

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

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПРОГНОЗ ДІЯЛЬНОСТІ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ» М. О. Колесник, В. Є. Дрянська, Л. О. Ліксунова, Н. І. Козлюк	3
--	---

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

USE OF DOUBLE J STENT IN KIDNEY TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER COHORT REPORT Gokhan Ertugrul, Tumay Yanaral	17
EFFICACY OF SHORT TERM VALGANCICLOVIR IN A STANDARD-DOSE FOR CYTOMEGALOVIRUS PROPHYLAXIS IN LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION: A SINGLE-CENTER REPORT Gokhan Ertugrul, Tumay Yanaral	22
HELLP СИНДРОМ НА ТЛІ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК Л. Лебідь, Л. Снісар, Л. Ліксунова	27

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

АКТИВНІСТЬ ЛІЗОСОМАЛЬНИХ ЕНЗИМІВ СЕЧІ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК І.В. Багдасарова, Л.В. Король, О.В. Лавренчук, Л.Я. Мигаль	31
ВПЛИВ ГІДРАТАЦІЙНОГО СТАТУСУ НА РЕЗИДУАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН 5ГД (ПОВІДОМЛЕННЯ ПЕРШЕ) Л.М. Суржко, В.С. Лубашев, І.І. Поперечний	40

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

PERITONEAL DIALYSIS – ASSOCIATED PERITONITIS DURING TREATMENT WITH CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS M. Malasaiev, I. Dudar, A. Shymova	47
СЕРЦЕВО-СУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДЛЯ ПРОЛОНГАЦІЇ ТА ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ Ф. О. Пруський	53
ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ЗРОСТАЮЧОЇ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ: ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM О.І. Чуб, О.В. Більченко, О.М. Годлевська, С.В. Тесленко	62

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

ТАРАС ДЕНИСОВИЧ НИКУЛА (1936-2019). Некролог	72
ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ	74
ПОВІДОМЛЕННЯ	77



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

№ 3 (63) 2019

Заснований 04.2004.

**ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК**

**Головний редактор:** Колесник Микола Олексійович

**Заступник головного редактора:** Степанова Наталя Михайлівна

**Відповідальний секретар:** Козлюк Надія Іванівна

**Редакційна колегія:**

Гуревич Костянтин Якович

Драннік Георгій Миколайович

Дрянська Вікторія Євгенівна

Дудар Ірина Олексіївна

Зуб Лілія Олексіївна

Король Леся Вікторівна

Лісовий Володимир Миколайович

Майданнік Віталій Григорович

Мартинюк Лілія Петрівна

Томіліна Наталя Аркадієвна

Фоміна Світлана Петрівна

William G. Couser

R.T. Krediet

F.P. Schena

Robert W. Schrier

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

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

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

**Індексація журналу:**

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

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

**Рекомендовано до друку** Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 6 від 24.09.2019 р.)

**Наклад** 500 прим.

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

**Здано в набір** 27.09.2019. **Підписано до друку** 30.09.2019  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 300919

**Друк ТОВ «Поліграф плюс»**

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

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

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2019



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

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

 ISSN 2304-0238

**UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS**

 ISSN 2616-7352

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

*№ 3 (63) 2019*

**PUBLISHED 4 TIMES A YEAR**

*founded in 04.2004*

**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 ПП 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 № 6 from September 24, 2019).

**Edition 500 copies**

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

**Put in a set** September 27, 2019. **Signed to print** September 30, 2019.  
Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 300919

**Print Ltd “Poligraf plus”**

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

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

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

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2019



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Review

**M. Kolesnyk, V. Driianska, L. Liksunova, N. Kozliuk**

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.01

### Analysis of results and forecast of activities SI “Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine”

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

### Citation:

Kolesnyk M, Driianska V, Liksunova L, Kozliuk N. Analysis of results and forecast of activities SI “Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine”. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):3-16. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.01

**Summary.** *Institute of Nephrology of the AMS of Ukraine was established in 2001. Today the Institute constitutes serves as national center in nephrology field. Scientific achievements of the institute staff are known both in Ukraine and abroad scientific achievements of the institute.*

*The aim. Analysis of results and forecast of activities of SI “Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine”.*

**Key words:** *organization of specialized medical help, renal replacement therapy, science, clinic, register, employees, financing funding.*

### Article history:

*Received April 25, 2019*

*Received in revised form  
June 07, 2019*

*Accepted June 13, 2019*

Conflict of interest statement: author declared no competing interest.

© M. Kolesnyk, N. Kozliuk, O. Razvazhaieva, 2019. All rights reserved.

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



© Колесник М. О., Дряньська В. Є., Ліксунова Л. О., Козлюк Н. І., 2019

УДК: 616.61-08:614.2

М. О. Колесник, В. Є. Дряньська, Л. О. Ліксунова, Н. І. Козлюк

## Аналіз результатів та прогноз діяльності ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

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

**Резюме.** *Інститут нефрології АМН України був створений у 2001 році. Сьогодні він є провідною науковою, методичною та лікувальною установою держави з проблем нефрології та діалізу. Здобутки колективу Інституту визнані в Україні та світовою науковою спільнотою.*

*Метою роботи був фналіз результатів та прогноз діяльності ДУ «Інститут нефрології НАМН України».*

**Ключові слова:** *організація спеціалізованої медичної допомоги, ниркова замісна терапія, наука, клініка, реєстр, кадри, фінансування.*

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

Для визначення основних принципів формування структури, завдань, контролю ефективності та якості спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю, напрямів наукових досліджень у галузі нефрології був проведений аналіз відповідних успішних практик які створювались та імплантувались у провідних країнах світу: національні системи здоров'я (NHS), національні інститути здоров'я (e.g. CIHR, NHI), національні асоціації нефрологів, національні ниркові фонди, міжнародні нефрологічні інституції (e.g. ISN, ERA-EDTA, KDIGO), академічні заклади, які спеціалізуються на вивченні проблем хвороб сечової системи.

На основі аналізу щодо вибору найбільш ефективної національної моделі розвитку системи спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні у 2002 році був сформульований перелік основних практичних та наукових завдань ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Створити систему надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю за міжнародними стандартами.

Створити клінічну та морфологічну класифікацію хвороб нирок для нефрологічної практики.

Створити Національний та регіональні реєстри хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН) та увійти до реєстру ERA-EDTA.

Отримати статус «нефрології» як наукової спеціальності.

Видавати науковий журнал, присвячений проблемам нефрології та суміжних дисциплін.

Готувати наукові кадри вищої кваліфікації та здійснювати післядипломну освіту лікарів-нефрологів та медичних сестер .

Створити медико-технологічні документи для стандартизації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.

Створити методику розрахунку вартості лікування хворих на ХХН та визначити тарифи вартості діагностики хвороб сечової системи.

Сприяти імплементації принципів доказової медицини та останніх досягнень практичної нефрології та наукових досліджень.

Започаткувати та розвивати інтенсивну нефрологію.

Створити та імплемувати методику рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України.

Наукові завдання:

- вивчення імунно- та морфогенезу первинних і вторинних уражень нирок у дорослих і дітей для створення нових та удосконалення існуючих методів їх діагностики, лікування та профілактики;
- лікування та профілактика рецидивуючих інфекцій сечової системи;
- встановлення нових складових прогресування ХХН та створення підходів до корекції цих порушень.
- покращення якості та тривалості життя пацієнтів з ХХН V Д ст.

Усі вище перелічені завдання колективом інституту виконані.

Інститут став провідною науковою, методичною та лікувальною установою держави. Здобутки колективу Інституту визнані як в Україні, так і світовою науковою спільнотою. В роботі представлені результати реалізації основних практичних та наукових завдань поставлених перед інститутом.

**Колесник Микола Олексійович**  
**e-mail: director@inephrology.kiev.ua**

Одним із найважливіших здобутків науковців та клініцистів інституту стало створення та запровадження на національному рівні системи надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю (рис. 1), затвердженої спільним

наказом АМН України та МОЗ України від 30 вересня 2003 р. № 65/462 (зі змінами відповідно до спільних наказів НАМН України та МОЗ України від 30 вересня 2014 р. № 74/688 та від 25 серпня 2015 р. № 45/540).

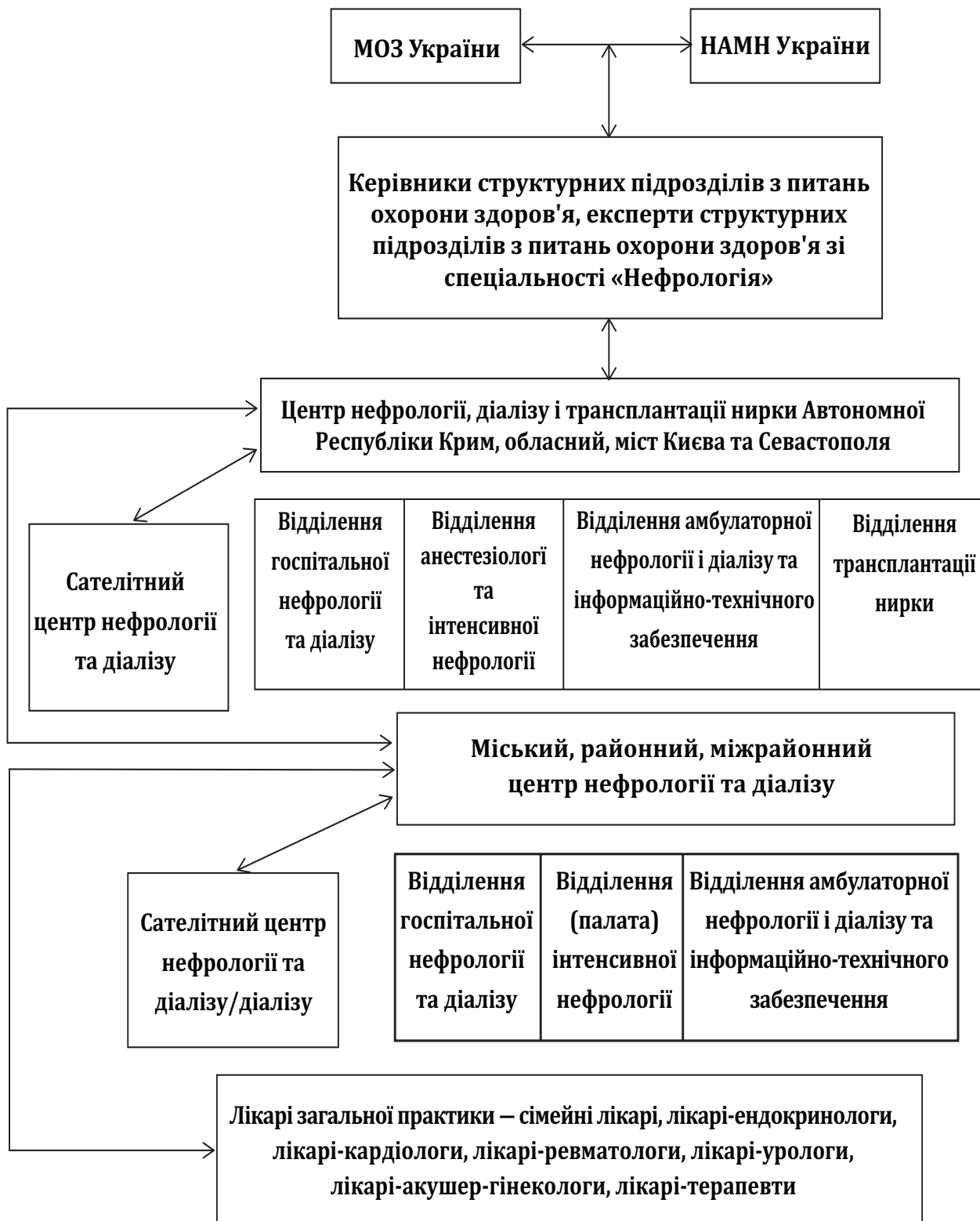


Рис. 1. Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю

Співробітниками інституту була створена перша національна класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики. Вона широко обговорювалась і була затверджена II національним з'їздом нефрологів України (м. Харків, 23–24 вересня 2005 р.). У 2009 році на III з'їзді нефрологів України (м. Луганськ) був здійснений її перегляд і затвердження. Також затверджено морфологічну класифікацію хвороб нирок.

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

У 2003 р. спільними зусиллями головних нефрологів УОЗ та співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України» створений «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок». У 2015 році він був трансформований у «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». Реєстр формується щорічно і дозволяє системно аналізувати кількісні та якісні показники спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Отримані дані стають основою для прийняття відповідних організаційних, управлінських та фінансових рішень як на регіональному так і на загальнодержавному рівні (рис. 2).

У 2007 році реєстр був визнаний таким, що відповідає Європейським стандартам та включений до реєстру EDTA-ERA. На рис. 3, 4, 5, 6 наведені дані реєстру EDTA-ERA 2016 року.



Annual  
Report  
2016

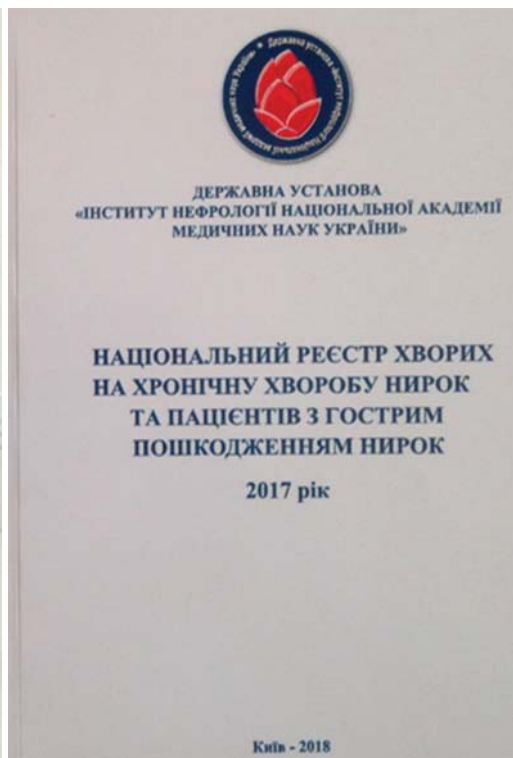
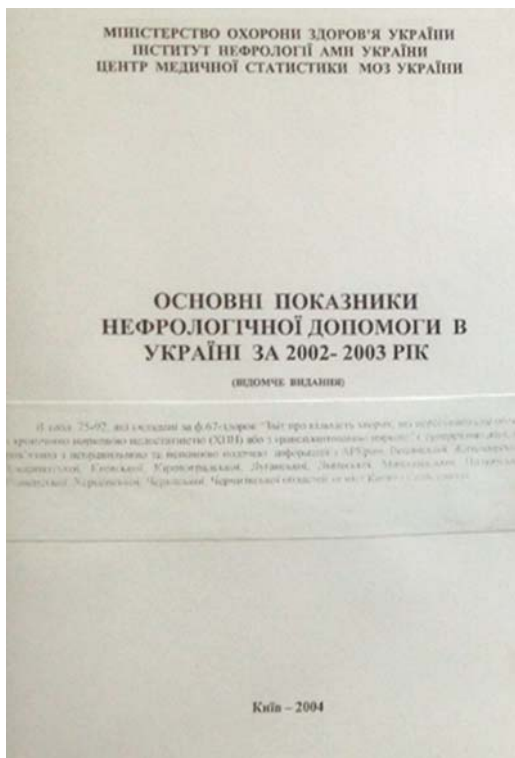


Рис. 2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

C4 PREVALENT PATIENTS ON RRT IN 2016

Table C.4.6  
**Prevalent counts by treatment modality**  
*prevalent patients on December 31*

	Haemodialysis										Peritoneal dialysis				Kidney transplant				Missing
	All	HD hospital/centre	HD home	HD type Unkn	HF	HDF	Total HD/HF/HDF	APD	CAPD	PD type Unkn	Total PD	Living donor	Deceased donor	Tx type Unkn	Total Tx				
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N			
Albania	1450	1119	0	0	0	0	1119	47	0	0	47	191	46	14	251	33			
BELARUS	2360	1281	0	0	0	41	1322	17	100	0	117	55	858	8	921	0			
Bulgaria	4333	3478	0	0	0	120	3598	50	99	0	149	104	464	18	586	0			
Croatia	3908	1767	0	0	0	204	2051	51	105	0	156	18	1676	7	1701	0			
Cyprus																			
Czech Republic	11265	1595	0	0	5	4710	6310			429	429			4526	4526	0			
Georgia	2652	2283	0	0	0	0	2203	116	2	0	110	245	0	2	247	4			
Israel	6566	6162	0	0	0	7	6169	189	208	0	397					0			
Italy (6 of 20 regions)	24035	10024	39	129	158	3229	13579	894	838	0	1692	541	8223	0	8764	0			
Latvia	1038	305	0				309			97	97			556	556	0			
Lithuania	2193	1312	0	0	0	0	1312	27	22	0	49			832	832	0			
Macedonia	1665	1432	1	0	0	0	1433	0	25	0	25	191	14	0	207	0			
Poland	31144	19192	0				19192			952	952	50	978	9972	11000	0			
Portugal	19738	304	0	0	4165	7367	11836	315	405	0	720	641	6541	0	7182	0			
Russia	44544	33671	0	0	0	0	33671	0	2336	0	2336	1264	5739	1534	8537	0			
Slovakia	3370	888	0	0	2	2405	3295	46	29	0	75					0			
Spain	57433			24210			24210			3130	3130			30093	30093	0			
Tunisia, Sfax region	1111	897					897	15	27	0	42	139	31	2	172	0			
Turkey	74475	53721	364	550	8	2044	56687	1076	2432	0	3500			14280	14280	0			
Ukraine	8019	4746	0	0	0	1191	5937	77	838	0	915	759	202	126	1167	0			

Abbreviations used: HD: haemodialysis; Unkn: unknown; HF: haemofiltration; HDF: haemodiafiltration; APD: automated peritoneal dialysis; CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis; PD: peritoneal dialysis; Tx: transplant  
 When cells are left empty, the data are unavailable; \* Data include dialysis patients only

Рис. 3. Поширення методів лікування.



### Incidence per million population by country / region, unadjusted and adjusted

at day 1

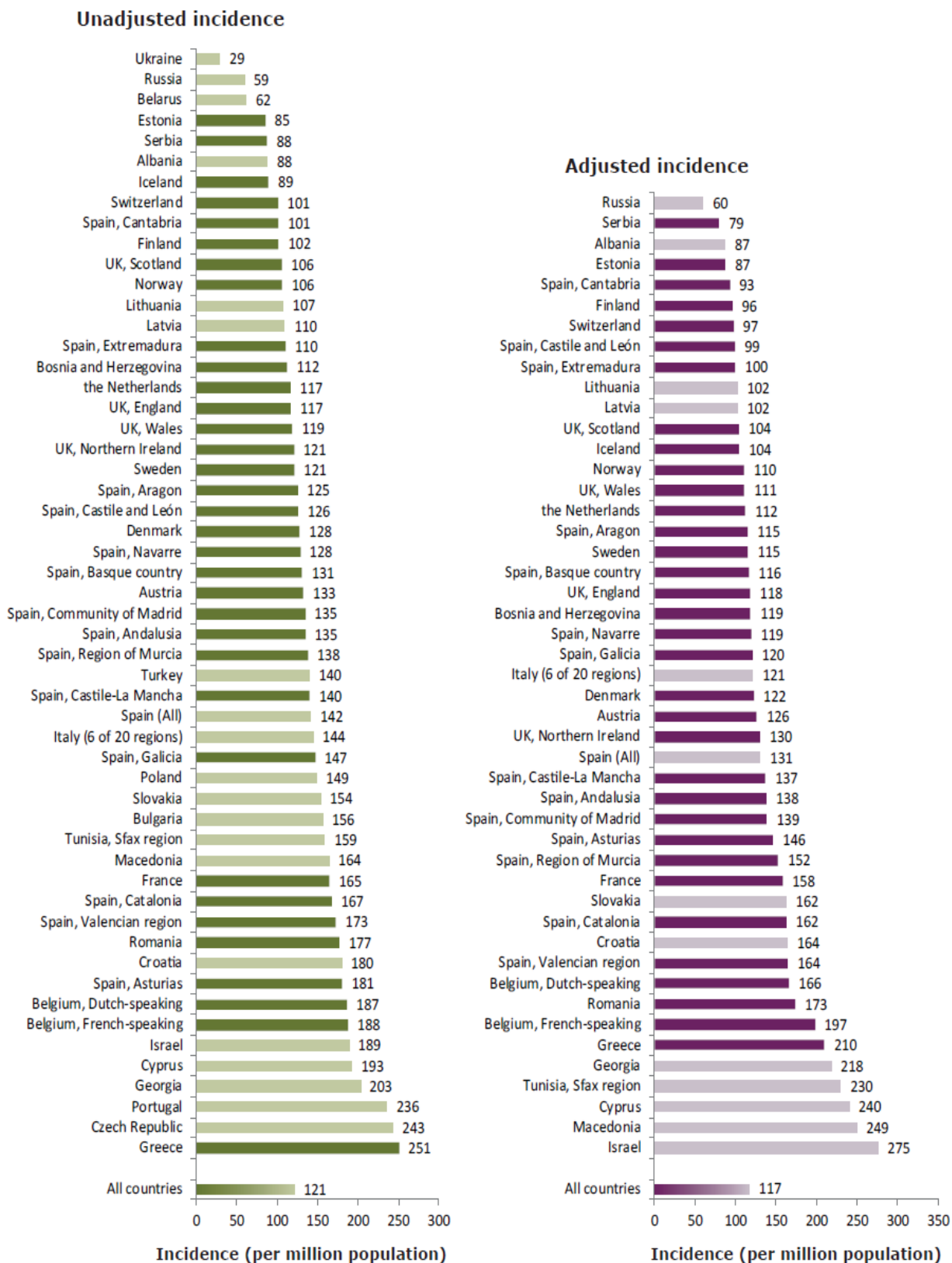


Рис. 4. Кількість хворих на ХХН V, які розпочали лікування методом ГД у 2016 році (на 1 млн. населення).

### Prevalence per million population by country / region, unadjusted and adjusted

prevalent patients on December 31

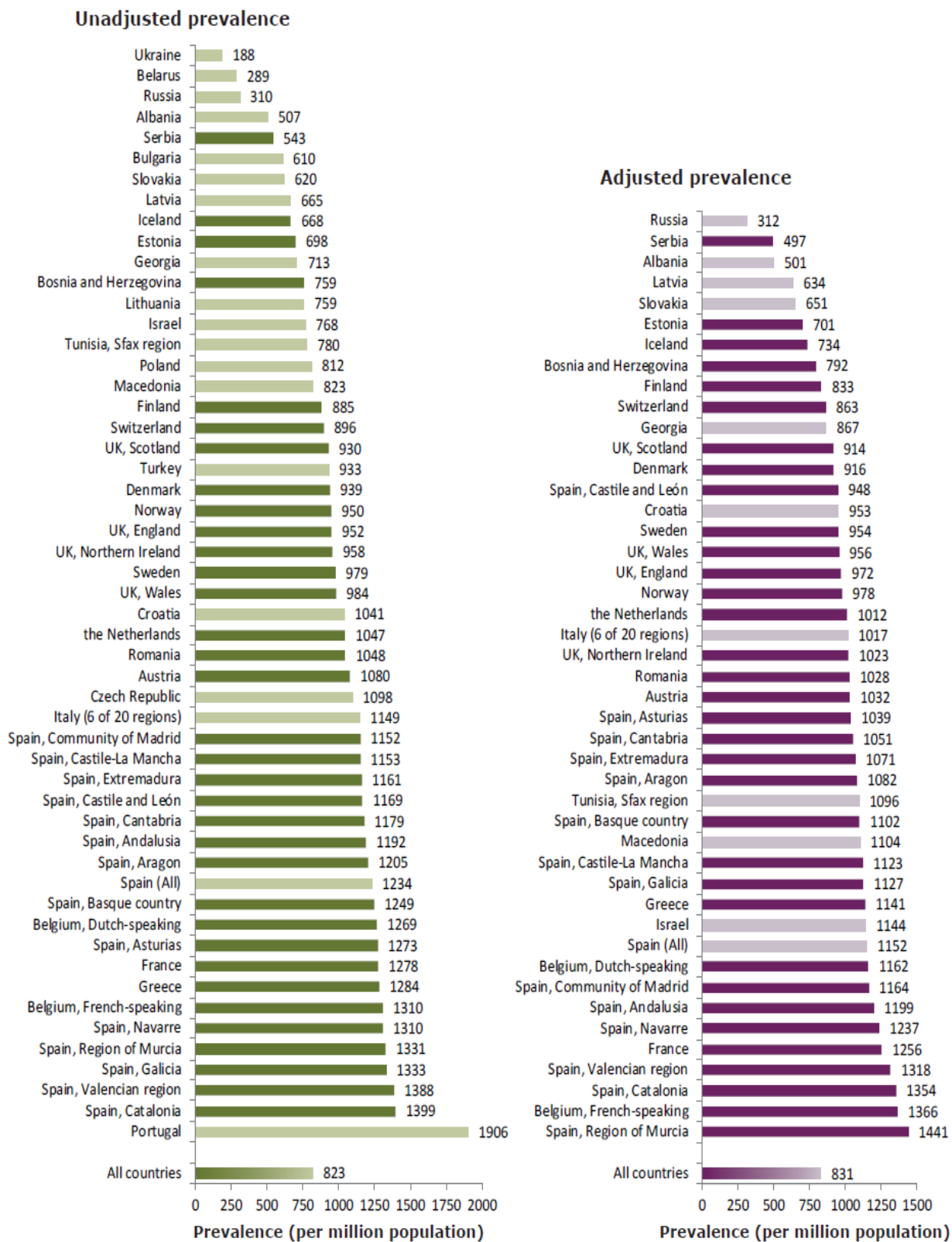


Рис. 5. Кількість хворих на ХХН V, які лікувались методом ГД або ПД у 2016 році (на 1 млн. населення).

### Kidney transplant counts and per million population by country / region, unadjusted

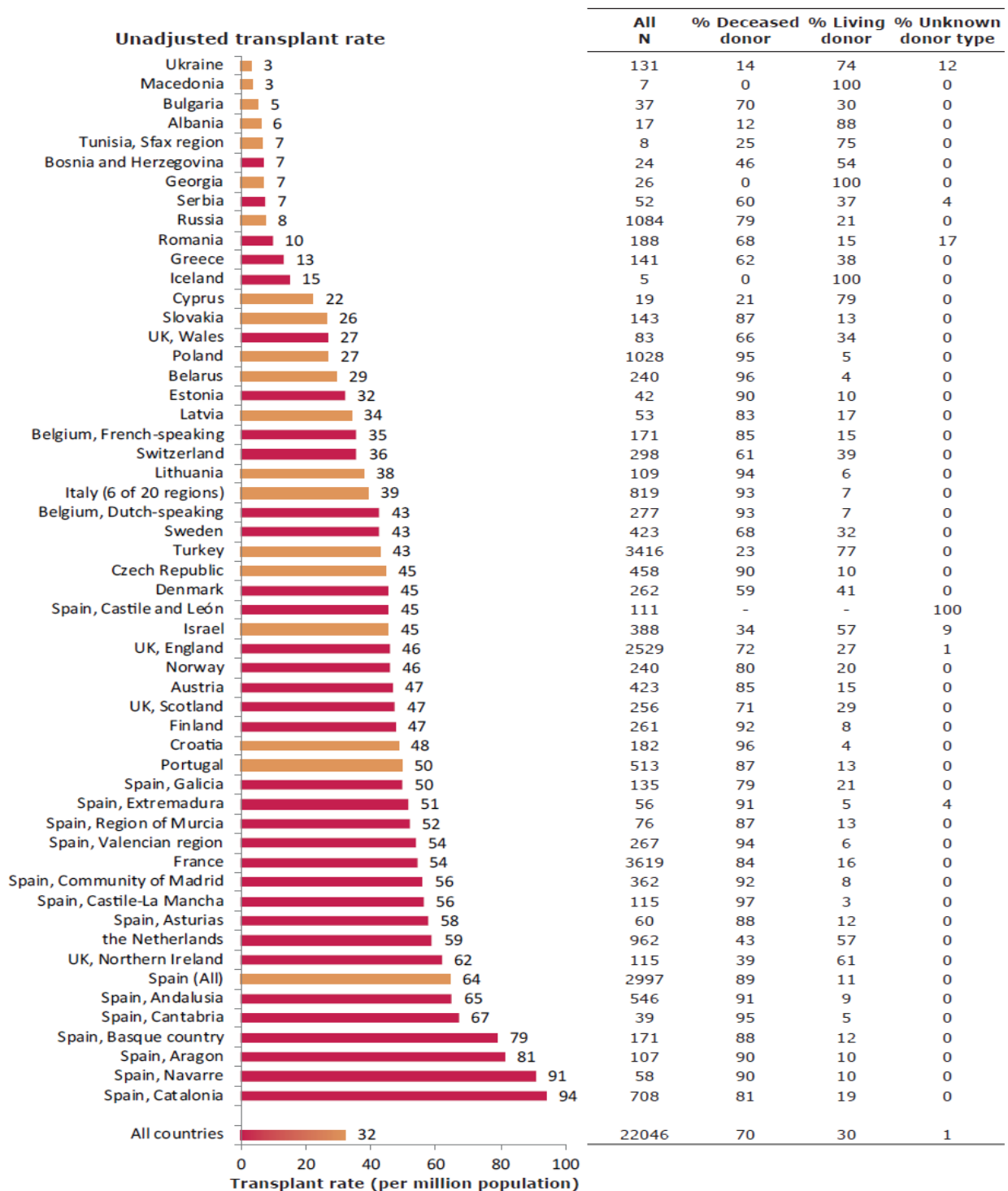


Рис. 6. Кількість хворих на ХХН V, яким була трансплантована нирка у 2016 році (на 1 млн. населення).

З метою створення ефективної системи реєстрації, обліку та подальшого супроводу хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок шляхом введення, зберігання та актуалізації їх облікових даних, співробітниками інституту були розроблені форми первинної облікової документації та звітності. МОЗ

України та НАМН України прийняли спільний наказ від 11.07.12 р. № 514/41 «Про затвердження форм первинної облікової документації, форми звітності з питань реєстрації пацієнтів з хронічною хворобою нирок, трансплантованою ниркою або гострим пошкодженням нирок та інструкцій щодо їхнього заповнення».

У 2003 році ВАК України затвердив наукову спеціальність «нефрологія» шифр 14.00.37; у січні 2004 року створена спеціалізована Вчена Рада Д 26.565.01 для захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) медичних наук. На 56 засіданнях Ради проведено захист 8 дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук та 58 дисертаційних робіт

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

З 2004 року видається науково-практичний (атестований ДАК МОН України (Наказ МОН України від 07.10.2015 р. №1021)) «Український журнал нефрології та діалізу», який внесено до 4 міжнародних наукометричних баз даних. Вийшло друком 60 номерів (рис. 7).



Рис. 7. Наукові публікації співробітників інституту.

В Інституті створена і ефективно працює аспірантура і докторантура за спеціальністю «нефрологія» (ліцензія МОН України від 01.12.2016 р. №1503Л)

За цей час виконано 7 докторських і 8 кандидатських дисертацій. На курсах тематичного удосконалення за розділами «Гемодіаліз», «Інтенсивна нефрологія», «Перитонеальний діаліз» пройшли навчання 189 лікарів і 56 медичних сестер.

Створені медико-технологічні документи стандартизації медичної допомоги хворим нефрологічного профілю: клінічні настанови та протоколи лікування хворих нефрологічного профілю «Діагностика та лікування інфекцій сечової системи», «Лікування хворих на ХХН VГД стадії», «Лікування хворих на ХХН VПД стадії», «Протокол забезпечення мікробіологічної безпеки води для ГД».

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

Інститут, як головна установа з проблем нефрології і діалізу в державі, приділяє особливу увагу підвищенню інформованості нефрологів про застосування принципів доказової медицини та

останніх досягнень практичної нефрології та наукових досліджень. Співробітниками інституту було опубліковано понад 530 наукових публікацій, з яких 16 монографій, 19 посібників, 15 службових видань, 22 інформаційних листи, 34 методичні рекомендації (рис. 8).

У 2006 році у структурі клініки відкрито відділення інтенсивної нефрології, створене вперше в Україні, разом з ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії» та відділ інтенсивної нефрології (2015 р.). Вивчена структура ренальних порушень у хворих до та після кардіохірургічних втручань та визначені оптимальні способи підтримки або заміщення функції нирок.

Створена та імplementована методика рейтингової оцінки надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Рейтингова оцінка виконувалася шляхом вивчення показників, які характеризують епідеміологічну ситуацію щодо хронічної хвороби нирок та гострого пошкодження нирок, кадрове та технічне забезпечення ефективності надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю. Головним джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим

пошкодженням нирок (ГПН). За сумарними результатами дослідження стану надання нефрологічної допомоги в областях, визначався рейтинг адміністративних територій.

Загальні відомості щодо динаміки кількості хворих в Україні, які лікувались методами НЗТ та пацієнтів з ГПН, у тому числі уперше у звітному році (у 2003 р. та у 2018 р.), подані у табл. 1, 2, 3.

Таблиця 1

**Динаміка показників НЗТ 2003 р. та у 2018 р.**

Роки	Лікарі/ нефрологи	К-ть хворих на ХХН УГД/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих на ХХН ВПД/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих на ХХН УТ/ у тому числі уперше у звітному році	К-ть хворих з ГПН
1	2	3	4	5	6
2003	419/190 28,4%	1897/377	0/19	378/69	0
2018	338/225 66,5%	6765/1414	786/137	1259/112	803

Таблиця 2

**Динаміка доступності та розповсюдженості НЗТ**

Україна	Доступність НЗТ у 2003 р.	465 (9,7%)
	Розповсюдженість НЗТ у 2003 р.	48 на 1 млн
	Доступність НЗТ у 2018 р.	1663 (39%)
	Розповсюдженість НЗТ у 2018 р.	210 на 1 млн
ЄС	Доступність НЗТ у 2018 р.	92-100 %
	Розповсюдженість НЗТ у 2018 р.	823 на 1 млн

Таблиця 3

**Динаміка основних показників спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у 2003 р. та у 2018 р.**

Роки	Адміністративна територія	ОКЛ							Сателітні центри			Всього центрів/відділень НЗТ	
		Відділення нефрології та діалізу	Відділення нефрології	Відділення діалізу	Відділення інтенсивної нефрології	Відділення амбулаторної нефрології та ГТ забезпечення	Відділення/ центр ТН та діалізу	Міський центр н/д самостійний	Районний/ міський центр н/д самостійний	ОКЛ			
										Міські центри	Районний/ міський центри		Міського центру н/д
2003	Україна	0	17	23	0	0	0	2	0	0	0	0	25
2018	Україна	8	18	15	1	2/22 каб.	3	13	27	-	31	11	111

Основні завдання національних систем надання медичної допомоги хворим на ХХН (міжнародний консенсус):

- Превенція, рання діагностика та лікування хворих на ХХН
- Навчання пацієнтів груп ризику виникнення ХХН і лікарів підходам до її превенції, ранньої діагностики та лікування.
- Імплементация науково обґрунтованих принципів організації медичної допомоги хворим на ХХН, інноваційних технологій їх лікування.
- Реабілітація хворих на ХХН V Д

Клініка інституту має вищу акредитаційну категорію – акредитаційний сертифікат №014159 від 12.10.2018р.; організація роботи відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015

Клініко-діагностична лабораторія відповідає міжнародним стандартам; акредитаційне свідоцтво від 06.08.2018р.

Протягом 2014-2018 років в стаціонарних відділеннях клініки проліковано 2592 пацієнти, проконсультовано 18254хворих, вперше взято на облік 6832 пацієнти.

Розвиток клінічної роботи інституту:

- Створити консультативні кабінети на клінічних базах відділів еферентних технологій (КМКЛ №3) та дитячої нефрології (КДКЛ №7)
- Реорганізувати відділення інтенсивної терапії критично хворих у відділення інтенсивної терапії критично хворих та у відділення пролонгованої інтенсивної терапії
- Створити мультидисциплінарний академічний центр ХХН
- Забезпечити on-line консультування хворих з регіонів України
- Використовувати ІТ-технології для вирішення проблемних питань діагностики та лікування хворих зі співробітниками обласних та міських центрів нефрології та діалізу

Основні напрями наукових досліджень у галузі нефрології (міжнародний консенсус):

1. Ідентифікація нових терапевтичних мішеней (i.e. “druggable targets”).
  - ідентифікація і підтвердження нових терапевтичних мішеней (“omic technology”); використання прецезійних підходів до визначення цих мішеней, через виконання преклінічних пілотних клінічних досліджень; встановити пошкодження мікробіоми кишківника та запропонувати дієтичні способи його відновлення для покращення перебігу ХХН;
  - поліпшення моделювання ХХН включаючи коморбідні стани, з використанням «cutting-edge technology (e.g. Next Gen);
  - отримання персоніфікованих моделей людських тканин, використавши цільові мутації ліній стовбурових клітин для їх диференціації у структури людської нирки;
  - міждисциплінарні дослідження патофізіологічних механізмів ХХН.
2. Підвищення якості преклінічних та клінічних результатів досліджень ХХН.
  - збільшити кількість, розміри та якість клінічних досліджень;

- удосконалити інфраструктуру збору, виконання State of art аналізу людського біологічного матеріалу для ідентифікації біомаркерів прогресування і/або відповіді на лікування;
- покращити взаємодію та обмін ідеями між науковцями та виробниками лікарських засобів;
- підтримка академічних нефрологів та надання їм можливості виконання біотехнологічних досліджень;
- надання грантів для постійного співробітництва біотехнологів, виробників ліків та академічних нефрологів для реалізації кар’єрного росту останніх.

3. Підвищення доступності нових терапевтичних підходів для лікування хворих на ХХН.

- оцінити можливості застосування існуючих лікарських засобів для лікування ХХН та її ускладнень (e.g. аллопуринол, метформін);
- через співробітництво з біотехнологами і фармацевтичною індустрією оцінити лікарський препарат, який пройшов I фазу досліджень для не ниркових хвороб, як потенціального лікарського засобу для лікування патології сечової системи, скоротивши в т.ч. тривалість досліджень від визначення ефективного лікарського препарату до лікарського засобу;
- покращити доступ до ефективних лікарських засобів, біотехнологічних засобів і новітнього обладнання пацієнтів у країнах з низьким або середнім доходом; допомога від організації економічного співробітництва і розвитку повинна спрямовуватись на превенцію і лікування ХХН;
- створення мультидисциплінарних асоціацій (глобальних, національних, регіональних)

US: FDA+ASN+NIH=Kidney Health in US.

Пріоритетні напрями наукових досліджень інституту представлено у табл. 4.

Таблиця 4

**Напрями наукових досліджень та очікувані результати**

№	Напрями наукових досліджень	Очікувані результати
1	Вивчення варіантів та частоти порушень метаболізму щавлевої і/або сечової кислот, їх вплив на прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) і кардіоваскулярних ускладнень	Фундаментальна НДР, яка дозволить визначити терапевтичні мішені порушень метаболізму оксалатів /уратів, їх вплив на еволюцію уражень нирок різної етіології, стратифікаційні ризики прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень
2	Визначення клініко-лабораторних предикторів формування коморбідності та виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії	Створення нових підходів до корекції основних коморбідних порушень у хворих на ХХН VД для покращення якості та тривалості їх життя.

Продовження таблиці 4

№	Напрями наукових досліджень	Очікувані результати
3	Визначення прогнозонегативних детермінант виживаності методу перитонеального діалізу (ПД) та можливостей їх фармакологічної корекції	На основі встановлених взаємозв'язків порушень ліпідного й вуглеводного обмінів та оксидативного захисту хронічним запаленням. Визначити можливості ефективності тіоктової кислоти у комплексному лікуванні хворих на ХХН ВПД.
4	Вивчення наслідків гострого пошкодження нирок у дітей	Алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів формування і прогресування ХХН у дітей, що перенесли ГПН
5	Скринінг генних мутацій, які кодують склад базальної мембрани клубочків нирок та спричиняють генетично обумовлений нефротичний синдром у дітей раннього віку для індивідуалізації терапії	Визначення генів, які кодують складові базальної мембрани клубочків нирок та відповідають за формування генетично обумовленого нефротичного синдрому та створення прецензійної методики лікування.
6	Створення системи моніторингу функціонального стану нирок та застосування ренопротекторних технологій у хворих, які перенесли інфаркт міокарду	Зменшення смертності та сповільнення темпів прогресування ХХН у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарду.

Дані про кадровий склад інституту представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

#### Кадровий склад інституту

Наукові співробітники		
	2014	2018
Штатних	26	22
д.мед.н.	6	9
к.мед.н.	14	9
Лікарі		
Штатних	14 Вища – 2 I – 3 II – 2 б/к – 7	11 Вища – 3 I – 3 II – 4 б/к – 1
к.мед.н.	0	2

Фінансове забезпечення виконання НДР і прогнозоване фінансування НДР у 2019 році представлено у табл. 6. Дефіцит фінансування 92,3%. Розрахунок без фонду заробітної плати.

Таблиця 6

#### Фінансове забезпечення виконання НДР. Прогнозоване фінансування НДР у 2019 році

Позабюджетні кошти	800 000,00	Бюджетні кошти	0,00
		Потреби	Профінансовано
Всі послуги окрім комунальних		323 190,00	0
Предмети, матеріали, обладнання та інвентар		732 400,00	0
Придбання обладнання та предметів Довгострокового користування		8 500 000,00	0

Продовження таблиці 5

	Потреби	Профінансовано
Комунальні послуги	288 034,00	0
Розхідні матеріали та реактиви	500 000,00	0
<b>РАЗОМ</b>	<b>10 343 624,00</b>	<b>0</b>

Фінансове забезпечення клініки і прогнозоване фінансування клініки у 2019 році представлено у табл. 7. Дефіцит фінансування 63,5%. Розрахунок без фонду заробітної плати.

Таблиця 7

**Фінансове забезпечення клініки.  
Прогнозоване фінансування клініки у 2019 році**

Позабюджетні кошти	1 000 000,00	Бюджетні кошти	17 538 400,00
		Потреби	Профінансовано
Всі послуги окрім комунальних		684 785,00	0
Предмети, матеріали, обладнання та інвентар		448 600,00	0
Придбання обладнання та предметів Довгострокового користування		18 575 000,00	0
Комунальні послуги		776 306,00	Профінансовано з бюджету 538 400,00
Медикаменти та перев'язувальні матеріали		29 000 000,00	Профінансовано з бюджету 17 000 000,00
<b>Разом</b>		<b>49 484 691,00</b>	<b>18 538 400,00</b>

## РОЛЬ ТА МІСЦЕ УСТАНОВИ У РЕАЛІЗАЦІЇ МЕДИЧНОЇ РЕФОРМИ

- Створити проект Державної програми розвитку системи надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю на 2020-2024 роки та подати її до НАМН України.
  - Створити клінічні настанови і протоколи лікування хворих на ХХН у додіалізованому періоді та імплементувати їх у клінічну практику.
  - Відповідно до прийнятого Верховною Радою закону про трансплантацію органів до МОЗ України створити проект «Про внесення змін до наказу АМН та МОЗ України від 30.09.2003 р. № 65/462» з визначенням структури, примірного положення про штатний розпис та організацію роботи центрів нефрології, діалізу і трансплантації нирки.
  - Трансформувати функціонування Національного та регіональних реєстрів хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок з режиму агрегованих даних у режим on-line.
- Технологічну схему роботи Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) у режимі on-line зображено на рис. 8.



## Технологічна схема роботи Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН)

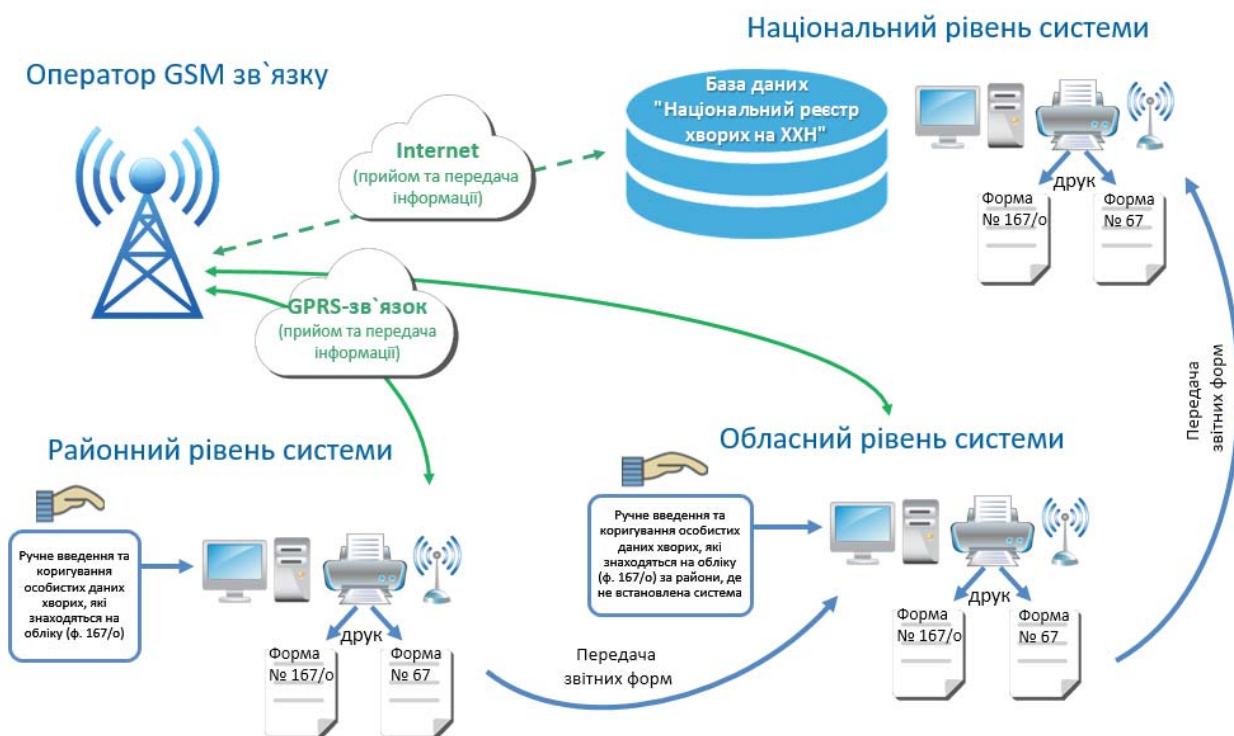


Рис. 8. Технологічна схема роботи Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у режимі on-line.

### Оцінка діяльності інституту.

#### Національний рівень:

- Лауреати Державної премії в галузі науки і техніки – 3
- Заслужений діяч науки і техніки - 1
- Заслужені лікарі – 2
- Заслужений працівник охорони здоров'я – 1

#### Міжнародний рівень:

- членство у СМЕ комісії світової асоціації нефрологів;
- лідерство з вивчення проблеми рецидивуючої інфекції сечової системи та ефективності фактору індукції гіпоксії – інгібітору проліл гідроксилази, для лікування еритропоетин дефіцитної анемії;
- участь у створенні першого фундаментального видання «World Nephrology»;
- публікації та цитування у топових міжнародних фахових виданнях.

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

- 1) невідповідність фінансування, структури, штатного наповнення та матеріально-технічного стану інституту медико-соціальної значимості хвороб сечової системи в Україні.
- 2) відсутність Державної цільової програми розвитку системи надання лікувально-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
- 3) низький рівень співробітництва між НАМН і МОЗ України.
- 4) фінансова та організаційна неврегульованість відносин між інститутами НАМН, НАМН та структурами МОЗ, між НАМН та КМДА.

#### Розкриття потенційних конфліктів інтересів.

Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

#### Інформація про внесок кожного учасника.

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

**Дріянська В. Є.:** аналіз наукової діяльності інституту,

**Ліксунова Л. О.:** аналіз клінічної роботи інституту,

**Козлюк Н. І.:** формування цілісного тексту роботи.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Clinical Case Report

doi: 10.31450/ukrJnd.3(63).2019.02

### Gokhan Ertugrul<sup>1</sup>, Tumay Yanaral<sup>2</sup>

#### Use of double J stent in kidney transplantation: a single-center cohort report

<sup>1</sup> Medipol University Hospital Organ Transplantation Center, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Medipol University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turkey

#### Citation:

Ertugrul G, Yanaral T. Use of double J stent in kidney transplantation: a case-cohort report at a single-center experience. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;3(63):17-21. doi: 10.31450/ukrJnd.3(63).2019.02

**Abstract.** *Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage kidney disease. The double J stent is commonly used in kidney transplantation. The incidence of urologic complications varies between 0.22 % and 30 %. Ureteral strictures and urinary leakage are the most common urological complications after kidney transplantation. Use of the double J stent can decrease urological complications after kidney transplantation. However, the double J stent can increase urinary tract infections, suprapubic pain and urinary incontinence.*

*This study aimed to evaluate the outcomes of the use of double J stent in kidney transplantation.*

**Methods.** *Between April 2014 and April 2019 130 patients with the use of double J stent were studied retrospectively at Medipol University Medical Faculty Hospital Organ Transplantation Department, Istanbul, Turkey. In these patients, demographic features, clinical features and urologic complications were evaluated.*

**Results.** *The mean age of the patients was 38.3 ± 15.6 years. 84 (67 %) patients were males and 46 (33 %) were females. Mean follow-up was 29.1 ± 15 months. Mean double J stent removal time was 31.3 ± 2.2 days. During follow-up, there were no ureteral strictures and urinary leakage. Urinary infections were diagnosed in 5 (3.8 %) patients.*

**Conclusions.** *Use of double J stent appears to be successful to prevent the urological complications in kidney transplantation.*

**Keywords:** *double J stent, kidney transplantation, analysis.*

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

#### Article history:

Received July 10, 2019

Received in revised form  
July 18, 2019

Accepted August 04, 2019

© Gokhan Ertugrul, Tumay Yanaral, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Gokhan Ertugrul1: [mdgertugrul@gmail.com](mailto:mdgertugrul@gmail.com)



© Ертугрул Г., Янарал Т., 2019

Гохан Ертугрул<sup>1</sup>, Тумай Янарал<sup>2</sup>

## Використання подвійного J-стену у реципієнтів ниркового трансплантату: звіт про когорту одного центру

<sup>1</sup>Центр трансплантації органів університетської клініки, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Медичний факультет університету Медіполь, кафедра анестезіології, Стамбул, Туреччина.

**Резюме.** Трансплантація нирок є методом вибору для лікування термінальної стадії хронічної хвороби нирок. Подвійний J стент зазвичай використовується під час трансплантації нирок. Частота урологічних ускладнень коливається в межах від 0,22% до 30%. Стрикттури уретри та підтікання сечі є найпоширенішими урологічними ускладнення після трансплантації нирок. Використання подвійного J стенту зменшує урологічні ускладнення, але водночас підвищує частоту інфекційних ускладнень, надлобкового болю та нетримання сечі.

Це дослідження мало на меті оцінити відділені результати використання подвійного J стенту під час трансплантації нирок.

**Методи.** У період з квітня 2014 по квітень 2019 року 130 пацієнтів із застосуванням подвійного J стенту, які лікувались у центрі трансплантації органів медичного факультету Медіпольського університету, Стамбул, Туреччина, були проаналізовані ретроспективно. Були оцінені демографічні особливості, клінічні особливості та урологічні ускладнення.

**Результати.** Серед включених у дослідження пацієнтів було 84 (67%) чоловіків та 46 (33%) жінок. Середній вік хворих становив  $38,3 \pm 15,6$  років. Період спостереження склав  $29,1 \pm 15$  місяців. Середня тривалість перебування подвійного J стенту становила  $31,3 \pm 2,2$  днів. Під час спостереження не визначено жодного урологічного ускладнення: стриктури сечоводу або підтікання сечі. Розвиток інфекції сечової системи спостерігали у 5 (3,8%) пацієнтів.

**Висновки.** Використання подвійного J стенту є успішним для запобігання урологічних ускладнень під час трансплантації нирок.

**Ключові слова:** подвійний J-стент, трансплантація нирки, аналіз.

**Introduction.** Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease (ESRD) [1].

Surgical parts of kidney transplant are venous, arterial and urologic anastomoses. Ureteral strictures and urinary leakage are the most common urologic complications after kidney transplantation. The incidence of urologic complications varies between 0.22% and 30% [2-4].

The double J stent is usually used in kidney transplantation. Use of the double J stent can decrease urological complications in kidney transplantation (reduces the strain of ureterovesical anastomosis, ureteral kinking, and stenosis due to edema) [5]. However, the double J stent can increased urinary tract infections, suprapubic pain and urinary incontinence [6].

This study aimed to evaluate the outcomes of the use of double J stent in kidney transplantation.

**Methods.** It was a retrospective case-control study conducted between April 2014 and April 2019 at Medi-

pol University Medical Faculty Hospital Organ Transplantation Department, Istanbul, Turkey. 130 kidney transplant recipients with the use of double J stent were involved in the study. Clinical and laboratory data were retrieved from hospital files, information system and personal interviews.

**Surgical Technique.** All recipients underwent extravesical Lich-Gregoire ureteroneocystostomy. The ureter-to-mucosa anastomosis was performed using running 5–0 polidiaksanon, and the bladder muscle was closed with interrupted sutures of 5–0 polidiaksanon. Routine stenting received a double pigtail 4.8 French 15 centimeters (Urotech, Achenmuhle, Germany) ureteric stent, inserted after one side of the anastomosis was completed. A 20-French Foley catheter was routinely inserted intraoperatively and removed after 72 hours. The stent was removed between 28 and 35 postoperative days under local anesthesia.

**Immunosuppression.** All patients received quadruple sequential immunosuppression consisting of induction with antithymocyte globulin (ATG), followed by triple immunosuppressive therapy. All these patients were given ATG at the intraoperative period and continued its administration during 2 postoperative days. Calcineurin inhibitors (tacrolimus or cyclosporine) were used as standard immunosuppressive therapy. Mycophenolate Mofetil or Mycophenolate Sodium was

Gokhan Ertugrul  
mdgertugrul@gmail.com

prescribed during the first year. Prednisolone was used during the first third months.

**Opportunistic Infection Prophylaxis.** In our clinic, Valganciclovir in dose 900 milligrams (mg) per day for the first 100 days were prescribed to the patients for CMV prophylaxis. Sulfamethoxazole/trimethoprim was administered in a dose of 400 mg per day for Pneumocystis Pneumonia and urinary tract infection prophylaxis for 6 months. Moreover, they took Fluconazole 100 mg per day during the first 30 days for candida prevention.

All patients received a single preoperative dose of intravenous Cefuroxime (750 mg) and oral Ciprofloxacin (500 mg) two times daily for the first 5 days.

Patients were examined on weekly basis for the first month after discharge, on bi-weekly basis dur-

ing the second month, and monthly for the following months.

**Statistical Analysis.** SPSS 22.0 (SPSS for Windows, 2007, Chicago) was used for statistical analysis. Continuous variables with normal distribution were presented as mean  $\pm$  Standard deviation. The qualitative variables are demonstrated as percent (%).

**Results.** Among 130 kidneys transplant patients there were 84 (67%) males and 46 (33%) females with an average age at the time of transplantation of  $38.3 \pm 15.6$  years. The most common causes of ESRD were diabetic nephropathy (32.3%) and hypertension (14.6%). The patients' demographic and clinical features are presented in Table 1.

Table 1

### Demographic and clinical findings of the patients

Age (years)	38.3 $\pm$ 15.6
Sex (Male / Female) (n /%)	84 (67%) / 46 (33%)
Body Mass Index (kg / m <sup>2</sup> )	25.2 $\pm$ 5.6
Preoperative creatinine levels (mg / dL)	7.1 $\pm$ 1.5
Postoperative first month creatinine levels (mg / dL)	0.89 $\pm$ 0.26
ESKD causes (n /%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unknown 47 (36.2%)</li> <li>• Diabetes Mellitus 42 (32.3%)</li> <li>• Hypertension 19 (14.6%)</li> <li>• Chronic Glomerulonephritis 17 (13%)</li> <li>• Polycystic Kidney Disease 3 (2.4%)</li> <li>• Other 2 (1.5%)</li> </ul>
Warm ischemia time (second)	90.5 $\pm$ 21
Cold ischemia time (minute)	53.5 $\pm$ 14
Preemptive transplantation (n /%)	27 (20.7%)
Double J stent removal period (days)	31.3 $\pm$ 2.2
Follow-up period (month)	29.1 $\pm$ 15
Urological Complications (n /%)	—
Urinary Tract Infections (n /%)	5 (3.8%)

As you can see in Table 1, throughout the study period there were 5/130 (3.8%) urinary tract infection episodes that resulted in oral antibacterial treatment and

there were no ureteral strictures and urinary leakage. Table 2 shows a comparison of our results with the other reported data.

Table 2

### Comparison of our results with scientific literature results

	Double J Stent Removal Period (Days)	Urinary Complications Rate (%)	Urinary Infection Rate (%)
Dominguez et al [7]	7-10	3.5	6.9
Harza et al [8]	14	3.3	51.3
Our Study	28-35	-	3.8

**Discussion.** Surgical parts of kidney transplantation are a renal artery, renal vein and ureter anastomosis [9]. Ureteral strictures and urinary leakage are the most common urologic complications after kidney transplantation. The incidence of urologic complications varies between 0.22% and 30% [2-4]. Urological complications are associated with graft loss and kidney recipients' mortality [10].

The double-J stent is commonly used during ureteroneocystostomy in kidney transplantation [11]. The use of the double J stent can decrease urological complications (ureteral strictures and urinary leakage) in kidney transplantation [5]. It reduces the strain of ureterovesical anastomosis, ureteral kinking, and inversion while preventing stenosis caused by edema of the mucosa during the postoperative period [12]. In our clinic, we routinely use the double J stent in kidney transplantation.

Urological complications are mostly seen in the first 2 weeks after kidney transplantation. Therefore, the double J stent removal period is very important. It has been reported, that the best time of the double J stent removal is between 1 week and 3 months [13]. In our clinic, we routinely withdraw it between 28 and 35 days after kidney transplantation. In this study, there were no ureteral strictures and urinary leakage.

The double J stent can increase urinary tract infections, suprapubic pain and urinary incontinence [9]. Bacterial colonization to the double J stent plays an essential role in the stent-associated infections [12]. It has been demonstrated that the urinary tract infections rate varies between 6.9% and 71% in patients who had double J stent [4]. In this study, the urinary tract infections rate was 3.8% (5 patients). The reason for the minority of urinary tract infections in our patients may result from the usage of antibacterial agents until discharge from the hospital.

Our study has several limitations. First, this study was retrospective one performed in a single center. Second, a small sample size was analyzed for unequivocal conclusions.

**Conclusions.** The use of double J stent appears to be successful to prevent the urological complications in kidney transplantation. The larger scale studies are needed for further confirmation of our findings.

**Acknowledgements.** None.

**Funding.** None.

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

**Author contributions.** GE and TY collected, analyzed, interpreted the data, and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## References:

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2093–2109. doi: 10.1111/J.1600-6143.2011.03686.x.
2. Laftavi MR, Chaudhry Q, Kohli R, Feng L, Said M, Paolini K, Dayton M, Pankewycz O. The role of ureteral stents for all ureteroneocystostomies in kidney transplants. *Int J Organ Transplant Med.* 2011;2(2):66-74. PMID: 25013597.
3. KraJewski W, Dembowski J, Kolodziej A, Malkiewicz B, Tupikowski K, Matuszewski M, Chudoba P, Boratyńska M, Klinger M, ZdroJowy R. Urological complications after renal transplantation – a single centre experience. *Cent European J Urol.* 2016;69(3):306-311. doi: 10.5173/ceJu.2016.833.
4. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2007;177:2260-2264. doi: 10.1016/J.Juro.2007.01.152.
5. Gomes G, Nunes P, Castelo D, Parada B, Patrão R, Bastos C, et al. Ureteric stent in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45: 1099-1101. doi: 10.1016/J.transproceed.2013.02.086.
6. Moreno-Alarcón C, López-Cubillana P, López-González PÁ, Prieto-González A, Ruiz-Morcillo JC, Olarte-Barragán EH, et al. Lich-gregoir technique and routine use of double J catheter as the best combination to avoid urinary complications in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46: 167-169. doi: 10.1016/J.transproceed.2013.12.002.
7. Dominguez J, M. Clase C, Mahalah K, et al. Is Routine Ureteric Stenting Needed In Kidney Transplantation? A Randomized Trial. *Transplantation.* 2000; 70: 597-601.
8. Harza M, Baston C, Preda A, Olaru V, Ismail G, Domnisor L, et al. Impact of Ureteral Stenting on Urological Complications After Kidney Transplantation Surgery: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings,* 2014; 46; 3459-3462. doi: 10.1016/J.transproceed.2014.08.051.
9. Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA, Chavez R, Kumar N, Asderakis A. Infective complications associated with ureteral stents in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41:162-164. doi: 10.1016/J.transproceed.2008.10.022.

10. *Shoskes D, Hanbury D, Cranston D, Morris P.* Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol.* 1995;153: 18-21. doi: 10.1097/00005392-199501000-00008.
11. *Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B., et al.* Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol.* 1996;156:881-884.
12. *Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, El-Din AB.* Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology.* 2005;65: 867-871. doi:10.1016/J.urol-ogy.2004.11.050
13. *Verma M, Bhandari A, Srivastava R, et al.* Optimum duration of J.J. stenting in live related renal transplantation. *Indian J Urol.* 2002;19: 54.
14. *Reid G, Sobel JD.* Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis.* 1987;9: 470-487. doi:10.1093/clinids/9.3.470



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Clinical Case Report

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.03

Gokhan Ertugrul<sup>1</sup>, Tumay Yanaral<sup>2</sup>

### Efficacy of short term valganciclovir in a standard-dose for cytomegalovirus prophylaxis in living donor kidney transplantation: a single-center report

<sup>1</sup> Medipol University Hospital Organ Transplantation Center, Istanbul, Turkey.

<sup>2</sup> Medipol University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turkey.

### Citation:

Ertugrul G, Yanaral T. Efficacy of short term and standard-dose valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in living donor kidney transplantation: a single-center report. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):22-26. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.03

**Abstract.** *Immunosuppressive drugs predispose the kidney transplant recipient to reactivation of cytomegalovirus (CMV) infections. Prophylaxis given to these patients is very important for the prevention of opportunistic CMV infections.*

*The objective of this study was to evaluate the short term and standard-dose valganciclovir prophylaxis for CMV infections in living donor kidney transplantation.*

*Methods. This study is retrospective one. Between April 2014 and April 2019 100 patients after living donor kidney transplantation with results CMV PCR-DNA and prophylactic treatment were studied retrospectively at Medipol University Medical Faculty Hospital Organ Transplantation Department, Istanbul, Turkey.*

*Results. The mean age was 38.3±15.6 years. 68 (68%) patients were males and 32 (32%) patients were females. All patients were treated with 900 mg daily and 90 days valganciclovir prophylaxis. Mean follow-up was 29.1±15 months. There were not detected CMV infections during the follow-up period.*

*Conclusions: Short term and standard-dose valganciclovir prophylaxis appears to be successful prevention CMV infections in living donor kidney transplantation.*

**Keywords.** *Living donor kidney transplantation, CMV infections, valganciclovir, prophylaxis.*

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

© Gokhan Ertugrul, Tumay Yanaral, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Gokhan Ertugrul1: [mdgertugrul@gmail.com](mailto:mdgertugrul@gmail.com)

### Article history:

Received August 06, 2019

Received in revised form  
August 26, 2019

Accepted September 04, 2019



© Ертугрул Г., Янарал Т., 2019

Гохан Ертугрул<sup>1</sup>, Тумай Янарал<sup>2</sup>

## Ефективність короткочасного застосування стандартної дози вальганцикловіру для профілактики цитомегаловірусної інфекції у реципієнтів ниркового трансплантату від живого донору: звіт одного центру

<sup>1</sup>Центр трансплантації органів університетської клініки, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Медичний факультет університету Медіполь, кафедра анестезіології, Стамбул, Туреччина.

**Резюме.** Застосування імуносупресивних лікарських засобів у реципієнтів ниркового трансплантату часто призводить до реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції. Профілактична терапія ЦМВ-інфекції є важливою складовою лікування таких пацієнтів.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність короткочасної профілактики ЦМВ-інфекції за допомогою стандартної дози вальганцикловіру у реципієнтів ниркового трансплантату від живого донору.

Методи. 100 пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки від живого донору у центрі трансплантації органів Медичного університету, Стамбул, Туреччина, у період з квітня 2014 року по квітень 2019 року були проаналізовані ретроспективно.

Результати. Серед включених до аналізу пацієнтів було 68 (68%) чоловіків та 32 (32%) жінок з середнім віком  $38,3 \pm 15,6$  років. Усі хворі отримували профілактичну терапію вальганцикловіром у дозі 900 мг щодня протягом 90 днів. Тривалість спостереження склала  $29,1 \pm 15$  місяців. Під час спостереження ЦМВ-інфекцій не виявлено.

Висновки. Короткострокова стандартна доза вальганцикловіру є ефективною у профілактиці ЦМВ-інфекції у реципієнтів ниркового трансплантату від живого донору.

**Ключові слова:** трансплантація нирки від живого донору, ЦМВ-інфекція, вальганцикловір, профілактика.

**Introduction.** Cytomegalovirus (CMV) infection significantly increases recipient morbidity and mortality after kidney transplantation [1]. The most important risk factor is high dose immunosuppression and anti-thymocyte globulin (ATG) induction for CMV infections [2]. Approximately 60% of the adult population has been exposed to CMV and are potential carriers of infection [3, 4].

In current scientific literature, the standard dose and duration of valganciclovir (VGV) for the CMV prophylaxis is 900 mg once daily for 6 months [5]. VGV mainly is used in the treatment of high-risk patients (preoperative donor CMV (+) / recipient CMV (-) and in induction with ATG) [6].

**The aim** of this study was to evaluate the short term and standard-dose valganciclovir prophylaxis for CMV infections in living donor kidney transplantation.

**Material and Methods.** Between April 2014 and April 2019 100 patients after living donor kidney transplantation with results CMV PCR-DNA and prophylactic treatment were studied retrospectively at Medipol University Medical Faculty Hospital Organ Transplantation Department, Istanbul, Turkey.

**Immunosuppression.** All patients received ATG intraoperatively and continued its administration for 2 days postoperatively. All patients received standard immunosuppressive therapy with calcineurin inhibitors (tacrolimus or cyclosporine), Mycophenolate Mofetil or Mycophenolate Sodium to be used in the first year and Prednisolone to be used in the first three months. Targeted tacrolimus level was between 8-10 nanogram/milliliter (ng/mL). Targeted cyclosporine A level was between 100 and 200 ng/mL.

**CMV Infection Prophylaxis.** Patients were given 900 mg/day valganciclovir for CMV prophylaxis for the first 90 days. Patients were investigated on weekly basis during the first month after discharge, on bi-weekly basis during the second month, and monthly in the following months. CMV PCR-DNA was sent from patients who were considered to have CMV reactivation (creatinine elevation) and renal biopsy was performed if necessary. CMV viraemia was defined as CMV-PCR >1000 copies/mL and CMV infection as positive PCR in combination with clinical symptoms.

**Statistical Analysis.** Normally distributed continuous variables were given as mean  $\pm$  standard deviation, and categorical variables were given as percentage and number.

**Results.** Mean age was  $38.3 \pm 15.6$  years, 68 (68%) patients were males and 32 (32%) patients were females. The mean body mass index was  $25.2 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>. The 27 (27%) patients were done preemptive transplantation. The indications for kidney transplantation were; 37 (37%) patients had unknown cause of end-stage renal failure, 32 (32%) had diabetes mellitus, 14 (14%)

Gokhan Ertugrul

e-mail: mdgertugrul@gmail.com



had hypertension, 12 (12%) had chronic glomerulonephritis, 3 (3%) patient had polycystic kidney disease and 2 (2%) other causes (Alport syndrome, vesicoureteral reflux, etc.). In all these donors and recipients, preoperative CMV IgM was (-), CMV was IgG (+). During the first year of transplantation, the acute rejection rate constituted 9% (9 patients).

All patients were treated with ATG induction. Mean ATG dosages per kilogram were  $1.57 \pm 0.17$  mg/kg. Mean cumulative ATG dosages per patient were  $370 \pm 140$  mg.

Mean follow-up was  $29.1 \pm 15$  months. During follow-up period four graft loss due to humoral rejection happened and 5 patients died. Graft survival rates for 1 and 5 years were 98% and 96%, respectively. Patient survival rates for 1 and 5 years were 98% and 95%, respectively. Five patients died with cardiovascular disease.

In our cohort, there was not detected CMV infection in follow up. Table 1 shows a comparison of our results with literature results.

Table 1

Comparison of our results with literature results

	Dose of Valganciclovir (mg/kg/day)	Duration of Prophylaxis (day)	CMV Infection (n/%)	ATG Induction (n/%)	Acute Rejection (n/%)
Halim et al [22]	900 mg/kg/day	180 days	1 (1%)	50 (51%)	24 (24.5%)
Gabardi et al [23]	900 mg/kg/day	180 days	26 (24.3%)	77 (72%)	14 (13%)
Stevens et al [24]	900 mg/kg/day	180 days	12 (26.7%)	5 (1.5)	4 (8.9%)
Our Study	900 mg/kg/day	90 days	-	100 (100%)	9 (9%)

**Discussion.** Viral infections are an important cause of graft dysfunction after kidney transplantation [7]. CMV infection may reduce graft survival and patient survival [8]. It is the most important viral agent that requires prophylaxis after renal transplantation. CMV infection is a serious condition that may occur especially during the first few months after kidney transplantation. The cytopathic effect of cytomegalovirus on glomerular cells was first described by Richardson et al [9]. CMV can cause glomerular vasculopathy, tubulointerstitial nephritis (rich in plasma cells), and graft dysfunction [10]. CMV conditions 20% of cause symptomatic disease [11, 12]. CMV 10-60% can be seen in patients not receiving prophylaxis [13, 14].

The immunosuppressive dose is the most important risk factor for the CMV infections [15, 16]. Especially, the risks increase in patients using high dose immunosuppressive and ATG induction (acute rejection etc.) [17]. Also, the other risk factors are a preoperative CMV IgM-IgG of donors and recipients. [18]. In our study, all these preoperative donors and recipients CMV IgM was (-), CMV IgG was (+). The first year of transplantation, the acute rejection rate was 9% (9 patients). All patients were treated with ATG induction. Mean ATG dosages per kilogram were  $1.57 \pm 0.17$  mg.

CMV PCR-DNA and transplant kidney biopsies are used as the gold standard diagnostics of CMV disease [19]. Pathological finding (Owl-Eye Inclusions) are pathognomonic [20]. In our study, CMV PCR-DNA was assessed and trucut transplant kidney biopsy was performed in 9 patients with increased creatinine

values. CMV-PCR < 1000 copies/mL was not found anything in trucut transplant kidney biopsy for CMV infections.

Prophylaxis is very important for prevention the CMV infections. Intravenous Ganciclovir or oral VGV is used for CMV prophylaxis [21]. VGV is using low and high dose (450 mg/day and 900 mg/day) or short term and long term (3 months or 6 months) [22-24]. In our clinic, we use only VGV. Our standard protocol is a high dose (900 mg/day) and short term (90 days) prophylaxis in all patients.

Using high dose and long term (900 mg/day – 6 months) of VGV reduces frequency of CMV infection, but leukocytopenia and thrombocytopenia are potential severe side effects of this prophylaxis [25, 26]. CMV replication induces a state of immunosuppression. CMV infection was significantly associated with bacterial, fungal, and parasitic infections [27]. In our study, leukopenia, thrombocytopenia, bacterial, fungal, and parasitic infections associated with CMV prophylaxis were not detected.

In our study, during the follow-up period CMV infection was not detected. Of course, in addition to valganciclovir effectiveness two factors can contribute in this result: first is low dose ATG induction, second is donor and recipient CMV IgG (+).

**Conclusions.** Short-term standard-dose valganciclovir prophylaxis appears to be successful prevention CMV infections in living donor kidney transplantation. However, physicians must take into account ATG induction dose and preoperative CMV IgM and IgG positivity.

**Acknowledgements.** None.

**Author contributions.** GE and TY collected, analyzed, interpreted the data, and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding.** None.

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

## References:

1. *Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al.* Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20:401-409. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x
2. *Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D.* Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-1977. doi: 10.1056/NEJMoa060068
3. *Razonable RR, Paya CV.* Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003; 10(3):60-5.
4. *Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB.* Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20:202-13. doi: 10.1002/rmv.655
5. *Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B. et al.* Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611-20. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x
6. *Kaden J, May G, Strobel V, Groth J, Muller P.* Intraoperative T-cell depletion prior to completion of anastomoses by high-dose single ATG bolus as a new approach to improve longterm results after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:344-7. doi: 10.1016/s0041-1345(96)00301-6.
7. *Nada R, Sachdeva MU, Sud K, Jha V, Joshi K.* Co-infection by Cytomegalovirus and BK polyoma virus in renal allograft, mimicking acute rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:994-6. doi: 10.1093/ndt/gfh737
8. *Razonable RR, Humar A.* Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:93-106. doi: 10.1111/ajt.12103
9. *Morgantetti GF, Balancin ML, Guilherme AM, Márcio D, Silva GEB.* Cytomegalovirus infection in kidney allografts: a review of literature. *Transl Androl Urol* 2019;8:192-7. doi: 10.21037/tau.2018.10.14.
10. *Jha V.* Post-transplant infections: an ounce of prevention. *Indian J Nephrol.*2010; 20:171-8. doi: 10.4103/0971-4065.73431
11. *Ljungman P, Griffiths P, Paya C.* Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7. doi: 10.1086/339329
12. *Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degré M, Holter E, Foss A et al.* A Prospective Study of the Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Allograft Recipients. *Transplantation* 2000;70:1166-74. doi: 10.1097/00007890-200010270-00007.
13. *Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM.* Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 2010; 30:144-57. doi: 10.1592/phco.30.2.144.
14. *Richardson WP, Colvin RB, Cheeseman SH, Tolkoff-Rubin NE, Herrin JT, Cosimi AB. et al.* Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts. *N Engl J Med.*1981; 305:57-63. doi: 10.1056/NEJM198107093050201
15. *De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R.* Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011;58:118-26. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.010
16. *Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A. et al.* High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *J Med Virol* 2013;85:893-8. doi: 10.1002/jmv.23539.
17. *Beam E, Razonable RR.* Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14:633-41. doi: 10.1007/s11908-012-0292-2.
18. *Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F.* Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:975-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x
19. *Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-360. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
20. *Pinkerton H.* The morphology of viral inclusions and their practical importance in the diagnosis of human disease. *Am J Clin Pathol* 1950;20:201-7. doi: 10.1093/ajcp/20.3.201.
21. *Razonable RR, Humar A.* AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13:93-106. doi: 10.1111/ajt.12103.
22. *Halim MA, Gheith OA, Makkeya Y, Nagib AM, Atta AF, Emam M. et al.* Extended Efficacy of Low-Dose

- Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Intermediate-Risk Kidney Transplant Recipients: Two-Year Follow-Up. *Experimental and Clinical Transplantation* 2019;3:339-43. doi: 10.6002/ect.2018.0020.
23. *Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, Lor K, McDevitt-Potter L, Mohammed A, et al.* Evaluation of low-versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. *Transplantation* 2015;99: 1499-1505. doi: 10.1097/TP.0000000000000570.
24. *Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J.* Increased risk of breakthrough infections among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:163-73. doi: 10.1111/tid.12349.
25. *Fayek SA, Beshears E, Lieber R, Alvey N, Sauer A, Poirier J, et al.* Extended low dose valganciclovir is effective prophylaxis against Cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients with near-complete eradication of late-onset disease. *Transplant Proc* 2016;48:2056-64. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.05.004.
26. *Brum S, Nolasco F, Sousa J, Ferreira A, Possante M, Pinto JR, et al.* Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2008;40:752-54. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.048.
27. *Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R.* Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant. Proc.* 2012;44: 694-700. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.11.053.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Clinical Case Report

L. Lebid, L. Snisar, L. Liksunova

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.04

### HELLP syndrome against the background of glomerulonephritis: Clinical case report

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

### Citation:

Lebid L, Snisar L, Liksunova L. HELLP syndrome against the background of glomerulonephritis: Clinical case report. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):27-30. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.04

### Article history:

Received August 06, 2019

Received in revised form

August 26, 2019

Accepted September 04, 2019

**Summary.** *HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) is a severe and rapidly progressing condition that requires distinct diagnostic considerations. The clinical presentation varied within all of the classes, and the only objective means of diagnosis and evaluation of progression of the condition are laboratory tests. HELLP syndrome may result in severe morbidity and mortality to both the mother and fetus.*

*In this case, we reported that a patient with chronic glomerulonephritis was diagnosed with HELLP syndrome. The case was collected in Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences, Kyiv, Ukraine.*

**Keywords:** *HELLP syndrome, chronic kidney disease, glomerulonephritis.*

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

L. Lebid, L. Snisar, L. Liksunova, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Larissa Lebid: [lebedlarissa@gmail.com](mailto:lebedlarissa@gmail.com)



© Лебідь Л. О., Снісар Л. М., Ліксунова Л. О., 2019.

УДК: 616.61-036.12-082:616.611-002]:618.3-06

Л. Лебідь, Л. Снісар, Л. Ліксунова

## HELLP синдром на тлі гломерулонефриту: клінічний випадок

**Резюме.** HELLP-синдром (гемоліз, підвищені ферменти печінки та тромбоцитопенія) - важкий та швидко прогресуючий стан, який потребує чітких діагностичних міркувань та негайного лікування. Клінічна картина HELLP-синдрому є різномірною, єдиним об'єктивним засобом діагностики та оцінки прогресування стану є лабораторні дослідження. HELLP-синдром може призвести до смерті як матері, так і плоду.

У статті ми повідомляємо про клінічний випадок діагностики HELLP-синдрому у пацієнтки з гломерулонефритом, який був діагностований у Інституті нефрології Національної академії медичних наук, Київ, Україна.

**Ключові слова:** HELLP синдром, хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит.

**Вступ.** Синдром HELLP був названий доктором Луї Вайнштейном у 1982 році за його характеристиками: H (гемоліз еритроцитів), EL (підвищені ферменти печінки), LP (низький рівень тромбоцитів) [1, 2].

HELLP синдром – небезпечне для життя ускладнення вагітності, яке виникає на пізніх термінах вагітності або іноді після пологів та асоційоване зі значним ризиком смертності як матері, так і плоду [3-10]. Симптоми, як правило, розвиваються між 28 та 36 тижнями гестації, але описані випадки розвитку захворювання у другому триместрі вагітності або після пологів [9, 10]. У післяпологовому періоді HELLP синдром розвивається протягом перших 48 годин у жінок з протеїнурією та гіпертензією під час вагітності [9]. Надмірне збільшення ваги та генералізований набряк передують синдрому більш ніж у 50% випадків [11].

На сьогодні, HELLP синдром розглядають як варіант важкого гестозу або його ускладнень [3, 5, 12], хоча деякі автори відмежовують цей синдром від гестозу оскільки від 20 до 50% пацієнток з HELLP синдромом не мають гіпертензії та/або протеїнурії [13].

Діагностика повної форми HELLP синдрому вимагає наявності всіх 3 основних компонентів, тоді як частковий або неповний HELLP синдром складається лише з 1 або 2 елементів тріади (H або EP або LP) [3, 7, 8, 12]. Середній вік вагітних з HELLP синдромом зазвичай вищий, ніж у жінок з гестозом [3, 14]. Типовими клінічними симптомами є біль у правому підреб'ї або епігастральний біль, нудота та блювання [12, 14]. Разом з тим, 30 - 60% жінок мають головний біль та близько 20% - проблеми із зором [12].

Продемонстровано, що у 3–15% жінок з HELLP синдромом може виникати гостре пошко-

дження нирок у передпологовому або у ранньому післяпологовому періоді [12]. Проте, наскільки нам відомо, про виникнення HELLP синдрому у пацієнтки з гломерулонефритом поки не повідомлялося.

**Клінічний випадок.** Пацієнтка К., 1987 року народження, вперше звернулась до приймального відділення Інституту у 2005 році, коли був встановлений діагноз: Хронічна хвороба нирок (ХХН) III ст: гломерулонефрит. Артеріальна гіпертензія. Анемія. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на момент діагностики ХХН становила 54,8 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, положення в ліжку активне, задовільного харчування, вага - 54 кг, зріст - 160 см, ІМТ - 21 кг/м<sup>2</sup>. Слизова ротової порожнини гіперемована, шкірні покриви блідо-рожевого кольору, периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза і молочні залози при пальпації без особливостей. Грудна клітка не деформована, участь в акті дихання симетричне. ЧД 18 за хвилину. Під час фізикального обстеження серцево-судинної системи тони серця гучні, АТ - 135/80 мм рт. ст., пульс 70 ударів за хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Периферичних набряків немає. Добовий діурез близько 1200 мл. Шкідливі звички заперечувала. Вагітностей не було.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 10<sup>5</sup> г/л; еритроцити - 3,5\*10<sup>6</sup>/мм<sup>3</sup>; лейкоцити - 3,1\*10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>; тромбоцити - 387\*10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>; моноцити - 6,0%; лімфоцити - 39%; ШОЕ - 2 мм/год. Біохімічний аналіз крові: сечовина - 5,9 ммоль/л; креатинін - 123,6 мкмоль/л; прямий білірубін - 1,6 мкмоль/л; АлАТ - 13 Од/л; АсАТ - 30 Од/л; загальний білок - 73,2 г/л; альбумін - 44,5 г/л; глюкоза - 5,3 ммоль/л; загальний холестерин - 2,68 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: кількість сечі 50,0 мл, колір - солом'яно-жовтий, питома вага - 1016, реакція (рН) - кисла, білок - 0,166 г/л, глюкоза - не визначається, еритроцити - 2-4 в п/зору - незмінні, 3-4 в п/зору - змінені; лейкоцити - 0-1 в п/зору. Добова втрата білка з сечею - 0,137 г/добу. Серологічні дослідження (HbsAg, RW) - негативні. УЗД нирок - права нирка

Лебідь Лариса Олександрівна  
lebedlarissa@gmail.com

11,7\*4,9 см, паренхіма 1,6-1,8 см, ліва нирка 12,1\*5,0 см, паренхіма 1,6-1,8 см. ЧЛС не розширена. Рентгенографія ОГК: Легені та серце без патологічних змін. Реносцинтиграфія: Фільтраційно-екскреторна швидкість обох нирок помірно сповільнена.

Пацієнтці було рекомендовано спостереження у нефролога та призначено симптоматичне лікування (периндоприл, пероральні засоби заліза, метіонін, фолієва кислота). Тим не менш, до 2018 року жінка за медичною допомогою не зверталась.

У січні 2018 року пацієнтка завагітніла. До 28 тижня перебіг вагітності був задовільний, аналізи крові – без особливостей, артеріальна гіпертензія була скорегована застосуванням допегіту 500 мг/добу. 28.07.2018 у загальному аналізі сечі визначався білок 0,9 г/л, добова протеїнурія 1,5 г/л.

Наприкінці липня 2018 року на 29-30 тижні вагітності пацієнтка госпіталізована до Київського міського пологового будинку № 3 зі скаргами на підвищення АТ до 170/110 мм рт. ст. Здійснене клініко-лабораторне обстеження продемонструвало гемоглобін – 114 г/л; еритроцити – 4,08  $10^6$ /мм<sup>3</sup>, гематокрит – 36 %, лейкоцити – 6,9  $10^3$ /мм<sup>3</sup>. Біохімічний аналіз крові: сечовина – 5,9 ммоль/л; загальний білірубін – 10,0 мкмоль/л; прямий – 0 мкмоль/л; непрямої – 10,0 мкмоль/л; АЛАТ – 21,5 ммоль/л; АсАТ – 41,6 ммоль/л; загальний білок – 55 г/л. Загальний аналіз сечі: питома вага – 1014, реакція (рН) – кисла, білок – 0,99 г/л, еритроцити – не виявлені, лейкоцити – 6-7 в п/зору, епітелій – не виявлений, солі – не виявлені. Коагулограма: ПТЧ 14 с., фібрин плазми – 5,1 г/л,  $\beta$  – нафталовий – негативний. Аналіз виділень вагіни: лейкоцити – 30-40 в п/зору, флора гр.+ палочки, коки.

Встановлено діагноз: Вагітність I, 29-30 тижнів. Сумнівний стан плода (порушення кровопли-

ну в АП, обох МА. Помірне маловоддя за даними УЗД від 31.07.2018 р.). Прееклампсія легкого ступеню. Хронічний гломерулонефрит в стадії ремісії. Порок серця (відкрите овальне вікно), СН 0.

Пацієнтка отримувала лікування: допегіт 500 мг 2 р/добу, канефрон 2 т. 3 р/добу, бетаспам в/м (курс 24 мг), тівортін 100,0 мг в/в крапельно, кардіомагніл 75 мг/добу. Із спогадів пацієнтки вночі 01.08.2018 р. підвищився АТ до 190/110 мм рт. ст., з'явився біль в епігастрії, пацієнтка займала вимушене положення у ліжку, дихання було сповільнене. Пацієнтку К. перевали до реанімації, де стан її був стабілізований.

02.08.2018 р. пацієнтку К. для подальшого лікування та спостереження переведено до Інституту педіатрії, акушерства та гінекології. Вранці 02.08.2018 з'явилась макрогематурія, АЛАТ – 319,5 ммоль/л; АсАТ – 419,6 ммоль/л, тромбоцити –  $50 \cdot 10^3$ /мм<sup>3</sup>, діагностовано HELLP синдром. Того ж дня за екстреними показаннями проведено Кесарів розтин. Пацієнтка К. народила дівчинку 890,0 г, зріст – 35 см., стан немовляти 1-2 бали за шкалою Апгар. Особливості перебігу пологів: Пологи I, передчасні на 29 тижні, патологічні. Кесарів розтин. Через порушення згортання крові, що пов'язане з HELLP синдромом, ушивання матки проведено після зупинки кровотечі з використанням гемостатичної губки. Пацієнтці К. перелито дві дози тромбоцитарної маси (02.08.2018 р., 03.08.2018 р.).

Пацієнтка К. була виписана на 13 добу після пологів у задовільному стані.

На теперішній клініко-лабораторні показники пацієнтки без патологічних змін, що свідчить про повну клініко-лабораторну ремісію гломерулонефриту (ШКФ 89 мл/хв). Динаміку рутинних лабораторних даних продемонстровано у таблиці 1.

Таблиця 1

## Динаміка лабораторних показників протягом періоду спостереження

Дата	29.04.2005	10.05.2005	20.05.2005	02.07.2018	28.07.2018	02.08.2018 (Кесарів розтин)	21.08.2018	30.08.2018	10.10.2018	06.08.2019
Тиждень вагітності				24-25	28-29	29-30				
Креатинін, ммоль/л	203	140,5	123,6	78,9					83	77,8
Заг. білок / альбумін, г/л	77/48	75,6/42	73,2/44,5	67,1/38,9					64,1	73,1
АЛАТ, ммоль/л	12	26	13			319,5				20,0
АсАТ, ммоль/л	22	29	30			419,6				30,2
ДПУ*, г/д	0,99	0,137	0,093		1,5					
Білок в заг. ан. сечі, г/л	0,166			н/в					н/в	н/в
Гемоглобін г/л	116	1108	105	142			125	128	144	118
Тромбоцити $10^3$ */мм <sup>3</sup>	225	387		183		50	396	239	200	163

ДПУ\* – Добова протеїнурія.

**Обговорення.** У статті представлений випадок поєднання гломерулонефриту з HELLP синдромом. Перед нами постало питання про можливість взаємозв'язку між цими захворюваннями. Чи є HELLP синдром асоційованим з ХХН? На користь можливого зв'язку HELLP синдрому з гломерулонефритом свідчили дані, які продемонстрували розвиток HELLP синдрому у жінок з наявністю протеїнурії та гіпертензії до пологів [9, 11].

Найбільш високий ризик розвитку HELLP синдрому мають вагітні, в анамнезі яких спостерігались преєклампсія, гіпертензія, прегестаційний діабет, багатоплідна вагітність, хронічні захворювання нирок та деякі аутоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак) [9]. Продемонстровано, що за наявності ХХН відносний ризик розвитку HELLP синдрому збільшується майже вдвічі (RR 1,8, 95% IC 1,5-2,1) [7, 11]. Але залишається нез'ясованим питання: чому перша вагітність вважається важливим фак-

тором схильності до гестозу (RR 2.1, 95% ДІ 1.9-2.4) [8, 11], який може ускладнюватись HELLP синдромом? Існуюча гіпотеза полягає у тому, що імунна система жінок, які не народжували, має обмежений вплив батьківських антигенів, і ця відсутність десенсибілізації може зіграти певну роль у патогенезі захворювання. Епідеміологічні дані підтверджують цю теорію. Продемонстровано, що ризик розвитку гестозу та HELLP синдрому знижується з наступною вагітністю або усувається, за зміни батьківства. Ризик, також, зменшується із збільшенням тривалості статевої активності до вагітності [9, 14].

**Висновок.** Таким чином, ми повідомили про пацієнтку з діагнозом HELLP синдрому на тлі ХХН, гломерулонефриту. Клінічними проявами вагітної пацієнтки з преєклампсією були артеріальна гіпертензія та біль у животі. Типовими лабораторними свідченнями були підвищені ферменти печінки, тромбоцитопенія.

### Література (References):

1. Pritchard JA, Weisman R, Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematological disorders associated with severe pregnancy toxicosis. *N Engl J Med.* 1954; 250: 89–98. doi: 10.2214/AJR.04.0817
2. Weinstein's syndrome L. Hemolysis, elevation of liver enzymes and low platelet content: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 859. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.113.
3. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for AD syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 460–464. doi: 10.1016/S0002-9378 (96) 70162-X.
4. Celik C, Gezginc K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, Turk S. Pregnancy outcomes with AD. *Ren Fail.* 2003; 25: 613–618. doi: 10.1081/JDI-120022553
5. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP syndrome. *J Perinat Honey.* 2002; 30: 483–489. doi: 10.1515/JPM.2002.076
6. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve Steps to Optimal Management of HELLP Syndrome. *Gyneol Clin Obstet.* 1999; 42: 532-550. doi: 10.1097/00003081-199909000-00009
7. Matsuda M, Mitsuhashi S, Watarai M, Yamamoto K, Hashimoto T, Ikeda S. Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet syndrome (HELLP) associated with systemic lupus erythematosus. *Int.* 2003; 42: 1052–1053. doi: 10.2169/internalmedicine.42.1052
8. Murphy MA, Ayazifar M. Permanent visual impairment, secondary to AD syndrome. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25: 122–127. doi: 10.1097/ICB.0000000000000249
9. Sibai BM, Ramadan MK, Mouth I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 1000–1006. doi: 10.1016/0002-9378(95)90099-3
10. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Suhathme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* 2005; 67: 2101-2113. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
11. Shiba BM. Diagnosis, controversy and management of hemolysis syndrome, elevation of liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 981–1991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
12. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and treatment of hemolysis, elevation of liver enzymes and low platelet syndrome. *Clin Perinatol.* 2004; 31: 807–33. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.008
13. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome – a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count – complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36:95.
14. Koenen SV, Huisjes AJ, Dings J, van der GY, Visser GH, Bruinse HW. Is There A Daily Picture Of Clinical Symptoms Of HELLP Syndrome? *J Matern Fetal neonatal honey.* 2006; 19: 93–99. doi: 10.1080/14767050500380976



# 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.V. Bagdasrova, L.V. Korol, O.V. Lavrenchuk, L.Ya. Migal

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.05

## Activity of lysosomal urine enzymes in children after acute kidney injury

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

## Citation:

Bagdasrova IV, Korol LV, Lavrenchuk OV, Migal LYa. Activity of lysosomal urine enzymes in children after acute kidney injury. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):31-39. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.05

**Abstract.** *The importance of the problem of acute kidney injury in children is due to the high risk of developing chronic kidney disease as a consequence. Lysosomal enzymes of  $\beta$ -galactosidase (GAL) and N-acetyl- $\beta$ -D-hexosaminidase (NAG) in urine are considered to be informative markers of renal parenchyma damage. The objective of this study - to determine the activity of lysosomal enzymes in urine as markers of progression of interstitial nephritis in children after acute kidney injury.*

*Methods.* 41 children were examined after acute kidney injury, achievement of self-diuresis and improvement. Group I included 22 patients with a disease period of up to 2 years after acute kidney injury, group II - 19 patients with a disease period of 2 years or more. The control (reference) group consisted of 28 children who were conditionally healthy, without kidney disease, as well as without acute diseases and severe metabolic disorders and anatomical defects.

*Results.* NAG and GAL activity were found to exceed 8 and 3 times parameters in the reference group of healthy children, respectively, in patients who had acute kidney injury during the year ( $p < 0.001$ ). In patients with a history of 2 years or more, enzyme levels decreased, but remained higher than normal up to 4 times ( $p < 0.001$ ). The highest level of NAG activity was observed in patients of group I with the combination of hemolytic-uremic syndrome with hemolytic anemia, and the lowest - in children with toxic kidney.

*Determination of the activity of lysosomal enzymes NAG and GAL is a more informative marker of torpid course of interstitial nephritis with a progressive decrease in renal function than indicators of glomerular filtration rate. In twelve months after acute kidney damage in 75% of children, the level of NAG and GAL activity remained significantly elevated at normal glomerular filtration rate. A correlation between glomerular filtration rate and NAG activity ( $r = -0.473$ ) and GAL ( $r = -0.333$ ) and a direct correlation between NAG and GAL activity ( $r = 0.845$ ) were observed.*

*Conclusions.* The levels of lysosomal enzymes of NAG and GAL were found to be 8 and 3 times higher than normal, respectively, in patients who suffered acute kidney injury during the year, and in patients with a history of 2 years or more, enzyme activity levels decreased, but remained higher than normal 4-fold ( $p < 0.001$ ). In a year after acute kidney damage in 75% of children, the level of NAG and GAL activity remained significantly elevated despite of normal glomerular filtration rate. Therefore, the detection of NAG and  $\beta$ -galactosidase in the urine of children after acute kidney injury are informative markers of renal parenchyma damage, which may serve as objective criteria for progressive decline in renal functional status, and the lack of normalization of their levels is not a sign of progression of interstitial nephritis in corresponding group of children.

**Key words:** acute kidney injury, children, lysosomal enzymes, urine,  $\beta$ -galactosidase, N-acetyl- $\beta$ -D-hexosaminidase.

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

© I.V. Bagdasrova, L.V. Korol, O.V. Lavrenchuk, L.Ya. Migal, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: [lesyakorol@meta.ua](mailto:lesyakorol@meta.ua)

## Article history:

Received May 25, 2019

Received in revised form  
July 07, 2019

Accepted July 14, 2019





© Багдасарова І. В., Король Л. В., Лавренчук О. В., Мигаль Л. Я., 2019

УДК: 616.61 – 008.6 – 036.11 – 053.2-037

І.В. Багдасарова, Л.В. Король, О.В. Лавренчук, Л.Я. Мигаль

## Активність лізосомальних ензимів сечі у дітей, які перенесли гостре пошкодження нирок

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**Резюме.** Актуальність проблеми гострого пошкодження нирок (ГПН) у дітей обумовлена високим ризиком розвитку хронічної хвороби нирок. Інформативними маркерами ушкодження паренхіми нирок на сьогодні вважаються лізосомальні ензими  $\beta$ -галактозидази (ГАЛ) і *N*-ацетил- $\beta$ -D-гексозамінідази (НАГ) у сечі.

**Мета:** визначення активності лізосомальних ензимів ГАЛ і НАГ у сечі як маркерів прогресування інтерстиціального нефриту у дітей після ГПН.

**Методи.** Обстежено 41 дитину після перенесеного гострого пошкодження нирок (ГПН), в стадії відновлення діурезу. Група I – 22 хворих з терміном захворювання до 2 років після ГПН, група II – 19 пацієнтів з терміном захворювання від 2 років та більше. Контроль склали 28 умовно здорових дітей. Контрольну (референтну) групу склали 28 дітей, які були умовно-здоровими, без захворювань нирок, а також без гострих захворювань і тяжких метаболічних порушень та анатомічних вад.

**Результати.** Встановлено, що активність НАГ і ГАЛ перевищує показники у референтній групі практично здорових дітей у 8 і 3 рази у хворих, що перенесли ГПН протягом року ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів з катамнезом від 2 і більше років рівні ензимів знижуються, але залишаються вищими за норму до 4 раз ( $p < 0,001$ ). Найвищий рівень активності НАГ спостерігали у хворих I групи при поєднанні гемолітико-уремічного синдрому з гемолітичною анемією, а найнижчий – у дітей з токсичною ниркою. Визначення активності лізосомальних ферментів НАГ і ГАЛ є більш інформативним маркером тодного перебігу інтерстиціального нефриту з прогресуючим зниженням функції нирок, ніж показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Через 12 місяців після перенесеного ГПН у 75% дітей рівень активності НАГ і ГАЛ залишався значно підвищеним при нормальних показниках ШКФ. Відмічено зворотній кореляційний зв'язок між показниками ШКФ та показниками активності НАГ ( $r = -0,473$ ) і ГАЛ ( $r = -0,333$ ) та прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ ( $r = 0,845$ ).

**Висновки.** Встановлено, що рівні активності лізосомальних ферментів НАГ і ГАЛ були вище за норму в 8 і 3 рази, відповідно, у хворих, що перенесли ГПН протягом року, а у пацієнтів з катамнезом від 2 і більше років, рівні активності ензимів знижувались, але залишались вищими за норму в 4 рази ( $p < 0,001$ ). Через 12 місяців після перенесеного ГПН у 75% дітей рівень активності НАГ і ГАЛ залишався значно підвищеним при нормальних показниках ШКФ. Отже, визначення НАГ та ГАЛ у сечі дітей після перенесеного ГПН є інформативними маркерами ураження паренхіми нирок, котрі можуть слугувати об'єктивними критеріями прогресуючого зниження функціонального стану нирок, а відсутність нормалізації їх рівнів є ознакою прогресування інтерстиціального нефриту у даної групи хворих дітей.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, діти, лізосомальні ензими, сеча,  $\beta$ -галактозидаза і *N*-ацетил- $\beta$ -D-гексозамінідаза

**Вступ.** В галузі дитячої нефрології та педіатрії проблема гострого пошкодження нирок стає актуальною через подальше зростання випадків цього стану і відсутності єдиного підходу до діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при подальшому спостереженні за цими хворими.

На сьогодні актуальним є пошук найбільш інформативних лабораторних маркерів гострого раннього виявлення ураження нирок [1-3]. Більшість з потенційних біомаркерів розроблені для раннього виявлення діабетичного ушкодження або втягнення їх до патологічного процесу [4-5].

Зазвичай для характеристики ступеня ушкодження нирок або залучення їх до патологічного процесу розраховують швидкість клубочкової філь-

трації (ШКФ), використовуючи для цього креатинін або інші ендogenous метаболіти [6, 7]. За останні роки з'явилися публікації про необхідність більш точних емпіричних формул для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у дітей, ніж запропонована в 1970-х роках формула Шварца, яка підвищує показник ШКФ. Групою вчених з США під керівництвом George J. Schwartz в 2009 р. була запропонована емпірична формула для підрахунку ШКФ у дітей (1-16 років), де враховується рівень цистатину С, креатиніну і сечовини в сироватці крові [8]:

$$\text{GFR} = 39.1 \times [\text{height/Scr}]^{0.516} \times [1.8/\text{cystatin C}]^{0.294} \times [30/\text{BUN}]^{0.169} \times 1.099^{\text{male}} \times [\text{height}/1.4]^{0.188}$$

де GFR – швидкість клубочкової фільтрації (мл/мін/1,73м); height – зріст (м);

Scr – креатинін сироватки (мг/дл); cystatin C – цистатин-С сироватки (мг/л); BUN – азот сечовини крові (мг/дл); male – використовувати коефіцієнт 1,099 для дітей чоловічої статі.

Король Леся Вікторівна  
lesyakorol@meta.ua

Крім того, актуальним є пошук інформативних і доступних лабораторних маркерів для моніторингу функції нирок в динаміці у реконвалесцентів гострого пошкодження нирок (ГПН). Біомаркери необхідні для своєчасного визначення трансформації ГПН в хронічну хворобу нирок (ХХН). На сучасному етапі це, у більшості випадків, використовуються біомаркери ГПН [9].

Останнім часом для виявлення тубулоінтерстиціального пошкодження нирок широкого поширення набули лабораторні тести, засновані на визначенні в сечі білків-біомаркерів, які продукуються клітинами проксимальних каналців у відповідь на різні пошкоджуючі чинники (ліпокалін-2 (NGAL), молекула ушкодження нирок-1 (KIM-1), кластерин,  $\omega$ -глутатіон S-трансфераза,  $\beta$ 2-мікроглобулін, остеоопонтин, цистатин С, нетрін-1, IL-18, HGF, CYR61, NHE-3, фетуїн-А, ванін-1, альбумін). За місцем і характером синтезу біомаркери є каналцевими і клубочковими; конституціональними (цистатин С,  $\alpha$ - і  $\omega$ -глутатіон S-трансфераза) і індукційними (KIM-1 і NGAL) [9-13]. Так, цистатин С є біомаркером для функції фільтрації, в той час як 2-мікроглобулін, IL-18, ліпокалін-2, нетрін-1, KIM-1, кластерин, і фетуїн А є біомаркерами каналцевої реабсорбції [10].

Цікавими є й вимоги до біомаркерів, що застосовуються в клініці для визначення трансформації ГПН в ХХН, запропоновані авторами [14]. Це впливає з того, що їх присутність у крові або сечі визначається механізмами, що беруть участь у патогенезі як гострого, так і хронічного ураження нирок. В інших дослідженнях, пропонують біомаркери функції нирок (креатинін сироватки крові, цистатин С і ШКФ) визначати як середні результати (від 7 днів до 3 місяців), а довгострокові результати, - летальність і виживаність без діалізу, розцінювались як вторинні результати (для їх прогнозування можливо використовувати маркери пошкодження або дисфункції нирок) [1, 2, 15]. В огляді літератури [2, 3] аналізуються вимоги до біомаркерів як до діагностичних тестів не тільки для раннього визначення ГПН, але і для визначення ступеня пошкодження нирок в динаміці спостереження за пацієнтами, що перенесли ГПН. Підвищення концентрації цистатину С вважається достатньо інформативним маркером для оцінки ушкодження нирок, та порушення фільтраційної функції. Екскреція цистатину С з сечею є ендogenous маркером ренальної дисфункції і корелює з тяжкістю гострого тубулярного пошкодження. Оскільки рівень цистатину С крові істотно не залежить від віку, статі, раси та загальної маси, він може бути адекватним маркером гломерулярної функції у пацієнтів з раннім ГПН, коли показники креатиніну сироватки можуть недооцінювати справжню ступінь порушення функції нирок [12, 16, 17].

Комбінації біомаркерів необхідні для підвищення точності діагностики в умовах ГПН або

його трансформації. Зокрема, KIM-1 та NGAL вважаються найбільш інформативними біомаркерами у сечі та плазмі для раннього прогнозування ГПН. Показники тканинного інгібітора металопротеїназ TIMP-2 та інсуліноподібного білка, який зв'язує фактор росту 7 (IGFBP7) в сечі є більш інформативними для прогнозування розвитку помірного або важкого рівня ГПН. NGAL, цистатин С та FGF-23 є перспективними та точними біомаркерами для виявлення ХХН. Поєднання креатиніну, цистатину С та альбуміну сечі та креатиніну в сечі покращує стратифікацію ризику прогресування захворювань нирок та смертності [18].

Визначення рівнів активності ензимів в сечі також є раннім і досить інформативними діагностичними тестами, що дозволяє оцінити ступінь пошкодження каналцевого апарату, активність захворювання і його прогноз. Для диференційної діагностики ураження нирок рекомендують визначати в сечі активність аланін-амінотрансферази, лужної фосфатази, лейцин амінотрансферази, що переважно локалізуються в епітелії проксимального відділу нефрону і пов'язані з цитоплазматичною мембраною тубулярного епітелію; лактатдегідрогенази – цитоплазматично локалізованого ензиму,  $\beta$ -галактозидази (ЕС 3.2.1.23, ГАЛ) і N-ацетил- $\beta$ -D-гексозамінідази (ЕС 3.2.1.30, НАГ), що локалізовані в лізосомах, а також малатдегідрогенази - мітохондріального ензиму. Визначення активності НАГ, ГАЛ,  $\alpha$ -глікозидази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази в сечі використовують для характеристики ушкодження певних типів клітин нирок [11, 19-23].

Відомо, що лізосоми деяких клітин виконують функції, які властиві тільки цим клітинам. Так, лізосоми клітин тубулярного епітелію нирок відповідальні за реабсорбцію речовин із первинної сечі, приймаючи, таким чином, участь у сечоутворенні. Лізосоми як субклітинні структури оточені одношаровою ліпідною мембраною та містять більш, ніж 30 гідролітичних ензимів у латентному стані. Найбільше діагностичне значення серед них мають НАГ та ГАЛ, що розташовані переважно у клітинах каналцевого епітелію у проксимальному відділі нефрону [7, 20, 24, 25]. Така локалізація цих ензимів насамперед пов'язана з їх функціональною обумовленістю – реабсорбцією глікопротеїнів переважно у цій частині каналцевого апарату. В умовах розвитку ішемії, що неодмінно супроводжує виникнення та прогресування патологічного процесу у паренхімі нирок, активація цих лізосомальних гідролаз настає у першу чергу. Це зумовлено їх метаболічною, фізіологічною та функціональною роллю у процесах формування первинної сечі, а саме безпосередньою участю у складних процесах реабсорбції речовин із первинної сечі [21].

НАГ є білок великого розміру (приблизно 140 кДа). Це лізосомальний ензим, що секретується

епітелієм проксимальних каналців і бере участь в деградації мукополісахаридів і глікопротеїнів. Фермент розщеплює хімічні глікозидні і амінокислотні зв'язки цукрів, які утворюють структурні компоненти в багатьох тканинах. Це необхідно для утилізації різних частин клітини, включаючи клітинну мембрану. Він виявляється переважно в проксимальних каналцях, тому збільшення активності цього ензиму в сечі свідчить про пошкодження клітин даних каналців [24, 26]. НАГ корелює з гістологічним підтвердженням пошкодження проксимальних каналців нирок. [18]. Завдяки високій молекулярній масі фільтрація НАГ блокується в клубочках. У пацієнтів з захворюваннями нирок активність НАГ в сечі підвищується, що може свідчити як про пошкодження клітин каналців, так і про збільшення активності лізосом без пошкодження клітин [20]. Збільшення екскреції НАГ з сечею зафіксовано при ГПН, інших гострих захворюваннях нирок різної етіології, впливі токсинів, після серцево-судинних операцій та трансплантації [1, 8, 25]. Підвищена екскреція НАГ може відзначатися при захворюваннях клубочків, наприклад, у разі розвитку діабетичної нефропатії [7, 26]. С. Vazzi [27] та інші вчені обстежили 136 пацієнтів з первинним гломерулонефритом і виявили, що екскреція НАГ в сечі може розглядатися як надійний маркер тубулотоксичної протеїнурії на ранніх стадіях захворювання.

Аналіз літератури свідчить, що всі дослідження проводилися у дорослих хворих на ХХН різного походження, але практично немає подібних досліджень серед дітей. Крім того, більшість пацієнтів дитячого віку випадає з поля зору нефролога після покращення їх стану, але за даними світової літератури, перенесений стан призводить до розвитку ХХН з прогресивним безсимптомним погіршенням функції нирок до ХНН [14]. Все викладене вище визначило актуальність даного дослідження.

**Метою** дослідження було вивчити можливість використання визначення активності лізосомальних ензимів сечі у якості маркерів прогресування інтерстиціального нефриту у дітей після гострого пошкодження нирок

**Матеріал і методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети проведено дослідження з використанням зразків сечі 41 хворого, що перебували на лікуванні у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології ДКЛ №7 м. Києва:). Попередньо усі пацієнти знаходились у відділенні замісної терапії НСДЛ «Охматдит», де на підставі комплексного обстеження згідно критеріям локального протоколу, встановлювався діагноз ГПН та призначалось лікування. Після досягнення самостійного діурезу і поліпшення стану діти переводились у відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», де про-

водилось комплексне клініко-лабораторне обстеження і лікування згідно Наказу МОЗ №627 від 3.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». Отриманий біологічний матеріал досліджували у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Клінічний діагноз встановлювався на основі стандартних методів обстеження пацієнтів згідно з класифікацією хвороб нирок та протоколів ведення пацієнтів. Всі дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (Київ 2014, 2016).

Всі пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від терміну захворювання. До 1 групи віднесено 22 пацієнтів, що хворіли впродовж року, в 2 групу увійшло 19 дітей з терміном захворювання від 2 років і більше. Контрольну (референтну) групу склали 28 дітей, які були умовно-здоровими, без захворювань нирок, а також без гострих захворювань і тяжких метаболічних порушень та анатомічних вад. Структуру обстежених хворих представлено в табл. 1.

Таблиця 1

## Характеристика хворих у дослідженні (n/%)

Нозологічна форма	1 група	2 група
Кількість хворих, n	22	19
Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)	4/21,0	5/27,8
ГУС+ синдром поліорганної недостатності (СПОН)+сепсис	9/10,5	8/22,2
Гемолітична анемія	5/26,3	5/27,8
Токсична нирка	4/15,7	-

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (за Шварцом), концентраційної функції (за Зимницьким), альбумінурії. В зразках уранішньої сечі пацієнтів проводили визначення активності НАГ і ГАЛ [22]. Визначали активність ензимів та перераховували на ммоль креатиніну у зразках сечі. Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету “STATISTICA for Windows S.O.”, “SigmaPlot2000” та непараметричних статистичних підходів – вивчено критерій Колмогорова-Смірнова (критерій континуальних статистик) в поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик).

**Результати дослідження.** У всіх дітей, які перенесли ГПН, визначалося підвищення активності лізосомальних гідролаз НАГ і ГАЛ в сечі (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники активності лізосомальних ензимів у хворих після ГПН (Ме [25;75%])

Клінічна група	НАГ	ГАЛ
	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі	
Група 1	87 [46;193]*	34 [22;45]*
Група 2	49 [31;109]*	35 [25;44]*
Референтна група (група умовно здорових дітей)	15 [11;18]	10 [6;13]

Примітка. \* $p < 0,001$  порівняно з контрольною групою.

Порівняння рівнів лізосомальних ферментів за нозологічними формами визначило найвищий рівень співвідношення НАГ/креатинін в сечі у хворих 1 групи спостереження при поєднанні гемолітико-уремічного синдрому з гемолітичною анемією (ГУС+ГА), а найнижчий – у дітей з токсичною

ниркою. В 2 групі спостереження документовано зростання рівнів НАГ/креатинін в сечі у дітей з ГУС і зменшення рівнів НАГ/креатинін в сечі і ГАЛ/креатинін в сечі у групі хворих з наявністю ГУС+СПОН+сепсис та ГУС+ГА.

Таблиця 3

## Рівень лізосомальних ензимів у сечі хворих після ГПН (Ме[25;75%])

Нозологічна форма		1 група		2 група	
		НАГ/креатинін в сечі	ГАЛ/креатинін в сечі	НАГ/креатинін в сечі	ГАЛ/креатинін в сечі
ГУС	1	58 [54;106]	40 [32;43]	107 [23;157]	18 [17;88]
ГУС+СПОН+сепсис	2	87 [51;338]	69 [31;82]	49 [31;63]	38 [26;44]
ГУС+гемолітична анемія	3	165 [147;333]	68 [66;72]	37 [36;38]	35 [35;38]
Токсична нирка	4	31 [21;48]	20 [17;31]	-	-
Референтна група	5	15 [11;18]	10 [6;13]		
		$p_{1-5}=0,002$ , $p_{2-5}<0,001$ , $p_{3-5}=0,002$	$p_{1-5}=0,002$ , $p_{2-5}<0,001$ , $p_{3-5}<0,001$ , $p_{4-5}=0,025$	$p_{1-5}=0,002$ , $p_{2-5}=0,001$ , $p_{3-5}=0,012$	$p^{2-5}=0,003$ , $p_{3-5}<0,001$

У 8 пацієнтів рівень ензимів сечі був визначений в динаміці спостереження, у 4 дітей на висоті ГПН і через 6 місяців в стані відновлення діурезу, у 4 хворих – в катмнезі спостереження, але з інтервалом в 12 місяців і більше. Для визна-

чення інформативності лізосомальних ферментів як маркерів функціонального стану нирок показники рівнів НАГ та ГАЛ співставлено з показниками ШКФ у пацієнтів через рік після ГПН (табл. 4).

Таблиця 4

## Показники функціонального стану нирок у реконвалесцентів ГПН

Пацієнти	Показник		
	ШКФ	НАГ	ГАЛ
	мл/хв	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі	
1.1	88	104	41
1.2	90	78	59
1.3	102	392	43
1.4	135	24	20
1.5	97	54	32
1.6	91	195	176
1.7	93	19	12

<i>Продовження таблиці 4</i>			
Пацієнти	Показник		
	ШКФ	НАГ	ГАЛ
	мл/хв	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі	
1.8	117	58	40
1.9	77	1019	260
1.10	133	20	16
1.11	59	306	87
1.12	80	107	22
1.13	84	89	36
1.14	106	107	45
1.15	97	66	32
1.16	150	30	59
1.17	118	38	21
1.18	59	192	45
1.19	93	28	28
1.20	119	12	9

За результатами дослідження ШКФ була знижена у 20,0% хворих а підвищений рівень активності лізосомальних ензимів спостерігався у 75,0% дітей через 12 місяців після ГПН.

**Обговорення.** Представлена робота проводиться вперше в Україні. Нами встановлено, що активність НАГ і ГАЛ перевищувала показники у 8 і 3 рази у хворих що перенесли ГПН протягом року порівняно з референтною групою практично здорових дітей. У пацієнтів з катамнезом від 2 і більше років рівні ензимів знижуються, але залишаються вищими за норму до 4 разів. Безумовно, відсутність нормалізації рівнів лізосомальних ензимів є ознакою прогресування інтерстиціального нефриту у цієї групи хворих. Визначення активності лізосомальних ферментів НАГ і ГАЛ є більш інформативним маркером торпідного перебігу інтерстиціального нефриту з прогресуючим зниженням функції нирок, ніж показники ШКФ. Через 12 місяців після перенесеного ГПН у 75% дітей рівень активності НАГ і ГАЛ залишався значно підвищеним при нормальних показниках ШКФ. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показниками ШКФ та показниками активності НАГ і ГАЛ та прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ.

Як відомо, НАГ і ГАЛ є лізосомальними ензимами, що виявляються переважно в проксимальних каналцях, тому збільшення активності цих ензимів в сечі свідчить про пошкодження клітин каналців нирок [21]. При захворюванні нирок активність НАГ і ГАЛ в сечі підвищується, що може свідчити як про пошкодження клітин каналців, так і про збільшення активності лізосом без пошкодження клітин [20]. Оскільки НАГ та ГАЛ є ферментами, що виділяються пошкодженими клітинами каналців, то ці протеїни секретуються у відповідь на ішемію або токсичне по-

шкодження, гостре або хронічне запалення та фіброз [28]. ГПН та ХХН мають деякі загальні шляхи, але, хоча перший є гострим станом, другий має хронічний та прогресуючий характер. Зрештою, ГПН призводить до токсичного або ішемічного гострого некрозу каналців; останні можуть розвиваються в різних патомеханізмах: порушення функції нирок, перфузія та звуження судин нирок, втрата цілісності та полярності цитоскелетів. Також раннє токсичне або ішемічне пошкодження є пов'язаним з місцевим запаленням і виділенням численних прозапальних медіаторів [29]. НАГ та ГАЛ лізосомальні ензими, що першими реагують у відповідь на розвиток локального запалення, як було нами показано в раніше [30]. Запальні механізми також беруть участь у патогенезі ХХН внаслідок прогресуючого руйнування ниркової паренхіми і повторних епізодів ГПН або наявності хронічних супутніх захворювань (наприклад, артеріальна гіпертензія, діабет цукровий), які впливають на структуру нирок і сприяють втраті функціональних нефронів. Це врешті-решт призводить до ураження нирок. Так, користь визначення активності НАГ в сечі як маркера гострого або хронічного пошкодження нирок була описана більше 30 років тому). У наступні роки активність НАГ в сечі вимірювали для виявлення легкого субклінічного пошкодження ниркових каналців [31]. Пізніше було показано, що каналцева ензимурія, включаючи екскрецію НАГ з сечею, має діагностичне значення для раннього виявлення ГПН [32]. НАГ є найбільш активною глікозидазою, що виявлена в лізосомах епітеліальних клітин проксимальних каналців, і збільшення активності цього ензиму в сечі є чутливим і досить специфічним показником ушкодження ниркових каналців, оскільки його відносно велика молекулярна маса (> 130 кДа) перешкоджає фільтрації клубочками. Активність НАГ в сечі залишається підвищеною про-

тягом активного захворювання нирок. Виходячи з цих ознак, в більш ранніх повідомленнях передбачалося, що НАГ в сечі може бути маркером раннього виявлення і прогнозування ушкодження нирок [33]. Оскільки даний показник є стабільним, не залежить від бактеріального забруднення сечі, від рівнів лейкоцит- і еритроцитурії, його прийнято вважати найбільш точним і широко поширеним маркером тубулярного пошкодження нирок.

Збільшення екскреції лізосомальних ензимів з сечею зафіксовано в інших дослідженнях при ГПН, інших гострих захворюваннях нирок різної етіології, впливі токсинів, після серцево-судинних операцій та трансплантації [13, 23, 25, 34-38]. Описані дані щодо підвищення екскреції цих ензимів при захворюваннях з ураженням клубочків, наприклад, при діабетичній нефропатії, гломерулонефриті [6, 7, 21, 27]. L. Orfeas і ін. [33] виявили, що пацієнти, які мають підвищену активність НАГ в сечі, мали значно більше високу поширеність сепсису, олігурії і фракційну екскрецію натрію в порівнянні з тими, хто мав нижчі значення НАГ. У дослідженні J. Westhuyzen і ін. [31] було показано, що концентрація в сечі НАГ є досить чутливим тестом ГПН у дорослих. Активність НАГ в сечі значно підвищується при первинному і вторинному пошкодженні нирок, отруєнні важкими металами, трансплантації нирок, пухлини нирок, гіпертензії, преекламсії задовго до зміни показників тестів, застосовуваних для оцінки функцій нирок [18, 22, 26, 31, 34, 37, 38].

У дослідженні Park HC та співавторів [39] було показано, що показник співвідношення НАГ/креатинін в сечі був найкращим показником для розрізнення пацієнтів зі зниженою ШКФ (<60 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>) від пацієнтів з консервативною функцією нирок, демонструючи найбільшу AUC (0,794) Чутливість і специфічність співвідношення НАГ / креатинін в сечі становили 75,2% і 81,2%, співвідношення НАГ/креатинін в сечі може бути корисним сурогатним маркером оцінки ниркової функції у пацієнтів з полікістозною хворобою нирок.

Отже, прогнозування пацієнтів з високим ризиком несприятливих наслідків, пов'язаних із ГПН, являє собою серйозну проблему для нефрологів на практиці. Оцінка прогнозу нирок і відновлення ни-

рок після ГПН це актуальна проблема для хворих, які перенесли ГПН. Метою численних клінічних стратегій є запобігання прогресування ХХН шляхом зниження рівня травми або сприяння загоєнню і відновленню пошкодженої нирки і контролю факторів ризику. Травма, однак, знижує функціонуючу ниркову масу і функціональний резерв. Цей процес є ключовим для розвитку ХХН. Оскільки каналцеві епітеліальні клітини відіграють вирішальну роль в патогенезі прогресування ХХН, очікується, що ензимні маркери каналцевих ушкоджень, такі як НАГ та ГАЛ, є корисними для клінічної оцінки ступеня їх ушкодження та патофізіологічного механізму впливу ГПН і прогнозування розвитку ХХН. Виявлені нами особливості змін активності НАГ та ГАЛ також можуть бути використані для оцінки прогнозу відновлення нирок після ГПН і допоможуть в розробці терапевтичних стратегій з індивідуальним підходом до лікування з метою запобігання прогресуванню ХХН.

**Висновки.** Встановлено, що рівні активності лізосомальних ензимів НАГ і ГАЛ були вище за норму в 8 і 3 рази, у хворих, що перенесли ГПН протягом року, а у пацієнтів з катамнезом від 2 і більше років, рівні активності ензимів знижувались, але залишались вищими за норму в 4 рази. Через 12 місяців після перенесеного ГПН у 75% дітей рівень активності НАГ і ГАЛ залишався значно підвищеним при нормальних показниках ШКФ. Таким чином, визначення рівнів активності лізосомальних ензимів НАГ і ГАЛ в сечі хворих після ГПН є інформативним методом для діагностування одужання або трансформації в ХХН з прогресуючим зниженням функції нирок. Крім того, це дослідження не інвазивне, відносно дешеве і просте в застосуванні.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**І.В. Багдасарова:** концепція та дизайн дослідження,

**Л.В. Король:** дизайн дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичний аналіз даних та підготовка статті до друку.

**Л.Я. Мигаль:** визначення активності ензимів,

**О.В. Лавренчук:** спостереження та лікування хворих, збір та формування бази даних, формулювання висновків.

## Література (References):

1. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASH., Shilov E.M., Vatazin A..., Kayukov I.G., Kucher A.G., Yesayan M.A. Nacional'nye rekomendacii. Ostroe povrezhdenie pochek: osnovnye principy diagnostiki, profilaktiki i terapii. Chast' I Nefrologija. 2016; 20(1): 79–104. doi: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
2. Savenkova ND, Pankov EA. Nereshennye problemy ostrogo povrezhdenija pochek u detej Nefrologija. 2015; 19(3): 9-19.
3. Savenkova ND, Pankov EA, Chemodanova MA. Ostroe povrezhdenie pochek u detej. Nefrologija. 2013;17(4):26-35. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-26-35.
4. Wong CJ, Moxey-Mims M, Fluker JJ, Warady, BA Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. Am. J. Kidney Dis. 2012;60:1002-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.018

5. *Coca SG, Singanamala S, Parikh CR.* Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81:442–8. doi: 10.1038/ki.2011.379.
6. *Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ.* Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2012; 29(5):567–77. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03437.
7. *Tramonti G, Kanwar Y.S.* Review and discussion of tubular beomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy *Endocrine.* 2013; 43: 494–503. doi: 10.1007/s12020-012-9820-y
8. *Baldan-Martin M, Cuesta F, Alvarez-Llamas G.* Prediction of development and maintenance of high albuminuria during chronic renin-angiotensin suppression by plasma proteomics. *Int.J.Cardiol.* 2015;196:170–177. doi: 10.1016/j.ij-card.2015.05.148.
9. *Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, Wong C, Mu oz A, Warady BA.* Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;1:1006–15; doi: 10.2215/CJN.01941205
10. *Adiyanti SS, Loho T.* Acute Kidney Injury (AKI) Biomarker. *Acta Medica Indonesiana.* 2012;44(30):246–255.
11. *Nguyen MT, Devarajan P.* Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2011; 23(2):194–200. doi: 10.1007/s00467-007-0470-x.
12. *Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hsing J, Gring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A.* Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115–22. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x
13. *Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H, Han L.* Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34(4):880–6. doi: 10.1007/s00246-012-0563-6.
14. *Goldstein SL.* Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif.* 2012;33:131–7. doi: 10.1159/000334143.
15. *Khwaja A.* KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179–c184. doi: 10.1159/000339789.
16. *Volpon LC, Sugo EK, Carlotti AP.* Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):e125–31. doi: 10.1097/PCC.0000000000000403
17. *Bagshaw SM, Bellomo R.* Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):533–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e8412
18. *Wasung ME, Chawla LS, Madero M.* Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;1(438):350–7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
19. *Fergjuson MA, Vajkar SS.* Ustanovlenne i vnov' predlagaemye markery pochek. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2013;11:3–11.
20. *Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al.* Urinary N-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18: 904–12. doi: 10.1681/ASN.2006030221
21. *Bazzi C, Rizza V, Olivieri G, Casellato D, D'Amico G.* Tubular reabsorption of high, middle and low molecular weight proteins according to the tubulo-interstitial damage marker N-acetyl- -D-glucosaminidase in glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2015; 28(5):541–8. doi: 10.1007/s40620-014-0139-z.
22. *Kolesnyk MO, Korol LV, Myhal LYa, Stepanova NM, Kundin VYu, Romanenko OA.* Topichna diahnostyka retsydyvuiuchoi infektsii sechovoi systemy (za enzymurychnymy kryteriiamy). *Eksperymentalna ta klinichna fizioloheia i biokhimiia.* 2014;3(1):102–4.
23. *de Geus HR, Betjes MG, Bakker J.* Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012;5(2):102–8. doi:10.1093/ckj/sfs008
24. *Mohkam M, Ghafari A.* The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Ped. Nephrology.* 2015;3(3): 84–91.
25. *Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM.* N-Acetyl-beta-glucosaminidase and beta2-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med.* 1983;143:1183–5. doi:10.1001/archinte.143.6.1183
26. *Price RG.* The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 1992;38:S14–9.
27. *Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, D'Amico G.* Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1890–6. doi: 10.1093/ndt/17.11.1890
28. *Lobato GR, Lobato MR, Thomé FS, Veronese FV.* Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res.* 2017;30;50(5):e6106. doi: 10.1590/1414-431X20176106
29. *Dobrek L, Thor P.* Novel biomarkers of acute kidney injury and chronic kidney disease. *Polish an-*

- nals of medicine. 2017;24:84–91. doi: 10.1016/j.poamed.2016.10.002
30. Korol LV, Mygal L Y, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr.Biochem.J.* 2017;89(2):99–105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
31. Kang HK, Kim DK, Lee BH, Om AS, Hong JH, Koh HC, Lee CH, Shin IC, Kang JS: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and malondialdehyde as a markers of renal damage in burned patients. *J Korean Med Sci.* 2001;16:598–602. doi: 10.3346/jkms.2001.16.5.598
32. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:543–51. doi: 10.1093/ndt/18.3.543
33. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJG, Bonventre JV, Jaber BL. Urinary N-Acetyl- $\beta$ -(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *Clinical Nephrology JASN.* 2007;18(3): 904–12; doi: 10.1681/ASN.200603022
34. Raghad J. Ali, Firyal H. Al-Obaidi, Hala S. Arif. The Role of Urinary N-acetyl Beta-D-glucosaminidase in Children with Urological Problems. *Oman Med J.* 2014; 29(4): 285–288. doi: 10.5001/omj.2014.74
35. Jungbauer CG, Uecer E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, Luchner A. N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21(6):490–8. doi: 10.1111/nep.12632.
36. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C, Endemann D, Banas B, Mack M, Böger CA. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(10):1104–10. doi:10.1093/eurjhf/hfr102
37. Park M, Hsu CY, Go AS, Feldman HI, Xie D, Zhang X, Mifflin T, Waikar SS, Sabbisetti VS, Bonventre JV. Urine Kidney Injury Biomarkers and Risks of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(5):761–71. doi: 10.2215/CJN.08560816.
38. Konukoglu Dildar. Biomarkers for acute kidney injury / DOI: 10.14744/ijmb.2018.09719 *Int J Med Biochem* 2018;1(2):80–7. doi: 10.14744/ijmb.2018.09719
39. Park HC, Hwang JH, Kang AY, Ro H, Kim MG, An JN, In Park J, Kim SH, Yang J, Oh YK, Oh KH, Noh JW, Cheong HI, Hwang YH, Ahn C. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2012;13:93.. doi: 10.1186/1471-2369-13-93.





## 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. Surzhko<sup>1</sup>, V. Lubashev<sup>2</sup>, I. Poperechnyj<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.05

### Impact of hydrating status on residual renal function in hemodialysis patients (first report)

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

<sup>2</sup> Odessa Regional Center of Nephrology and Dialysis, Odessa, Ukraine

### Citation:

Surzhko L, Lubashev V, Poperechnyj I. Impact of hydrating status on residual renal function in hemodialysis patients (first report). Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):40-46. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.06

**Abstract.** Residual kidney function (RKF) is a powerful indicator of residual renal functional capacity that eliminates uremic toxins and fluid in hemodialysis patients.

The purpose of our study was to investigate the influence of hydrating status on residual renal function in patients with CKD 5HD.

**Methods.** A prospective observational study included 60 hemodialysis patients with CKD 5D. All patients were examined - taken general and biochemical blood tests, determined the level of urea and creatinine in the daily urine. RKF was evaluated by urine volume, residual KT / V and KRU. Water balance was measured and evaluated using BCM-monitor.

**Results.** During the analysis of BCM data, hyperhydration (OH / ECW above 15%) was revealed in 15 among all patients included in the study, which amounted to 25%. A statistically significant difference between patients who were hyperhydrated and normohydrated was found in relative (OH / ECW) and absolute hydration (OH), ECW, and ultrafiltration rates. Thus, in the group of hyperhydrated patients, the average relative hydration rate was 14.3% lower compared to normohydrated patients ( $p < 0.001$ ) and absolute hydration by 2.6 l ( $p < 0.001$ ).

In further analysis, no significant difference between two groups was found in the indicators characterizing the RKF, namely, between the level of urine output, KRU, KT / Vren. The level of ultrafiltration in the group with normal hydration is 900 ml lower than that with hyperhydration ( $p < 0.005$ ). In study the influence of indicators of hydration status such as OH, OH / ECW, TBW, ECW, ICW on RKF indices no reliable correlation of the above mentioned values with diuresis, KRU, KT / Vren ( $p > 0.05$ ) was found. A positive correlation was found between KRU, diuresis and KT / Vren, indicating that with increasing diuresis the KRU value and KT / Vren increase ( $p < 0.001$ ). The same relationship was found between diuresis and KT / Vren,  $p < 0.001$ . An analysis of the relationship between absolute and relative hydration with dialysis efficacy (eKT / V) revealed that dialysis efficacy decreases with increase of hydration in CKD 5HD patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The results obtained in our study indicate that the indicators of hydration status at baseline do not allow to find out an influence of them on the baseline level of RKF (diuresis, KRU and KT / Vren) in patients with CKD 5HD. Issues of the influence of hydration status on changes in RKF during the observation will be addressed in the following reports.

**Keywords:** water balance, hemodialysis, residual renal function, diuresis, residual renal clearance of urea, hydration.

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

© L. Surzhko, V. Lubashev, I. Poperechnyj, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Lyudmila Surzhko: [milasurzh@gmail.com](mailto:milasurzh@gmail.com)

### Article history:

Received July 15, 2019

Received in revised form

August 07, 2019

Accepted August 20, 2019



© Суржко Л. М., Лубашев В. С., Поперечний І. І., 2019

УДК: 616.61-085.38-073.27

## Суржко Л.М.<sup>1</sup>, Лубашев В.С.<sup>2</sup>, Поперечний І.І.<sup>2</sup>. Вплив гідратаційного статусу на резидуальну функцію нирок у хворих на ХХН 5ГД (повідомлення перше)

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

<sup>2</sup>Одеський обласний центр нефрології та діалізу, м. Одеса, Україна

**Резюме.** Резидуальна функція нирок (РФН) – є потужним індикатором залишкової функціональної здатності нирок, що забезпечує видалення уремічних токсинів та рідини у хворих на гемодіалізі.

**Мета роботи:** дослідити вплив гідратації на резидуальну функцію нирок у хворих на ХХН 5 ст., які лікуються гемодіалізом.

**Методи.** До проспективного обсерваційного дослідження було включено 60 хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД. Всіх хворих обстежено лабораторно – взято загальний та біохімічний аналізи крові, визначений рівень сечовини та креатиніну в добовій сечі. РФН оцінювалась за об'ємом сечі, розрахунком резидуального КТ/V та ЗНКС. Гідратаційний статус визначався із застосуванням ВСМ – монітора.

**Результати.** При аналізі показників, отриманих під час ВСМ-вимірювання, виявилось, що гіпергідратованими (ОН/ЕСW вище 15%) були 15 із усіх хворих, включених у дослідження, що склало 25%. Статистично значима різниця між хворими, які виявились гіпергідратованими та нормогідратованими, виявлена в показниках відносної (ОН/ЕСW) та абсолютної гідратації (ОН), ЕСW, а також рівнем ультрафільтрації. Так, у групі гіпергідратованих пацієнтів середній показник відносної гідратації на 14,3% нижче порівняно із нормогідратованими пацієнтами ( $p < 0,001$ ), а абсолютної на 2,6 л ( $p < 0,001$ ).

При подальшому аналізі, достовірної різниці між обома групами не виявлено у показниках, що характеризують РФ нирок, а саме, між рівнем діурезу, НЗКС, КТ/Vren. Рівень ультрафільтрації у групі із нормальною гідратацією на 900 мл менший порівняно із гіпергідратованою ( $p < 0,005$ ). При дослідженні впливу вихідних показників гідратаційного статусу, таких як ОН, ОН/ЕСW, TBW, ЕСW, ICW на показники РФ не виявлено достовірного зв'язку вище згаданих величин із діурезом, ЗНКС, КТ/Vren ( $p > 0,05$ ). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ЗНКС діурезом та КТ/Vren, який свідчить про те, що із збільшенням діурезу показник ЗНКС та КТ/Vren зростають ( $p < 0,001$ ). Такий самий зв'язок виявлений і між діурезом та КТ/Vren,  $p < 0,001$ . Аналіз взаємозв'язку рівня абсолютної та відносної гідратації та ефективності діалізу (eKT/V) засвідчив, що із збільшенням рівня цих показників у хворих на ХХН 5ГД ефективність діалізу знижується (рис. 3,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Отримані нами результати свідчать про те, що показники гідратаційного статусу на момент включення у дослідження не впливають на вихідний рівень РФН (діурез, НЗКС та КТ/Vren) у хворих на ХХН 5ГД. Питання впливу гідратаційного статусу на зміни РФН під час спостереження будуть розглянуті у наступних повідомленнях.

**Ключові слова:** водний баланс, гемодіаліз, резидуальна функція нирок, діурез, залишковий нирковий кліренс сечовини, гідратація.

**Вступ.** Резидуальна функція нирок (РФН) – є індикатором залишкової функціональної здатності нирок, що забезпечує видалення уремічних токсинів та рідини у хворих на діалізі. Із РФН пов'язано багато переваг для хворих на ХХН 5 ст., які лікуються методом гемодіалізу (ГД), включаючи краще виживання та якість життя [1, 2]. Вважається, що ці переваги пов'язані із кращим контролем водного балансу та кліренсом розчинених речовин. Тому на сьогоднішній день задача щодо збереження РФН у хворих на ХХН 5 ГД є однією із пріоритетних для клініцистів.

Основна маса досліджень, що стосуються переваг збереження РФН, проводились на популяції хворих, які лікуються перитонеальним діалізом (ПД). Досліджено багато ризик-факторів, які пов'язані із втратою РФН, включаючи модальність ниркової замісної терапії (НЗТ) [3], середній рівень артеріального тиску (АТ) [4], вихідний рівень РФН [4], оксидативний стрес [6], застосування нефротоксичних препаратів [7], тощо. Однак дані щодо впливу гідратаційного статусу на РФН викликають протиріччя. Гіповолемія за рахунок гіпогідратації та гіпотензія, як зазначається в дослідженнях, призводить до втрати РФН [3, 8]. З іншого боку, суворий контроль за волемією із одночасним обмеженням вживання солі та води призводить до стрімкого зменшення об'єму сечі [9]. Опираючись на вищезазначені результати, деякі клініцисти вважають, що необхідно підтримувати хворого у стані «легкої» гіперволемії для за-

Суржко Людмила Мирославівна  
milasurzh@gmail.com

безпечення тривалішого збереження РФН [9, 10]. Проте, у дослідженнях Rodriguez-Carmona group [11] повідомляється, що перевантаження рідиною за рахунок зниження рівня ультрафільтрації та зниження рівня натрію призводить до швидшої втрати РФН. McCafferty group [12] раніше виявили, що гіперволемія не пов'язана із збереженням РФН. Усі ці дослідження були проведені у популяції ПД хворих. Даних, які б свідчили про зв'язок гідратаційного статусу із РФН зокрема у хворих, які лікуються ГД, надзвичайно мало.

**Мета роботи:** дослідити вплив гідратації на резидуальну функцію нирок у хворих на ХХН 5 ст., які лікуються ГД.

**Матеріал та методи.** До проспективного обсерваційного дослідження включено 60 хворих на ХХН VД ст., які лікувались ГД на базі двох центрів – Інституту нефрології НАМН України та Комунального некомерційного підприємства «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської обласної ради».

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

До дослідження включались хворі на ХХН VД ст. старше 18 років, які лікуються методом ГД із збереженою резидуальною функцією нирок (діурез більше 100 мл/добу), які підписали інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: незгода пацієнта, гострий коронарний синдром за останні 6 місяців, супутні онкологічні захворювання, гостра та хронічна печінкова недостатність, ампутація кінцівки в анамнезі, штучний водій ритму, анасарка, психічний стан, вагітність.

Всіх хворих, включених у дослідження обстежено лабораторно – взято загальний та біохімічний аналізи крові, визначений рівень сечовини та креатиніну в добовій сечі. РФН оцінювалась за об'ємом сечі, крім того, розраховувались резидуальний КТ/V та ЗНКС.

Для оцінки стану гідратації всім хворим проведено вимірювання апаратом Body Composition Monitor (BCM) фірми Fresenius. Вимірювання проводилось у горизонтальному положенні безпосередньо перед початком сеансу гемодіаліза після п'ятихвилинного відпочинку. У дослідженні аналізувались дані, виміряні BCM, такі, як рівень позаклітинної рідини (ECW), загальна гідратація (TBW), гіпергідратація (ОН), розраховано ступінь відносної гідратації (ОН/ECW ratio), рівень якого більше 15% вважався гіпергідратацією.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 10.0 for Windows 10. Неперервні дані представлені як середнє значення із стандартним відхиленням

( $M \pm SD$ ) або медіаною та міжквартильним розмахом ( $Me [Q25 - Q75]$ ), категоріальні – виражені у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використовували критерій Ст'юдента ( $kS$ ), за невідповідності закону нормального розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методами Пірсона ( $r$ ) та Спірмена ( $\rho$ ) залежно від розподілу показників.

**Результати.** Середній вік хворих склав  $56.95 \pm 13.9$  років, із них чоловіки – 36 осіб (60%). Початкові демографічні дані, включених у дослідження хворих, продемонстровані в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Демографічна та клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показники	Пацієнти (n = 60)
Вік	$56,95 \pm 13,9$
Стать (чоловіки, %)	60% (n = 36)
Тривалість лікування	9,5 [3 - 96]
ІМТ	$26,12 \pm 4,24$
Нb	97 [66 - 133]
P	$1,66 \pm 0,55$
K <sup>+</sup>	$5,7 \pm 0,55$
Ca <sup>2+</sup>	$2,1 \pm 0,41$
Альбумін	42,9 [30,7 – 49,5]
Заг. Білок	64,6 [50,7 – 94,9]
Діурез	1000 [150 - 3000]
Суха вага	77 [44 – 101,8]
Гіпертензія	71,6% (n = 43)
Необхідність в ЕПО	55% (n = 33)
АТс	80 [50 - 100]
АТд	140 [100 - 180]

Дані відображені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) чи як медіана та міжквартильний розмах ( $Me [Q25 - Q75]$ ).

Скорочення: ІМТ-індекс маси тіла, АТс-артеріальний тиск систолічний, АТд-артеріальний тиск діастолічний, P – фосфор, K<sup>+</sup> – калій, Ca<sup>2+</sup> – кальцій, ЕПО-еритропоетичні засоби.

За нозологічною основою хворі розподілялись наступним чином: більшість становили хворі на гломерулонефрит – 29 осіб (48%), 14 осіб (23,3%) хворі на цукровий діабет, 6 осіб (10%) – на полікістоз, всі інші нозологічні форми, становили менше 10%, представлені на рис.1. Достовірного кореляційного зв'язку РФ із нозологією не виявлено.

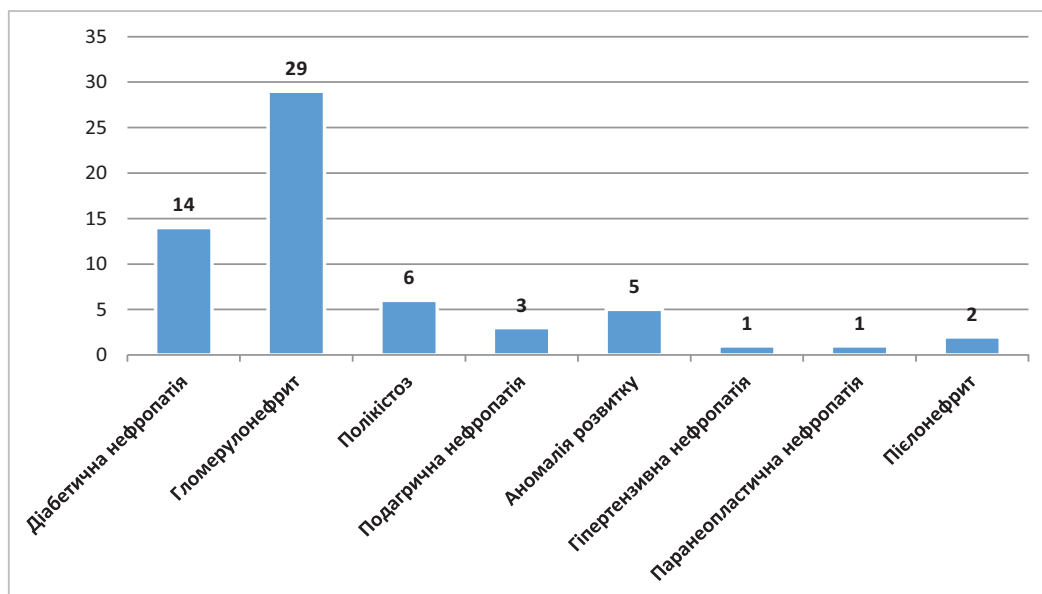


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на ХХН VГД ст. за нозологічною формою.

Показники водного балансу, виміряного за допомогою ВСМ – апарату представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

**Показники водного балансу досліджуваних пацієнтів загалом та по групах**

Показник	Всі хворі (n = 60)	Гідратаційний статус		P-value
		Нормогідратація (n = 45)	Гіпергідратація (n = 15)	
ОН	1,55 [-0,7 – 3,6]	1,2 [0,7 – 3,1]	3,8 [0,2 – 13,6]	0,000
ОН/ЕСW	8,15 [-4,6 – 0,9]	6,2 [-4,6 – 14,8]	20,5 [1,1– 50,9]	0,000
TBW	38,6 [25 – 51,7]	37,2 [25 – 51,7]	41,3 [28 – 51,3]	0,16
E/I	0,93 [0,65 – 1,5]	0,92 [0,65 – 1,14]	1,08 [0,77 – 1,5]	0,000
ЕСW	18,1 [11,6 – 6,7]	17,9 [11,6 – 23,8]	21,2 [14,4 – 26,7]	0,004
ICW	19,45 [12,6 – 28,1]	19,4 [12,6– 28,1]	19,5 [13,9– 28,7]	0,98

Дані відображені як медіана та міжквартильний розмах ( Me[Q25 - Q75]).

Скорочення: TBW-загальний вміст води, ЕСW-позаклітинна рідина, ICW-внутрішньоклітинна рідина, ОН- загальна гідратація, ОН/ЕСW- показник відносної гідратації.

При подальшому аналізі, достовірної різниці між обома групами не виявлено у показниках, що характеризують РФ нирок, а саме, між рівнем діурезу, НЗКС, КТ/Vren, що продемонстровано в таблиці 3.

Таблиця 3

**Показники резидуальної функції нирок**

Показник	Всі хворі (n = 60)	Гідратаційний статус		P-value
		Нормогідратація (n = 45)	Гіпергідратація (n = 15)	
ЗНКС	2,98 [0,25 – 15,89]	2,94 [0,25 – 15,89]	3,37 [0,6 – 7,34]	0,59
Діурез	1000 [150 - 3000]	1000 [150 - 3000]	650 [300 - 2000]	0,42
КТ/V ren	0,45 [0,04 – 3,77]	0,43 [0,04 – 3,77]	0,53 [0,13 – 3,0]	0,87
eKT/V	1,17 [0,61 – 2,4]	1,24 [0,61 – 2,4]	1,03 [0,74 – 1,46]	0,079
УФ	1600 [100 - 4000]	1100 [100 - 3100]	2000 [500 - 4000]	0,0032

Дані відображені як медіана та міжквартильний розмах ( Me[Q25 - Q75]).

Скорочення: ЗНКС – залишковий нирковий кліренс сечовини, УФ – рівень ультрафільтрації, eKT/V – доза діаліза, КТ/Vren – резидуальний (нирковий) КТ/V

Рівень ультрафільтрації у групі із нормальною гідратацією на 900 мл менший порівняно із гіпергідратованою ( $p < 0,005$ ).

При аналізі впливу вихідних показників гідратаційного статусу, таких як ОН, ОН/ECW, TBW, ECW, ICW на показники РФ не виявлено достовірного зв'язку вище згаданих величин із діурезом, ЗНКС, КТ/Vren ( $p > 0,05$ ).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ЗНКС діурезом та КТ/V ren, який свідчить про те, що із збільшенням діурезу показник ЗНКС та КТ/V ren зростають ( $p < 0,001$ ). Такий самий зв'язок виявлений і між діурезом та КТ/Vren,  $p < 0,001$  (рис. 2, 3).

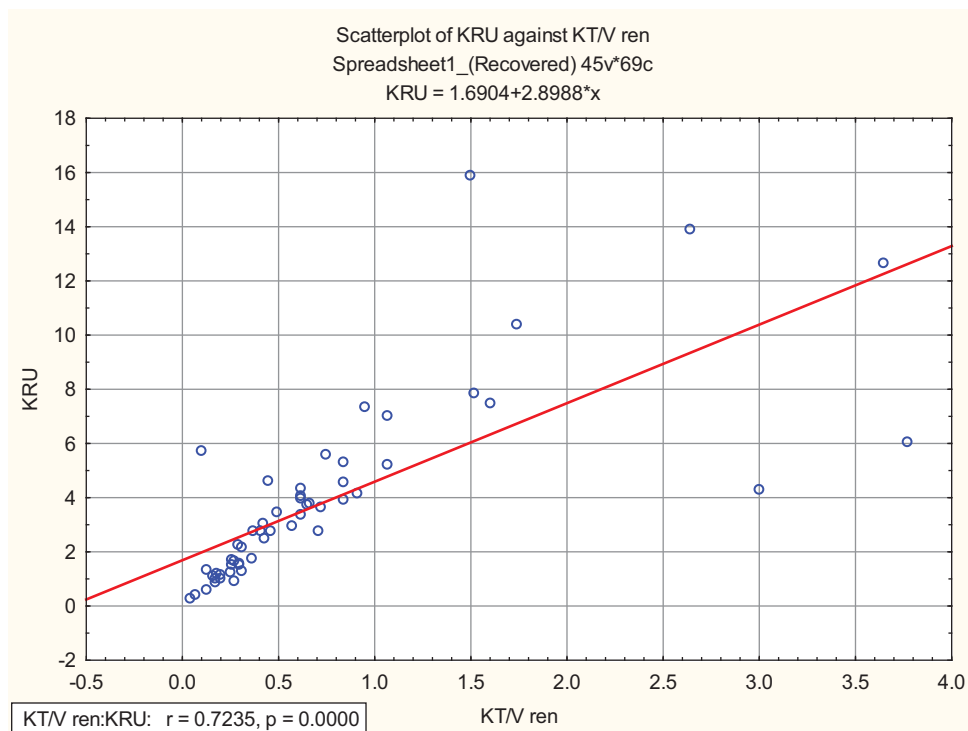


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між ЗНКС (KRU) та діурезом,  $p < 0,001$ .

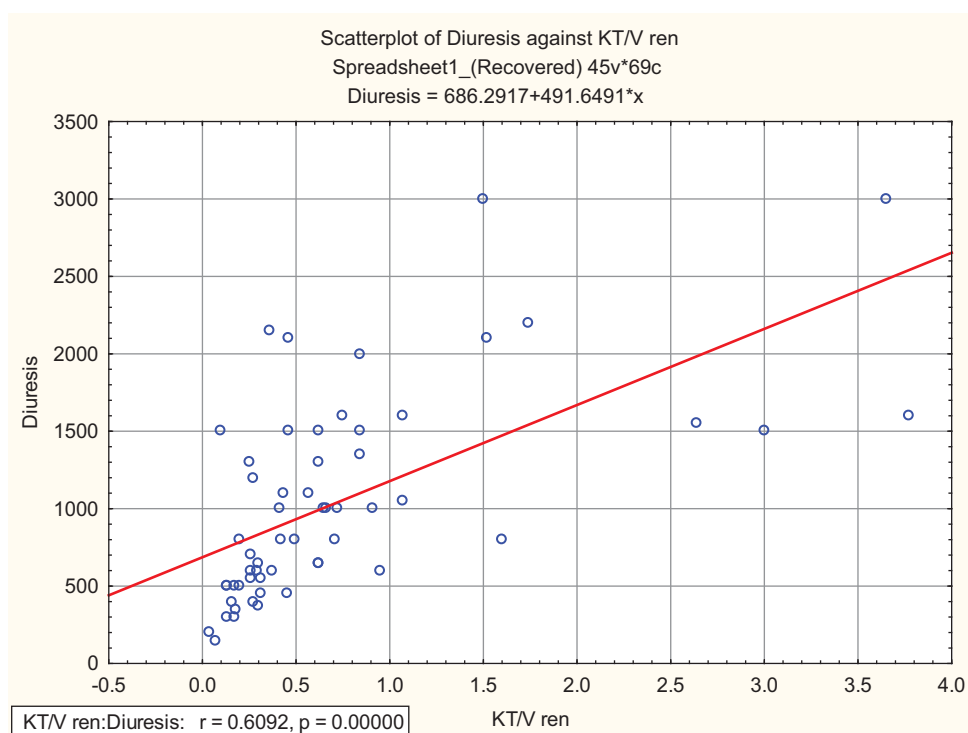


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між діурезом та КТ/Vren,  $p < 0,001$ .

Аналіз взаємозв'язку рівня абсолютної та відносної гідратації та ефективності діалізу (eKT/V) засвідчив, що із збільшенням рівня цих показників

у хворих на ХХН 5ГД ефективність діалізу знижується (рис. 4,  $p < 0,05$ ).

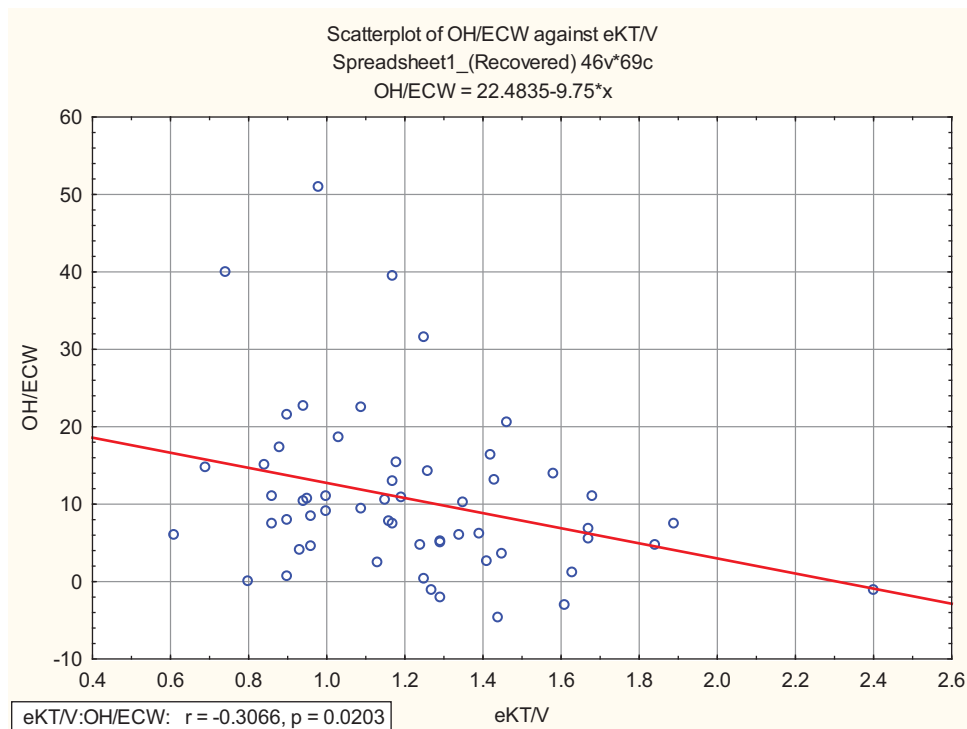


Рис. 4. Взаємозв'язок рівня відносної гідратації та ефективності діалізу.

**Обговорення.** У дослідженні Tattersal J. та співавт. повідомляється, що близько 25% хворих на момент початку лікування гемодіалізом є гіпергідратованими більше ніж на 2,5 л від цільового рівня нормальної гідратації [13]. Дані інших досліджень коливаються в межах 22-35% [14, 15]. Нами отримані дані підтверджують вищезазначені показники.

Попередні дослідження, проведені на ПД хворих, що беруть до уваги взаємозв'язок та вплив гідратаційного статусу на вихідний рівень РФН не підтверджують цей факт [12]. Наше дослідження вперше проведено на хворих, які лікуються ГД. Однак наші дані також не підтверджують вплив показників гідратаційного статусу на вихідні показники РФН: діурез, ЗНКС, КТ/Vgen.

Оптимального методу оцінки та вимірювання РФН у пацієнтів на ХХН 5ГД не існує. З метою її оцінки застосовують визначення об'єму діурезу [16], обчислення її за рівнем екзогенних та ендогенних фільтраційних маркерів (залишковий резидуальний кліренс сечовини, креатиніну) [17, 18]. У переважній більшості досліджень для оцінки РФН застосовують один із методів, що характеризує тільки один бік важливості РФН. В нашому дослідженні ми використовували рівень діурезу, обчис-

лювали ЗНКС та резидуальний КТ/V. В ході аналізу даних виявили кореляцію між рівнем діурезу, ренального КТ/V та ЗНКС, що свідчить про те, що всі ці методи можуть в однаковій мірі застосовуватись для оцінки РФН. Проте, не слід забувати, що окремо кожен метод характеризує тільки один бік РФН.

**Висновки.** Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що показники гідратаційного статусу на момент включення у дослідження не дозволяють виявити вплив на вихідний рівень РФН (діурез, НЗКС та КТ/Vgen) у хворих на ХХН 5ГД. Питання впливу гідратаційного статусу на зміни РФН під час спостереження будуть розглянуті у наступних повідомленнях.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Л. М. Суржко:** дизайн дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, інтерпретація даних та підготовка статті до друку;

**В.С. Лубашев:** обстеження включених у дослідження пацієнтів;

**І. І. Поперечний:** обстеження включених у дослідження пацієнтів.

**Література (References):**

1. *Shemin D, Bostom A, Laliberty P et al.* Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:85-90. doi: 10.1053/ajkd.2001.25198
2. *Termorshuizen F, Dekker F, van Manen J et al.*, NECOSAD SG: Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1061-1070. doi:10.1097/01.asn.0000117976.29592.93
3. *Jansen M, Hart A, Korevaar J et al.* Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62: 1046–1053. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00505.x
4. *Guo Q, Yi C, Li J et al.* Prevalence and risk factors of fluid overload in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2013;8: e53294 10.1371/journal.pone.0053294 doi:10.1371/journal.pone.0053294
5. *Johnson D, Mudge D, Sturtevant J et al.* Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.*2003; 23: 276–283.
6. *Ignace S, Fouque D, Arkouche W, Steghens JP, Guebre-Egziabher F.* Preserved residual renal function is associated with lower oxidative stress in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*2009; 24: 1685–1689. 10.1093/ndt/gfp077 doi:10.1093/ndt/gfp077.
7. *Herget-Rosenthal S, von Ostrowski M, Kribben A.* Definition and risk factors of rapidly declining residual renal function in peritoneal dialysis: an observational study. *Kidney Blood Press Res.*2012;35: 233–241. 10.1159/000332887 doi: 10.1159/000332887
8. *Liao CT, Shiao CC, Huang JW, Hung KY, Chuang HF, Chen YM, et al.* Predictors of faster decline of residual renal function in Taiwanese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.*2008; 28 Suppl 3: S191–S195.
9. *Gunal AI, Kirciman E, Guler M, Yavuzkir M, Celiker H.* Should the preservation of residual renal function cost volume overload and its consequence left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients? *Ren Fail.*2004;26:405–409. doi:1081/jdi-120039825
10. *Lameire N, Van Biesen W.* The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.*1997;17 Suppl 2: S102–S110.
11. *Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M, Garca-Naveiro R, et al.* Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal, and renal function in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 132–145. doi:10.1053/j.ajkd.2004.03.035
12. *McCafferty K, Fan S, Davenport A.* Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85:151–157.10.1038/ki.2013.273. doi:10.1038/ki.2013.273
13. *Tattersall J.* Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif.* 2009;27:70–74. doi: 10.1159/000167012
14. *Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al.* Towards improved cardiovascular management: The necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2965–71. doi: 10.1093/ndt/gfn228
15. *Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1574–9. doi:10.1093/ndt/gfn707
16. *Lee M, Park JT et al.* Prognostic Value of Residual Urine Volume, GFR by 24-hour Urine Collection, and eGFR in Patients Receiving Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:426–434,2017. doi:10.2215/CJN.05520516
17. National KF: KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015
18. Hemodialysis Adequacy Work Group: Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*, 2006; 48(1): 2–90, doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.051.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Research Article

M. Malasaiev<sup>2</sup>, I. Dudar<sup>1</sup>, A. Shymova<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.07

### Peritoneal dialysis – associated peritonitis during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis

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

<sup>2</sup>Municipal nonprofit enterprise «Kyiv city center of nephrology and dialysis»

### Citation:

Malasaiev M, Dudar I, Shymova A. Peritoneal dialysis – associated peritonitis during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):47-52. doi: 10.31450/ukrJnd.3(63).2019.07

### Article history:

Received April 06, 2019  
Received in revised form  
July 16, 2019  
Accepted August 04, 2019

**Abstract.** *Infections associated with peritoneal dialysis (infection of the catheter, tunnel infection and peritonitis) are the most common complications of this method. Despite significant progress in the methodological approaches to the prevention, diagnosis and treatment of PD associated infections, peritonitis remains the main risk factor for mortality in PD patients (up to 6%) and plays a significant role in more than 1/6 of the deaths associated with non-infectious complications such as cardiovascular and / or cerebrovascular disease. Besides, PD-associated infections are the most common cause of loss of peritoneal function and the patients' transition to hemodialysis treatment. About 5% of PD patients are converted to hemodialysis treatment in the first year after postponed peritonitis.*

**Keywords:** renal substitution therapy, permanent outpatient peritoneal dialysis, complication, recurrent peritonitis.

Conflict of interest statement: the author declared no competing interest.

© M. Malasaiev, I. Dudar, A. Shymova, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Maksym Malasaiev: [sofwmaks@gmail.com](mailto:sofwmaks@gmail.com)





© Маласаєв М. О., Дудар І. О., Шимова А. Ю., 2019

УДК: 616.61:616.381-089.819:616.381-002

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

## Перитоніти, асоційовані з постійним амбулаторним перитонеальним діалізом

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

<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

**Резюме.** Інфекції, асоційовані з перитонеальним діалізом (ПД): інфекція місця виходу катетера, тунельна інфекція та перитоніт, є найбільш поширеними ускладненнями ПД. Незважаючи на значні досягнення у методичних підходах до профілактики, діагностики та лікування ПД-асоційованих інфекцій, перитоніт залишається основним фактором ризику смертності ПД-пацієнтів (до 6%) та відіграє значну роль у більш ніж 1/6 частині смертельних випадків, пов'язаних з неінфекційними ускладненнями, як то серцево-судинні та/або цереброваскулярні захворювання. Крім того, ПД-асоційовані інфекції є найпоширенішою причиною втрати перитонеальної функції та переведення хворих на лікування гемодіалізом. Близько 5% ПД-пацієнтів переводяться на лікування гемодіалізом у перший рік після перенесеного перитоніту.

**Ключові слова:** ниркова замісна терапія, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз, ускладнення ПД, рецидивуючий перитоніт.

Chronic kidney disease (CKD) is one of the socio-economic problem all over the world. This issue becomes especially important in view of the stable increase (up to 7% annually) in the patients' number with CKD treated with renal replacement therapy (RRT), including continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The increase in patients' rate with CKD exceeds five times the rate of the world population growth [1]. On the date of January 1, 2017, according to the National Register of patients with CKD, the method of CAPD is used in the treatment of 886 patients, which is 9.6% in the structure of RRT in Ukraine [1]. According to Sakaci T., the survival rate among the patients treated with this method in almost half of the patients is limited to only 5 years and, accordingly, requires a change in the modality of RRT [2]. These facts are indicating the urgency of the problem and necessity of improving the survival of the peritoneal dialysis (PD) method – which means maintaining its adequacy and safety for a longer time after initiation.

PD is a method of substitution renal therapy used in the treatment of patients with CKD stage V along with hemodialysis and kidney transplantation. The basis of the method lies in the ability of the peritoneum as a semipermeable membrane to separate the products of nitrogen exchange and endotoxin [3]. The large surface of the peritoneum, a thin mesothelial

covering, powerful blood, and lymph flow create an opportunity for significant transperitoneal movement of substances with different molecular masses, including water, electrolytes, and protein catabolism products [4]. The method has several advantages, such as a low mortality rate in the first years of treatment, more convenience for the patient (the possibility of having a PD patient staying at home), flexibility, fewer visits to hospital, longer preservation of residual renal function, etc [5].

However, as with any other method, CAPD has a number of disadvantages and the main one is high risks of infectious complications, which can cause loss of the peritoneum transport function. Therefore, there is technique's usage terms limitation [6].

Nowadays, the world's practice is experiencing and defining complications associated with the insertion of the catheter for peritoneal dialysis (Tenckhoff catheter), early and late, infectious and non-infectious. Early complications include those that occurred within 30 days after surgical intervention, and late - after 30 days, respectively [7].

The biggest part of the general complication list has an infectious nature, namely PD-associated dialysis peritonitis (DP). This complication constitutes about 7-12% of all deaths in PD patients [8, 9]. In this case, there are a lot of diverse infection ways (Table 1).

Maksym Malasaiev  
sofwmaks@gmail.com

Table 1

**Infection pathway Promoting factor Microorganism Frequency**

<b>Infection pathway</b>	<b>Lead factor</b>	<b>Microorganism</b>	<b>Frequency</b>
Intracatheteral	Disruption of aseptic connection and separation of highways, dialysate containers and peritoneal catheter	<i>Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter</i>	30-40%
Pericatheteral	Disorders of the insertion catheter technique, infection of the catheter exit site or catheter tunnel	<i>Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Fungis</i>	20-30%
Transmural	Violation of the abdominal cavity's permeability and the microorganisms transposition through the intestinal wall	<i>Intestinal microflora, anaerobes</i>	25-30%
Hematogenic	Transfer of bacteria with blood from an extra-oculomotoric hearth	<i>Streptococci saprophyticus, Mycobacterium tuberculosis</i>	5-10%
Transvaginal	Transvaginal	<i>Fungus, Lactic acid bacteria</i>	2-5%

Usually DPs have infective etiology. According to various data, there are bacteria as pathogens (~ 80% of cases) [10]. Frequently 70-75% episodes of peritonitis occur due to contamination of the microflora in the abdominal cavity during the procedure of PD (the so-called intraluminal pathway of infection). In this case, the most common etiologic agent is a gram-positive autoflora. The inflammatory process in the abdominal cavity, often triggered by the pathogens of *Staphylococcus* and is generally well cured by antibiotic therapy, and the fatal outcome in such cases does not happen in more than 1% of patients [11].

Prognostically unfavorable DPs caused by gram-negative microorganisms lead to death in 4-10% [12, 13]. Fungal infections are not as common as bacterial infections (only 3-6% of cases), however they may be after the usage of antibacterial drugs [14]. Infection in such cases usually occurs via transmural (in inflammatory diseases of the abdominal cavity), hematogenous (in extra-abdominal infectious processes) or ascending (in gynecological diseases) paths. Sometimes DPs are caused by subcutaneous catheter tunnel's infections (peri-laminar contusion of the abdominal cavity), and in these situations bacteriological studies reveal both gram-positive and gram-negative or fungal flora [15], that was shown by the experience of Hsin-Hui Wang, Chung-Hao Huang and co-authors. Using the adequate antibacterial regimens and compliance with developed protocols, most episodes of the GP rapidly regress, allowing successful dialysis. However, repeated episodes of DP, associated with the lack of rehabilitation of infectious cells (usually nasal) or permanent re-infection

of the abdominal cavity due to violations of the technique of the procedure, can cause the termination of CAPD [16]. In circumstance of persistent infection, it's necessary to eliminate peritonitis, remove the catheter and switch to the HD, with the continuation of antibacterial therapy until the signs of the infectious and inflammatory process completely disappear [17].

Also the relative imperfection of the connective systems and catheters for the PD that undoubtedly creates a known risk of contamination of the abdominal cavity should be taken into consideration. At the same time, in the pathogenesis of recurrent peritonitis, a special role is given to the so-called "biofilm", that is, the composite formation from the cells of microorganisms and fibrin, which over time covers the walls of the peritoneal catheter [18].

Nowadays, disputes over the schemes of antibiotic therapy continue. Despite the recommendations of the ISPD, there are few data that can justify for the antibacterial drugs dosing for ADF patients. There are various recommendations regarding care of the site of catheter for infections prevention, the use of various local products containing antibacterial drugs and antiseptics, the use of bandages [19, 20]. For example, in the latest ISPD guidelines the daily local usage of antiseptics is indicated for the treatment of the catheter exit site [21].

But still, there is a controversial issue regarding the timing of the peritoneal catheter's removal and the possibility of its re-insertion which is caused by lack of a single view to the conservative treatment terms of peritonitis and absolute indications for the restocking of the Tenkhoff catheter [22].

The risk of death is significantly increased in case of dialysis peritonitis due to inflammatory bowel disease. For example, with established active diverticulitis with violation of the intestinal wall integrity, mortality reaches 50% [23]. Untimely initiation of treatment, as well as inadequate antibacterial therapy or delayed surgical treatment in cases where it is necessary, may also be the cause of death in some cases [24].

DP is one of the serious complications both in the therapeutic and in the surgical plans [25]. It can occur in any period of treatment when an infection enters with dialyzing solutions directly into the abdominal cavity. Continuous improvement of the peritoneal dialysis tech-

nique has significantly reduced the frequency of peritonitis (from 1 episode in 5-10 months to 1 episode in 18-24 months), but DP remains the most important infectious iatrogenic comorbidity, and has an adverse effect on the properties of the peritoneum and causes the large extent determined not only the possibility of using the method, but also the patients survival [26]. The frequency of peritonitis, according to the latest recommendations of the members of the Advisory Committee (International Society of Peritoneal Dialysis), for peritoneal dialysis infections, should not exceed 0.67 per year [27].

According to ISPD data, DPs are differentiated as follows (Table 2).

Table 2

### Types of DP in patients treated with CAPD

Simple peritonitis	rapid reduction of symptoms after the start of therapy and their complete disappearance within 2-3 days. Any prolongation of symptoms is an indicator of a complicated course or inadequate selection of antibacterial therapy
Refractory peritonitis	PD-associated peritonitis, which can not be treated (lack of clinical improvement) within 3-5 days
Recurrent peritonitis	the reappearance of peritonitis symptoms with the same agent defining after confirmation of its eradication or increase in the number of polymorphonuclear leukocytes in dialyzate after their reduction. Relapse reflects either inadequate treatment or abscess formation in the abdominal cavity
Reverse peritonitis	the repeated appearance of peritonitis symptoms in 4 weeks with the same pathogen defining after the completion of therapy and confirmation of its eradication. Evidence of inappropriate therapy or the presence of an infection (inflammation of the catheter, tunnel infection). In majority of cases is caused by Staphylococcus epidermidis or gram-negative microorganisms
Reverse infection	a new episode of peritonitis, which occurs in more than 4 weeks after recovery with the same or another microorganism. Determining the same pathogen indicates the presence of an internal focus of the infection

Also the literature considers the importance of other infection risk factors complications in CKD. One of these factors may be the deterioration of the systematic antibacterial response caused by uremia itself and described by Kakuta T, Tanaka R., who studied reduced phagocytic activity and functional inferiority of polymorphonuclear leukocytes in patients with CKD and improved peritoneal membrane functional activity [28]. Recent studies have shown apoptosis activation in CKD stage V, as well as pronounced monocytic and macrophageal dysfunction with uremia. At the same time Wu, J. and co-authors gave the special role to TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor, beta-1 (TRFbeta-1)) [29]. According to some data, the risk of peritonitis in CAPD is also associated with a decrease in peritoneal capacity to local antibiotic response due to the constant adverse effect of dialysis solutions (DS) on it. In particular, Simon F, Tapia P. in their study showed that high glucose concentration in DS also affects the production of peritoneal leukocytes by some anti-inflammatory factors

and leads to death of peritoneal mesothelium cells [30].

In peritoneum's protective properties violation, the key role is played by glucose degradation products (GDP), which accumulate after the sterilization of DS [31]. It is assumed that at least some of the GDPs, such as glyoxal, 1,2-dicarbonyl, and 5-hydroxymethylfurfural are capable of suppressing the reparative properties of mesothelium [32].

The oxidative stress plays not the last role in chronic inflammation. It accompanies patients with PD. Even during the first year after the initiation of the method, mainly due to the chronic accumulation of end-products by glycosylation, oxidative stress and inflammation processes, as well as chronic structural and functional deterioration of the peritoneal membrane due to high concentration of glucose in DS, lead to loss of ultrafiltration and further transfer of the patient to hemodialysis [33].

During PD-associated peritonitis, protein loss is increased to 15-20 g / day. Also, the prognostic signifi-

cance of the initial level of albumin to the long-term outcomes of this method is shown in many studies. In particular, Guest S noted that traditionally, serum albumin was an indicator of chronic inflammation and intrathecal status, and studies of high level were therefore included in the monthly blood test in most centers. Progressive hypoalbuminemia in patients with PD was one of the mortality predictors [34]. The important role of serum albumin in PD is also emphasized by Jiang J. [35]. They found a correlation between the level of serum albumin and mortality and the risk of infectious complications. A total of 149 patients with CAPD were enrolled in this study. By serum albumin level, patients were divided into two groups: a low albumin level group (<35 g/l) and a high albumin rate ( $\geq 35$  g/l).

According to the results of the study, the group with hypoalbuminemia showed a higher incidence of cardiovascular mortality and a higher incidence of DP. Also, it should be noted that in this study hypoalbuminemia was associated with poor survival of the PD methodology, with a decrease in the initial level of albumin per 1 g/l resulted in a 20% reduction in the survival rate of the technique. Thus, DP is a cause of worse survival and death, not only because of its inflammatory effect but also as a cause of hypoalbuminemia. There is a so-called "vicious circle", the essence of which is that the DP and hypoalbuminemia are factors that provoke the emergence of each other [35].

Thus, the review of actual studies allows us to establish that DP is the most characteristic infectious complication of CAPD and is a frequent cause of death in this category of patients which occurs not only as a result of bacterial infection of the abdominal cavity but also as an outcome of these factors combination with the weakening of the systemic and local antibacterial responses to the morpho-functional reorganization of the peritoneal membrane due to contact with the dialyzing solution. However, for today, a lot of data on the

stability of antibacterial drugs needs to be reviewed including the increased duration of the research in order to find out whether it is an acceptable prophylactic approach to their prescription. If intraperitoneal antibacterial drug concentrations are effective, if there is any frequent necessity of antibacterial drugs combination use, and how the activity of antibacterial drugs changes in the peritoneal environment?

So as a conclusion, we can state that there is high demand for further clarification of surgical tactics in the DP issue, namely, the results of rapid and delayed removal of the catheter and safe intervals for rearrangement of the catheter. Other important areas where more data are needed are the effect of peritonitis and treatment strategies on the residual renal function and the long-term results of CAPD treatment. More questions should be defined on modifying risk factors for peritonitis. Previous data suggests that low levels of albumin and depressive symptoms are risk factors for subsequent peritonitis, but it is not known whether the risk of DP is reduced by the correction of these problems. Still, there remain concerns of chronic inflammation and oxidative stress as consequences of glucose metabolism products in dialysis solution on the one hand and specific proteins that may induce an inflammatory reaction on the other hand. Taking into consideration all these data, the DP problem is so far relevant and requires close attention and continuation of research to reduce the risk of their occurrence and prolong the duration of the method of DP.

#### Author contributions.

**M. Malasaie:** searching and information analysis, article writtining control and article redaction;

**I. Dudar:** control and article redaction;

**A. Shymova:** preparation for printing.

**Funding.** None.

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

#### References:

1. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uk-lad. 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.
3. *Olivier D, Peter M, Nicholas T.* The pathophysiology of the peritoneal membrane. *JASN*. 2010; July 21(7):1077–1085. doi: 10.1681/ASN.2009070694.
4. *I, Burkart J.* Peritoneal dialysis. *AJKD*. 2013;22(5): 1082–1096. doi: 10.1016/j.ajkd.2013.08.036.
5. *Fran ois K, Bargman J.* Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:447–455. doi: 10.2147/IJNRD.S50527.
6. *Akoh J.* Peritoneal dialysis associated infections: an update on diagnosis and management. *World J Nephrol*. 2012; Aug 1(4):106–122. doi: 10.5527/wjn.v1.i4.106.
7. *Peppelenbosch A, Kuijk W, Bouvy N.* Peritoneal dialysis catheter placement technique and complications. *ND Plus*. 2008;1(4):23–28. doi.org/10.1093/ndtplus/sfn120.
8. *Hsieh Y, Wang S, Chang C.* The negative Impact of early peritonitis on continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2014; 34(6):627–635. doi: 10.3747/pdi.2013.00024.
9. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.02.2016 № 89.* «Profilaktyka, diahnostryka ta likuvannia infektsii, asotsioivanykh z perytonealnym dializom».

10. Ballinger A, Palmer S, Wiggins K. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;26(4):54-96. doi:10.1002/14651858:CD005284.pub3.
11. Diepen A, Tomlinson G. The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1266–71. doi: 10.2215/CJN.00980112.
12. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 Update on prevention and treatment. *Perit Dial Int*. 2016;36(5):481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078
13. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W. *J Am Soc Nephrol*. 2012; August 23:1398–405. doi:10.1681/ASN.2011121135.
14. Crabtree J, Siddiqi R. Simultaneous catheter replacement for infectious and mechanical complications without interruption of Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2016;36(2):182-7. doi: 10.3747/pdi.2014.00313.
15. Ratajczak A, Lange-Ratajczak M, Bobkiewicz A, Studniarek A. Surgical Management of complications with peritoneal dialysis. *Seminars in dialysis*. 2016;30(1):63–68. doi: 10.1111/sdi.12538.
16. Wong S, Lau W, Chan P. Antibiotic lock in Tenckhoff catheter for Biofilm-Associated Peritonitis. *Perit Dial Int*. 2017;37(4):475-477. doi: 10.3747/pdi.2016.00252.
17. Kiwon K, Han R, Yun K. Pharmacokinetic Profiles of Ceftazidime after Intravenous Administration in Patients Undergoing Automated Peritoneal Dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2523–2527. doi: 10.1128/AAC.01543-10.
18. Wong S, Lau W, Chan P, Wan C, Cheng Y. Extended Experience in the use of antibiotic Lock for eradication of biofilm bacteria on Tenckhoff catheter. *Perit Dial Int*. 2019;39(2):187-190. doi: 10.3747/pdi.2018.00098.
19. Mushahar L, Mei L, Yusuf W, Sivathasan S, Kamaruddin N. Exit-Site dressing and infection in peritoneal dialysis: a randomized controlled pilot trial. *Perit Dial Int J*. 2016; 36(2):135–139. doi: 10.3747/pdi.2014.001954.
20. Taheri S, Ahmadnia M, Mortazavi M, Karimi S, Reihani H. Comparing the effect of dressing versus no dressing on exit site infection and peritonitis in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Biomed Res*. 2017;6(5). doi: 10.4103/2277-9175.199263.
21. Szeto C, Li P, Johnson D, Bernardini J, Dong J, Figueiredo A. ISPD catheter-related infection recommendations: 2017 update. *Perit Dial Int*. 2018; 37(2):141–154. doi: 10.3747/pdi.2016.00120.
22. Viron C, Lobbedez T, Lanot A, Bonamy C, Ficheux M. Simultaneous removal and reinsertion of the PD catheter in relapsing peritonitis. *Perit Dial Int*. 2019;9:143-52. doi: 10.3747/pdi.2018.00230.
23. Buemi M, Aloisi C, Romeo A, Sturiale A, Barilla A, Cosentini V. Diverticular disease of the colon in peritoneal dialysis. *G Ital Nefrol*. 2002;19(5):540-4. doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2140.
24. Mihalache O, Buga S. The time for surgery of peritonitis associated with peritoneal dialysis. *J Med Life*. 2016;9(3):284–7.
25. Salzer W. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:173-186. doi: 10.2147/IJNRD.S123618.
26. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1398–405. doi:10.1681/ASN.2011121135.
27. Kam-Tao Li P, Szeto C, Piraino B, Arteaga J. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int*. 2016;36:481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078.
28. Kakuta T, Tanaka R, Satoh Y, Izuhara Y. Pyridoxamine improves functional, structural, and biochemical alterations of peritoneal membranes in uremic peritoneal dialysis rats. *Kidney Int*. 2005;68(3):1326-36. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00531.x.
29. Wu J, Xing C, Zhang L, Mao H, Chen X, Liang M. Autophagy promotes fibrosis and apoptosis in the peritoneum during long-term peritoneal dialysis. *J Cell Mol Med*. 2017;3(17):43-52. doi:10.1111/jcmm.13393.
30. Simon F, Tapia P, Armisen R, Echeverria C, Gatica S. Human peritoneal mesothelial cell death induced by High-Glucose hypertonic solution involves Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> ions and oxidative stress with the participation of PKC/NOX2 and PI3K/Akt pathways. *Frontiers in physiology*, 2017;8:92-105. doi: 10.3389/fphys.2017.00379.
31. Balteau M, Tajeddine N, Meester C, Ginion A. NADPH oxidase activation by hyper glycaemia in cardiomyocytes is independent of glucose metabolism but requires SGLT1. *Cardiovasc. Res*. 2011;92:237–246. doi: 10.1093/cvr/cvr230.
32. Garcia L, Lindholm B, Davies S. An update on peritoneal dialysis solutions. *Nat. Rev. Nephrol*. 2012;8: 224–233. doi: 10.1038/nrneph.2012.13.
33. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Eleftheriadis T, Mertens P. Oxidative stress in patients undergoing peritoneal dialysis. A current review of the literature. *Oxidative medicine and cellular longevity* volume. 2017;12: 98-105. doi: org/10.1155/2017/3494867.
34. Guest S. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2013;29:55-60.
35. Jiang J, Wang L, Fei Y. Serum albumin at start of peritoneal dialysis predicts long term outcomes in Anhui Han patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. A retrospective cohort study. *Kidney Dis*. 2018; 4:1-7. doi: 10.1159/000492426.



## 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

F. O. Prusskiy

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.08

### Cardiovascular complications in hemodialysis patients: current approaches to prolong and improve quality of patients' life

Communal non-commercial enterprise "Kyiv municipal center of nephrology and dialysis"

#### Citation:

Prusskiy F. Cardiovascular complications in hemodialysis patients: current approaches to prolong and improve quality of patients' life. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):53-61. doi: 10.31450/ukrJnd.3(63).2019.08

**Summary.** *Cardiovascular complications are a leading cause of morbidity and mortality in dialysis patients. Cardiovascular mortality is more than 40% of the total mortality in this cohort of patients. Recently, there has been an increase in publications on the role of uremic toxins, including "middle molecules", in the development and progression of cardiovascular complications in dialysis patients.*

*Conventional low-flux (LF) hemodialysis well removes small molecular weight uremic toxins not bound with protein. Evidence for the role of "middle molecules" in the development of many complications, including cardiovascular complications, has contributed to the emergence and development of such dialysis therapy methods as high-flux (HF) hemodialysis, hemofiltration (HF) and hemodiafiltration (HDF).*

*Further evolution of membrane technology has led to the development of protein-leaking membranes or super-flux or high cutoff (HCO) membranes. These membranes are capable of removing molecules in excess of the molecular weight of albumin. The use of these membranes is limited because of the risk of hypoalbuminemia.*

*Today, the closest approximation to the natural glomerular membrane is the so-called Middle Cut-Off (MCO) membrane. The use of MSO membranes is implemented in a new method of dialysis therapy - expanded hemodialysis (HDx). The method is defined as a treatment where diffusion and convection are conveniently combined inside a hollow-fibre dialyser equipped with an MCO membrane. A standard hemodialysis machine is used for the HDx. Increased removal of large medium molecules in HDx may lead to an improvement of clinical outcomes, including a decrease of the cardiovascular events incidence, an all-cause and cardiovascular mortality reduction in dialysis patients.*

**Keywords:** *cardiovascular complications, uraemic toxins, dialysis membranes, expanded haemodialysis.*

Conflict of interest statement: this work was supported by an academic support grant provided by the Baxter.

#### Article history:

Received August 06, 2019

Received in revised form  
August 26, 2019

Accepted September 04, 2019

© M. Malasaiev, I. Dudar, A. Shymova, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Fedir Prusskiy: [fedor7777@ukr.net](mailto:fedor7777@ukr.net)



© Пруський Ф. О., 2019

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.1

Ф. О. Пруський

## Серцево-судинні ускладнення у хворих, які лікуються гемодіалізом: сучасні підходи для пролонгації та підвищення якості життя пацієнтів

Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр нефрології та діалізу»

**Резюме.** Серцево-судинні ускладнення є провідною причиною смертності діалітичних хворих, на яку припадає понад 40% загальної смертності. Останнім часом з'являється все більше публікацій присвячених ролі накопичення уремічних токсинів, зокрема середніх молекул, у розвитку та прогресуванні серцево-судинних ускладнень у діалітичних хворих.

Звичайний «низькопоточний» (LF – low flux) гемодіаліз добре видаляє низькомолекулярні уремічні токсини, не зв'язані з білками. Поява доказів ролі «середніх молекул» у розвитку багатьох ускладнень, зокрема серцево-судинних, сприяло появі та розвитку таких методів діалітичної терапії як високопоточний (HF – high flux) ГД, гемофільтрація (ГФ) та гемодіафільтрація (ГДФ).

Подальша еволюція мембранної технології призвела до розробки білок-проникних мембран, які також називаються мембранами з надмірним потоком або мембранами з високою точкою відсікання (НСО, High cut-off). Ці мембрани здатні видаляти молекули з масою, що перевищує молекулярну масу альбуміну. Застосування таких мембран обмежене через небезпеку гіпоальбумінемії.

На сьогоднішній день максимальним наближенням до природної гломерулярної мембрани можна вважати так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, МСО). Використання МСО мембран реалізовано в новому методі діалітичної терапії — розширеному гемодіалізі (HDx). Метод визначено як гемодіаліз, який поєднує дифузний і конвекційний транспорт в оптимальному співвідношенні за рахунок використання діалізаторів із середньою точкою відсікання. Для проведення розширеного ГД використовується стандартний гемодіалітичний апарат. Підвищене видалення великих середніх молекул при HDx може призвести до покращення клінічних наслідків, зокрема зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження загальної та серцево-судинної смертності у діалітичних пацієнтів.

**Ключові слова:** серцево-судинні ускладнення, уремічні токсини, гемодіаліз, діалітичні мембрани, розширений гемодіаліз

Незважаючи на досягнення в сфері діалітичних технологій, пацієнти, які лікуються гемодіалізом, все ще мають високі показники госпіталізації, низьку якість життя та високу смертність. Смертність від усіх причин даної когорти хворих залишається стабільно високою – > 20% щорічно та в 10 разів перевищує цей показник в загальній популяції [1]. 5-річна виживаність становить лише близько 40% незалежно від режиму діалізу, та є гіршою, ніж у багатьох видів раку [1-3]. Серцево-судинні ускладнення є провідною причиною захворюваності та смертності у діалітичних хворих. Серцево-судинна смертність становить більш ніж 40% загальної смертності в цій групі, а більшість смертей трапляються через серцеву недостатність, гострий інфаркт міокарда і смертельну аритмію [1, 4-8].

В Україні загальна смертність серед хворих які отримують лікування методом ГД та гемодіафільтрації (ГДФ) в 2017 р. становила 10,5 та 7,1% відповідно, при цьому серцево-судинні захворювання

переважали в структурі смертності – смертність від серцево-судинних захворювань склала 71,1 та 73,2% від загальної смертності [9].

Характеристики серцево-судинної дисфункції, що спостерігаються у хворих на діалізі, відрізняються від тих, що відзначаються в загальній популяції. Поряд з традиційними серцево-судинними факторами ризику у діалітичних пацієнтів дуже поширені й нетрадиційні (Табл. 1) [10], вони відіграють велику роль у надмірній серцево-судинній захворюваності та смертності у хворих, які лікуються діалітичними методами [10-12].

Таблиця 1

### Серцево-судинні фактори ризику у діалітичних хворих

Традиційні ФР	Нетрадиційні ФР
Цукровий діабет	Анемія
Артеріальна гіпертензія	Хронічне запалення
Дисліпідемія	Гіперфосфатемія
Ожиріння	Інсулінорезистентність
Сидячий спосіб життя	Оксидативний стрес
Паління	Кальцифікація
Похилий вік	коронарних судин
	Ендотеліальна дисфункція
	Уремічні токсини

Пруський Федір Олександрович

fedor7777@ukr.net

Патофізіологічні механізми розвитку серцево-судинних ускладнень у діалітичних пацієнтів є складними і не повністю зрозумілими. Деякі фактори, пов'язані з термінальною хронічною нирковою недостатністю, зокрема активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), симпатичної нервової системи (СНС), накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGE, advanced glycation end product), порушення фосфор-кальцієвого метабо-

лізму, оксидативний стрес, а також накопичення уремічних токсинів, сприяють розвитку серцево-судинної патології. До таких змін відносяться кардіоміопатія (уремічна кардіоміопатія), гіпертрофія лівого шлуночка (ЛЖ), фіброз міокарда, порушення діастолічного наповнення та ураження дрібних коронарних судин. Судинні зміни, що включають атеросклероз, кальцифікацію судин і втрату еластичності судин, показані на рис. 1 [11, 12].

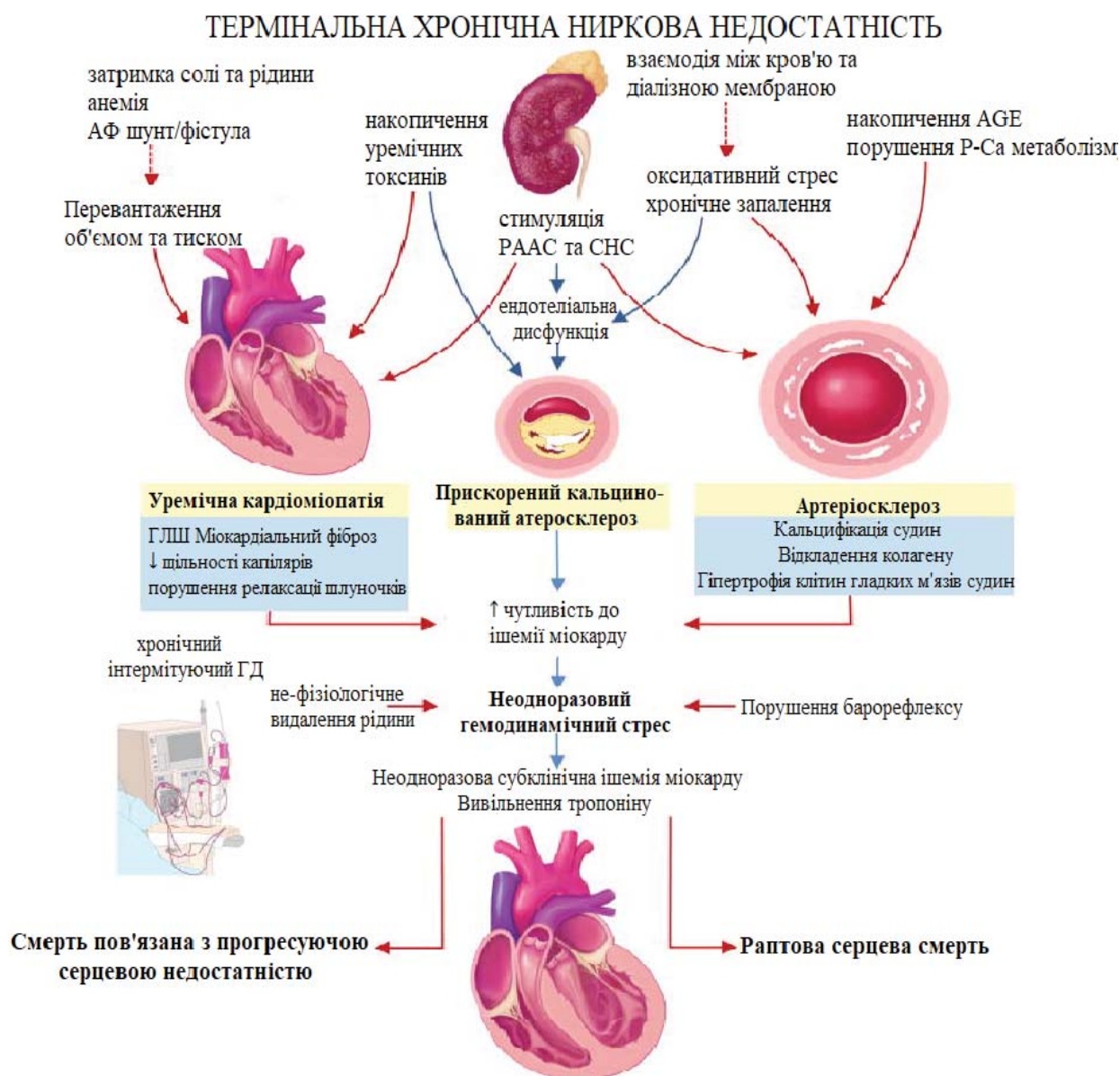


Рис. 1. Патофізіологічні механізми індукованого гемодіалізом ушкодження міокарда

Останнім часом з'являється все більше публікацій присвячених ролі накопичення уремічних токсинів, зокрема середніх молекул, у розвитку та прогресуванні серцево-судинних ускладнень у діалітичних хворих [13-15].

Уремічні токсини, унікальні для пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), належать до

групи нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Залучення різних уремічних токсинів до чотирьох основних доменів ССЗ (атеросклероз, ураження міокарда, ураження клапанів, аритмії) узагальнено в таблиці 2 [14].



Таблиця 2

## Вплив уремічних токсинів на розвиток основних ССЗ

Уремічний токсин	Серцево-судинні ускладнення			
	Атеро-склероз	Ураження міокарду	Ураження клапанів	Аритмії
Кінцеві продукти глікозування	+			
Ангіогенін-DIP I	+			
2-мікроглобулін	+	+		
Фактор D комплементу	+			
Цитокіни	+	+	?	?
Дініклеотид поліфосфат	+			
Гомоцистеїн	+			
Індоксил сульфат	+			
Лептин	+			
Паратиреоїдний гормон			+	
Фосфати			+	

Основна частина представлених вище токсинів відноситься до так званих середніх молекул, тобто речовин з молекулярною масою  $\geq 500$  Да [16-17].

Ефективне видалення широкого спектру уремічних токсинів є основним завданням всіх діалітичних методів лікування.

Звичайний «низькопоточний» (LF – low flux) гемодіаліз добре видаляє низькомолекулярні уремічні токсини, не зв'язані з білками. Однак ще на початку становлення гемодіалізу як методу лікування ХХН визначалося, що виведення низькомолекулярних уремічних токсинів не вирішує всіх клінічних проблем, а пацієнти на перитонеальному діалізі з більш високими рутинними показниками азотемії демонструють не гіршу, а для полінейропатії – кращу корекцію уремічних синдромів. Останнє спостереження було пояснено більш ви-

сокою проникністю перитонеальної мембрани, ніж у низькопоточної целюлозних мембран, що використовувалися в той час. Ці та інші спостереження стали основою гіпотези «середніх молекул» та сприяли розробці і виробництву більш високопоточних діалітичних мембран [18]. У спробі поліпшити клінічні наслідки діалітичних пацієнтів були розроблені альтернативні методи ниркової замісної терапії, тому що видалення шляхом дифузії стає менш ефективним із зростанням молекулярної маси розчиненої речовини. Таким чином, для видалення «середніх молекул» необхідно наближення діалітичних мембран за властивостями до ниркового фільтру, оскільки дифузія в каналцях і петлі Генле слідує за фільтрацією в клубочці, що є принципом конвекції (рис. 2) [19].

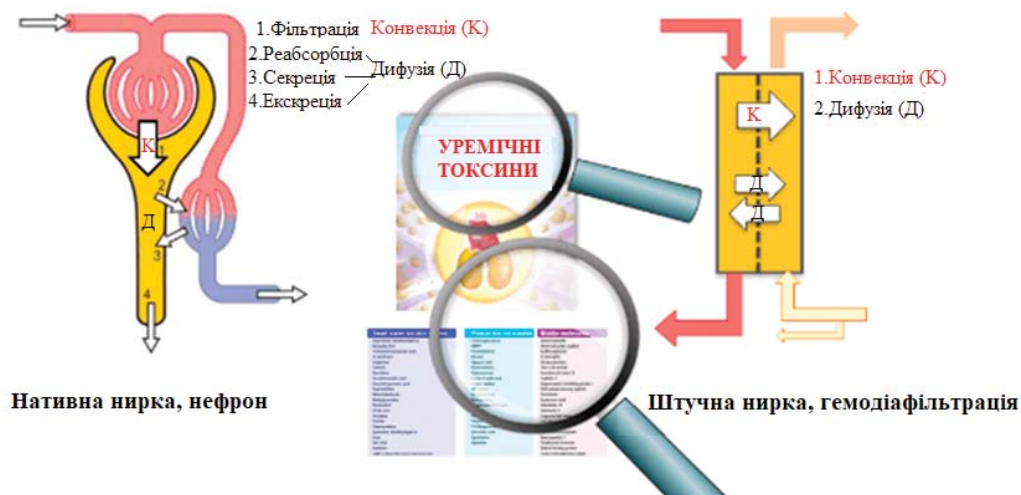


Рис. 2. Імітація функції нативної нирки для поліпшення видалення «середньої молекули».

Таким чином, все це сприяло появі та розвитку таких методів діалітичної терапії як високопоточний (HF – high flux) ГД, гемофільтрація (ГФ) та гемо-

діафільтрація (ГДФ). Співвідношення між діалітичними методами, процесами і молекулярною вагою розчинених речовин показані на рис. 3 [19].

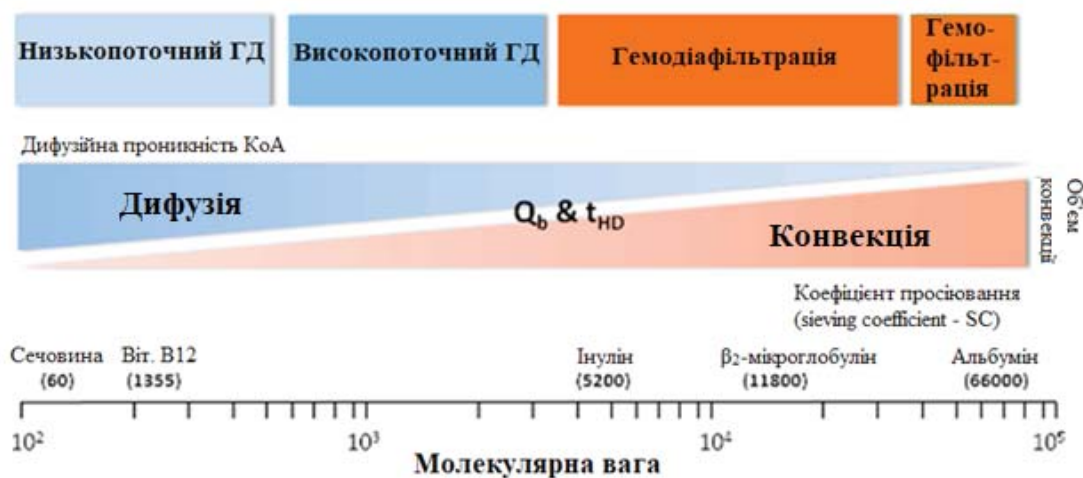


Рис. 3. Співвідношення між діалітичними методами, процесами і молекулярною вагою розчинених речовин. КоА, коефіцієнт масопереносу сечовини;  $Q_b$ , кровотік;  $t_{HD}$ , тривалість сеансу ГД; SC, коефіцієнт просіювання (частка речовини, що підлягає видаленню для конкретного фільтра).

Поява апаратів з системами ультрафільтрації (УФ) 25 років тому призвело до широкого застосування високопоточних мембран. Завдяки їхній високій гідравлічній проникності і більшим розмірам пор, такі мембрани збільшили виведення «середньої молекули» і дозволили розробити нові технології, такі як гемофільтрація і ГДФ [20, 21].

Вихідні спостереження з обсерваційних досліджень про переваги високопоточних мембран передбачалося підтвердити в двох великих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД): Hemodialysis (HEMO) Study [2] і Membrane Permeability Outcome (MPO) Study [22]. Але в жодному з них за умови первинного аналізу не було отримано свідчень переваги високопоточних мембран, хоча в окремих підгрупах в post hoc аналізі переваги все ж були продемонстровані.

Що стосується ГДФ, то в серії з чотирьох великих РКД тільки в одному переваги було підтверджено в первинному аналізі [23]. При цьому в об'єднаному аналізі цих РКД перевага в зниженні смертності (загальної та серцево-судинної) при ГДФ в режимі пост-дилюції було отримано тільки при конвекційному об'ємі вище 23 літрів [24].

У той же час, досягнення таких конвекційних об'ємів в режимі пост-дилюції не завжди можливо або пов'язано з ризиками тромбування і погіршення дифузійних властивостей діалізу при неможливості досягти досить високої швидкості кровотоку.

Обмежені свідчення переваг ГДФ, невпевненість в можливості досягти цільових значень за конвекційним об'ємом разом з додатковими ви-

тратами на проведення ГДФ стимулювали пошук можливостей інтенсифікації видалення середньомолекулярних речовин конвекційною технологією в рамках сеансу гемодіалізу.

Подальша еволюція мембранної технології призвела до розробки білок-проникних мембран, які також називаються мембранами з надмірним потоком або мембранами з високою точкою відсікання (НСО, High cut-off) [25]. Ці мембрани здатні видаляти молекули з масою, що перевищує молекулярну масу альбуміну, а для  $\beta_2$ -мікроглобуліну мають коефіцієнт просіювання близько 100%. Застосування таких мембран обмежена, вони можуть використовуватись при гострому пошкодженні нирок при мієломній хвороби, сепсисі, рабдоміолізі. У хворих на програмному гемодіалізі у зв'язку з небезпекою гіпоальбумінемії вони використовувалися лише в рамках короткострокових досліджень [26].

Сучасні технології дозволяють виробляти мембрани з чітко заданими властивостями. В ідеальному варіанті, оснастивши мембрану порами, розподіл яких по величині буде перебувати в вузьких межах, можна домогтися істотного збільшення спектру виведених в ході лікування речовин і уникнути при цьому втрати значних кількостей альбуміну. Така мембрана буде максимально повно моделювати властивості з просіювання природної гломерулярної мембрани. На сьогоднішній день максимальним наближенням до подібної ідеальної мембрані можна вважати так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, MCO) [27]. Просіювальні властивості мембран прийнято

характеризувати двома параметрами: точкою початку відсікання (або retention onset (RO) – «поріг затримки»), тобто молекулярною масою речовин, коефіцієнт просіювання для яких становить 90%, і точкою закінчення відсікання (cut off (CO) – «точка відсікання»), що представляє молекулярну масу речовин з коефіцієнтом просіювання 10% [27]. На

відміну від НСО-мембран, у яких проміжок між цими точками досить великий, що визначається більш широкою дистрибуцією пор мембрани за розміром, МСО-мембрани характеризуються досить компактним проміжком між точками початку і закінчення відсікання (рис. 4), і відповідно, більш регулярним розміром пор.

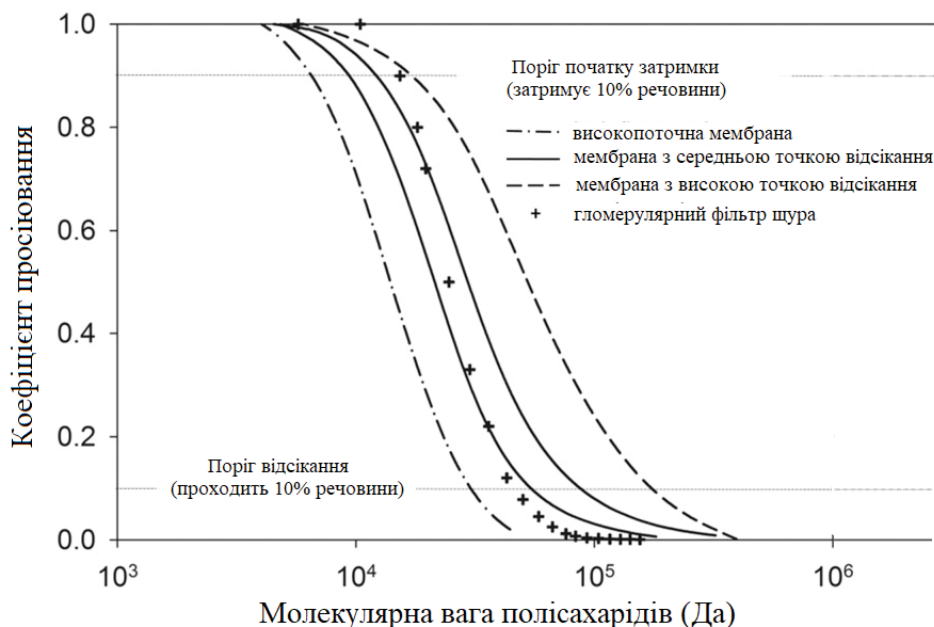


Рис. 4. Характеристики мембрани з середньою точкою відсікання в порівнянні зі стандартними високопоточними мембранами, мембранами з високою точкою відсікання і нирковим фільтром [28].

Перші клінічні дослідження МСО-мембран підтверджують їх здатність більшою мірою знижувати концентрації прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин і інтерлейкін 6, вільних легких ланцюгів імуноглобулінів каппа і лямбда, І-мікроглобуліну, фактор комплементу D [29, 30] порівняно з класичними високопоточними мембранами. Тенденція до гіпоальбумінемії, що спо-

стерігалася протягом першого місяця лікування на МСО-мембранах, нівелювалася в ході подальших 8 тижнів, що автори пов'язують з позитивним впливом мембран з підвищеною проникністю на стан хронічного запалення, характерного для пацієнтів з нирковою дисфункцією [31].

Сучасна класифікація діалітичних мембран (щодо проникності) представлена у таблиці 2 [28].

Таблиця 2

### Класифікація діалітичних мембран

Категорія	Коефіцієнт ультрафільтратції <sup>1</sup> (мл/год/ммHg/м <sup>2</sup> )	2-мікроглобулін		Альбумін	
		Кліренс <sup>2</sup> (мл/хв)	коефіцієнт просіювання <sup>1</sup>	Втрата з діалізатом <sup>3</sup> (г)	коефіцієнт просіювання <sup>1</sup>
LF	<12	<10	-	0	0
HF	14-40	20-80	<0,7-0,8	<0,5	<0,01
МСО	40-60	>80	0,99	2-4	<0,01
Білок-проникні	>40	>80	0,9-1,0	2-6	0,01-0,03
НСО	40-60	-	1,0	9-23	<0,2

Примітка. <sup>1</sup>In vitro. <sup>2</sup>Для конвекційного ГД з швидкістю кровотоку 300-400 мл/хв. <sup>3</sup>Для 4 год конвекційного ГД. МСО - Medium cut-off, середня точка відсікання, НСО - High cut-off, висока точка відсікання.

Слід зазначити, що говорити про дифузійний трансмембранний перенос при проведенні гемодіалізу на високопроникних мембранах варто лише щодо низькомолекулярних сполук, молекули яких внаслідок невеликих розмірів і надзвичайної рухливості в розчині легко проникають крізь пори мембрани з контуру крові в діалізуючий розчин. Великі молекули, такі як  $\beta$ 2-мікроглобулін, відрізняються інертністю і невисокою здатністю самостійно долати бар'єр мембрани. Їх виведення при гемодіалізі відбувається переважно за рахунок так званої «внутрішньої» фільтрації – феномена, що виникає за умови проведення високопоточного діалізу, і пов'язано з швидким падінням тиску в високопроникному полому волокні, що призводить до зворотної фільтрації з діалізату в контур крові на виході з діалізатора. Внутрішні конвективні потоки кількісно можуть бути вельми значущими [31] і в значному ступені визначати кліренс високомолекулярних речовин. Тому гемодіаліз на МСО-мембранах внаслідок більш активної внутрішньої фільтрації може бути порівнянний з високооб'ємною онлайн-ГДФ щодо виведення  $\beta$ 2-мікроглобуліну за рахунок більш високого коефіцієнта просіювання (90% vs 60%) [27].

Такий підхід ліг в основу пропозиції додати в номенклатуру діалізних методів поняття розширеного (expanded) діалізу – HDx [15, 27]. Метод визначено як гемодіаліз, який поєднує дифузійний і конвекційний транспорт в оптимальному співвідношенні за рахунок використання діалізаторів із середньою точкою відсікання. Для проведення розширеного ГД використовується стандартний гемодіалізний апарат.

По суті, технологія розширеного діалізу частково відтворює мід-ділюційну ГДФ (введення заміщуючого розчину в кровоток в середині діалізаторів спеціальної конструкції – малодоступні специфічні апарат і витратні матеріали), але на стандартному гемодіалізному апараті: на першому відрізку діалізаторів відбувається фільтрація, а на другому – заміщення (зворотна фільтрація). При цьому надлишкової гемоконцентрації ніде не створюється, а дифузійний кліренс не страждає.

Акцент зроблений на тому, що конвекційний транспорт, необхідний для видалення середніх і великих уремичних токсинів, прихований всередині діалізаторів з середньою точкою відсікання. Основи цих ідей закладені ще десятиліття тому [32]. Зменшення внутрішнього діаметра капілярів (виконане для зміни співвідношення осевого і радіального опору на користь конвекційного потоку) одночасно збільшує швидкість потоку крові і напруження зсуву на внутрішній поверхні капіляра, що надає очищуючий ефект на поверхню мембрани і покращує дифузійний транспорт розчинених речовин [33]. Комбінація гідравлічної проникності і геометричної структури волокон посилює внутрішню фільтрацію і зворотну фільтрацію.

Важливо відзначити, що кровоток в 300 мл/хв достатній для ефективної роботи цього механізму. Це справедливо й для потоку діалізуючого розчину в 500 мл/хв. У зв'язку зі значними об'ємами зворотної фільтрації оптимальним є використання води з такою ж мірою очищення, як і для ГДФ, хоча обов'язковим це не вважається.

Розширений гемодіаліз використовує нове покоління мембран гемодіалізу, які вперше дозволяють ефективно видаляти великі середні молекули без значної втрати альбуміну. Описані патогенетичні механізми впливу цих молекул на розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань, вторинного імунодефіциту, хронічного запалення тощо. Потенційно підвищене видалення великих середніх молекул може призвести до покращення клінічних наслідків, зокрема зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження загальної та серцево-судинної смертності у діалізних пацієнтів. Однак ця гіпотеза повинна бути підтверджена в надійних клінічних дослідженнях.

**Конфлікт інтересів:** робота була підтримана науковим грантом, наданим компанією Baxter.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Ф. Прусський:** збір та аналіз літературних джерел, підготовка статті до друку.

## References (Література):

1. US Renal Data System 2018 Annual Data Report. Volume 2 – ESRD in the United States Chapter 5: Mortality. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3S1):411-426. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.016.
2. *Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T et al.* Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347(25):2010-9. doi: 10.1056/NEJMoa021583.
3. *Naylor KL, Kim SJ, McArthur E, Garg AX, McCallum MK, Knoll GA.* Mortality in Incident Maintenance Dialysis Patients Versus Incident Solid Organ Cancer Patients: A Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):765-776. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.011.
4. US Renal Data System 2018 Annual Data Report. Volume 2 – ESRD in the United States Chapter 8: Cardiovascular Disease in Patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3S1):463–500. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.020.

5. *de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, et al.* Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009;302:1782–9. doi: 10.1001/jama.2009.1488.
6. *Mavrakanas TA, Charytan DM.* Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):536–544. doi: 10.1097/MNH.0000000000000280.
7. *Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, De Meester J et al.* Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality among Men and Women Starting Dialysis. *CJASN* 2011;6(7):1722–30. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11331210>.
8. *Foley RN* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2010;36(1):4–8. doi: 10.1111/j.1755-6686.2010.00171.x.
9. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. N.I. Kozliuk, S.S. Nikolaienko, O.O. Razvazhaieva; Derzhavna ustanova „Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy”; hol. red. M. O. Kolesnyk. – K., 2018. – 183p. [in Ukrainian].*
10. *Coimbra S, do Sameiro Faria M, Miranda V, Belo L, Santos-Silva A* Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease Patients: The Impact of Conventional Dialysis versus Online-Hemodiafiltration / Aspects in Dialysis. Edited by Ayman Karkar. Published: December 20th 2017, IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.70465.
11. *Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WH.* Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. *Int J Cardiol*. 2017;232:12–23. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.015.
12. *Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A.* Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii28–iii34. doi:10.1093/ndt/gfy174.
13. *Wolley MJ, Hutchison CA.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii6–iii11. doi:10.1093/ndt/gfy179.
14. *Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K.* Cardiovascular Burden Associated with Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2013;38:136–148. doi: 10.1159/000351758.
15. *Ronco C, La Manna G.* Expanded Hemodialysis: A New Therapy for a New Class of Membranes. *Contrib Nephrol*. 2017;190:124–133. doi: 10.1159/000468959.
16. *Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G:* What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008;23:1211–1221. doi: 10.1007/s00467-008-0762-9.
17. *Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003;63:1934–1943. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.
18. *Babb AL, Ahmad S, Bergstr m J, Scribner BH.* The middle molecule hypothesis in perspective. *Am J Kidney Dis*. 1981 Jul;1(1):46–50.
19. *Imamovi G, Canaud B, Mehmedovi N, Scholz C.* Principles of Haemodiafiltration: Rationale for Improved Patients’ Survival. / *Advances in Hemodiafiltration* Edited by Ayman Karkar. Published: September 7th 2016, IntechOpen. doi: 10.5772/63067.
20. *Ronco C.* Hemodiafiltration: evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol* 2011;168:19–27. doi: 10.1159/000321741.
21. *Ronco C, Crepaldi C, Brendolan A. et al.* Evolution of synthetic membranes for blood purification: the case of the Polyflux family. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):10–20. doi: 10.1093/ndt/gfg1073.
22. *Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al.* Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645–654. doi:10.1681/ASN.2008060590.
23. *Zemchenkov AYu, Gerasimchuk RP, Sabodash AB* Gemodiafiltratsiya: vnimanie na ob'em (obzor literatury). *Nefrologiya i dializ*. 2014;16(1):128–138. [In Russian].
24. *Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP et al.* Haemodia ltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):978–84. doi: 10.1093/ndt/gfv349.
25. *Ward RA.* Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2421–2430. doi: 10.1681/ASN.2005010070.
26. *BoschettideFierro A, Voigt M, Storr M, Krause B.* Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs*. 2013;36: 455–463. doi: 10.5301/ijao.5000220.
27. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif*. 2017; 44(2): I–VIII. doi: 10.1159/000476012.
28. *Storr M, Ward RA.* Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii22–iii27. doi:10.1093/ndt/gfy228.

29. *Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P et al.* Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32 (1): 165–172. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
30. *Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M et al.* Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients – A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
31. *Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C.* A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif.* 2006; 24: 555-568 doi: 10.1159/000097079.
32. *Ronco C.* Fluid mechanics and cross filtration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2007;158:34-49. doi: 10.1159/000107233.
33. *Ronco C, Marchionna N, Brendolan A et al.* Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl\_3):41-47. doi: 10.1093/ndt/gfy202.



## 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

O.I. Chub<sup>1</sup>, O.V. Bilchenko<sup>1</sup>, O.M. Godlevska<sup>1</sup>, S.V. Teslenko<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.09

### Treatment of urinary tract infections in condition of growing antibiotic resistance: Antimicrobial Stewardship program

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>Limited Liability Company Medlux

### Citation:

Chub O, Bilchenko O, Godlevska O, Teslenko S. Treatment of urinary tract infections in condition of growing antibiotic resistance: Antimicrobial Stewardship program. Ukr J Nephrol Dial. 2019;3(63):62-71. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.09

### Article history:

Received May 13, 2019  
Received in revised form  
May 26, 2019  
Accepted June 01, 2019

**Summary.** Resistance to common groups of antibiotics has been increasing in the treatment of urinary tract infections worldwide. In the United States, CDC has estimated that more than 2 million infections and 23,000 deaths are due to antibiotic resistance each year. In Europe, an estimated 25,000 deaths are attributable to antibiotic-resistant infections. By 2050, it is estimated that antibiotic resistance will cause 10 million deaths every year. At the EU/EEA level, more than half (58.2%) of the *E. coli* isolates reported to EARS-Net for 2017 were resistant to at least one of the antimicrobial groups under regular surveillance, i.e. aminopenicillins, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides and carbapenems. A majority (87.4%) of the third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* isolates from 2017 were extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive.

Use of broad-spectrum antimicrobials is a known risk factor for colonization and spread of resistant Enterobacteriaceae, including *E. coli*. The high levels of ESBLs and increasing resistance to key antimicrobial groups might also lead to an increased consumption of carbapenems, which in turn can increase the selection pressure and facilitated the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. According to annual reports of CDC, WHO, EARS-Net and others, estimate that 30 percent of all antibiotics prescribed in outpatient clinics and 40 percent of all antibiotics prescribed in inpatient clinics were unnecessary. Improving the way we use antibiotics, often referred to as «antibiotic stewardship», is part of the National Action Plan. Appropriate antibiotic use means using the right antibiotic, at the right dose, for the right duration, and at the right time.

The article reflects the recommendations of the European Association of Urology 2019 on the management and treatment of urinary tract infections in accordance with the principles of Antimicrobial Stewardship Program.

**Keywords:** urinary tract infections, antibiotic, resistance, antimicrobial Stewardship program, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria.

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

© O.I. Chub, O.V. Bilchenko, O.M. Godlevska, S.V. Teslenko, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Olgq Chub: [o.chub.post@gmail.com](mailto:o.chub.post@gmail.com)



© Чуб О. І., Більченко О. В., Годлевська О. М., Тесленко С. В., 2019

УДК: 616.61-002.3]-085.33+615.015.8

О.І. Чуб<sup>1</sup>, О.В. Більченко<sup>1</sup>, О.М. Годлевська<sup>1</sup>, С.В. Тесленко<sup>2</sup>

## Лікування інфекцій сечової системи в умовах зростаючої антибіотикорезистентності: Antimicrobial Stewardship program

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, місто Харків, Україна  
Кафедра терапії, нефрології та ЗП-СМ

<sup>2</sup>ТОВ «Медлюкс»

**Резюме:** Лікування інфекцій сечової системи лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів. Згідно звіту CDC у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25,000 смертельних випадків внаслідок антибіотико-резистентних інфекцій. За підрахунками, до 2050 року антибіотикорезистентність (АБР) щороку спричинить близько 10 мільйонів смертельних випадків. Річний звіт EARS-Net за 2017 рік демонструє що більше ніж 58.2% виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП, тобто тільки близько 40% штамів кишкової палички були чутливими до антибіотиків. 87.4% штамів *E.coli* резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів були продюсерами  $\beta$ -лактамаз розширеного спектру дії, тобто мали генетично-детерміновану резистентність.

Використання антибактеріальних препаратів широкого спектру дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Висока розповсюдженість ЛРС-продуруючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, в свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae*. Згідно проаналізованих даних звітів CDC, WHO, EARS-Net та інших міжнародних асоціацій, відсоток неналежних призначень антибіотиків в світі сягає 30% у амбулаторних пацієнтів та 40% - госпіталізованих. У зв'язку з тим, розроблена програма Antimicrobial Stewardship program з метою раціоналізації АБТ, тобто Antimicrobial Stewardship має на увазі використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості, та у правильній ситуації.

У статті відображені рекомендації Європейської асоціації урологів 2019 року з менеджменту та лікуванню інфекцій сечової системи згідно з принципами Antimicrobial Stewardship.

**Ключові слова:** інфекції сечовивідних шляхів, антибіотик, резистентність, антимікробна програма, піелонефрит, безсимптомна бактеріурія, цистит, уросенсіс

Інфекції сечової системи (ІСС) займають провідні позиції в структурі інфекційних захворювань, поступаючи лише респіраторним інфекціям. Щорічно в світі реєструється близько 150 мільйонів випадків ІСС, на лікування яких витрачається приблизно 6 мільярдів доларів на рік [1, 2, 3, 4]. В Україні розповсюдженість ІСС складає близько 40%, серед яких домінуючою ІСС є піелонефрит (ПН). Крім того, ПН також займає провідні позиції в етіологічній структурі хронічної хвороби нирок (ХХН) та термінальній стадії ХХН в Україні [5, 6, 7]. У США реєструється близько 8 мільйонів амбулаторних візитів з приводу ІСС, та понад 100,000 госпіталізацій щорічно, частіше за все з приводу піелонефриту. Більш того, близько 15% усіх амбулаторно призначених антибіотиків у США припадає на ІСС [4, 8].

Лікування ІСС лімітується формуванням стійкості до антибактеріальних препаратів (АБП) [9]. Згідно звіту CDC (Centers for Disease Control and Prevention) у США реєструється близько 2 млн інфекцій та 25,000 смертельних випадків внаслідок антибіотико-резистентних інфекцій [10]. Річний звіт of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) за 2017 рік демонструє, що більше ніж 58.2% виділених штамів *E.coli* були резистентними принаймні до одного АБП. У 2017 році найбільший відсоток резистентності було виявлено до амінопеніцилінів (58.7%), фторхінолонів (25.7%), 3-ї генерації цефалоспоринів (14.9%), і аміноглікозидів (11.4%). 87.4% штамів резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів були продюсерами  $\beta$ -лактамаз розширеного спектру дії. В більшості європейських країн резистентність до фторхінолонів та 3-ї генерації цефалоспоринів зростає з 2014 по 2017 роки. Щодо резистентності до карбапенемів, вона залишається невисокою, 0.5-1.2%, однак спостерігається збільшення призначень карбапенемів, у зв'язку з резистентністю штамів до основних антибактеріальних груп, що у подальшому може сприяти розвитку стійкості до цього класу антибактеріальних препаратів [11]. В Україні в 2014 році було

Чуб Ольга Ігорівна  
o.chub.post@gmail.com



проведено дослідження серед 105 хворих з хронічним пієлонефритом, в якому виявили наступні рівні антибіотикорезистентності бактерій: до ампіциліну (72,2%), амоксицилін/клавуланату (57,4%), ципрофлоксацину (46,9%), гентаміцину (43,5%), цефотаксиму (41,7%). Найбільшу інгібуючу активність проти уропатогенів *in vitro* проявили: меропенем (94,7%), нітроксолін (80,8%), фосфоміцин (72,2%), амікацин (64,3%), цефіпім (60%) та левофлоксацин (59,1%). Серед 115 виділених штамів (Г- та Г+ бактерії), 30 (26,1%) були продуцентами  $\beta$ ЛРС. Найвищі рівні резистентності серед  $\beta$ ЛРС-продукуючих штамів визначено до ампіциліну (75,9%), ципрофлоксацину (48,3%), 3-ї генерації цефалоспоринів (45%), левофлоксацину (41,4%), та гентаміцину (41,4%) [12].

В іншому дослідженні в Україні вивчали мікробний спектр та чутливість виділених збудників серед дітей з ІСС. Найвищі рівні чутливості серед уропатогенів гострої ІСС були виявлені до меропенему та гентаміцину – 100% і 94,7% відповідно, фуразідину 78,9%, цефтріаксону 94,7%, триметопріму 81,2%, ко-тримоксазолу 68,4%. Рівні резистентності були не високі та становили: ампіцилін 10,5%, ко-тримоксазол 10,5%, цефуроксим 10,5% [13].

Використання антибактеріальних препаратів широкого спектру дії є основним фактором ризику колонізації і поширення резистентних *Enterobacteriaceae*, включаючи *E.coli*. Висока розповсюдженість  $\beta$ ЛРС-продукуючих штамів, підвищення резистентності до основних груп АБП

також призводять до збільшення використання карбапенемів, що, в свою чергу, може збільшити селекцію та сприяти поширенню резистентних до карбапенемів *Enterobacteriaceae* [11].

За підрахунками, до 2050 року антибіотикорезистентність (АБР) щороку спричинить близько 10 мільйонів смертельних випадків, що призведе до зменшення внутрішнього валового продукту (ВВП) на 2% - 3,5% у всьому світі, що коштуватиме до \$ 100 трлн. [14].

Причини АБР складні та багатокомпонентні, вони охоплюють питання санітарії та гігієни, практику тваринництва, інформованість громадськості і її діяльність, а також дії системи охорони здоров'я. Однак невідповідне призначення АБП є ключовим фактором для виникнення АБР, яке обумовлено попитом пацієнтів, вартістю АБП, відсутністю знань про відповідну тактику антибактеріальної терапії у конкретному випадку та/або затримку лабораторних результатів. Неналежне використання (зловживання або надмірне використання) знижує ефективність АБП і призводить до селекції та поширення резистентних штамів [14].

Тільки у 2015 році, приблизно 269 мільйонів АБП було видано аптеками амбулаторно у США, тобто кожен п'ятий з шести людей щорічно отримують щонайменше один антибіотик. Близько 30 відсотків цих призначень були непотрібними. Щорічно амбулаторно та в стаціонарах США призначається 47 мільйонів непотрібних рецептів антибіотиків [14], рисунок 1.

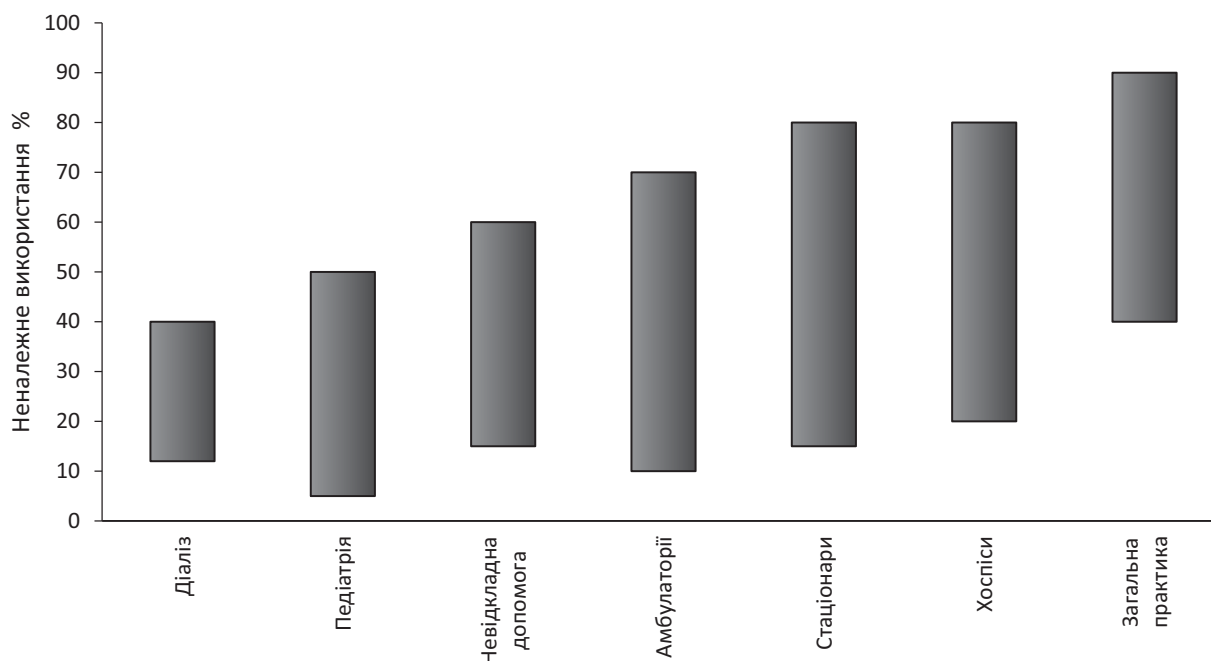


Рисунок 1. Процент нецільових призначень антибіотиків залежно від рівня медичної допомоги.

Ще у 2013 році CDC опублікувала ініціативний документ «Antibiotic Resistance Threats in the United States», в якому відображено 4 стратегії для боротьби з антибіотикорезистентністю:

1. Запобігання інфекціям запобігає поширенню резистентності
2. Відстеження АБР
3. Оптимізація призначень та використання антибіотиків,
4. Розробка нових препаратів та діагностичних процедур

Для реалізації цього процесу, конгресом США було виділено 160 мільйонів доларів для CDC з метою підвищення якості використання антибіотиків, що було названо «antibiotic stewardship» або «програма контролю за використанням антибіотиків». «Antibiotic stewardship» або належне застосування антибіотиків – це використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості і в правильній ситуації [15].

В 2015 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) в асоціації з Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the World Organisation for Animal Health (OIE) розробила Глобальний план дій щодо антимікробної резистентності (GAP) [15, 16, 17]:

1. Підвищувати обізнаність і покращувати розуміння питань стійкості до АБР
2. Накопичувати знання за рахунок досліджень і епідагляду;
3. Знижувати захворюваність інфекційними хворобами
4. Оптимізувати призначення антибактеріальних препаратів
5. Забезпечувати стійке інвестування в рішення проблеми стійкості до АБР.

Щорічні звіти CDC: Antibiotic Rx in Hospitals: Proceed with Caution (2014) [18], Stop Spread of Antibiotic Resistance (2015) [19], Protect Patients from Antibiotic Resistance (2016) [20], Antibiotic Stewardship Report (2017) [21], Vital Signs Report: Containing Unusual Resistance (2018) [22]. Останній звіт рапортує про збільшення інфекцій «кошмар-

ними бактеріями» (nightmare bacteria), що резистентні абсолютно до всіх груп антибактеріальних препаратів.

Таким чином, раціоналізація антибактеріальної терапії, належне використання правильного антибіотика, у правильній дозі, у правильній тривалості і в правильній ситуації, Antibiotic stewardship є ключовим завданням сучасної медичної практики. Якщо в європейських та американських клініках відсоток непотрібних призначень антибіотиків сягає 50 і навіть більше, то який відсоток ми можемо очікувати в нашій країні, де в будь-якій аптеці можна купити будь-який антибіотик? Сучасна фармацевтика не встигає розробляти нові препарати, крім того резистентні бактерії дуже швидко обмінюються/діляться «механізмами» резистентності, що включають мобільні генетичні елементи, ензими, гени стійкості, тощо, що призводить до того, що навіть «не лікований» антибіотиками пацієнт може інфікуватися резистентними бактеріями і мати несприятливі наслідки резистентної інфекції. Отже, з метою збереження глобального здоров'я нації, витрат на лікування, покращення клінічних ісходів, підвищення якості та тривалості життя, необхідно чітко та послідовно впроваджувати та виконувати глобальний план дій програми Antibiotic Stewardship.

**Лікування інфекцій сечової системи згідно з принципами Antibiotic stewardship (рекомендації Європейської асоціації урологів EAU 2019) [23].**

Інфекції сечових шляхів – наявність клінічних проявів запалення внаслідок бактеріальної колонізації сечових шляхів без визначення топіки ураження (нирки, сечовий міхур та/або уретра).

Згідно класифікації EAU 2019 CDC (Centres for Disease Control and Prevention), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), U.S. Food and Drug Administration (FDA) та національного ниркового фонду України інфекції сечових шляхів поділяють на ускладнені та неускладнені (табл. 1).

Таблиця 1

### Класифікація ICC

Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів	Гострі, спорадичні або рецидивуючі ІСШ нижніх (неускладнений цистит) та/або верхніх (неускладнений пієлонефрит) шляхів; що переважно виникають у невагітних жінок, жінок до менопаузи, без відомих анатомічних або функціональних аномалій у сечовому тракті і супутніх захворювань
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені, пацієнти, що мають ризик ускладненого перебігу ІСШ: чоловіки, вагітні, пацієнти з анатомічними або функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або іншими супутніми імунодефіцитними станами (наприклад, діабет)

Продовження таблиці 1

Рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів	Рецидив неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою не менше трьох випадків на рік або два ІСШ за останні 6 міс
Катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів	Катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КА-ІСШ) відносяться до ІСШ, що виникають у людини, в якій сечові шляхи в даний час піддаються катетеризації або були катетеризовані протягом останніх 48 год
Уросепсис	Уросепсис визначається як погрожуюча життю дисфункція організму що виникає внаслідок порушення імунної відповіді організму на інфекцію з сечових шляхів або чоловічих статевих органів.

### Безсимптомна бактеріурія у дорослих.

Безсимптомна бактеріурія (ББУ) зустрічається приблизно у 1-5% здорових жінок у пременопаузі. Частота виявлення ББУ збільшується з віком (4-19%), наявністю цукрового діабету (0,7%-27%), вагітності (2-10%), 15-50% пацієнтів похилого віку, у пацієнтів із пошкодженням спинного мозку (23-89%). ББУ визначається як наявність у середній порції сечі бактеріальних колоній у кількості  $\geq 10^5$  КУО двократно для жінок і однократно для чоловіків без клінічних проявів інфекції сечових шляхів. У катетеризованих пацієнтів рівень бактеріурії в одній порції сечі в кількості  $\geq 10^2$  КУО також може розцінюватися як ББУ.

Деякі клінічні дослідження демонструють, що ББУ може «захищати» проти суперінфекції симптоматичної ІСС, тому лікування ББУ слід проводити тільки у випадках доведеної користі для пацієнта, щоб уникнути ризику розвитку антимікробної резистентності та ліквідації потенційно захищаючих штамів ББУ [24].

Лікування АБУ у різних категорій пацієнтів:

- *Пацієнти з АБУ без визначених факторів ризику*

АБУ не викликає ураження нирок або порушення функції нирок. Тому скринінг та лікування АБУ не рекомендується у пацієнтів без визначених факторів ризику (рівень доказовості 3b).

- *Пацієнти з АБУ та рецидивуючим перебігом ІСС*

В клінічному дослідженні Cai, T., et al. було продемонстровано що лікування ББУ у жінок з рецидивуючим перебігом ІСС призвело до підвищення частоти епізодів симптоматичної ІСС порівняно з жінками без лікування ББУ (RR 0.28, 95% CI 0.21 to 0.38;  $n = 673$ ) [24]. У зв'язку з цим «захисним» ефектом, лікування АБУ у пацієнтів з рецидивуючим перебігом ІСС не рекомендується (рівень доказовості 1b)

- *Вагітність*

12 клінічних досліджень підтвердило достовірну ефективність антибіотико-терапії ББУ у вагітних порівняно з плацебо та/або відсутністю терапії. Тому АБТ вагітним проводиться, перевага надається короткому курсу антибіотиків (2-7 днів) (рівень доказовості 1a).

Пацієнти з визначеними факторами ризику:

- Пацієнти із цукровим діабетом: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1b)
- Жінки в постменопаузі: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти похилого віку: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти з нирковим трансплантатом: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 1a)
- Пацієнти з дисфункцією нижнього відділу сечових шляхів (нейрогенний сечовий міхур, пошкодження спинного мозку, пухлини сечового міхура тощо) та /або реконструкцією сечових шляхів: скринінг та лікування ББУ не рекомендується (рівень доказовості 2b)
- Пацієнти з катетером сечових шляхів: скринінг та лікування ББУ не рекомендується
- Пацієнти з імунодефіцитними станами: лікування ББУ повинно бути розглянуто в індивідуальному порядку. Лікування безсимптомної кандидурії не рекомендується.
- Перед урологічним втручанням: рекомендоване згідно даних антибіотикограми (рівень доказовості 1a).

Антибактеріальна терапія ББУ проводиться згідно даних антибіотикограми. При лікуванні вагітних, перевага надається короткому курсу антибіотиків (2-7 днів), препарати вибору: пеніциліни, цефалоспорини, фосфоміцин, нітрофурантоїн (не рекомендовано у 3-му триместрі), триметоприм (не рекомендовано у 1-му триместрі) та сульфонаміди (не рекомендовано у 3-му триместрі).

### Неускладнений цистит.

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивний цистит, переважно у невагітних жінок без відомих анатомічних та функціональних порушень сечовивідних шляхів або супутніх захворювань. Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Бактеріурію знаходять у 3-10% сексуально активних та 2-20% вагітних жінок. Від 50 до 70% жінок при-

наймі раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40% з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСС.

Точна діагностика неускладненого циститу може бути заснована на типових симптомах (дизурія, часті, болючі сечовипускання) при відсутності вагінальних виділень або роздратування уретри (сольовий діатез).

Вибір антибактеріального препарату ґрунтується на:

- спектр та чутливість етіологічних патогенів;
- доведена ефективність у клінічних дослідженнях
- переносимість і побічні реакції
- несприятливі екологічні наслідки
- ціна
- доступність

Згідно цих принципів, даних чутливості уропатогенів в Європі, фосфоміцин 3 грами однократно, півмецилінам (не зареєстрований в Україні) 400 мг 3 рази на день упродовж 3-5 днів, нітрофурантоїн 100 мг 2 рази на день упродовж 5 днів залишаються препаратами першої лінії. Альтернативними препаратами є триметоприм (200 мг 2 рази на день упродовж 5 днів) або ко-тримоксазол (160/800 мг 2 рази на день – 3 дні) можуть використовуватися у разі відомої резистентності *E.coli* <20%. Тоді як фторхінолони, незважаючи на невисоку резистентність, більше не рекомендуються як препарати для лікування циститу, у зв'язку з несприятливими екологічними наслідками та селекцією резистентності (таблиця 2).

Таблиця 2

## Лікування циститу

Препарат	Доза	Тривалість лікування	Коментарі
<i>Жінки, препарати першої лінії</i>			
Фосфоміцин	3 г одноразово	1 день	
Нітрофурантоїн (фурадонін)	50-100 мг 2 рази на день	5 днів	
Півмецилінам (не доступний в Україні)	400 мг 3 рази на день	3-5 днів	
<i>Альтернативні препарати</i>			
Цефалоспорини	500 мг 2 рази на день	3 дні	
<i>Якщо відомі рівні резистентності E.coli 20%</i>			
Триметоприм	200 мг 2 рази на день	5 днів	Не в першому триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	160/800 мг 2 рази на день	3 дні	Не в 3-му триместрі вагітності
<i>Лікування чоловіків</i>			
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	160/800 мг 2 рази на день	7 днів	У чоловіків можливе використання фторхінолонів у разі відомої чутливості

## Рецидивуючі ІСС

Фактори ризику рецидивуючих ІСС залежно від віку відображено у таблиці 3.

Таблиця 3

## Фактори ризику рецидиву ІСС

Молоді та жінки в пре-менопаузі	Жінки в пост-менопаузі та похилий вік
Статеві акти	Історія ІСС до менопаузи
Використання сперміцидів	Нетримання сечі
Новий сексуальний партнер	Атрофічний вагініт обумовлений дефіцитом естрогену
Анамнез ІСС у матері	Збільшення пост-порожнього об'єму сечі
Історія ІСС у дитинстві	Цистоцеле
Секреторний статус групи антигену	Секреторний статус групи антигену
	Катетеризація та функціональний стан сечових шляхів
	Жінки похилого віку

Профілактика рецидиву ІСС включає:

- Зміну способу життя та запобігання факторам ризику (1)
- Не антимікробні заходи (2)
- Антимікробна профілактика (3)

(1) Запобігання факторам ризику (представлені в таблиці 3), коли це можливо. Урологічні фактори ризику повинні бути розглянуті й усунені, наскільки це можливо.

(2) Гормональна замісна терапія: у жінок в постменопаузі місцеві вагінальні замітники естрогену показали можливість запобігання рецидивам ІСШ; Імуноактивна профілактика: вакцини ОМ-89 (Uro-Vaxom) клінічно доведена ефективність із задовільним профілем безпеки; Профілактика пробіотиками (*Lactobacillus*) не доведена ефективність; Профілактика журавлиною (немає доказовості); Профілактика D-манозою: на даний час може використовуватися тільки в рамках високоякісних клінічних досліджень; ендовезикальні інстиляції - ендовезикальні інстиляції гіалуроновою кислотою або хондроетин сульфатом, на даний час огляд 27 досліджень підтверджує ургентну необхідність подальших досліджень для підтвердження переваг цього виду терапії [26]; на цій стадії жодні рекомендації неможливі.

(3) нітрофурантоїн 50/100 мг 1 раз на день, фосфоміцин 3 г кожні 10 днів, триметоприм 100 мг 1 раз на день, та у разі вагітності – цефалексин 125 мг/250 мг або цефаклор 250 мг 1 раз на день.

Неускладнений пієлонефрит

Неускладнений пієлонефрит визначається як пієлонефрит, що виникає у невагітних, жінок у пременопаузальному віці, без відомих урологічних аномалій або супутніх захворювань. Пієлонефрит проявляється лихоманкою (> 38 ° C), озноб, болі в боках, нудоту, блювоту або болючість при постуку-

ванні по реберно-поперековому куті, з типовими симптомами циститу або без них.

Фторхінолони та цефалоспорины залишаються незмінними рекомендованими АБП для перорального прийому при лікуванні неускладненого пієлонефриту.

Однак пероральні цефалоспорины досягають значно нижчих концентрацій в крові та сечі, ніж внутрішньовенні цефалоспорины. Слід уникати інших агентів, таких як нітрофурантоїн, пероральний фосфоміцин і півмецилінам, оскільки ці агенти не досягають адекватних рівнів концентрації ниркової тканини [25]. В умовах підвищеної чутливості до фторхінолонів або відомої резистентності інші прийнятні варіанти включають триметоприм-сульфаметоксазол (160/800 мг) або пероральний бета-лактам, якщо відомо, що уропатоген є чутливим. Якщо такі АБП використовуються у відсутності результатів антибіотикограми, слід вводити початкову внутрішньовенну дозу парентерального АБП тривалої дії (наприклад, цефтріаксон).

У пацієнтів з неускладненим пієлонефритом, які потребують госпіталізації, починати лікування слід з внутрішньовенного АБП, наприклад фторхінолон, аміноглікозид (з або без ампіциліну), або цефалоспорином з розширеним спектром дії або пеніциліном [27]. Карбапенеми використовують тільки у пацієнтів з результатами ранньої бактеріологічної культури, що свідчать про наявність мультирезистентних організмів. Вибір між цими АБП має ґрунтуватися на відомих локальних рівнях бактеріологічної чутливості та резистентності. У пацієнтів із клінічною картиною уросепсису виправдано лікування АБП із спектром дії проти ЛРС-продукуючих штамів [27]. Пацієнти, які спочатку лікувалися парентерально, та мають позитивну клінічну відповідь, можуть перейти до пероральної АБП (таблиця 4).

Таблиця 4

#### Пероральна терапія неускладненого пієлонефриту

АБП	Доза	Тривалість	Коментарі
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 рази на день	7 днів	Рівень резистентності до фторхінолонів має бути 10%
Левовфлоксацин	750мг 1 раз на день	5 днів	
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 2 рази на день	14 днів	Якщо ці препарати використовували емпірично, то початкова внутрішньовенна терапія повинна проводитися антибіотиком розширеного спектру (наприклад цефтріаксон)
Цефподоксім	200 мг 2 рази на день	10 днів	
Цефтібутен	400 мг 1 раз на день	10 днів	

Таблиця 5

## Парентеральна АБП неускладненого пієлонефриту

Антибіотики	Добова доза	Коментарі
Перша лінія		
Ципрофлоксацин	400 мг двічі на добу	
Левовфлоксацин	750 мг на добу	
Цефотаксім	2 грами 3 р/день	Не вивчалось як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Цефтріаксон	1-2 грами в день	Вивчалися нижчі дози, проте рекомендовані максимальні дози.
Друга лінія		
Цефепім	1-2 грами 2 рази на день	Вивчалися нижчі дози, проте рекомендовані максимальні дози.
Піперацилін-тазобактам	2,5-4,5 г тричі на добу	
Цефтолозам/тазобактам	1.5 грами тричі на добу	
Цефтазідім/авібактам	2.5 грами тричі на добу	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	Не вивчалось як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Альтернативні препарати		
Іміпенем/циластатін	0.5 г тричі на добу	Вибір карбапенемів тільки у пацієнтів із виявленням мульти-резистентних бактерій ( ЛРС фенотип та інші).
Меропенем	1 г тричі на добу	

## Ускладнені ІСС

Ускладнені ІСС зустрічаються у пацієнтів з факторами ризику (наприклад, діабетом або імуносупресією) або специфічними анатомічними або функціональними порушеннями, пов'язаними з сечовивідними шляхами (наприклад, обструкція, неповне випорожнення внаслідок дисфункції детрузора), що призводить до інфекції, що важче піддається ерадикації, ніж неускладнена інфекція.

Загальні принципи лікування ускладнених ІСС:

- Усунення та/або компенсація факторів ризику
- Препаратами емпіричної терапії є в/в аміноглікозиди з або без амоксициліну, 2-3 генерація цефалоспоринів, ампіциліни розширеного спектру дії в або без комбінації з аміноглікозидами
- Фторхінолони можуть бути рекомендовані як емпіричне лікування лише у випадку, коли стан пацієнта не є важким, і вважається безпечним починати пероральне лікування, або якщо пацієнт має анафілактичну реакцію на бета-лактамі АБП.
- Тривалість терапії 7-14 діб
- Можливі комбінації АБП:
  - Амоксицилін плюс аміноглікозид
  - 2 покоління цефалоспоринів плюс аміноглікозид
  - 3 покоління цефалоспоринів як емпірична АБП у разі системних симптомів ІСС
- Використання фторхінолонів можливе якщо:
  - Локальний рівень резистентності 10%
  - Начальна терапія проводилася фторхінолонами
  - Пацієнт не потребує госпіталізації
  - У пацієнта відомі алергічні реакції на β-лактами
  - Не використовуйте фторхінолони у пацієнтів з урологічних відділень, у пацієнтів що лікувалися фторхінолонами у попередні 6 місяців.

Таблиця 6

## Лікування уросепсису

Препарат	Доза	Тривалість
Цефотаксім	2 г 3 р/день	7-10 днів, у разі необхідності або відсутності ефекту – подовження терапії
Цефтазідім	1-2 г 3 р/день	
Цефтріаксон	1-2 г на добу	

Продовження таблиці 6

Препарат	Доза	Тривалість
Цефепім	2 г 2 р/день	7-10 днів, у разі необхідності або відсутності ефекту – подовження терапії
Піперацилін-тазобактам	4,5 г тричі на добу	
Цефтолозам/тазобактам	1.5 грами тричі на добу	
Цефтазідім/авібактам	2.5 грами тричі на добу	
Гентаміцин	5 мг/кг на добу	
Амікацин	15 мг/кг на добу	
Іміпенем/циластатін	0.5 г тричі на добу	
Меропенем	1 г тричі на добу	

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

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**О.І. Чуб:** концепція та ідея статті, аналіз літературних джерел;

**О.В. Більченко:** аналіз літературних джерел, узагальнення результатів;

**О.М. Годлевська:** аналіз літературних джерел, оформлення тексту роботи;

**С.В. Тесленко:** аналіз літературних джерел, оформлення тексту роботи.

#### Література (References).

1. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Prim Care. 2019 Jun;46(2):191-202. doi: 10.1016/j.pop.2019.01.001
2. Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. 2016 Dec;4(6). Available online: doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0021-2015
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am 2014 Mar;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
4. American Urology Association. 2019. Available online: <https://www.auanet.org/education/adult-uti.cfm>
5. Kolesnik MO, Stepanova NM, Lebid LO, Stashevskiy NV, Busygin YS. Adapted clinical instruction for the better practice of diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infections in women. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2012; 2(34): 53-77. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/12/2-34-2012-pdf> [In Ukrainian].
6. Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Fomina S, Velichko M, Shifris I, et al. Classification of the urinary tract disease. Ukrainian Journal Of Nephrology and Dialysis, 2018; 1(57):3-23. Available from <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/35/1-57-2018-pdf> [In Ukrainian].
7. Kolesnik M.O., Lishchyshyna O.M., Ablohina O.V., Berezhniak T.I., Bilenko O.V., Honchar Y.I. et al. "National registry of patients with chronic kidney disease" 2014:126. Available from: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_89\\_Peryt\\_dializ\\_dorosli/2016\\_89\\_AKN\\_XXN.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_89_Peryt_dializ_dorosli/2016_89_AKN_XXN.pdf) [In Ukrainian].
8. Thomas A. Waller, MD, Sally Ann L. Pantin, MD, Ashley L. Yenior, MD, George G.A. Pujalte, MD. Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. Prim Care Clin Office Pract 45 (2018) 455–466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.005>
9. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med. 2017 Mar;129(2):242-258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055.
10. Centres for Disease Control and Prevention. available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/resources/publications.html>
11. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018 Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
12. Chub O. I., Bilchenko O.V., Teslenko S.V. Bacterial susceptibility-resistance levels of chronic pyelonephritis pathogens', depending on expres-

- sion of different types of plasmid-mediated resistance gene. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; №2(54): c. 33-39 doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(54\).2017.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(54).2017.07)
13. *Lavrenchuk O., Bagdasarova I.* Evaluation of the microbial profile and antibiotic resistance of bacteria causing urinary tract infection in the children of Kiev region. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2016; №3(51):C.43-49. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(51\).2016.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(51).2016.07)
  14. *Ribero Pombo MH, Gandra S, Thompson D, Lamkang A, Pulcini C, Laxminarayan R.* Global Core Standards for Hospital Antimicrobial Stewardship Programs: International Perspectives and Future Directions. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health, 2018. 52 p. Available from: <https://cddep.org/publications/checklist-for-hospital-antimicrobial-stewardship-programming/>
  15. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities is a publication of the National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases within the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf>
  16. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf)
  17. *Gelband H, et al.* The state of the world's antibiotics 2015. Annual Report of World Health Organization. – 2015:84. Available online: [https://cddep.org/sites/default/files/swa\\_2015\\_final.pdf](https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf)
  18. Annual report of CDC: Antibiotic Rx in Hospitals: Proceed with Caution (2014). Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/antibiotic-prescribing-practices/index.html>
  19. Annual report of CDC: Stop Spread of Antibiotic Resistance (2015). Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/stop-spread/index.html>
  20. Annual report of CDC: Protect Patients from Antibiotic Resistance (2016) Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/protect-patients/index.html>
  21. Annual report of CDC: Antibiotic Stewardship Report (2017) Available from: <https://www.cdc.gov/getsmart/stewardship-report/index.html>
  22. Annual report of CDC: Vital Signs Report: Containing Unusual Resistance (2018) Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/containing-unusual-resistance/index.html>
  23. *Bonkat (Chair) G, Bartoletti R R, Bruyre F, Cai T, Geerlings S E, K ves B, et al.* Guidelines on Urological infections. European Association of Urology 2019: 60 p. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
  24. *Cai T, et al.* The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis*, 2012. 55: 771. doi: 10.1093/cid/cis534.
  25. *Gupta K.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52: e103. doi: 10.1093/cid/ciq257.
  26. *Madersbacher, H.,* GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 9-18. doi: 10.1002/nau.22256.
  27. *Hooton, T.M.* Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366:1028. doi: 10.1056/NEJMcp1104429.



## **TARAS DENYSOVYCH NYKULA (1936-2019)**



**TARAS DENYSOVYCH NYKULA  
passed away June 06, 2019 after reaching  
the age of 83 years old.**

Taras Nykula was born in Banyliv village of Chernivtsy region in 1936 (5 of January), completed his medical studies in Chernivtsy medical institute in 1960. From 1965 all his career (from clinical physician to professor, doctor of medical sciences and academician of 3 Academies, head of therapy chair, vice-rector) was based at different therapy chairs of the Bohomolets National Medical University (Kyiv). He created the own school of nephrologists and therapists, published 75 books and more than 950 other scientific works from 55 divisions of medicine. His main scientific contribution included 56 inventions, clinical studies dealing with diagnostic and therapeutic aspects of renal failure, chronic glomerulonephritis and hypertension. He was the founder and editor of the nephrological year-book "Actual Problems of Nephrology" (the collection of scientific works of Bohomolets National Medical University). He was an excellent teacher, physician and manager, supervisor of 21 candidates and 4 doctors of medical sciences.

Taras Nykula was the honored scientist and technician of Ukraine, was awarded of the State premium of Ukraine in the field of science and engineering, the winner of the Jaroslav Mudryj, Strazhesko and Platon awards, medal «Leaders for the new century» of institute «Who s who» (USA), diploma and medal «2000

Outstanding People of the 20th Century» of the International biographic center of Cambridge (Great Britain) and many other Ukrainian and International awards for achievements in the field of a science and engineering. Senior member of ERA-EDTA, Doctor of Medical Sciences, Professor, full member in Ukrainian academy of sciences, New York Academy of sciences, Academy of sciences of higher education of Ukraine, honorary scientist and technician of Ukraine, laureate of State Prize of Ukraine in the sphere of science and technology, Cavalier of the award UMC "Pride of the medicine of Ukraine» and medal IBC "Honorary Professor of Medicine & Healthcare".

He was married, had three sons, a daughter and grandson.

In two books of memories «A native of Bukovyna» and «My Kyiv half century» (2015) readers have had the opportunity to see his life and scientific achievements: an autobiographical data, memoirs about the important historical events, family, countrymen, outstanding contemporaries, teachers and colleagues. There were described the training in Kyiv medical institute, the way from clinical ordinator to the head of therapeutical faculties at National O.O. Bohomolets medical university, scientific-practical achievements, its recognition in Ukraine and in the world and so on.

**The Journal Editorial Board and colleagues of the Institute  
of Nephrology would like to express our sincere condolences  
to Taras Denysovych' family and relatives.**

## ТАРАС ДЕНИСОВИЧ НИКУЛА

(1936-2019)

**06 червня 2019 року пішов з життя д. мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки Тарас Денисович Никула.**

Тарас Денисович Никула народився у селі Банилів Чернівецької області 5 січня 1936 року. Після завершення Чернівецького державного медичного інституту у 1960 році він 5 років працював на різних практичних лікарських посадах на Буковині. З 1965 року свою кар'єру (від клінічного ординатора до професора, доктора медичних наук, академіка низки академій, завідувача кафедри терапії, в.о. проректора) впродовж 51 року зробив на різних кафедрах терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ).

Тарас Денисович створив власну школу нефрологів і терапевтів, опублікував 75 книг і понад 970 інших наукових праць з 55 напрямків медицини. Підготував 4 докторів та 21 кандидата медичних наук, 8 магістрів медицини.

Його головний науковий внесок включає 56 винаходів, клінічних досліджень, присвячених діагностично-лікувальним аспектам ниркової недостатності, хронічного гломерулонефриту, артеріальної гіпертензії. Тарас Денисович був одним із засновників бальнео-

логічного курорту «Брусниця», фундатором і головним редактором щорічника «Актуальні проблеми нефрології» (збірника наукових праць Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця). Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, дійсний член Української та Нью-Йоркської академій наук, старший член Європейських асоціацій – ниркової, діалізу і трансплантації, академік Академії наук вищої освіти України, почесний академік Української медичної стоматологічної академії, член Дослідницької академії Міжнародного біографічного центру (Кембридж, Англія). Кавалер 3 міжнародних орденів і понад 2 десятків медалей, нагороди Українського медичного клубу «Гордість медицини України» та медалі Міжнародного біографічного центру «Почесний професор медицини і охорони здоров'я» (Кембридж, Англія). Його творча біографія регулярно публікується в престижних вітчизняних і міжнародних виданнях.

**РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ТА СПІВРОБІТНИКИ ІНСТИТУТУ НЕФРОЛОГІЇ  
ВИСЛОВЛЮЮТЬ ЩИРІ СПІВЧУТТЯ РОДИНИ  
ТА БЛИЗЬКИМ ТАРАСА ДЕНИСОВИЧА.**

## 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 друкуються 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 консультативну роботу є недоречними.

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

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

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті 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 X (грант № X).

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

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

**Подяка.** 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 25.12.2019 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 2020 році за участю фонду.

### **Реквізити Фонду:**

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

Р/р UA333206490000026000060402072

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  
E-mail: [director@inephrology.kiev.ua](mailto:director@inephrology.kiev.ua)

