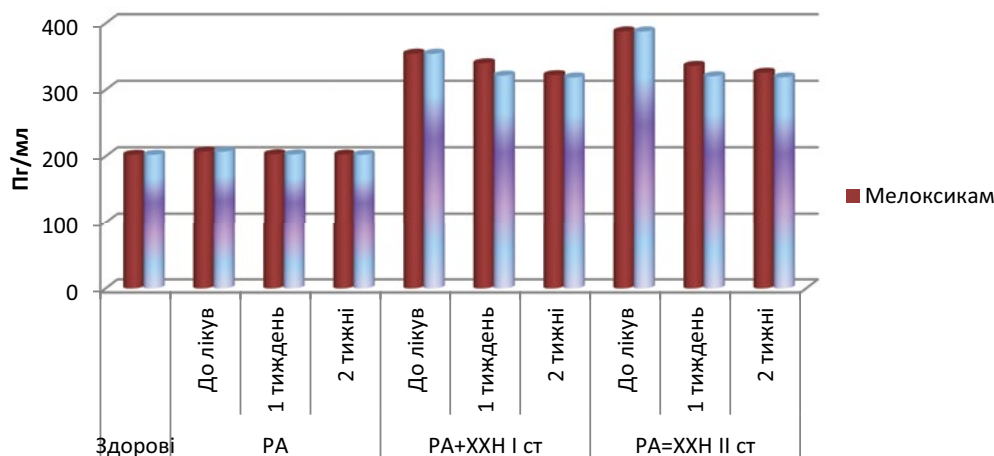


Рис. 4. Концентрація VEGF сечі в динаміці лікування НПЗП

У II та III групах дослідження спостерігалися вищевказані закономірності зниження показників VEGF – більш ефективне його зниження під дією ацеклофенаку в 1-тижневий період терапії – у II групі –  $(321,2 \pm 7,1)$  пг/мл проти його показників під дією мелоксикаму –  $(339,8 \pm 6,7)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У III групі відповідно –  $(320,2 \pm 6,8)$  пг/мл під 1-тижневою дією ацеклофенаку проти  $(335,8 \pm 7,3)$  пг/мл під 1-тижневою дією мелоксикаму ( $p < 0,05$ ).

У 2-тижневий період контролю зміни показників VEGF вірогідно не відрізнялися від їх рівнів під дією мелоксикаму та ацеклофенаку: у II групі під дією мелоксикаму –  $(322,0 \pm 7,9)$  пг/мл проти  $(318,5 \pm 8,5)$  пг/мл під дією ацеклофенаку ( $p > 0,05$ ), та у III групі:  $(325,4 \pm 6,3)$  пг/мл під дією мелоксикаму проти  $(318,8 \pm 6,1)$  пг/мл під дією ацеклофенаку ( $p > 0,05$ ).

**Обговорення.** Розуміння патогенезу аутоімунних захворювань зростає з року в рік, результатом чого є розробка нових методів лікування [9, 10, 13]. У патогенезі РА значну роль відіграють цитокіни, а саме ростові фактори, які є низькомолекулярними білковими клітинними регуляторами, медіаторами росту та диференціювання більшості лімфоїдних і мезенхімальних клітин, імунних реакцій та запалення [2, 9, 10, 13]. Крім того продемонстровано, що дані фактори можуть спричиняти гіперпродукцію маркерів, які приймають участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу, сприяють синтезу ревматоїдного фактора, поглиблювати ураження нирок та прискорювати прогресування ХХН [9, 11, 12, 14, 15].

Біологічні лікарські засоби є відносно новим класом лікування, який специфічно спрямований на цитокіни або клітини імунної системи, такі як

інгібітори фактора некрозу пухлини альфа або блокатори В-клітин. Адже відомо, що кінцевою метою лікування РА є повна ремісія захворювання, а не симптоматичне полегшення. Тим не менш, НПЗП часто і ефективно використовуються для зменшення болю і запалення, уповільнення прогресування РА [9, 11, 15].

У нашому дослідженні ми застосовували Ацеклофенак та Мелоксикам. Ацеклофенак має протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію, що пов'язана з вибірковою пригніченням ЦОГ1 та ЦОГ2. Мелоксикам селективно інгібує ЦОГ-2, що регулює синтез простагландинів у вогнищі запалення та у незначній мірі знижує активність ЦОГ-1, що приймає участь у синтезі простагландинів, що захищає слизову оболонку шлунка та регулює нирковий кровотік.

Нами продемонстровано статистично значуще зниження VEGF та ТФРβ1 у разі застосування зазначених НПЗП, що доводить їх патогенетичну значимість у лікуванні хворих на РА.

Ефекти VEGF та ТФРβ1 протестовані на експериментальних моделях РА. Продемонстровано, що нейтралізація VEGF запобігає індуванню колагену і послаблює тяжкість мишачого колагеніндукованого артриту [12]. Однак клінічні дослідження щодо ефективності анти-VEGF у хворих на РА не проводились.

**Висновки.** Таким чином, застосування запропонованої терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з ХХН дозволяє поліпшити ефективність лікування шляхом корекції показників ростових факторів крові та сечі (ТФРβ1 та VEGF).

**Конфлікт інтересів.** Відсутній.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Зуб Л.О.:** концепція дослідження, збір клінічного матеріалу, узагальнення, висновки.

**Роборчук С.В.:** збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу.

**Література (References):**

1. *Batiushyn MM, Vyistavkina EA.* Klynycheskye proiavleniya y faktoryi ryska porazheniya pochek pry revmatoydnom artryte. *Fund.yssled.* 2012;2:249-52. [In Russian] Available from: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29487>.
2. *Bodnar YA, Klymontov VV, Nadeev AP.* Povyshennaia ekskretsiya transformyruishchego faktora rosta-beta – ranniy marker nefropaty u bolnykh sakharnym dyabetom I typu. *Sakh.dyabet.*2007;2:14-8. [In Russian] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/povyshennaya-ekskretsiya-transformiruyuschego-faktora-rosta-s-mochoy-ranniy-marker-nefropatii-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa>.
3. *Dudareva LA, Batiushyn MM.* Khronycheskyi tubuloynterstytsyalnyii nefryt, yndutsyrovannyi pryomom nesteroydnykh protyvovospalytelnykh preparatov: epidemyolohycheskye osobennosti y vozmozhnosti rannei dyahnostyky. *Nefrolohiya.* 2013;5(17): 22-6. [In Russian] Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=287970>.
4. *Zub LO, Roborchuk SV, Dotsiuk LH.* Vplyv atseklofenaku na riven pro- ta protyzapalnykh tsytokiniv u khvorykh na revmatoidnyi artryt z naivnistiu khronichnoi khvoroby nyrok. *Ukr.J.Nefr.Dial.*2015;3(47):17-21. [In Ukrainian] doi: 10.31450/ukrjnd.3(47).2015.04.
5. *Zub LO, Kulachek VT.* Bukovynskyi derzhavnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib rannoi diahnostyky urazhen nyrok u khvorykh na revmatoidnyi artryt. Patent Ukrainy №85183. 2013 trav. 27. [In Ukrainian] Available from: <http://ua-patents.com/5-100230-sposib-ranno-diaagnostiki-urazhennya-nirok-u-khvorikh-na-gipotireoz-iz-metabolichnim-sindromom.html>.
6. *Naida VT, Zub LO.* Porivnialna kharakterystyka pokaznykiv transformuiuchoho faktoru rostu 1 u khvorykh na revmatoidnyi artryt v zalezhnosti vid vydu patolohii nyrok. *Klin.ta eksperym.patol.* 2011;2(36):72-4. [In Ukrainian].
7. *Rebrov AP, Voloshynova EV, Tiapkyina MA.* Vstrechaemost khronycheskoi bolezny pochek y ee struktura u bolnykh revmatoydnyim artrytom. *Klyn. nefrol.*2011;6:32-5. [In Russian]. Available from: [https://lib.medvestnik.ru/articles/Vstrechaemost-hroniches\\_koi-bolezni-pochek-i-ee-struktura-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom.html](https://lib.medvestnik.ru/articles/Vstrechaemost-hroniches_koi-bolezni-pochek-i-ee-struktura-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom.html).
8. *Serebrennykova SN, Semynskyi YZh.* Rol tsytokynov v vospalytelnom protsesse (soobshchenye 1). *Sybyr.med. zh.*2008;6: 5-8. [In Russian]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11701608>.
9. *Folomeeva OM.* K probleme opredeleniya vnesustavnykh proiavleniy revmatoydnoho artryta. *Nauch.prakt.revmatol.* 2008; 2: 74-82. [In Russian]. Available from: [http://r-factor.ru/view\\_art.php?art=49&page=1&ID=0](http://r-factor.ru/view_art.php?art=49&page=1&ID=0).
10. *Chebotaeva RV, Bobkova YN, Kozlovskaya LV, Varshavskiy VA, Holytsyina EP.* Opredelenye ekskretsiy s mochoi monotsytarnoho khemotaksycheskogo proteyna-1 y transformyruishchego faktora rosta- 1 u bolnykh khronycheskym hlomerulonefrytom kak metod otsenky protsessov fybroheneza v pochne. *Klyn. Nefr.* 2010;3:48-53. [In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-markery-obmena-soedinitelnoy-tkani-pri-glomerulonefrite-u-detey>.
11. *Hao Q, Wang L, Tang H.* Vascular Endothelial Growth Factor Induces Protein Kinase D-dependent Production of Proinflammatory Cytokines in Endothelial Cells. *AJP: Cell Physiol.*2009;4(296): 821-7. doi: 10.1152/ajpcell.00504.2008.
12. *Yoo SA, Kwok SK, Kim WU.* Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention. *Mediators of Inflammation.* 2008; (2008):129873. doi: 10.1155/2008/129873.
13. *Presta M, Andris G, Leali D, DellEra P, Ronca R.* Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis. *European Cytokine Network.* 2009;2(20): 39-50. doi: 10.1684/ecn.2009.0155.
14. *Sean Eardley K, Cockwell P.* Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. *Kidney Int.* 2005;68: 437–55. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00422.x.
15. *Takamatsu N, Tominaga T.* Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study. *BMC Nephrol.* 2009;10: 34–44. doi: 10.1038/kisup.2013.79.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

### Research Article

O. Kuchmenko<sup>1,2,3</sup>, L. Mkhytaryan<sup>1,2</sup>, I. Ievstratova<sup>1</sup>, O. Matova<sup>1</sup>,  
V. Vasylichenko<sup>3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05

### The possibility of using citrulline as a new biochemical marker to evaluate the state of kidney under cardiovascular pathologies

<sup>1</sup>SI “National Scientific Center “Strazhesko Institute of Cardiology” NAMS of Ukraine,

<sup>2</sup>Gogol Nizhyn State University,

<sup>3</sup>National University of Kyiv-Mohyla Academy

### Citation:

Kuchmenko O, Mkhytaryan L, Ievstratova I, Matova O, Vasylichenko V. The possibility of using citrulline as a new biochemical marker to evaluate the state of kidney under cardiovascular pathologies. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):35-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.05

**Abstract.** *The aim of our work was to study the level of citrulline in serum as a biochemical marker of the functional state of the kidneys in patients with cardiovascular pathologies.*

**Methods.** *The study included 134 patients aged 41-68 years, of which 40 patients with stage II arterial hypertension (AG-II) and 62 patients with chronic heart failure (AG in combination with chronic ischemic heart disease) in the IIa and IIb stages. The control group included 32 practically healthy persons of the corresponding age. Along with standard diagnostic methods, the content of citrulline in serum was determined. Statistical analysis was performed using SPSS 10.0 for Windows.*

**Results.** *There is a direct relationship between the increase in the content of citrulline and the severity of changes in the parameters of the functional state of the kidneys in patients with AG-II and CHF. At the same time, the fact that the content of citrulline in serum is much higher compared to the control values in patients with normal values of GFR, creatinine and microalbuminuria. As the increase in the content of citrulline directly correlates with the degree of deterioration of the functional state of the kidneys, and the kidneys are the only organ that regulates and controls the exchange of citrulline, the increase in its level in serum can be primarily associated with changes in kidney function in the examined patients.*

**Conclusions.** *The content of citrulline in serum can be used as an additional marker for the presence of functional renal impairment in patients with cardiovascular and other diseases of the internal organs, especially in the early stages of development, as well as to assess the efficacy and safety of the use of drugs. This indicator needs further study involving more patients with different pathologies of the cardiovascular system and simultaneous monitoring of the functional status of the kidneys by standardized methods.*

**Key words:** *citrulline, creatinine, GFR, arterial hypertension, chronic heart failure.*

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

© O. Kuchmenko, L. Mkhytaryan, I. Ievstratova, O. Matova, V. Vasylichenko, 2018.  
All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Olena Kuchmenko: [kuchmeb@yahoo.com](mailto:kuchmeb@yahoo.com)

### Article history:

Received 10 July 2018

Received in revised form

23 August 2018

Accepted 03 September 2018



© Кучменко О. Б., Мхітарян Л. С., Євстратова І. Н., Матова О. О., Васильченко В. С., 2018

УДК 616.12 – 616.61

О.Б. Кучменко<sup>1,2,3</sup>, Л.С. Мхітарян<sup>1,2</sup>, І.Н. Євстратова<sup>1</sup>, О.О. Матова<sup>1</sup>, В.С. Васильченко<sup>3</sup>

## Можливість використання цитруліну як нового біохімічного маркера оцінки стану нирок у пацієнтів з серцево-судинною патологією

<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, м. Ніжин

<sup>3</sup>Національний університет «Києво-Могилянська академія»

**Резюме.** Метою нашої роботи було дослідження рівня цитруліну в сироватці крові як біохімічного маркера функціонального стану нирок у пацієнтів з серцево-судинними патологіями.

**Методи.** В дослідження було включено 134 пацієнта у віці 41 – 68 років, із них 40 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії (АГ-II) і 62 пацієнта з хронічною серцевою недостатністю (АГ в сукупності з хронічною ішемічною хворобою серця) Па і Пб стадії. Група контролю включала 32 практично здорові особи відповідного віку. Поряд із стандартними діагностичними методами визначали вміст цитруліну в сироватці крові. Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows.

В результаті проведених досліджень було продемонстровано значне зростання вмісту цитруліну в сироватці крові у пацієнтів з АГ-II і ХСН. Спостерігається пряма залежність між зростанням вмісту цитруліну і ступеню вираженості змін показників функціонального стану нирок у пацієнтів з АГ-II і ХСН. При цьому звертає на себе той факт, що вміст цитруліну в сироватці крові є значно вищим порівняно з контрольними значеннями у пацієнтів з нормальними величинами ШКФ, креатиніна і альбумінурії. Оскільки зростання вмісту цитруліну прямо корелює зі ступенем погіршення функціонального стану нирок, а нирки є єдиним органом, що регулює і контролює обмін цитруліну, то зростання його рівня в сироватці крові в першу чергу можна пов'язати зі змінами функцій нирок у обстежених пацієнтів.

**Висновки.** вміст цитруліну в сироватці крові може бути використаний як додатковий маркер наявності порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними та іншими захворюваннями внутрішніх органів, особливо на ранніх стадіях розвитку, а також для оцінки ефективності і безпечності використання лікарських засобів. Даний показник потребує подальшого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів з різними патологіями серцево-судинної системи та одночасним моніторингом функціонального стану нирок стандартизованими методами.

**Ключові слова:** цитрулін, креатинін, ШКФ, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність.

**Вступ.** Амінокислота цитрулін є однією із важливих регуляторів проміжного обміну речовин в організмі. Вперше вона була виділена із соку кавуна звичайного в 40-х роках ХХ ст. Ця амінокислота є потужним антиоксидантом, завдяки чому вона з високою ефективністю може захищати різні молекули від окислювальної модифікації [1, 2]. Основна кількість цитруліну синтезується в кишечнику із глутаміна, який надходить із їжею. Також певна кількість цитруліну може синтезуватись із аргініна за участі ферментних систем аргінази II і орнітин-карбамоїл-трансферази. Утворений цитрулін не може бути використаний в ентероцитах, оскільки в них наявна дуже низька активність ферментів, що забезпечують подальше перетворення цитруліну – аргініно-сукцинат-синтази і аргініно-сукцинат-ліази. Тому ци-

трулін, який утворюється в ентероцитах, надходить в кров з наступним захопленням нирками, де він перетворюється на аргінін. Отже, синтез цитруліну в кишечнику є важливим регулятором синтезу аргініну в нирках. Такий міжорганний цикл аргінін-цитрулін-аргінін дозволяє захистити аргінін, який надходить із їжею, від надмірної його деградації в печінці, де під впливом аргінази синтезуються сечовина. Таким шляхом регулюється і підтримується синтез сечовини у відповідності до надходження кількості білка в організм [3]. Таким чином, оскільки нирки є основним органом, де відбувається метаболізм цитруліну, визначення його рівня в крові може бути використано в якості специфічного біохімічного маркера для оцінки функціонального стану проксимальних каналців нирок і наявності ниркової недостатності. Особливий інтерес цей показник має в діагностиці серцево-судинних захворювань, особливо за артеріальної гіпертензії, як специфічний маркер пошкодження важливих органів-мішеней для артеріальної гіпертензії – нирок. Показано, що рівень цитруліну в плазмі крові збільшується із прогресуванням ниркової недостатності [4, 5, 6]. Зміни вмісту цитруліну корелювали із рівнем креа-

Олена Борисівна Кучменко  
e-mail: kuchmeh@yahoo.com

тиніну в плазмі крові. Більш того, було продемонстровано зростання рівня цитруліну на самих ранніх стадіях розвитку помірно вираженої ниркової недостатності ще до зростання вмісту креатиніну і сечовини в крові [7].

Іншим важливим джерелом утворення цитруліну в організмі є система синтезу NO. Показано, що із молекули амінокислоти аргініна під впливом ферментної системи NO-синтази утворюється два кінцевих продукта: NO і цитрулін у співвідношенні 1:1 [8, 9].

**Метою** роботи було дослідження рівня цитруліну в сироватці крові як біохімічного маркера функціонального стану нирок у пацієнтів з серцево-судинними патологіями.

**Матеріал і методи дослідження.** В дослідження було включено 134 пацієнта у віці 41 – 68 років, із них 40 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії (АГ-II) і 62 пацієнта з хронічною серцевою недостатністю (АГ в сукупності з хронічною ішемічною хворобою серця) Іа і Іб стадії, які перебували на обстеженні та лікуванні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска НАМН України». Група контролю включала 32 практично здорові особи відповідного віку.

Під час виконання роботи дотримувались правил безпеки пацієнтів, збережені права пацієнтів, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних

досліджень за участі людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281, № 523, етичного кодексу ученого України (2009 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска НАМН України».

Для біохімічних досліджень кров брали із ліктьової вени натщесердя. Вміст цитруліну в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [10].

Вміст креатиніну і альбумінурію визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі А-25 (Biosystems, Іспанія) з використанням відповідних діагностичних тест-систем. Креатинін визначали ферментативним кінетичним методом. Швидкість клубочкової фільтрації в нирках розраховували за допомогою рівняння СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [11].

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS 10.0 для Windows. Всі величини змінних відповідали нормальному розподілу, що дозволило при аналізі використовувати методи параметричної статистики. При порівнянні значень використовували t-критерій Стьюдента. Всі значення наведені у вигляді ( $M \pm SD$ ). Різниця статистично достовірна при  $p < 0,05$ .

Результати дослідження. В результаті проведених досліджень було показано, що у пацієнтів з АГ-II і ХСН спостерігається зростання вмісту цитруліну в сироватці крові більше ніж в 2 рази порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1

### Вміст цитруліну в сироватці крові пацієнтів з АГ-II і ХСН, ( $M \pm SD$ )

Показник	Контроль	Пацієнти з АГ-II	Пацієнти з ХСН
Цитрулін, мкмоль/л	$51,75 \pm 5,87$	$104,6 \pm 2,7^*$	$124,14 \pm 6,71^*$

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

Аналіз величин показників функціонального стану нирок і рівня цитруліну в сироватці крові показав, що зменшення швидкості клубочкової фільтрації, зростання вмісту креатиніну і вираженості альбумінурії супроводжуються зростанням рівня цитруліну в сироватці крові (рис. 1).

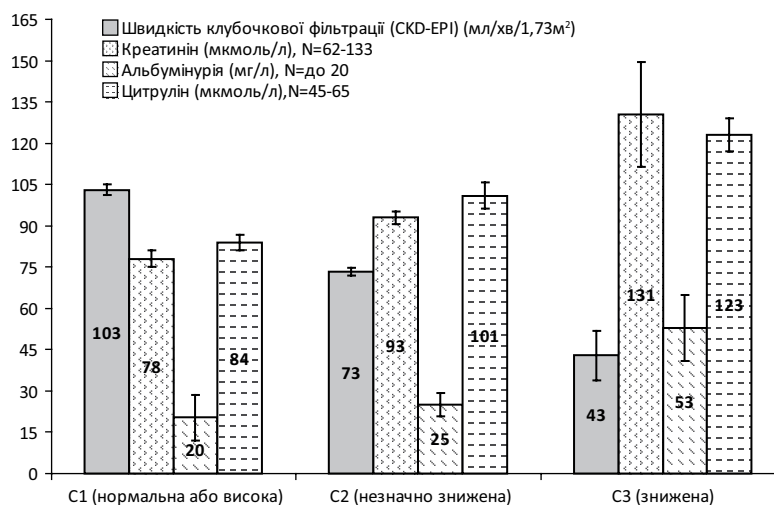


Рис. 1. Швидкість клубочкової фільтрації, вміст креатиніну і цитруліну в сироватці крові та рівень альбумінурії у пацієнтів з АГ-II залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

Отже, спостерігається пряма залежність між зростанням вмісту цитруліну і ступеню вираженості змін показників функціонального стану нирок у пацієнтів з АГ-II. При цьому звертає на себе той факт, що вміст цитруліну в сироватці крові є значно вищим порівняно з контрольними значеннями

у пацієнтів з нормальними величинами ШКФ, креатиніну і альбумінурії.

Аналогічну залежність і направленість між змінами досліджуваних показників функціонального стану нирок і рівня цитруліну в сироватці крові була встановлена також у пацієнтів з ХСН (рис. 2).

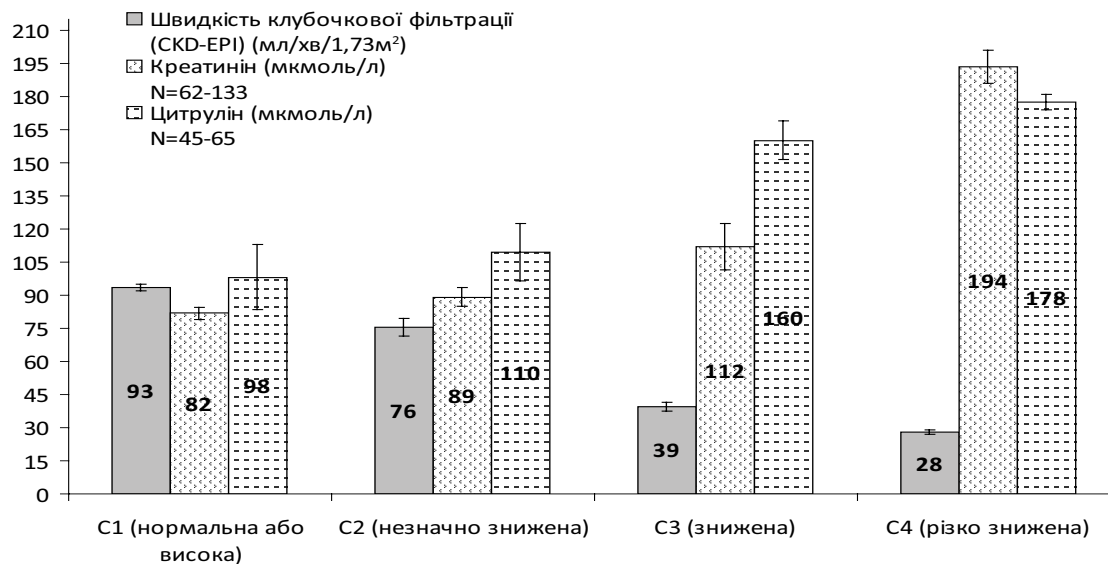


Рис. 2. Швидкість клубочкової фільтрації, вміст креатиніну і цитруліну в сироватці крові пацієнтів з ХСН залежно від ШКФ.

**Обговорення.** Обговорюючи результати проведених досліджень слід зауважити, що вміст цитруліну в сироватці крові є інтегральним показником, який складається із кількох складових. При оцінці можливих причин зміни величини цього показника слід звернути увагу на можливу наявність порушень функціонального стану кишечника, травлення і раціону харчування обстежених осіб. У обстежених пацієнтів суттєвих змін вказаних показників не спостерігається.

Оскільки зростання вмісту цитруліну прямо корелює зі ступенем погіршення функціонального стану нирок, а нирки є єдиним органом, що регулює і контролює обмін цитруліну, то зростання його рівня в сироватці крові в першу чергу можна пов'язати зі змінами функцій нирок у обстежених пацієнтів.

Результати епідеміологічних досліджень (NHANES III, Okinawa Study та ін.) демонструють високу розповсюдженість порушень функцій нирок в загальній популяції людей [12, 13, 14]. При цьому ниркова дисфункція у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями відмічається значно частіше і асоціюється зі значним зростанням ризику смерті. При ХСН рівень летальності зворотно пропорційний ШКФ, яка є таким же важливим прогностичним фактором, як і величина фракції викиду лівого шлуночка або функціональний клас СН за NYHA. Навіть незначне зниження функціональної здатності нирок асоціюється із зростанням серцево-судинного ризику, який зростає зворотно

пропорційно рівню ШКФ, і за ШКФ < 30 мл/хв. перевищує такий за умов збереженої функції нирок в 5,5 рази. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією без будь-яких серцево-судинних ускладнень помірно зниження ШКФ супроводжується подвоєнням ризику кардіальної смерті [15].

Як відомо, ШКФ є найбільш точним показником функціонального стану нирок і вказує на ступінь збереження маси діючих нефронів і фільтраційну здатність нирок. Розрахунок ШКФ і одночасне визначення альбумінурії мають самостійне і взаємодоповнює діагностичне значення, відображаючи протеїнуричний і непротеїнуричний механізми прогресування нефропатії. Оцінка вмісту креатиніну в сироватці крові маркером функціонального стану нирок і їх недостатності, який найбільш часто застосовується в клінічній практиці. Але при цьому такий підхід часто є недостатньо точним, особливо у випадках виявлення ниркової недостатності на ранніх стадіях її розвитку.

Виходячи із особливостей метаболізму амінокислоти цитруліна в організмі, вбачається можливим використання його вмісту в якості маркера розвитку ниркової недостатності, особливо на ранніх стадіях її розвитку, коли вміст креатиніну і сечовини не виходять за межі референтних значень.

**Висновки.** У пацієнтів з АГ-II та ХСН спостерігається достовірне зростання вмісту цитруліну в сироватці крові. Помірне зростання рівня цитруліну в сироватці крові спостерігається у пацієнтів з АГ-II без порушень функціонального стану нирок;

при наявності порушень функції нирок зростання в сироватці крові цитруліну прямо пропорційно пов'язано із зменшенням ШКФ, зростанням в сироватці крові вмісту креатиніну і рівня альбумінурії у пацієнтів з АГ-II і ХСН. Вважаємо, що вміст цитруліну в сироватці крові може бути використаний як додатковий маркер наявності порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними та іншими захворюваннями внутрішніх органів, особливо на ранніх стадіях розвитку, а також для оцінки ефективності і безпечності використання лікарських засобів. Даний показник потребує подальшого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів з різними патологіями серцево-судинної системи та одночасним моніторингом функціонального стану нирок стандартизованими методами.

### Література (References):

1. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, Moinard C, Crenn P, Curis E, Chaumeil JC, Cynober L, Sfar S Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*. 2013;29(3):479-484. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.002.
2. Moinard C, Cynober L Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. *J. Nutr.* 2007; 137:1621S-1625S. doi: 10.1093/jn/137.6.1621S.
3. Cynober L, de Bandt JP, Moinard C Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover. *World Rev. Nutr. Diet.* 2013;105:97-105. doi: 10.1159/000341278.
4. Cynober L Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013;17(2):122. doi: 10.1186/cc12534.
5. Kaore SN, Amane HS, Kaore NM Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013;27(1):35-50. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01059.
6. Lin IC, Hsu CN, Lo MH, Chien SJ, Tain YL Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016;10(2):115-123. doi: 10.1016/j.jash.2015.11.008.
7. Reddy YS, Kiranmayi VS, Bitla AR, Krishna GS, Rao PV, Sinakumar V Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.* 2015;25(5):287-291. doi: 10.4103/0971-4065.147376.
8. de Meirelles LR, Resende Ade C, Matsuura C, Salgado A, Pereira NR, Cascarelli PG, Mendes-Ribeiro AC, Brunini TM Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011;38(10):705-710. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05580.
9. Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
10. Snell FD, Snell ST Colorimetric method of analysis. New York: Van Nostard; 2013:153-155.
11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement.* 2013;3:1-150.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2013;41(1):1-12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
13. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG The problem of chronic kidney disease in current medicine. *Arterialnaya hipertensiya.* 2006;12(3):185-193 [in Russian].
14. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19:108-120. doi: 10.1093/ndt/gfg483
15. Berl T, Henrich W Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:8-18. doi: 10.2215/CJN.00730805.





## 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

K. Zakon, V. Romanova, K. Tverdohlib

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.06

### Frequency of renal dysfunction in cardiac surgery patients and its effect on outcome

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

### Citation:

Zakon K, Romanova V, Tverdohlib K. Frequency of renal dysfunction in cardiac surgery patients and its effect on outcome. Ukr J Nephrol Dial. 018;4(60):40-47. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.06

**Abstract.** *The purpose of this study was to define the frequency of renal dysfunction, including acute kidney injury (AKI), in cardiac surgery patients and its effect on outcome.*

*Materials and methods.* Patients 18 years old or older underwent cardiac surgery were included in the study. AKI and chronic kidney disease (CKD) was defined and staged according KDIGO 2012 guidelines. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated with CKD-EPI formula. Clinical, laboratory and instrumental investigations were performed to all patients. As well, continuous hemodynamic monitoring was performed in postoperative period. Statistical analysis was conducted with SPSS for Windows v. 17.0.0.

*Results.* 239 patients (170 (72,8 %) – male, 65 (27,2 %) – female) underwent cardiac surgery in M.M. Amosov National Institute of Cardio-Vascular Surgery between 29.06.16 and 30.10.16 were included in the study.

79 patients had a renal dysfunction before surgery: 19 (7.9%) – CKD and 60 (25.1%) – AKI. Renal replacement therapy (RRT) was used in 7 patients (4 – with CKD and 3 – with AKI). AKI was developed in 38 patients (15.9%) in postoperative period and RRT was started in one case.

Statistically significant risk factors associated with AKI development in postoperative period were epinephrine usage ( $p < 0.05$ ) and heart failure development ( $p < 0,001$ ).

Hospital mortality was 5.9% - 14 patients (7 (50%) - male, 7 (50 %) - female). All died patients have had renal dysfunction (3 (21.4%) have had AKI on CKD and 11 (78.6%) – AKI). Among them 8 (57.1%) patients have had AKI I, 1 (7.1%) - AKI II and 5 (35.7%) - AKI III.

Statistically significant risk factors associated with hospital death were multiorgan dysfunction syndrome ( $p < 0.001$ ), sepsis ( $p < 0.001$ ), epinephrine ( $p < 0.001$ ) and norepinephrine ( $p < 0.001$ ) usage. Dobutamine use was associated with significant improvement in hospital mortality ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Near half of cardiac surgery patients had renal dysfunction in perioperative period. RRT was used in 3.4% patients. Because the majority of died patients have had the first stage of AKI, which rather means the risk of renal dysfunction, and statistical analysis reveals no significant association between renal function and outcome, developing of AKI in cardiac surgery patients is an indicator of severity of main disease, but not a cause of death. Renal dysfunction regardless of time of it development in relation to cardiac surgery is not risk factor of death, in contrast to multiorgan dysfunction syndrome and sepsis, which warrant the use of epinephrine.

**Key words:** cardiac surgery, acute kidney injury, acute renal failure, renal replacement therapy, renal dysfunction.

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

© K. Zakon, V. Romanova, K. Tverdohlib, 2018. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Konstantin Zakon: [zakon@i.ua](mailto:zakon@i.ua)

### Article history:

Received 15 November 2018

Received in revised form

29 November 2018

Accepted 06 December 2018



© Законь К. М., Романова В. В., Твердохліб Х. Л., 2018

УДК 616.61-001:616.12-089]-036.88-037

Законь К. М., Романова В. В., Твердохліб Х. Л.

## Частота порушення функції нирок та її вплив на результати лікування кардіохірургічних пацієнтів

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Мета цього дослідження: визначення частоти порушення функції нирок, зокрема гострого пошкодження нирок (ГПН) та їх впливу на результати лікування кардіохірургічних пацієнтів.

**Матеріал і методи.** У дослідження включались пацієнти віком не менше 18 років, яким було проведено кардіохірургічне втручання. ГПН і хронічна хвороба нирок (ХХН) та їх стадії визначались відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ. Всім пацієнтам проводились загально-клінічні дослідження, біохімічні дослідження крові, дослідження показники газового складу крові, інструментальні дослідження та моніторинг показників гемодинаміки у післяопераційному періоді. Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програмного забезпечення SPSS for Windows v. 17.0.0.

**Результати.** У дослідження було включено 239 пацієнтів (170 (72,8 %) – чоловіки, 65 (27,2 %) – жінки), яким було проведено кардіохірургічне втручання у НІССХ ім. М.М.Амосова з 29.06.16 р. по 30.10.16 р.

У 79 пацієнтів (33,1%) було виявлено порушення функції нирок до операції: у 19 (7,9%) – ХХН, а у 60 (25,1%) – ГПН. Діалізна ниркова замісна терапія (ДНЗТ) проводилась 7 пацієнтам (4 пацієнти з ХХН, та 3 - з ГПН). ГПН у післяопераційному періоді розвинулось у 38 пацієнтів (15,9%). У післяопераційному періоді лікування ДНЗТ розпочато одному пацієнту.

Статистично достовірними факторами ризику розвитку ГПН у періопераційному періоді були застосування адреналіну ( $p < 0,05$ ) та розвиток серцевої недостатності ( $p < 0,001$ )

Госпітальна летальність пацієнтів включених у дослідження становила 5,9% - 14 пацієнтів (7 (50%) - чоловіки, 7 (50%) - жінки). Всі пацієнти, які померли мали порушення функції нирок. У 3 (21,4%) було діагностовано ГПН на фоні ХХН, у 11 (78,6%) – ГПН. За ступенем ГПН померлі пацієнти розподілились наступним чином: ГПН I ст. - 8 (57,1%) пацієнтів, ГПН II ст. - 1 (7,1%) і ГПН III ст. - 5 пацієнтів (35,7%).

Статистично достовірним факторами госпітальної смертності кардіохірургічних пацієнтів є розвиток СПОН ( $p < 0,001$ ) та сепсису ( $p < 0,001$ ) та необхідність застосування адреналіну ( $p < 0,001$ ) та норадреналіну ( $p < 0,001$ ), а застосування добутаміну зменшує ризик госпітальної смерті ( $p = 0,043$ ).

**Висновки.** Порушення функції нирок у періопераційному періоді спостерігається у половини кардіохірургічних пацієнтів. Необхідність у ДНЗТ становить 3,4%. Оскільки більшість пацієнтів, які померли мали I ступінь ГПН, який фактично означає ризик розвитку пошкодження та недостатності нирок, а статистичний аналіз не виявив статистично значущого впливу порушення функції нирок на госпітальну летальність кардіохірургічних пацієнтів, розвиток ГПН у кардіохірургічних пацієнтів може свідчити про тяжкість захворювання і стану пацієнта, а не є самостійною причиною смерті.

Важкість порушення функції нирок та момент його розвитку по відношенню до кардіохірургічного оперативного втручання не є факторами ризику смерті кардіохірургічних пацієнтів, на відміну від СПОН, сепсису та необхідності застосування адреналіну.

**Ключові слова:** кардіохірургія, гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, діалізна ниркова замісна терапія, порушення функції нирок.

**Вступ.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) – стан, розвиток якого несе загрозу життю. За літературними даними, залежно від визначення ГПН, його частота може сягати 30% серед пацієнтів після кардіотомії [1]. При цьому, частота проведення діалізна ниркової замісної терапії (ДНЗТ) у кардіохірургічних пацієнтів складає 1,1% при ГПН RIFLE-R, 7,1% - при ГПН RIFLE-I та 55% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F [2]. Разом з цим, від-

сутні дані щодо частоти ГПН у кардіохірургічних пацієнтів в Україні.

**Метою** цього дослідження є визначення частоти порушення функції нирок, зокрема ГПН та їх впливу на результати лікування кардіохірургічних пацієнтів.

**Матеріал та методи.** У дослідження включались пацієнти віком не менше 18 років, яким було проведено кардіохірургічне втручання.

ГПН визначалось відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 р. - зростання рівня креатиніну крові на 26,5 мкмоль/л або більше протягом 48 год. або зростання рівня креатиніну крові в 1,5 рази або більше від вихідного рівня (який був визначений у попередні 7 днів) або зниження діурезу до менш ніж 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин (таблиця 1) [3].

Законь Костянтин Миколайович  
zakon@i.ua

Таблиця 1

## Класифікація гострого пошкодження нирок KDIGO

Стадія ГПН	Рівень креатиніну крові	Діурез
1	Збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л протягом 48 годин або в 1,5-1,9 рази від вихідного.	Діурез $< 0,5$ мл/кг/год. протягом 6 годин.
2	Збільшення в 2 - 2,9 рази від вихідного.	Діурез $< 0,5$ мл/кг/год. протягом 12 годин.
3	Збільшення $\geq 3$ рази від вихідного або концентрація креатиніну $\geq 354$ мкмоль/л або необхідність в ДНЗТ.	Діурез $< 0,3$ мл/кг/год. протягом доби, анурія протягом 12 годин.

Для визначення хронічної хвороби нирок (ХХН) використовувалась наявність хоча б одного з двох наведених нижче критеріїв [4]:

1. Пошкодження нирок  $>3$  міс., що виявлено за структурними або функціональними порушеннями нирок, зі зниженням ШКФ або без нього, та проявляється 1 або більше з наступних ознак:
  - порушення в аналізах крові або сечі;
  - порушення, виявлені при візуалізаційних дослідженнях;
  - порушення, виявлені при біопсії нирки.
2. ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом  $> 3$  міс., з іншими ознаками пошкодження нирок наведеними вище, або без них.

Стадії ХХН встановлювались відповідно до рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ (таблиця 2).

Таблиця 2

## Критерії визначення стадій ХХН

Стадії	рШКФ (мл/хв/ 1,73 м <sup>2</sup> )
I	більше 90
II	60 – 89
III	30 - 59
IV	15 - 29
V	менше 15 або діаліз

Всім пацієнтам проводились загально-клінічні (аналіз крові, аналіз сечі) дослідження, біохімічні дослідження крові (креатинін, сечовина, загальний білок, альбумін, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокиназа, МВ фракція креатинфосфокинази, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лактат, іонізований кальцій, натрій, калій, хлор, магній, фосфати), дослідження показники газового складу крові, інструментальні дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, ультразвукове дослідження нирок, коронарентрикулографія, рентгенографія органів грудної клітки). Всім хворим проводили моніторинг показників гемодинаміки у післяопераційному періоді (електрокардіографія, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, центральний венозний тиск, насичення артеріальної крові киснем).

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програмного забезпечення SPSS for Windows v. 17.0.0 і включав описові статистики, непараметричні тести (критерій Манн-Уїтні, Крускал-Уолісс), непараметричні біваріантні кореляції (Тау-В Кендалл), багатомірний та одномірний дисперсійний аналіз.

**Результати.** У дослідження було включено 239 пацієнтів (170 (72,8 %) – чоловіки, 65 (27,2 %) – жінки), яким було проведено кардіохірургічне втручання у НІССХ ім. М. М. Амосова з 29.06.16 р. по 30.10.16 р. Вихідна характеристика пацієнтів та характеристики важкості стану наведені у таблицях 3 і 4.

Таблиця 3

## Вихідна характеристика кардіохірургічних пацієнтів

Показник	Середня $\pm$ СВ (n = 239)
Вік, роки	58,37 $\pm$ 12,4
Фракція викиду до операції, %	52,41 $\pm$ 10,357
Гемоглобін до операції, г/л	133,62 $\pm$ 20,152
ШКФ до операції, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	66,03 $\pm$ 20,116
Креатинін до операції, мкмоль/л	110,15 $\pm$ 50,842
Тривалість штучного кровообігу, хв	167,12 $\pm$ 65,304
Тривалість перетискання аорти, хв	108,72 $\pm$ 43,771

Таблиця 4

**Характеристика важкості стану кардіохірургічних пацієнтів**

Параметр	n (%)
Сепсис	14 (5,9)
Синдром поліорганної недостатності	36 (15,1)
Дихальна недостатність	16 (6,7)
Серцева недостатність	35 (14,6)
Порушення функції нирок	117 (49)
Печінкова недостатність	3 (1,3)
Кома	2 (0,8)
Внутрішньоаортальна балонна контрапульсація	2 (0,8)
Екстракорпоральна мембранна оксигенація	1 (0,4)
ДНЗТ	8 (3,4)

У 79 пацієнтів (33,1%) було виявлено порушення функції нирок до операції: у 19 (7,9%) – хронічна хвороба нирок, а у 60 (25,1%) – гостре пошкодження нирок. ХХН III ст. було у 15 (6,3%) пацієнтів, ХХН IV ст. – 3 (1,3%) і ХХН V ст. у одного пацієнта (0,4%). ГПН I ст. було у 49 (20,5%) пацієнтів, ГПН II ст. – у 5 (2,1%) і ГПН III ст. – у 4 (1,7%) пацієнтів.

З 79 пацієнтів, у яких було виявлене порушення функції нирок на доопераційному етапі 7 (2,9%) потребували лікування ДНЗТ. З них 4 пацієнти з ХХН, та 3 – з ГПН.

ГПН у післяопераційному періоді розвинулось у 38 пацієнтів (15,9%). ГПН I ст. було у 28 (11,7%) пацієнтів, ГПН II ст. – у 4 (1,7%) і ГПН III ст. – у 6 (2,5%) пацієнтів. У післяопераційному періоді лікування ДНЗТ розпочато одному (0,4%) пацієнту, а 4 пацієнта з 7, що отримували ДНЗТ на доопераційному етапі продовжили лікування і після операції.

Таким чином, порушення функції нирок у періопераційному періоді спостерігалось у 117 (49%) кардіохірургічних пацієнтів. З них, у 19 (7,9%) причиною порушення функції нирок була ХХН, а у 98 (41,1%) – ГПН. ДНЗТ була застосована у 8 (3,4%) пацієнтів: у 4 (1,7%) з ХХН та 4 (1,7%) – з ГПН.

Пацієнти, у яких у післяопераційному періоді розвинулось ГПН статистично достовірно відрізнялись від пацієнтів без ГПН після операції за частотою застосування адреноміметиків: адреналіну (10,5% і 1%, відповідно,  $p=0,001$ ), норадреналіну (31,6% і 12,9%, відповідно,  $p=0,004$ ), добутаміну (73,7% і 3%, відповідно,  $p=0,011$ ), допаміну (23,7% і 10,9%, відповідно,  $p=0,032$ ); частотою розвитку дихальної (26,3% і 3%, відповідно,  $p<0,001$ ), серцевої (63,2% і 5,5%, відповідно,  $p<0,001$ ) та печінкової недостатності (5,3% і 0,5%, відповідно,  $p=0,016$ ) та сепсису (18,4% і 7,3%, відповідно,  $p<0,001$ ).

Одномірний багатофакторний аналіз, до якого були включені фактори за якими достовірно відрізнялись групи пацієнтів з постопераційною ГПН та без нього, встановив, що статистично достовірними факторами ризику розвитку ГПН були застосування адреналіну та розвиток серцевої недостатності (таблиця 5).

Таблиця 5

**Одномірний багатофакторний аналіз факторів ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних операцій**

Фактор	В	Ст. похибка	t	P	95% ДІ	
					Нижня межа	Верхня межа
Застосування адреналіну	0,306	0,150	2,045	0,042	0,011	0,601
Застосування норадреналіну	0,063	0,062	1,015	0,311	-0,059	0,186
Застосування добутаміну	-0,008	0,043	-0,181	0,857	-0,093	0,077
Застосування допміну	0,007	0,060	0,120	0,905	-0,110	0,125
Дихальна недостатність	-0,217	0,139	-1,559	0,120	-0,492	0,057
Серцева недостатність	0,647	0,072	8,980	0,000	0,505	0,789
Печінкова недостатність	0,114	0,204	0,562	0,575	-0,287	0,515
Сепсис	0,024	0,113	0,217	0,829	-0,198	0,247

Госпітальна летальність пацієнтів включених у дослідження становила 5,9% – 14 пацієнтів (7 (50%) – чоловіки, 7 (50%) – жінки). Всі пацієнти, які померли мали порушення функції нирок. У 3 (21,4%) було діагностовано ГПН на фоні ХХН (2 (14,3%) –

ХХН III ст., 1 (7,1%) – ХХН IV ст.), у 11 (78,6%) – ГПН. За ступенем ГПН померлі пацієнти розподілились наступним чином: ГПН I ст. – 8 (57,1%) пацієнтів, ГПН II ст. – 1 (7,1%) і ГПН III ст. – 5 пацієнтів (35,7%) (рис. 1).

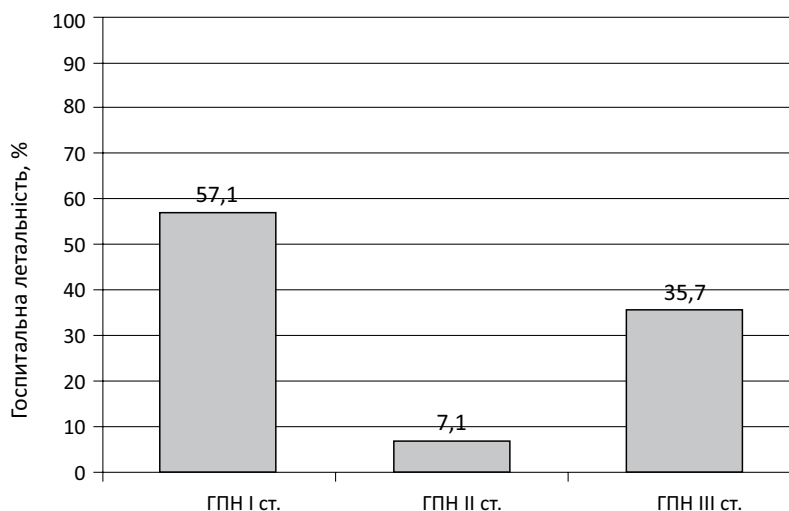


Рис. 1. Госпітальна летальність кардіохірургічних пацієнтів з різним ступенем ГПН ( $p=0,003$ ).

Серед померлих 5 (35,7%) хворих лікувались ДНЗТ. З померлих, у 12 (85,7%) порушення функції нирок спостерігалось на доопераційному етапі і лише у 2 (14,3%) пацієнтів — у післяопераційному.

Серед кардіохірургічних пацієнтів, які вижили більшість була чоловіками (74,2% і 50%,  $p=0,049$ ), рідше застосовувався добутамін (52,9% і 85,7%,  $p=0,017$ ), адреналін (0,4% і 35,7%,  $p<0,001$ ) та норадреналін (11,6% і 85,7%,  $p<0,001$ ), менше було оперативних втручаннях з перетисканням аорти (55,6% і 85,7%,  $p=0,027$ ), рідше спостерігався розвиток СПОН (9,8% і 100%,  $p<0,001$ ) і сепсису (1,8%

і 71,4%,  $p<0,001$ ) та порушення функції нирок (41,8% і 100%,  $p<0,001$ ).

Одномірний багатофакторний дисперсійний аналіз виявив, що статистично достовірним факторами зростання госпітальної смертності кардіохірургічних пацієнтів є розвиток СПОН ( $p<0,001$ ) та сепсису ( $p<0,001$ ) та необхідність застосування адреналіну ( $p<0,001$ ) та норадреналіну ( $p<0,001$ ), а застосування добутаміну зменшує ризик госпітальної смерті ( $p=0,043$ ). При цьому, такі фактори як стать, оперативні втручання з перетисканням аорти та порушення функції нирок не мали достовірного впливу на смертність (таблиця 6).

Таблиця 6

#### Одномірний багатофакторний дисперсійний аналіз факторів ризику смерті кардіохірургічних пацієнтів

Фактор	В	Ст. похибка	t	P	95% ДІ	
					Нижня межа	Верхня межа
Застосування добутаміну	-0,045	0,022	-2,038	0,043	-0,089	-0,001
Операція з перетисканням аорти	0,014	0,022	0,651	0,516	-0,028	0,056
СПОН	0,176	0,028	6,310	0,000	0,121	0,232
Сепсис	0,475	0,039	12,265	0,000	0,399	0,552
Застосування адреналіну	0,472	0,055	8,546	0,000	0,363	0,580
Застосування норадреналіну	0,110	0,025	4,348	0,000	0,060	0,159
Порушення функції нирок	0,013	0,018	0,715	0,476	-0,022	0,048
Стать	0,022	0,018	1,208	0,228	-0,014	0,059

Середня тривалість післяопераційного періоду становила  $11\pm 5,2$  дні (від 1 до 34). Тривалість післяопераційного періоду статистично достовірно не відрізнялась між групами пацієнтів з нормальною та порушеною функцією нирок ( $10,9\pm 5,4$  дні та  $11,6\pm 5,6$  днів, відповідно,  $p=0,053$ ).

З 84 пацієнтів у яких у періопераційному періоді розвинулось ГПН і які були виписані повне відновлення функції нирок протягом післяопераційного періоду спостерігалось у 8 (9,5%), а часткове — у 15 (17,9%) пацієнтів. Таким чином, на момент виписки функція нирок не була відновлена у 72,6%

пацієнтів. Пацієнти, у яких спостерігалось відновлення функції нирок протягом післяопераційного періоду мали вищу ШКФ перед операцією ( $56,4 \pm 25$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$  і  $42,7 \pm 27,1$  мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ , відповідно,  $p=0,035$ ) порівняно з пацієнтами, у яких відновлення функції не спостерігалось.

**Обговорення.** Залежно від визначення ГПН, його частота може сягати 30% серед пацієнтів після кардіохірургічних втручань [1, 5]. Частота необхідності ДНЗТ у кардіохірургічних пацієнтів складає – 1,1% (RIFLE-R), 7,1% серед пацієнтів з RIFLE-I та 55% у пацієнтів з RIFLE-F [6]. Частота необхідності у ДНЗТ збільшується у разі комбінованих кардіохірургічних втручань: 5,1% - на мітральному клапані і коронарному шунтуванні і 2,9% - протезування аортального клапану і КШ; і тільки 1,1% у разі ізольованого коронарного шунтування [7, 8].

У проспективному дослідженні 318 пацієнтів з гострою серцевою недостатністю порушення функції нирок спостерігалось у 34%. Госпітальна летальність становила 17%, а частота повторних госпіталізацій - 41% [8].

За даними A. Jyrala і співав. госпітальна летальність пацієнтів з рівнем креатиніну 114 – 194 мкмоль/л до операції із застосуванням штучного кровообігу (ШК) становила 10,4%, порівняно з 3,6% серед пацієнтів, які мали рівень креатиніну < 114 мкмоль/л. Частота розвитку післяопераційного ГПН, яке потребувало ДНЗТ становила 22,5% серед пацієнтів з підвищеним рівнем креатиніну, і 4,5% - з рівнем креатиніну до операції < 114 мкмоль/л [9].

У дослідженні Elahi і співав., яке тривало 1 рік і включало 1245 хворих після коронарного шунтування, частота післяопераційної ГПН становила 5% і асоціювалась з летальністю 11%, порівняно з 1,6% у пацієнтів без ГПН [10].

За даними дослідження Perez-Valdivieso і співав. хворі з ГПН, яке вимагало застосування ДНЗТ після кардіохірургічних операцій, мали вищу госпітальну летальність (65,5%, і 3,5%, відповідно,  $p < 0,001$ ) та більшу тривалість госпіталізації (30,2 дні і 14,2 дні, відповідно,  $p < 0,001$ ) [11].

Ретроспективний аналіз 2690 пацієнтів після кардіохірургічних втручань, що був проведений Rahmanian і співав., виявив, що частота ГПН, яке вимагає лікування ДНЗТ становить 2,6%. Госпітальна летальність хворих з ГПН, яке потребувало ДНЗТ становила 50%, а пацієнтів без цього ускладнення – 3,2% ( $p < 0,001$ ). 1-річна (65,7% і 94,2%, відповідно,  $p < 0,001$ ) та 3-річна (41,2% і 88%, відповідно,  $p < 0,001$ ) виживаність також була нижчою серед пацієнтів, які вимагали ДНЗТ в післяопераційному періоді. Тривалість госпіталізації була статистично більшою у хворих з ГПН, яких лікували із застосуванням ДНЗТ (31 і 8 днів, відповідно,  $p < 0,001$ ) [12].

Результати отримані у проведеному дослідженні в цілому співпадають з даними літератури. У нашому дослідженні частота розвитку ГПН у післяопераційному періоді становила 15,9%, а частота

застосування ДНЗТ – 3,4%. Разом з цим, більшість опублікованих досліджень були зосереджені лише на післяопераційному етапі і не вивчали пацієнтів до операції. Отримані нами дані свідчать, що порушення функції нирок спостерігається у половини кардіохірургічних хворих. При цьому у переважній більшості випадків – третина всіх кардіохірургічних пацієнтів – саме на доопераційному етапі. Крім того, наше дослідження не обмежувалось лише гострим пошкодженням нирок, як причини порушення функції нирок, а включало й хворих на ХХН.

Факторами ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань є вік, нестабільність гемодинаміки, міокардіальна серцева недостатність, час перетискання аорти, втручання на магістральних судинах, гіпертензія, інфекція, сепсис, СПОН, жіноча стать, артеріальна гіпертензія, застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, необхідність застосування внутрішньоаортальної балонної контрапульсації до операції, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, повторне кардіохірургічне втручання, втручання на клапанах серця, комбіноване кардіохірургічне втручання (втручання на клапанах серця + коронарне шунтування), передіснуючу хронічну хворобу нирок, мікро- та макроемболію під час операції, тривалий час штучного кровообігу і збільшення рівня прозапальних медіаторів [13-16].

Крім того, дослідження Kanji і співав. встановило, що факторами ризику розвитку ГПН, асоційованого з кардіохірургією є зміна середнього АТ на 26 мм рт.ст. або більше (ВР 2,8,  $p = 0,009$ ), зміна швидкості потоку крові при штучному кровообігу на 54 мл/кг/хв. або більше (ВР 0,2,  $p < 0,001$ ), використання бокового затискача перетискання аорти (ВР 3,0,  $p = 0,012$ ) та індекс маси тіла 25 і більше (ВР 4,2,  $p = 0,004$ ) [17].

Дослідження Rahmanian і співав. виявило наступні фактори ризику розвитку ГПН після кардіохірургічних втручань, яке потребувало ДНЗТ: розвиток ГПН на доопераційному етапі, інфекційний ендокардит, застійна серцева недостатність, повторне кардіохірургічне втручання, цукровий діабет та тривалість штучного кровообігу більше 180 хв. [12].

У проведеному нами дослідженні розвиток ГПН у післяопераційному періоді у кардіохірургічних пацієнтів був статистично достовірно асоційований з розвитком серцевої недостатності та застосуванням адреналіну, що відповідає результатам опублікованих раніше досліджень.

Розвиток ГПН є потужним фактором ризику смерті. Так, дослідження Orpert і співав. продемонструвало збільшення відносного ризику смерті в 2,11 рази у разі розвитку ГПН у пацієнтів з сепсисом [18].

Дослідження Medve і співав. пацієнтів ВІТ виявило схожі результати. Факторами ризику смерті

були вік, необхідність проведення ШВЛ, кількість балів за шкалою APACHE і ГПН III ст. важкості [19].

Факторами ризику смерті у пацієнтів з ГПН є необхідність ШВЛ, порушення функції ЦНС, печінкова недостатність, дисфункція шлунково-кишкового тракту, передіснуючі хронічні захворювання, порушення коагуляції, дихальна недостатність, оліго-, анурія, вік, серцево-судинна недостатність, підвищений рівень сечовини крові. Більш високий рН крові на початку ДНЗТ був асоційований з кращими результатами лікування, а неможливість корекції ацидозу і збільшення кількості систем органів з порушеною функцією протягом 48 год. від початку ДНЗТ асоціювались з вищим ризиком смерті у ВІТ. Рівень креатиніну і сечовини крові мали слабку кореляцію з результатами лікування [20].

Дослідження Rankin і співав. 1862 пацієнтів з інфекційним ендокардитом і ХХН, яких лікували діалізом виявило такі фактори ризику смерті: кардіогенний шок, ураження двох клапанів серця, вік (60 років і більше), ізольоване ураження мітрального клапану, площа поверхні тіла більше 2,1 м<sup>2</sup>, порушення ритму серця, активний ендокардит і жіноча стать [21].

В дослідженні Elahi і співав. 1264 пацієнтів після кардіохірургічних операцій факторами ризику смерті було ГПН на доопераційному етапі ( $p < 0,05$ ), похилий вік ( $p = 0,013$ ), доопераційне підвищення рівня креатиніну ( $p = 0,002$ ), набряк легень в післяопераційному періоді ( $p = 0,01$ ), сепсис ( $p = 0,001$ ), синдром поліорганної недостатності ( $p = 0,031$ ) і гіпотензія ( $p = 0,031$ ) [10].

Результати нашого дослідження свідчать, що порушення функції нирок спостерігалось у всіх хворих, які померли проте не було асоційоване з госпітальною летальністю. Поясненням цього є те, що порушенням функції нирок, які і смерть, може бути наслідком серцевої недостатності та застосування вазоконстрикторів. Адже у дослідженні спостерігалась статистично достовірна асоціація госпітальної смерті з розвитком синдрому поліорганної недостатності, сепсисом та необхідністю застосування адреналіну. Гостра серцева недостатність та сепсис часто призводять до розвитку ниркової недостатності з формування синдрому поліорганної недостатності і, при несприятливому перебігу, вимагають застосування вазоконстрикторів. Добутамін звичайно застосовується у пацієнтів з серцевою недостатністю без явищ шоку і був асо-

ційований із зменшення госпітальної летальності у нашому дослідженні.

**Висновки.** Порушення функції нирок у періопераційному періоді спостерігається у половини кардіохірургічних пацієнтів. У 33,1% пацієнтів порушення функції нирок спостерігається вже на доопераційному етапі. При чому, лише 7,9% становлять пацієнти з ХХН, а 25,1% - пацієнти з ГПН. Необхідність у ДНЗТ становить 3,4%. У післяопераційному періоді частота розвитку ГПН становить 15,9% (ГПН I ст. - 11,7%, ГПН II ст. - 1,7% і ГПН III ст. - 2,5%).

Гостре пошкодження нирок спостерігалось у 100% пацієнтів, які померли. В той самий час у дослідженні не спостерігалось жодного випадку смерті серед пацієнтів з нормальною функцією нирок, а госпітальна летальність серед пацієнтів з порушенням функції нирок становила 13%. Оскільки більшість пацієнтів, які померли мали I ступінь ГПН, яка фактично означає ризик розвитку пошкодження та недостатності нирок, а дисперсійний аналіз не виявив статистично значущого впливу порушення функції нирок на госпітальну летальність кардіохірургічних пацієнтів, розвиток ГПН у кардіохірургічних пацієнтів може свідчити про тяжкість захворювання і стану пацієнта, а не є самостійною причиною смерті.

Важкість порушення функції нирок та момент його розвитку по відношенню до кардіохірургічного оперативного втручання не є факторами ризику смерті кардіохірургічних пацієнтів на відміну від СПОН, сепсису та необхідності застосування адреналіну. Отже, фактори ризику госпітальної смерті кардіохірургічних пацієнтів з порушенням функції нирок такі самі, як і у пацієнтів з нормальною нирковою функцією.

Частота відновлення функції нирок протягом періоду госпіталізації серед пацієнтів, які були включені у дослідження, була дуже низькою (27,4%), що може бути малою тривалістю стаціонарного лікування пацієнтів у дослідженні.

**Розкриття потенційних конфліктів інтересів.** Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

#### **Інформація про внесок кожного учасника.**

**К. Законь:** концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

**В. Романова:** збір даних та їх аналіз.

**К. Твердохліб:** збір даних та їх підготовка до аналізу.

#### **Література (References):**

1. Anderson R, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi G K, et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:1127-34. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70050-3.
2. Abelha F, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Critical Care.* 2009;13:7. doi: 10.1186/cc7894.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.

- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.6.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013;3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
  5. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:761–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.019.
  6. Kuitunen A, Vento S, Suojaranta-Ylinen P, Pettila R. Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:542–6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.047.
  7. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS. Cardiac Surgery Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing. *Circulation.* 2006;114:2208–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573.
  8. Metra M, Nodari S, Parinello G. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: Clinical implication and prognostic significance. *European Journal of Heart Failure.* 2008;10:188–195. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.011.
  9. Jyrala A, Weiss RE, Jeffries RA, Kay GL. Effect of mild renal dysfunction (s-creat 1,2–2,2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2010;10:777–82. doi: 10.1510/icvts.2009.231068.
  10. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:1027–31. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.07.039.
  11. Perez-Valdivieso J, Vives M, Garcia-Fernandez N, Bes-Rastrollo M. and the GEDRCC (Grupo Espanol de Disfuncion Renal en Cirugia Cardiaca). Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. *BMC Nephrology.* 2009;10:27. doi: 10.1186/1471-2369-10-27.
  12. Rahmanian P, Filsoufi F, Castillo JG. Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and a analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery. *The Journal of Heart Valve Disease.* 2008;17:657–65.
  13. Lameire N, Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *NDT Plus.* 2008;6:392–402. doi: 10.1093/ndtplus/sfn162.
  14. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1158–62.
  15. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95:878–84.
  16. Page US, Washburn T. Using tracking data to find complications that physicians miss: the case of renal failure in cardiac surgery. *Jt Comm J Qual Improv.* 1997;23:511–20. doi: 10.1016/S1070-3241(16)30336-4
  17. Kanji HD, Schulze CJ, Hervas-Malo M, Wang P, Ross DB, Zibdawi M, et al. Difference between preoperative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2010;5:71. doi: 10.1186/1749-8090-5-71.
  18. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F., Bogatsch H., Reinhart K., Frei U., et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Critical Care.* 2009;13:175. doi: 10.1093/ndt/gfm610.
  19. Medve L, Antek C, Paloczi B, Kocsi S, Gartner B, Marjanek S, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrology.* 2011;12:43. doi: 10.1186/1471-2369-12-43.
  20. Ostermann M, Chang R. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Critical Care.* 2009;13:175. doi: 10.1186/cc8154.
  21. Rankin JS, Milford-Beland S, O'Brien SM. The risk of Valve Surgery for Endocarditis in Patients with Dialysis-Dependent Renal Failure. *The Journal of Heart Valve Disease.* 2007;16:617–22.





## 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

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.07

### The unanswered questions in hyperuricemia: is it a cause of chronic kidney disease, a compensation mechanism, a coincidence, a consequence of disease or concurrent phenomenon?

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

### Citation:

Kolesnyk M. The unanswered Questions in Hyperuricemia: is it a cause of chronic kidney disease, a compensation mechanism, a coincidence, a consequence of disease or concurrent phenomenon? Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):48-61. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.07

**Abstract.** *Chronic kidney disease (CKD) has become a global public health problem because of its high prevalence and the accompanying increase in the risk of end-stage renal disease, cardiovascular disease, and premature death. The role of uric acid (UA) in the pathogenesis and progression of CKD remains controversial. Although many evidence-based studies have suggested that UA itself may harm patients with CKD by increasing inflammation and CKD progression, the issue is still a matter of discussions. In this review we try to clarify what is hyperuricemia – cause of CKD, compensation, coincidence, consequence of CKD or it is only an epiphenomenon, and to evaluate current evidence of different types of targeted hypouricemic therapy effectiveness. So, to treat or not to treat?*

**Keywords:** *uric acid; hyperuricemia; renal insufficiency, chronic kidney disease; glomerular filtration rate; therapy*

### Article history:

Received 26 October 2018

Received in revised form  
08 November 2018

Accepted 22 November 2018

Conflict of interest statement: author declared no competing interest.

© M. Kolesnyk, 2018. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: [director@inephrology.kiev.ua](mailto:director@inephrology.kiev.ua)



© Колесник М. О., 2018

УДК: 616.633.857.5:616.61-036.12

М.О. Колесник

## Гіперурикемія – причина хронічної хвороби нирок, компенсаторний механізм, випадковість, наслідок чи паралельно існуючий феномен?

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) стала глобальною медико-санітарною проблемою, що обумовлено її значною розповсюдженістю, високим ризиком формування термінальної стадії, високою частотою кардіо-васкулярних ускладнень, передчасною смертю. Значення сечової кислоти (СК) для патогенезу та прогресування ХХН залишається контроверсійним. Хоча багато досліджень, виконаних відповідно до вимог доказової медицини, продемонстрували шкідливість гіперурикемії як такої для хворих на ХХН через індукцію запалення та прискорення її прогресування, ці питання все ще залишаються дискусійними.

У цьому огляді ми спробували визначити місце гіперурикемії: причина ХХН, компенсаторний механізм, випадковість, наслідки ХХН чи паралельно існуючий феномен і оцінити існуючі підходи до корекції гіперурикемії; лікувати чи не лікувати?

**Ключові слова:** сечова кислота, гіперурикемія, хронічна хвороба нирок (ХХН), термінальна стадія ХХН, швидкість клубочкової фільтрації.

Uric acid (UA) is the end product of purine nucleotides metabolic breakdown [1]. Xanthine oxidase (XO) which is a form of xanthine oxidoreductase, catalyzes the final oxidation of hypoxanthine and xanthine to UA. The kidneys eliminate approximately 70% of the UA load while 30% is eliminated by the gastrointestinal tract. UA is filtered by the glomeruli and the amount of UA excretion depends on its reabsorption and secretion mainly at the proximal tubule. Above 5–10% of the filtered UA is excreted with urine, while 90% is reabsorbed.

Hyperuricemia is defined as a serum UA level > 416  $\mu\text{mol/L}$  in males and >357  $\mu\text{mol/L}$  in females [1]. There are several ways to define UA: (i) a statistical definition that defines high uric acid (HUA) as serum (S)UA lying more than 2 standard deviations above the mean (>458  $\mu\text{mol/L}$  in men or >393  $\mu\text{mol/L}$  in women) [2]; (ii) a physicochemical definition of HUA, taking into account the saturation point for monosodium urate crystals ( $\geq 357 \text{ mcmol/l}$ ) [3]; (iii) a risk definition based on UA values associated with an increased cardiovascular risk (476 or 535  $\text{mcmol/l}$  as the limit to begin treatment) [4] or (iv) a risk for kidney function definition based on upper limited expected SUA values according to serum creatinine (SCr <0,132  $\mu\text{mol/L}$ : SUA >535  $\mu\text{mol/L}$ , SCr 0,132–0,176  $\mu\text{mol/L}$ : SUA >595  $\mu\text{mol/L}$ , and SCr >0,176  $\mu\text{mol/L}$ : SUA >714  $\text{mg/dL}$ ) [5].

Hyperuricemia is the result of the balance between UA production and excretion. In more than 90% of the cases, HUA is due to impaired renal excretion of UA [6]. Asian patients with end-stage renal disease (ESRD)

present higher rates of HUA, and men have a higher risk of HUA and gout in the general population [7]. Data from several studies have associated HUA with increased incidence and/or progression of CKD [2, 4, 7–17].

It has been demonstrated that the prevalence of HUA rises in parallel with the glomerular filtration rate (GFR) decline, which is present in 40% to 60% of patients with CKD stages I to III and 70% of patients with CKD stage IV or stage V [6].

There is no doubt about a strong relationship between HUA and CKD, but the details of this relationship are still controversial. In more than 66% of cases patients with predominantly nondiabetic stages 3–4 CKD, had UA >416  $\mu\text{mol/L}$  [8]. In the last two decades, HUA was accepted as a risk factor for incident or progressive CKD, but the causality remained uncertain. Wang Y. et al. [18] performed a meta-analysis based on 11 papers with a total of 753 participants and reported that UA-lowering therapy is associated with a significant reduction in the serum creatinine concentration and an increase in the estimated GFR, HUA, oxidative stress, and inflammation.

It was believed that urate nephropathy does not exist [6] and HUA was considered to cause merely UA nephrolithiasis or acute UA nephropathy in the tumor lysis syndrome [6]. However, this historical belief was based on the incorrect assumption, that the mechanism of kidney damage should be mediated obligatorily by precipitation of monosodium urate crystals, similar to the pathogenesis of gout [19, 20].

Uric acid in CKD pathogenesis. Recent epidemiological data in humans and experimental animal model of HUA, have provided evidence of direct involvement of soluble SUA in the pathogenesis of CKD. UA crystals have the capacity to adhere to the surface of renal epithelial cells [21] and induce an acute inflammatory response in such cell lines [6]. In addition to an increased

**Mykola Kolesnyk**

director@inephrology.kiev.ua

risk of kidney stone formation, such effects have been shown to reduce the GFR [6]. The human urate transporter, i.e. URAT1 (encoded by the SLC22A12 gene), facilitates UA reabsorption in the proximal convoluted tubule. A recent study showed that GLUT9 (encoded by SLC2A9) - member of the glucose transporter family, could be a major regulator of UA homeostasis. UA activates the cytoplasmic phospholipase A2 and inflammatory transcription factor nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), leading to the inhibition of proximal tubular cellular proliferation in vitro. Increasing serum UA levels leads to systemic cytokine production, i.e. tumor necrosis factor  $\alpha$  and the local expression of chemokines, monocyte chemoattractant protein 1 in the kidney and cyclooxygenase 2 (COX-2) in blood vessels. The withdrawal of UA-lowering therapy was found to increase urinary transforming growth factor- $\beta$ 1 in a group of HUA patients with CKD [6, 22].

Several studies provided evidence that UA mediates *endothelial dysfunction* contributing to CKD and cardiovascular disease (CVD) progression. Endothelial dysfunction with HUA in the early stages of CKD is associated with micro-inflammation and oxidative stress [18, 23, 24]. Increasing UA levels could induce oxidative stress and endothelial dysfunction, resulting in the development of both systemic and glomerular hypertension in association with elevated renal vascular resistance and reduced renal blood flow [18]. Findings from animal studies supported that UA itself may

promote endothelial dysfunction by inhibition of nitric oxide function. [25] On the other hand, UA may have a protective role under certain conditions. Recently, Johnson et al. [10] reported that on one hand UA is a pro-oxidant in the intracellular environment by stimulating NADPH oxidases, while outside the cell is a potent antioxidant. On the other hand, it could be hypothesized that XO activity and not UA itself plays a crucial role on oxidstress, but all these hypotheses remain to be proven [10].

Hypertension is also commonly associated with renal vasoconstriction, which also leads to UA retention [26]. Both CKD and CVD are characterized by low-grade inflammation. *Inflammation* may be considered as a potential underlying mechanism linking HUA, CKD, and CVD. In vascular smooth muscle cells, UA promotes inflammation by activating NF- $\kappa$ B and by enhancing serum C-reactive protein (CRP) expression. Interestingly, C reactive protein (CRP) in combination with HUA may interact on the development of albuminuria and concomitant CKD progression on type 2 diabetic patients [27]. A significant positive correlation between CRP and serum UA levels was observed in 337 CKD patients. In this regard, it could be assumed that HUA is a marker of inflammation associated with both CKD and CVD [27].

Risk factors for CKD progression associated with HUA are shown in Table 1.

Table 1

Risk factors for CKD progression associated with HUA [2]

Diabetes
Metabolic syndrome
Hypertension
Oxidative stress
Inflammation
Endothelial dysfunction
CsA nephrotoxicity

**Relationship of HUA – chronic kidney disease incidence and progression.** In one study, HUA rose to 58% among the patients receiving antihypertensive therapy, particularly in those receiving diuretics [6]. High plasma UA levels are common in patients with arterial hypertension [28, 29]. Elevated serum UA levels decrease the renal blood flow and the GFR and strongly associated with endothelial dysfunction [10, 18, 30].

Several epidemiological studies in the general population and in patients with CKD show that UA is a major independent risk factor for the development and progression of renal disease [8, 31]. This association was seen in studies with patients with diabetes mellitus as well [8, 31]. In the recent meta-analysis involving

13 observational trials with more than 190,000 patients with normal renal function, the presence of HUA was an independent predictor for the development of CKD. In HUA the risk for new-onset CKD was twofold increased and this effect was seen with comparable magnitude in both patients with and without diabetes [16, 31]. This study which retrospectively assessed the longitudinal association between UA level and CKD progression in a Chinese population showed a higher UA level is associated with a significant rapid decline in eGFR and a higher risk of kidney failure, particularly in patients without proteinuria. These findings suggest HUA is a potential modifiable factor of CKD progression. Nevertheless, some studies have reported HUA

to predict progression in established CKD, especially patients with IgA nephropathy [14, 32]. In a retrospective cohort of patients with IgA nephropathy (n = 353), HUA was a significant independent risk factor for the doubling of serum creatinine or progression to ESRD over a mean follow-up of 5 years [14, 32]. In another retrospective cohort of 803 patients with CKD, HUA (>6 mg/dl) was significantly associated with progression to ESRD [14, 32].

On the contrary, this positive association between HUA and CKD progression has not been supported by other studies. In the Mild to Moderate Kidney Disease study, patients with non-diabetic CKD (n = 177) were followed for a 7-year period and HUA (after adjustment for GFR and proteinuria at baseline) was not an independent predictor of CKD progression [14]. Similarly, in the Modification of Diet in Renal Disease study 838 patients with CKD stage 3–4 were followed for 10 years and again HUA was not significantly associated with the development of end stage renal disease (ESRD) [5].

A cohort study including 840 participants with CKD stages 3 and 4 reported that HUA was not an independent risk factor for CKD progression, but was correlated with increased risk for all-cause mortality and CV mortality. In accordance, a prospective 7 years follow-up study including 227 Caucasian patients with non-diabetic CKD, revealed that HUA did not predict CKD progression [33]. These contradictory results may be explained by the differences in the case mix and the follow-up period as well as gender differences (higher incidence of HUA in men), and different thresholds of HUA in these studies. Thus, some authorities support that UA is not a real risk factor for CKD. In addition, given the decreased clearance of UA, even in the early stages of CKD, HUA might be seen as an epiphenomenon and not a real cause of CKD. In this respect, HUA may just reflect the severity of CKD (advanced stage). An explanation for this contradiction may lay on the specific pathomechanism. UA leads to renal damage primarily by causing systemic and glomerular hypertension [8]. In patients with renal disease, who commonly develop severe systemic hypertension mainly due to water and sodium retention, the contribution of the UA dependent pathomechanism may become less relevant.

In CKD the prevalence of HUA, gout and UA lithiasis is increased because the kidneys are the primary excretion root for UA [5]. Epidemiological findings implicate an additional connection of HUA with the development and progression of CKD, however, a respective treatment strategy has not been adopted yet. On the contrary, indications for treatment of HUA in CKD patients are limited to a prophylaxis of gout and lithiasis. In this context, several studies have been conducted, to investigate the impact of UA lowering treatment on renal outcomes [14, 19, 34]. These were all single center trials, which had only small number of participants and a limited duration of follow up and most of them were studying allopurinol [5, 34].

**Gouty nephropathy and CKD.** In 1960, Talbott and Terplan found that nearly all subjects with gout had arteriosclerosis, glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in their kidneys. As many of these subjects also had urate crystals in their tubules and interstitium, the disease was termed “gouty nephropathy” [35]. But urate crystal deposition in the kidneys was also found in patients without renal disease. The diffuse renal scarring and the coexistent conditions of hypertension and vascular disease in many of the autopsy subjects led some to suggest that the renal injury in gout was secondary to these latter conditions rather than to HUA [35]. In the tubular cells, UA was found to induce epithelial to mesenchymal transition, which had been widely accepted as a key contributor to the development of renal fibrosis in CKD [35].

UA crystals adhere to the surface of renal epithelial cells and may induce an acute local inflammatory response. Some investigators suggested that the histological findings revealed in renal biopsy specimens in patients with HUA such as tubulointerstitial fibrosis, arteriosclerosis, and glomerulosclerosis were similar with those observed in hypertensive renal disease. [2] These non-specific alterations were also present in advanced age or in patients with asymptomatic HUA. Additionally, gout is correlated with several other risk factors - diabetes, advanced age, and male sex. Thus, it is difficult to dissect the causal effect of UA from the synergic effect of the other risk factors. Therefore, the term gouty nephropathy has been considered as a mistake and, in the past, it was removed from the list of causes of CKD in the classical nephrology textbooks [2].

**Hyperuricemia, diabetes, and diabetic nephropathy.** Diabetic nephropathy is one of the leading causes of ESRD. HUA promotes insulin resistance and concomitant hyperinsulinemia. Diabetes is one of the leading causes of CKD, and HUA has been associated with the pathogenesis of the microvascular complications of diabetes [36]. Data from clinical studies supported the concept that HUA is a risk factor for diabetic nephropathy. Bellomo G. [3], Sowers J.R. [37], Zhang et al. [22] reported that HUA increases oxidative stress and inhibits the function of pancreatic cells. Kidney tubular function is influenced by insulin metabolic signaling and renal UA clearance decreases with reducing insulin-mediated glucose disposal.

In subjects with type 1 diabetes, an elevated serum UA, even when within the normal range, is a strong predictor for the development of CKD [38]; UA also predicts the development and progression of CKD in subjects with type 2 diabetes an elevated serum UA level has been associated with intrarenal arteriolar lesions [19], consistent with the vascular effects observed in laboratory animals with HUA. Concretely, a renal biopsy study in Japanese patients with CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) found that increased serum UA levels (>428 μmol/L) were independently associated with histological evidence of renal arteriosclerosis, characterized by arterial wall thickening and hyalinosis [30]

Jalal D.I. et al. [30] reported that baseline elevated UA levels predicted persistent macro-albuminuria in patients with type 1 diabetes. In accordance, findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study supported that high serum UA levels predict the development of albuminuria [30]. The authors reported that every 60  $\mu\text{mol/L}$  increase in serum UA levels may lead to an 80% increased risk for micro- or macroalbuminuria. Jalal D.I. et al. [30] have found an association between serum UA levels and early GFR loss in 355 participants with type 1 diabetes. In an observational, cross sectional study, high UA serum levels were associated with a decline in GFR in type 1 diabetic patients with normo- or microalbuminuria. Similar, serum UA levels were correlated with micro and macrovascular complications in type 2 diabetic patients [21]. Data from another study, including 1449 type 2 diabetic patients with preserved kidney function and a 5 years follow-up period, reported that the presence of HUA doubled the risk of incident CKD. The authors concluded that HUA is an independent risk factor for the development of CKD in type 2 diabetic patient [17]. Kim W. J. et al [11] reported that increased levels of UA may predict the occurrence of advanced CKD in 512 type 2 diabetics with preserved renal function. reported that HUA in type 2 diabetes correlated with early onset or increased progression of diabetic nephropathy, whereas the opposite occurs with hypouricemia. In Japanese clinical trial including 1213 type 2 diabetic patients a positive independent association among HUA, coronary heart disease, and renal dysfunction was reported, supporting the hypothesis that HUA is implicated in the pathogenesis of the micro- and macro-vascular diabetic complications [39]. Ito H. et al. [39] had reported that HUA correlated with increased risk of macrovascular disease in diabetic CKD patients.

The impact of lowering UA on the progression of diabetic nephropathy is challenging, but few studies have been conducted in this field. According to RENAL study, an angiotensin II antagonist losartan not only lowered blood pressure and proteinuria but also had UA lowering effect suggesting that the renoprotective effect of losartan may be partially attributed to decreased serum UA levels [40]. Moreover, the renoprotective effect of losartan was decreased from 22% to 17% after adjusting for the effect of allopurinol on

serum UA levels, suggesting that UA may partially contribute to diabetic nephropathy progression [42].

**Hyperuricemia, hypertension and CKD.** Several studies reported that HUA predicts a higher risk of hypertension independently of other risk factors. Interestingly, HUA is associated even with prehypertension, especially when microalbuminuria is present. Hyperuricemia is not usually associated with secondary hypertension, disabling the hypothesis that HUA is an epiphenomenon of hypertension. Interestingly, HUA is not only associated with hypertension but also with its complications including left ventricular hypertrophy [29, 41].

Findings from several studies provided a direct evidence that UA is implicated in the pathogenesis of hypertension [26]. Microvascular changes caused by UA remain after correction of blood pressure indicating that UA contributes to microvascular disease independently of hypertension. Sheikhabaei S. et al. [42] reported a synergistic effect between UA and various components of metabolic syndrome including hypertension and diabetes, on risk of CKD. Data from a recent prospective cohort study involving 2601 individuals reported that increased serum UA levels were independently associated with a faster decline of GFR and incident CKD and this association was stronger in hypertensive individuals. The authors concluded that hypertension mediates the correlation between high serum UA levels and CKD [43, 44, 45]. However, Gois P.H. et al. [46] reported that there is insufficient evidence of an antihypertensive effect of allopurinol.

Thus, the majority of patients with hypertension and HUA should present CKD, but actually this does not occur. Probably, UA in some instance mediates and contributes to CKD development and progression through hypertension-induced renal injury suggesting an indirect action on the pathogenesis of kidney disease. Another hypothesis is that CKD results in HUA, which, in turn, through hypertension-induced changes and endothelial dysfunction, aggravates the decline in renal function. Nevertheless, all these theories remain to be proven.

Several studies reported a beneficial effect of UA lowering on CKD progression and UA has been proposed as a promising target of therapy in CKD patients [18, 44, 47] (Table 2).

Table 2

**Randomized controlled trials lowering serum UA and its effect on renal function  
(cited from Ramirez M. R.G., Bargman J.M. [35] without changes)**

Study (Primary author and year)	Population	Intervention	Results
Gibson et al. (1982) [48]	59 patients with primary gout	Colchicine and allopurinol versus colchicine alone	Retarded an apparent decline of renal function over 2 years
Chanard et al. (2003) [49]	48 renal transplant patients with hypertension, on cyclosporine	Amlodipine or tertatolol	Amlodipine decreased serum UA levels and increased glomerular filtration rate as compared with tertatolol

<i>Continuation of Table 2</i>			
<b>Study (Primary author and year)</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Results</b>
Siu et al. (2006) [50]	54 hyperuricemic patients with CKD	Allopurinol versus standard therapy	Trend toward a lower serum creatinine level in the treatment group compared with controls after 12 months of therapy.
Liu and Sheng (2007) [51]	47 hyperuricemic patients with CKD	Allopurinol versus standard therapy	Serum creatinine was lower in the allopurinol group and the rate of renal function deterioration was significantly decreased over 12 months
Kanbay et al. (2007) [52]	59 patients	Allopurinol given to the hyperuricemic patients and no UA lowering therapy for the normouricemic patients	Allopurinol therapy significantly improved GFR but proteinuria was unchanged
Malaguarnera et al. (2009) [53]	38 elderly patients with HUA	Rasburicase versus placebo	Significant reduction in creatinine and an increase in creatinine clearance over 2 months
Goicoechea et al. (2010) [34]	113 patients with estimated GFR <60 mL/min	Allopurinol versus standard therapy (no UA lowering therapy)	Allopurinol treatment slowed down renal disease progression independent of age, gender, diabetes, C-reactive protein, albuminuria and renin-angiotensin blocker use over 24 months
Momeni et al. (2010) [54]	40 patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy (proteinuria of 500 mg/day and serum creatinine level <3 mg/dL)	Allopurinol versus placebo	Allopurinol reduced severity of proteinuria after 4 months of drug administration. No change in creatinine was noted
Whelton et al. (2011) [20]	116 hyperuricemic patients (post hoc)	Febuxostat in 40, 80 or 120 mg doses	Improvement or maintenance of estimated GFR was inversely correlated with the quantitative reduction in serum UA from baseline over 5 years
Shi et al. (2012) [14]	40 hyperuricemic patients with IgA nephropathy	Allopurinol versus standard therapy	HUA predicted progression of IgA nephropathy independently of baseline estimated GFR over 6 months. No change in renal progression or proteinuria was noted
Pai et al. (2013) [43]	183 hyperuricemic patients with CKD	Allopurinol versus standard therapy (no UA lowering therapy)	Allopurinol was associated with decreased progression of renal disease in CKD
Sircar et al. (2015) [55]	93 hyperuricemic patients with CKD 3 and 4	Febuxostat versus placebo	Febuxostat slowed the decline in estimated GFR in CKD stages 3 and 4 compared to placebo

Despite the small numbers, the trials have consistently shown that HUA is strongly associated with progression of renal disease and that treatment is beneficial in slowing this progression and that interrupting therapy may be deleterious.

Cyclosporine – the drug for immunosuppression post transplantation and to patients with autoimmune disease - is strongly associated with the development of HUA and gout [49]. The mechanism for Cyclosporine's strong association with HUA is unclear and may

include an inhibitory effect on urate secretion [49]. Tacrolimus also commonly is used in transplantation immunosuppressive regimens and has been reported to increase serum urate levels in a manner similar to Cyclosporine [35]. However, data from the US Renal Data System in combination with Medicare claims data suggest that it may induce less clinical gout in kidney transplantation recipients (hazard ratio for Cyclosporine versus Tacrolimus: 1.24; 95% confidence interval: 1.06 to 1.45) [35, 49].

There is great controversy about the utility of treating asymptomatic HUA either to prevent or slow down the progression of CKD, given the conflicting results in several clinical studies [4].

Non-pharmacologic therapy (decreased alcohol consumption, dietary reduction in high purine foods, moderate increase in exercise) has been proven to be as effective as pharmacologic therapy. Lifestyle modifications in the treatment of HUA as well as use of well tolerated, easily accessible medication such as allopurinol will certainly not be too onerous to delay of renal disease progression [7]. These recommendations may be summarized as follows:

1 Exercise daily and reduce weight. Weight reduction through gradual caloric restriction and exercise can help lower SUA; nevertheless, the effect of this maneuver is modest (an average weight loss of 7.7 kg over 16 weeks decrease to a mean difference of 95  $\mu\text{mol/L}$  SUA in obese patients with gout) [4].

2 Limit consumption of purine-rich meat and seafood and consider omega-3 fatty acid supplements with regard to the evidence about higher levels of meat and seafood consumption associated with HUA [14].

3 Limit high fructose corn syrup - sweetened soft drinks and energy drinks. Fructose increases SUA given the fact that once absorbed into the cell, unregulated phosphorylation of fructose by fructokinase leads to local ATP depletion and increased AMP production [57]. Hypercaloric supplementation with fructose (+35% excess energy) at extreme doses (213-219 g/day) significantly increases SUA (mean difference = 30  $\mu\text{mol/L}$ ). Even isocaloric exchange of fructose for other carbohydrates may be useful for hypertension treatment [57]; however, this maneuver does not affect SUA in participants from 21 trials [57].

4 The consumption of low-fat or nonfat dairy products reduced consumption of saturated fat, total fat, and cholesterol has a minimal effect in lowering SUA [4].

5 Subjects must limit their intake of beer, wine, and spirits [4].

Xanthine oxidase inhibitors such as allopurinol or febuxostat are the preferred agents to decrease UA levels due to their effectiveness in both overproducers and undersecretors of UA. Allopurinol is metabolized by XO to oxipurinol and both substrates act to inhibit XO [58]. Patients with CKD may be at an increased risk of toxicity with allopurinol because oxipurinol is cleared by the kidney [59]. It is widely recommended to start with low dosages of allopurinol in patients with CKD

and slowly titrate it to an effective dose. In a small randomized trial by Siu Y.P. et al. [50], 54 HUA patients with mild to moderate CKD were assigned to allopurinol (100 - 300 mg/d with the goal of normalizing serum UA levels) versus no therapy and followed up for 12 months. At the end of follow-up, a significantly larger number of participants in the control group achieved the combined end point of a serum creatinine level increase  $\geq 40\%$ , dialysis, or death. More recently, a larger study conducted by Goicoechea et al. [34] included 113 HUA patients with CKD randomly assigned to the allopurinol group (100 mg/d) and the control group. At the end of the 2-year follow-up, the estimated GFR decreased in the control group and the GFR increased in the allopurinol group. A randomized double-blinded study by Feng et al. [60] showed that treating HUA in adolescents with newly diagnosed hypertension was effective at lowering the blood pressure. Similar to the studies mentioned, allopurinol was used to decrease serum UA levels and resulted in significant diminishment of both systolic and diastolic blood pressures compared with a placebo. Allopurinol therapy can be associated with fatal Stevens-Johnson syndrome, while screening for HLA-B\*57:01 may allow the elimination of subjects at highest risk for this condition [60]. Hypersensitivity syndrome occurs in 2% of patients and can be fatal. To minimize this complication, it is recommended to initiate allopurinol at a dose of 50-100 mg/day in subjects with estimated GFR less than 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, increasing the dose to 200 or 300 mg/day every 2-5 weeks to achieve desired UA levels of  $<6$  mg/dL; doses  $>300$  mg/day are permitted so long as they are accompanied by appropriate patient education and monitoring for toxicity (e.g., pruritus, rash, elevated hepatic transaminases) [14]. Adherence to these published allopurinol dosing guidelines led to suboptimal control of HUA in most patients [43, 54]. Results of two meta-analyses, which included most available randomized trials, were not conclusive. In the first, which involved 8 trials of patients with or without CKD at baseline [14] allopurinol therapy had no effect on eGFR but showed a reduction of serum creatinine levels in some studies [8]. In the second meta-analysis, which involved randomized trials with a total of 992 patients with CKD stage 3-5 [14, 34] treatment with allopurinol was associated with significant reductions in serum UA levels and a favorable influence on blood pressure and on eGFR compared with untreated controls [13]. Expectedly, both meta-analyses reported significant heterogeneity among these allopurinol trials in respect with design, end-points and follow-up period [61].

Data from a recent meta-analysis supported that allopurinol may delay progression of CKD [27]. However, in another meta-analysis including eight trials, an uncertain effect of allopurinol has been reported [62]. The effects of allopurinol on the progression of IgA nephropathy and diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus [63, 64] are currently evaluated in two ongoing nationally sponsored trials.

Febuxostat has been shown to be safe and effective for decreasing serum UA levels [55] and is suggested as alternative to allopurinol in HUA patients unable to tolerate the latter. In accordance, Sakai Y. et al. [58] reported that febuxostat by lowering UA levels in CKD patients may suppress the progression of CKD. Febuxostat does not appear to be associated with Stevens-Johnson-syndrome and its dosage does not need to be modified in CKD [59]. Febuxostat is metabolized mainly by the liver, has its elimination is primarily through renal and biliary routes, is effective and well tolerated in patients with mild CKD; yet the most commonly reported adverse drug reactions are liver function abnormalities, diarrhea, and rash [6]. For example, in the CONFIRMS trial with 2,269 subjects with gout, febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, or allopurinol 300 mg (200 mg in subjects with CKD3) reduced SUA less than 6 mg/dL in 45, 67, and 42% of patients respectively [45, 55, 63, 64]. Recently, treatment with febuxostat was also evaluated in a randomized, double blind, placebo-controlled trial, which included 93 patients with asymptomatic HUA and CKD stage 3 and 4. After 6 months, mean changes in eGFR were significantly more favourable in the febuxostat group compared with the placebo group [55]. Nevertheless, the FEATHER trial (Febuxostat versus placebo randomized controlled trial regarding reduced renal function in patients with HUA complicated by CKD stage 3) did not support this suggestion - compared to placebo, febuxostat did not mitigate the decline in kidney function among patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia (the study was just completed, article in press, [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30834-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30834-5/fulltext)). CKD FIX (Controlled trial of slowing of kidney disease progression from the inhibition of XO) is currently ongoing in Australia.

Furthermore, topiroxostat, a XO inhibitor approved in Japan, was evaluated in a recent double-blind trial of 123 patients with CKD stage 3 and HUA. This study showed that treatment with topiroxostat compared with placebo significantly reduced serum UA and the levels of albuminuria [63, 64]. The most commonly reported adverse drug reactions were liver function abnormalities, diarrhea, headache, nausea, and rash [34].

Other agents that can be used to decrease UA levels include uricosuric agents such as Probenecid and Benzbromarone. No large randomized trials regarding their effectiveness were performed.

One of the greatest advances in recent decades has been the advent of renal angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade. With respect to UA metabolism, it is interesting to note is that not all RAAS blockade works in the same way. A review comparing the effect of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on HUA showed that losartan was the only ARB that reduces serum UA levels [35]. A *post hoc* analysis of the trial on Reduction of Endpoints in Non-Insulin-

Dependent Diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) showed that the UA-lowering effect of losartan was associated with long-term renal risk reduction [35]. Losartan has the unique ability to lower serum UA levels by decreasing reabsorption, most probably by a direct URAT1 inhibition in the proximal tubule [40]. There is now evidence, that this aspect of losartan treatment may provide additional benefits for renal disease [40]. In a post hoc analysis of the RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) trial, the risk of renal events (a doubling of serum creatinine or development of ESRD) was decreased by 6% for every 60  $\mu\text{mol/L}$  decrement in serum UA levels during losartan treatment

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2 encoded by SLC5A2) Inhibition of SGLT2 increases urinary glucose excretion, thereby improving glycemic control [65]. In addition, SGLT2 inhibitors reduce serum UA levels, possibly by indirect (via glucosuria) activation of the GLUT9 mediated urate transport [65]. Indeed, in the pooled analysis of data from four phase 3 placebo controlled trials the effect of canagliflozin, a SGLT2 inhibitor, was shown to reduce serum UA levels [66]. A recently published randomized placebo-controlled trial showed, that the SGLT2 inhibitor, empagliflozin slowed the progression of renal disease in patients with diabetes mellitus. Empagliflozin slowed the progression of renal disease and effectively reduced serum UA levels. The authors postulated a possible contribution of this latter effect on renal outcomes [66]. These beneficial effects of SGLT2 inhibition must be weighed against potential side effects [65]. Preliminary data suggest that SGLT2 inhibitors can reduce serum UA levels, which may in turn contribute to the renoprotective effect shown in diabetic nephropathy. Ongoing clinical studies are prospectively evaluating the effect of SGLT2 inhibitors on serum UA levels, renal outcomes and CKD. The CREDENCE trial, is a phase 3 study evaluating canagliflozin as secondary prophylaxis in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy (CKD stage 2 or 3 and severe albuminuria). The trial will assess whether canagliflozin has renal and vascular protective effects. The ongoing phase 4 CANVAS-R trial will study the effects of canagliflozin on renal endpoints in adults with type 2 diabetes mellitus [35].

In conclusion, before a UA lowering therapy of any form can be embraced for prophylaxis of CKD, there is a need to establish its efficacy by large randomized controlled trials. Also safety issues are to be adequately addressed.

According to the Hemodialysis (HEMO) study, CV disease (CVD) is the leading cause of death in dialysis patients. Cheung A.K. [67] and there is a reciprocal relationship between CVD and CKD, and UA might be considered as a common dominator linking these two clinical conditions.



Similar to the general population, the evidence for a strong correlation between UA and CVD mortality in CKD patients is controversial. Data from epidemiological studies in CKD patients revealed a direct linear or “J-shaped” correlation with all cause or CV mortality [51]. However, according to other studies, this correlation diminished after adjustment for GFR or proteinuria. Similar, Kanbay M. et al. [52] reported that HUA predicts CV events in advanced CKD stages. Liu W.C. et al. [51] suggested that HUA is a risk factor for all-cause and CV events but not for renal outcomes in stages 3–5 CKD patients. Additionally, HUA independently correlates with CV mortality and this correlation is stronger with decreasing GFR [38]. Chung W. et al. [1] revealed that HUA is an independent risk factor for all-cause mortality in CKD patients undergoing percutaneous coronary intervention but not in those without CKD. Allopurinol administration in hypertensive CKD patients prevents CV and all-cause mortality [28].

In the hemodialysis (HD) population, the data are more contradictory. Recently, Lee C.T. et al. [68] reported that serum UA levels were independently associated with valvular and vascular calcifications in 81 HD patients. Antunovic T. et al. [69] reported that HUA may predict all-cause and CV mortality in HD patients. Lobo J.C. et al. [70] reported a positive association of UA levels and several markers of inflammation suggesting a potential role of HUA in the pathogenesis of atherosclerosis in HD patients. On the contrary, data from a retrospective study reported that low serum UA concentration in HD patients with hypoalbuminemia is a mortality risk factor. Another large retrospective study involving 5827 HD patients reported that higher serum UA levels were correlated with lower risk of all-cause and CVD mortality [71].

These results could be explained by the reverse epidemiology - HUA may reflect a better nutritional status in HD patients and low UA levels may represent a form of protein energy wasting syndrome.

Contradictory results have been reported also in peritoneal dialysis (PD) patients. Data from two studies revealed an association of HUA with all-cause and CVD mortality [60, 72]. However, in a recent observational study including 2264 PD patients, only a weak correlation of HUA with all-cause mortality could be detected [56]. The lack of large prospective studies in this field does not lead to reliable conclusions.

**Discussion.** Currently there is renewed interest in the relationship between UA and nephropathy, which has been considered to be a dead subject in the last decades [35]. New data in this field suggest that serum UA may be a risk factor for CKD. However, the influence of UA lowering therapies on renal outcomes is still largely unclear. Efficacy and safety of UA lowering therapies has to be further investigated and large randomized controlled trials have to be planned.

In respect to UA lowering treatment in CKD, there are still many unresolved points to address. Namely, the choice of the oxidase inhibitor with the right efficacy-safety profile in CKD, the role of UA reducing diet alterations, the limit of UA serum levels to be aimed at, the optimal medication dose. It is also unclear whether in subjects with CKD the combination with either ACE inhibitors or with ARBs abolishes the benefit of the UA lowering treatments. Finally, it is clear, that there are more questions than answers. The ongoing studies will probably add some more clarity to the field of UA lowering therapy in CKD [35].

Other drugs with beneficial effect on HUA are shown in Table 3.

Table 3

#### Uric acid-lowering drugs [15]

Drug	Mechanism	Evidence	Comment
Topiroxostat	Xanthine oxidase inhibitor	Reduce 45 SUA and 33% the levels of albuminuria	Profile similar to febuxostat
Benzbromarone	Uricosuric	In CKD subjects, kidney function did not improve by reducing the SUA levels with benzbromarone	Potentially hepatotoxic
Losartan	Unique angiotensin receptor blocker which blockade URAT 1 (uricosuric)	In posthoc analysis of REENAL, the risk of doubling of SCr or development of CKD 5 was decreased by 6% for every 0,5 mg/dL decrement in SUA	Uricosuric effect of losartan accounts for approximately one-fifth of its renoprotective effects
Acetylsalicylic acid	High dosages (>3 gm/day) are uricosuric, while low dosages (75-325 mg/day) cause SUA retention	Increase SUA and rates of acute gout flares in patients with prevalent gout and cardiovascular prophylaxis	Discontinuation is generally not required, given the beneficial effects on mortality

Continuation of Table 3

Drug	Mechanism	Evidence	Comment
SGLT2 inhibitors	Uricosuric	In subjects with diabetes, reduce SUA by 18-54 $\mu\text{mol/L}$	Small SUA reductions alone unlikely explain the observed renal and cardiovascular benefits
Fenofibrate	Uricosuric	200 mg/day reduced a 19% in SUA	
Vitamin C	Uricosuric	Supplementation with 500 mg/day of vitamin C for 2 months reduces SUA	May induce hyperoxaluria

\*SGLT2 inhibitors, sodium glucose co-transporter 2; CKD, chronic kidney disease; SUA, serum uric acid

Randomized	Name		Comment
CKD-FIX study [13]	The Controlled trial of slowing of kidney disease progression From the Inhibition of Xanthine oxidase	To assess the effect of allopurinol on slowing the decline of eGFR	620 patients with stages 3-4 CKD
FEATHER [40]	Febuxostat versus placebo randomized controlled trial regarding reduced renal function in patients with hyperuricemia complicated by CKD stage 3	To assess the effect of allopurinol versus placebo on slowing the decline of eGFR	400 Japanese patients aged 20 or older who have hyperuricemia without gouty arthritis, who present with CKD stage 3, and whose SUA concentration is 422 - 595 $\mu\text{mol/L}$
The PERL [54]	The preventing early renal loss	To assess the effect of allopurinol (dose ranging 200-400 mg) or placebo on the GFR following the 3-year treatment period, measured by the plasma clearance of non-radioactive iothexol (iGFR) and adjusted for the iGFR at baseline	Clinical trial at 8 diabetes centers, enrolling approximately 480 patients with type 1 diabetes who are at increased risk of developing kidney disease
Other RCT	Febuxostat and benzbromarone [41]	To assess the effect of febuxostat and benzbromarone for changes in proteinuria and eGFR	CKD patients with GFR 20-50 mL/min
	Verinurad and febuxostat [43]	To assess the potential clinical benefits of the combination of Verinurad, a novel Urate Transporter 1 inhibitor, and Febuxostat in lowering concentrations of circulating uric acid and thus improving kidney or cardiovascular status of	Patients with hyperuricemia, albuminuria, and type 2 diabetes

CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SUA, serum uric acid; RCT, randomized clinical trials

There is serious experimental and epidemiological evidence as well as a number of clinical trials to support a relationship of HUA to CKD, and that UA lowering treatment might forestall CKD progression. These trials were of limited duration and included only small number of patients. Only large randomized controlled trials (RCTs) would provide definitive answers about efficacy and safety of a pharmacological treatment for asymptomatic HUA in CKD. The dangers of inappropriately treating asymptomatic HUA are well documented [59, 63, 64]. Large RCTs on treatment of HUA for primary or secondary CKD prophylaxis are under way in populations with hypertension or diabetic nephropathy. The unavailability of these RCTs – despite the serious evidence that UA lowering drugs could be suggested for asymptomatic HUA in the setting of CKD – makes a routine recommendation of these drugs unsubstantiated. Finally, in respect of HUA, only lifestyle and dietary modifications along with an appropriate treatment for gout and UA lithiasis are today the only recommended

**Conclusions.** An elevated UA is strongly associated with the development of CKD, but not ubiquitously with the progression of CKD. The real significance of this old molecule is widely discussed but at this moment remains obscure whether UA is cause of CKD, compensation mechanism, coincidence, consequence of CKD or concurrent phenomenon.

It could be assumed that HUA is an indirect cause of kidney disease, but the difficulty to clarify the role of UA as an independent risk factor for CKD is mainly due to the complex correlations and interactions between UA and conventional risk factors for CKD; the clarification of the relationship between UA and CKD progression remains an evolving area of research.

Treatment of HUA may be considered as an option for slowing progression of renal disease especially in the loop of the simple treatment such as use of a single antyuric acid agent as well as lifestyle changes.

More prospective randomized and well-designed trials with a large number of participants are needed to clarify the exact relationship among UA, development & progression of CKD and CV mortality.

#### References:

1. Chung W, Kim AJ, Ro H, Chang JH, Lee HH, Jung JY. HUA is an independent risk factor for mortality only if chronic kidney disease is present. *Am J Nephrol.* 2013;37(5):452–461. doi: 10.1159/000350534.
2. Trigka K, PatrasGreece KS, Fourtounas C. HUA and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Renal failure.* 2014;36(9):1351-1359. doi: 10.3109/0886022X.2014.947516
3. Bellomo G. UA and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol.* 2013;2(2):17–25. doi: 10.5527/wjn.v2.i2.17
4. Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic HUA and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *Journal of Advanced Research.* 2017 Sep; 8(5):555. doi: 10.1016/j.jare.2017.05.001
5. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW. UA and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:796–803. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021
6. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations Between HUA and Chronic Kidney Disease: A Review, *Nephro-Urol Mon.* 2015 ;7(3):e27233. doi: 10.5812/numonthly.7(3)2015.27233.
7. Singh JA. Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(2):307. doi: 10.1007/s11926-012-0307-x.
8. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, Takir M, Kostek O, Ozkok A. HUA is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:673–678. doi: 10.1007/s11255-015-0939-7
9. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum UA levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: Findings from the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1865–1869. doi: 10.1093/ndt/gfp740
10. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. UA and chronic kidney disease: Which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2221–2228. doi: 10.1093/ndt/gft029
11. Kim WJ, Kim SS, Bae MJ, et al. High-normal serum UA predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function. *J Diabetes Complications.* 2014;28(2):130–134. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.11.006
12. Koratala A, Singhanian G, Alquadan KF, Shimada M, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum UA Exhibits Inverse Relationship with Estimated Glomerular Filtration Rate. *Nephron.* 2016;134:231-237. doi: 10.1159/000448629.
13. Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum UA and development of nephropathy. *Adv Ther.* 2015;32:1177–1191. doi: 10.1007/s12325-015-0272-7.
14. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H. Clinical outcome of HUA in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35:153–160. doi: 10.1159/000331453
15. Trevi o-Becerra A, Iseki K (eds). *UA in Chronic Kidney Disease.* Contrib Nephrol. Basel, Karger. 2018;192:135-146. doi: 10.1159/000484279.

16. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum UA and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. PLoS ONE. 2017;12(1): e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393.
17. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum UA levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care. 2012;35(1):99–104. doi: 10.2337/dc11-1346.
18. Wang Y, Bao X. Effects of UA on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms. Eur J Med Res. 2013;18(1):26. 4. doi: 10.1186/2047-783X-18-26
19. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Nagahama K. An association between UA levels and renal arteriolopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. Hypertens Res. 2013;36:43–49. 4. doi: 10.1038/hr.2012.135
20. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long term treatment effects of Febuxostat. J Clin Rheumatol. 2011;17(1):7–13. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.
21. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Jirawatnotai S. Association between serum UA level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2014;28(2):124–129. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.12.002
22. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. UA induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic cells. Mol Cell Endocrinol. 2013;375(1-2):89–96. doi: 10.1016/j.mce.2013.04.027.
23. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. Blood Press. 2011;20(3):182–187. doi: 10.3109/08037051.2010.538977.
24. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. Relationships among HUA, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and clinical implications. J Cardiol. 2012;59(3):235–242. doi: 10.1016/j.jicc.2012.01.013.
25. Kanellis J, Kang DH. UA as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. Semin Nephrol. 2005;25(1):39–42 doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007
26. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, et al. Circulating purine compounds, UA, and XO/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. Ren Fail. 2014;36(4):613–618. doi: 10.3109/0886022X.2014.882240
27. Ling Y, Li XM, Gao X. Cross-sectional association of serum C-reactive protein and UA with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. Chin Med J (Engl). 2013;126(21):4023–4029. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131485
28. Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: The Gonryo study. Clin Exp Nephrol. 2013;17(4):549–553. doi: 10.1007/s10157-012-0742-z.
29. Yoshimura A, Adachi H, Hirai Y, et al. Serum UA is associated with the left ventricular mass index in males of a general population. Int Heart J. 2014;55(1):65–70. doi: 10.1536/ihj.13-170
30. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. UA as a target of therapy in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;61(1):134–146. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.007
31. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is HUA an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrol. 2014;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
32. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T. Targeting UA and the inhibition of progression to end-stage renal disease—a propensity score analysis. PLoS One. 2015;10:e0145506. doi: 10.1371/journal.pone.0145506
33. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F. MMKD Study Group. UA as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. Exp Gerontol. 2008;43(4):347–352. doi: 10.1016/j.exger.2008.01.006
34. Goicoechea M, Garcia dV., Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2015;65:543–549. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
35. Ramirez MEG., Bargman J.M. Treatment of asymptomatic HUA in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review. J Adv Res. 2017 Sep; 8(5): 551–554. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.006
36. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2007;50(12):2572–2579. doi:10.1007/s00125-007-0817-7
37. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. Hypertension. 2013;61(5):943–947. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612 .
38. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease. (DKD) Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1847–1854. doi: 10.1093/ndt/gfr561.

39. Ito H, Abe M, Mifune M, et al. HUA is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2011;6(11):e27817. doi: 10.1371/journal.pone.0027817.
40. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in UA on renal outcomes during losartan treatment: A post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488.
41. Nitta K, Iimuro S, Imai E, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):730–742. doi: 10.1007/s10157-012-0758-4.
42. Sheikhabaei S, Fotouhi A, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum UA, the metabolic syndrome, and the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(2):102–109. doi: 10.2215/CJN.03140315
43. Pai BH, Swarnalatha G, Ram R, Dakshinamurty KV. Allopurinol for prevention of progression of kidney disease with HUA. *Indian J Nephrol*. 2013;23(4):280–286. doi: 10.4103/0971-4065.114499
44. Sedaghat S, Hoorn EJ, van Rooij FJ, et al. Serum UA and chronic kidney disease: The role of hypertension. *PLoS One*. 2013;8(11):e76827. doi: 10.1371/journal.pone.0076827
45. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for HUA in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circ J*. 2013;77(8):2043–2049. doi:10.1253/circj.CJ-13-0082
46. Gois PH, Souza ER. Pharmacotherapy for HUA in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD008652. doi: 10.1002/14651858.
47. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with HUA. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):316–320. doi: 10.4103/1319-2442.128520
48. Gibson T, Rodgers V, Potter C, HA Simmonds. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(1):59–65. doi: 10.1136/ard.41.1.59
49. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporine-induced HUA in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2147–2153. doi:10.1093/ndt/gfg341
50. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum UA level. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:51–59. doi: 10.1053/ajkd.2005.10.006
51. Liu WC, Hung CC, Chen SC, et al. Association of HUA with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(4):541–548. doi: 10.2215/CJN.09420911
52. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Serum UA independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2012;36(4):324–331. doi: 10.1159/000342390
53. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Dipasquale G, Gargante MP, Motta M. A single dose of rasburicase in elderly patients with HUA reduces serum UA levels and improves renal function. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(5):737–742. doi: 10.1517/14656560902781972
54. Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, Taheri S, Kheiri S. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(2):128–132. <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/200/183>
55. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic HUA: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:945–950. doi: 10.1053/ajkd.2015.05.017
56. Dong J, Han QF, Zhu TY, et al. The associations of UA, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e82342. doi: 10.1371/journal.pone.0082342
57. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of urate-lowering therapy in HUA on slowing the progression of renal function: A meta-analysis. *J Ren Nutr*. 2013;23(5):389–396. doi: 10.1053/j.jrn.2012.08.005.
58. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating allopurinol-resistant HUA in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2014;36(2):225–231. doi: 10.3109/0886022X.2013.844622
59. Pasina L, Brucato AL, Djade CD, Di Corato P, Ghidoni S, Tettamanti M. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1495–1503. doi: 10.1007/s00228-014-1752-4
60. Feng S, Jiang L, Shi Y, et al. UA levels and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(2-3):181–189. doi: 10.1159/000350143
61. Kanji T, Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.

62. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of UA-lowering therapy on renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):406–413. doi: 10.1093/ndt/gft378
63. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:876–884. doi: 10.1007/s10157-014-0935-8
64. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with HUA who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:26. doi: 10.1186/1745-6215-15-26
65. Davies MJ., Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum UA in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:426–429. doi: 10.1111/dom.12439
66. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334. doi: 10.1056/NEJMc1611290.
67. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2380–2389. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x
68. Lee CT, Chua S, Hsu CY, et al. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Dis Markers*. 2013;34(4):229–235. doi: 10.3233/DMA-130965
69. Antunovic T, Stefanovic A, Ratkovic M, et al. High UA and low superoxide dismutase as possible predictors of all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1111–1119 doi: 10.1681/ASN.2018010086
70. Lobo JC, Stockler-Pinto MB, da N brega AC, Carraro-Eduardo JC, Mafra D. Is there association between UA and inflammation in hemodialysis patients? *Ren Fail*. 2013;35(3):361–366. doi: 10.3109/0886022X.2013.764274
71. Latif W, Karaboyas A, Tong L, et al. UA levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2470–2477. doi: 10.2215/CJN.00670111
72. Xia X, He F, Wu X, Peng F, Huang F, Yu X. Relationship between serum UA and all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(2):257–264. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.027

## 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. Автори, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

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

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

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

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

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

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

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

#### **Розкриття потенційних конфліктів інтересів**

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

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

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

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

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

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

## ПОВІДОМЛЕННЯ

**До відома головних координаторів регіональних реєстрів**  
(керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України) та всіх бажаючих стати членами фонду.

**До 25.02.2018 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.**

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2018 році за участю фонду.

### Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

Р/р № 26000060402072

МФО 320649

Єдрпоу 26476541

Добровільні членські внески (**300 грн.**) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

### Адреса:

04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.

Національний нирковий фонд України

### Контакти:

Зав. відділу науково-організаційної роботи

**Козлюк Надія Іванівна** E-mail: [org-metod@inephrology.kiev.ua](mailto:org-metod@inephrology.kiev.ua))

**Кравченко Лариса Василівна** (044) 225-93-77;

тел/факс (044) 225-93-87

# ПОВІДОМЛЕННЯ

## *Шановні колеги!*

**Маємо честь запросити Вас прийняти участь у конференції**, присвяченій Всесвітньому Дню нирки.

Всесвітній день нирки відзначається щорічно з 2006 року з ініціативи Міжнародного товариства нефрологів та Міжнародного співтовариства нефрологічних федерацій і є можливістю підвищити інформованість політиків, лікарів, громадських діячів і населення про небезпеку, яку несуть захворювання нирок, та про проблеми людей, які живуть з ними.

У 2019 році Всесвітній день нирки буде проводитися в Україні дев'ятий раз під девізом «здорові нирки для кожного скрізь» («Kidney health for everyone for everywhere»).

Конференція, присвячена Всесвітньому Дню нирки, розпочне роботу о 10.00 годині 14 березня 2019 року у м. Києві, вул. Підвисоцького 4Б - конференц-зал ДКЛ №7.

Основні проблеми, які будуть висвітлені під час проведення конференції:

1. Епідеміологія уражень нирок у дорослих та дітей в Україні.
2. Фактори ризику прогресування ХХН та способи її сповільнення у дорослих та дітей.
3. Кардіо-васкулярні ускладнення у хворих на ХХН: структура, частота, наслідки, профілактика.
4. Проблема НЗТ у людей похилого віку.

Запрошуємо прийняти участь у конференції лікарів зі спеціальності «нефрологія», «кардіологія», «ендокринологія», «терапія», «сімейна медицина», «педіатрія», «дитяча нефрологія» та фахівців з трансплантації нирки, завідувачів кафедр та викладачів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації та закладів післядипломної освіти, діяльність яких пов'язана з питаннями нефрології та дитячої нефрології.

У разі необхідності отримання персонального запрошення звертайтеся, будь ласка, за телефоном +38 044 225 93 86 Козлюк Надія Іванівна або на e-mail:org-metod@inephrology.kiev.ua

З повагою,  
Президент Української асоціації нефрологів  
та фахівців з трансплантації нирки

М. Колесник