

10. *Hellen Gelband*. The state of the world's antibiotics 2015 / H. Gelband, M. Miller-Petrie, S. Pant [et al.] // Annual Report of World Health Organization. – 2015. – p. 79.
11. *M. Grabe*. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2015.
12. *Schito G. C.* The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / Schito G. C., Naber K. G., Botto H., Palou J. // Int J Antimicrob Agents. – 2009. – V. 34. – P. 407-413.
13. *Sundsford A.* Genetic methods for detection of antimicrobial resistance / A. Sundsford // DAHLAPMIS. – 2005. - №12. – P. 815–837.
14. *Talan D. A.* Fluoroquinolone Resistant and Extended Spectrum Lactamase Producing Escherichia coli Infections in Patients with Pyelonephritis, United States / Talan D. A., Takhar S. S., Krishnadasan A., Abrahamian F. M., Mower W. R. // Emerg Infect Dis. – 2016. – V. 22(9) – P. 1594–1603.

Надійшла до редакції 22.05.2017

Прийнята до друку 01.06.2017

© Степанова Н. М., Бурдейна О. В., Дудар І. О., Дріянська В. Є., Снісар Л. М., Шіфріс І. М., Красюк Е. К., Шимова А. Ю.

УДК: 616.61:616.381-089.819

Н. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, О. БУРДЕЙНА<sup>1</sup>, І. ДУДАР<sup>1</sup>, В. ДРІЯНСЬКА<sup>1</sup>,  
Л. СНИСАР<sup>1</sup>, І. ШІФРІС<sup>1</sup>, Е. КРАСЮК<sup>2</sup>, А. ШИМОВА<sup>2</sup>АСОЦІАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ З ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ЗАПАЛЕННЯМ ТА  
ВИЖИВАНІСТЮ МЕТОДУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУN. STEPANOVA<sup>1</sup>, O. BURDEYNA<sup>1</sup>, I. DUDAR<sup>1</sup>, V. DRIYANSKA<sup>1</sup>, L. SNISAR<sup>1</sup>,  
I. SHIFRIS<sup>1</sup>, E. KRASYUK<sup>2</sup>, A. SHIMOVA<sup>2</sup>THE ASSOCIATION OF DYSLIPIDEMIA WITH INTRAPERITONEAL INFLAMMATION AND  
PERITONEAL DIALYSIS TECHNIQUE SURVIVAL<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»<sup>2</sup>Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»<sup>2</sup>Kyiv City Research Center of Nephrology and dialysis**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, інтраперитонеальне запалення, дисліпідемія, виживаність методу перитонеального діалізу, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ .**Key words:** peritoneal dialysis, intraperitoneal inflammation, dyslipidemia, technique survival, monocytic chemoattractant protein-1, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ .**Резюме.** Метою роботи було визначення взаємозв'язку дисліпідемії з інтраперитонеальним запаленням та виживаністю методу перитонеального діалізу (ПД).**Пацієнти та методи.** Проведено проспективне когортне обсерваційне дослідження за участю 40 пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом. Середній вік хворих становив  $49,3 \pm 12,7$ . В усіх пацієнтів визначали показники ліпідного спектру крові, вміст IL-10, TNF- $\alpha$  та MCP-1 у ексфудаті (після нічної експозиції). Показники адекватності ПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), діалізний (Kt/Vd), ренальний (Kt/Vr) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V).**Результати.** Дисліпідемію у вигляді збільшення вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїдів та пригнічення ХС ЛПВЩ визначено у 70% ПД-пацієнтів, причому вміст ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежить від тривалості лікування ПД ( $R^2 = 2,18 \pm 0,15$  (95% ДІ 1,87; 2,5),  $p < 0,0001$  та  $R^2 = 2,77 \pm 0,27$  (95% ДІ 2,2; 3,3),  $p < 0,0001$ ). Хворі на цукровий діабет, у порівнянні з ПД-пацієнтами без такого мають достовірно вищі рівні загального холестерину крові, ХС ЛПНЩ та ТГСтепанова Наталя Михайлівна  
nmstep@ukr.net

( $p = 0,007$ ;  $p = 0,001$  та  $p = 0,02$ , відповідно). Зниження ХС ЛПВЩ асоційоване з високою інтраперитонеальною продукцією прозапального медіатора TNF- $\alpha$  ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ) та протизапального IL-10 ( $r = -0,783$ ;  $p < 0,0001$ ), тоді як гіпертригліцеридемія та високий рівень ХС ЛПДНЩ асоційовані з підвищенням MCP-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,0003$  та  $r = 0,55$ ;  $p = 0,002$ , відповідно).

За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірний вплив ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА на тривалість виживання методики ПД ( $\chi^2 = 24,8$ ;  $p < 0,0001$ ); достовірно вища тривалість лікування ПД визначена за значення ІА крові  $\leq 3,5$ ;

**Висновки.** Отримані дані дозволяють розглядати дисліпідемію у ПД-хворих не тільки як традиційний фактор ризику КВУ, але і у якості предиктору хронічного інтраперитонеального запалення та зниження виживання методу ПД.

**Summary.** The aim of the study was to determine the relationship between the dyslipidemia, intraperitoneal inflammation and peritoneal dialysis (PD) survival.

**Patients and methods.** A total of 40 patients with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (PD) have been included in a prospective, observational study (average age was  $49.3 \pm 12.7$ ). All patients were determined the blood lipid spectrum and IL-10, TNF- $\alpha$ , MCP-1 levels in peritoneal dialysis effluent (PDE). PD adequacy indicators evaluated by determining the concentration of urea and creatinine in plasma, urine and dialysate, calculated weekly creatinine clearance (CrCl), dialysis (Kt/Vd), renal (Kt/Vr) and total weekly urea clearance (Kt/V).

**Results.** Dyslipidemia defined as increase of atherogenic lipoprotein fractions and inhibition of HDL cholesterol was identified in 70% of the PD-patients. LDL cholesterol level and, accordingly, an atherogenic index (AI) were significantly dependent on the duration of PD treatment ( $R^2 = 2.18 \pm 0.15$  (95% CI 1.87, 2.5),  $p < 0,0001$  and  $R^2 = 2.77 \pm 0.27$  (95% CI 2.2, 3.3),  $p < 0,0001$ ). The blood levels of total cholesterol, LDL-C and TG in the patients with diabetes were significantly higher compared with the diabetes-free patients ( $p = 0.007$ ,  $p = 0.001$  and  $p = 0.02$ , respectively).

Reducing the HDL cholesterol level was associated with high intraperitoneal production of pro-inflammatory mediators TNF- $\alpha$  ( $r = -0.53$ ;  $p = 0.001$ ) and anti-inflammatory IL-10 ( $r = -0.783$ ;  $p < 0.0001$ ), whereas hypertriglyceridemia and high VLDL cholesterol are associated with an increase of MCP-1 ( $r = 0.6$ ;  $p = 0.0003$  and  $r = 0.55$ ;  $p = 0.002$ , respectively).

The Cox proportional hazards regression analysis demonstrated the significant effect of VLDL cholesterol, LDL cholesterol and AI on the survival of PD technique survival ( $\chi^2 = 24.8$ ;  $p < 0.0001$ ). The results of the Kaplan–Meier analysis and log-rank test also identified that there was a significant difference in the cumulative technical survival rate between the patients with AI level  $\leq 3.5$  and  $> 3.5$  (log-rank test:  $\chi^2 = 19.8$ ,  $P = 0.001$ ).

**Conclusions.** Our results can be considered dyslipidemia in PD-patients not only as a traditional risk factor for CVD, but also as a predictor of chronic intraperitoneal inflammation and decrease of PD technical survival.

**ВСТУП.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною смерті 40-50% пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [1, 6, 7, 21, 25]. У якості одного з провідних факторів патогенезу кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) традиційно розглядається дисліпідемія (ДЛ) [17, 18, 21, 25, 26]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували лінійну залежність між високим рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та частотою ішемічних подій у загальній популяції хворих [4], тоді як холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) асоційований зі зниженням серцево-судинного ризику [7, 8]. Разом з тим, нещодавні роботи, за участю діалізної популяції хворих, свідчать про парадоксальний зв'язок гіперхолестеринемії/дисліпідемії зі зниженням частоти кардіоваскулярної та загальної смертності [3, 8, 10, 12, 13]. Така відмінність від загальної популяції свідчить, перш за все, про діаліз-індуковані зміни складу та функції ліпопротеїдів крові [6, 22].

У порівнянні з гемодіалізом (ГД), пацієнти, які лікуються перитонеальним діалізом (ПД) мають більш атерогенний профіль ліпідів, який визначається високим рівнем ХС ЛПНЩ та тригліцеридів, поряд зі зниженням ХС ЛПВЩ [6]. У 2004 році Pennell зі співавторами вперше продемонстру-

вали, що переведення пацієнтів з дисліпідемією з ПД на лікування ГД достовірно знижувало рівні ХС ЛПНЩ і тригліцеридів [20]. Багатоцентрове обсерваційне дослідження Babazono за участю 51 ПД-пацієнта з цукровим діабетом визначило позитивну кореляцію між змінами рівнів тригліцеридів і абсорбцією глюкози, в той час як рівень загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів значно зменшилися у разі застосування ікодекстрину протягом одного року спостереження [9].

Точний механізм розвитку дисліпідемії у ПД-хворих залишається до кінця не з'ясованим, але вважається, що абсорбція глюкози з діалізуючого розчину (100-300 г/д) може підвищувати синтез ліпопротеїдів печінкою та призводити до збільшення рівня інсуліну, що підвищує печінковий синтез і секрецію ХС ЛПНЩ [17, 25]. Крім того, щоденна втрата білку плазми та ХС ЛПВЩ з ексфузатом стимулює печінку до компенсаторного синтезу холестерину [17, 25].

Багаточисельними дослідженнями продемонстровано роль дисліпідемії у диференціюванні, активації та продукції цитокінів й інших про- і протизапальних медіаторів (фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 (MCP-1), трансформуючого фактора росту (TGF- $\beta$ ), інтерлейкінів (IL) -1, -6, -10, -12, -15, -18),

які у свою чергу, змінюють метаболізм ліпідів та підвищують ризик атеросклерозу [11, 14, 16, 19]. Так, ХС ЛПВЩ має потужний протизапальний потенціал та володіє чисельними атеропротекторними властивостями, включаючи зворотній транспорт холестерину, інгібування окислення ЛПНЩ, стимуляцію секреції оксиду азоту та цитокінів макрофагами, моноцитами й дендритними клітинами, а також експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, що сприяє вазодилатації [14, 19, 24].

Модифіковані ліпопротеїди низької та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), відомі як атерогенні молекули [26], стимулюють вивільнення інгібітору активатора плазміногену-1 і TNF- $\alpha$  з культивованих клітин, продукують MCP-1, індукують продукцію IL -1, -6, -8 та адгезію моноцитів на ендотеліальних клітинах [17, 18].

Усе вище викладене свідчить, що проблема дисліпідемії у ПД-пацієнтів виходить за межі рівнів певних ліпопротеїдів плазми та обмежується не тільки серцево-судинним ризиком, а може впливати і на виживаність методу перитонеального діалізу. Слід зазначити, що у доступній нам науковій літературі існує лише одна робота, у якій продемонстровано прямий взаємозв'язок між зниженням ХС ЛПВЩ плазми та резидуальною функцією нирок ПД-пацієнтів [5]. Тоді як досліджень, присвячених асоціації дисліпідемії з локальною продукцією про- та протизапальних медіаторів взагалі не існує. Визначення ліпопротеїд-асоційованого ризику інтраперитонеального запалення дозволить покращити виживаність техніки ПД.

**МЕТОЮ** нашої роботи було визначити взаємозв'язок дисліпідемії з інтраперитонеальним запаленням та виживаністю методу перитонеального діалізу.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Нами проведено проспективне когортне обсерваційне досліджен-

ня за участю 40 ПД-пацієнтів, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) не менше 3 місяців (медіана склала 40,4 [28,3-64] місяців) в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу з 2012 по 2017 роки. Серед обстежених було 27/40 (67,5%) чоловіків та 13/40 (32,5%) жінок. Вік хворих коливався від 24 до 74 років та у середньому становив  $49,3 \pm 12,7$ .

За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 30/40 (75%) пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 10/40 (25%) – хворі на цукровий діабет, які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ( $50,8 \pm 12,5$  vs  $45,6 \pm 12,3$  років;  $p = 0,39$  та  $13 [5,02-23,5]$  vs  $14,4 [13,7-30,05]$  місяців;  $p = 0,36$ , відповідно).

Лікування ПАПД здійснювали використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Критерії включення пацієнтів до дослідження:

- вік хворих 18-75 років,
- тривалість лікування ПД не менше трьох місяців,
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- госпіталізація з будь-якої причини та/або ПД-асоційований перитоніт на протязі місяця, що передував дослідженню,
- наявність новоутворень будь-якої локалізації.

Дослідження було схвалене комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМНУ».

Клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

## Характеристика обстежених ПД-пацієнтів

|  |                   |
|--|-------------------|
| Чоловіки (%)   | 67,5              |
| Жінки (%)  | 32,5              |
| Вік (роки)   | $52,9 \pm 7,6$    |
| Цукровий діабет (%)                                  | 25                |
| Тривалість лікування ПД (місяці)                     | 40,4 [28,3-64]    |
| Перенесений ПД-асоційований перитоніт в анамнезі (%) | 30                |
| Індекс коморбідності Чарлсона (бали)                 | $5,57 \pm 1,5$    |
| ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )                             | $27,4 \pm 3,9$    |
| Діурез (мл)  | 800 [600-1600]    |
| Нв (г/л)   | 105 [99-121]      |
| Систолічний АТ (мм.рт.ст.)                           | $137 \pm 14,2$    |
| Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)                          | $82 \pm 11,9$     |
| Феритин (нг/мл)                                      | 548 [368,5-842,8] |

| <i>Продовження таблиці 1</i>  |                  |
|-------------------------------|------------------|
| Альбумін (г/л)                | 37,1 [34,7-39]   |
| Глюкоза (г/л)                 | 5,7 [5,1-6,8]    |
| Kt/V загальний                | 1,78 [1,64-2,54] |
| Середня ультрафільтрація (мл) | 600 [400-830]    |
| CrCl (л/тиждень)              | 48,4 [43,3-54]   |

Під час аналізу виживаності техніки ПД метод вважали неспроможним у разі:

- переведення на лікування іншими модальностями НЗТ,
- недостатньої дози ПД ( $Kt/V < 1,7$ ),
- недостатньої ультрафільтрації (УФ).

Клінічний статус обстежених пацієнтів та причини відмови техніки ПД подано у таблиці 2.

Таблиця 2

### Клінічний статус обстежених пацієнтів та причини відмови техніки ПД

| Статус ПД-пацієнтів  |           | Причини відмови техніки ПД |           |
|----------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Адекватний ПД        | 26 (65%)  | Недостатня доза ПД         | 7 (43,7%) |
| Неспроможний ПД      | 14 (25%)  | Недостатня УФ              | 5 (31,2%) |
| Переведено на ГД     | 7 (17,5%) | ПД-перитоніт               | 3 (18,7%) |
| Трансплантація нирки | 3 (7,5%)  | Тунельна інфекція          | 1 (6,2%)  |

Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «Flexo junior» (Нідерланди). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018. За зазначеними показниками розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), який нормалізували до площі поверхні тіла, діалізний ( $dKt/V$ ), ренальний ( $rKt/V$ ) та загальний тижневий кліренс сечовини ( $Kt/V$ ) [23]. Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson.

Крім того, в рутинній клінічній практиці у пацієнтів визначали вміст глюкози, альбуміну, електrolітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, показники обміну заліза (феритин, % насичення трансферину залізом) та ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцериди (ТГ). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018.

За допомогою автоматичного ферментативного аналізу (біохімічний аналізатор «Flexo junior», Нідерланди) в усіх пацієнтів визначали показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, три-

гліцериди (ТГ), розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛДНЩ) ( $TG \times 2,22 / 5$ ) та індекс атерогенності (ІА) ( $ZXC - XC \text{ ЛПВЩ} / XC \text{ ЛПВЩ}$ ).

Методом твердофазного імуоферментного аналізу у ексфузаті (після нічної експозиції) 20 ПД-пацієнтів досліджували рівні ІЛ-10, TNF- $\alpha$  та МСР-1 з використанням реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc». Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) і інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом представлені як середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента.

Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнту Пірсона (r), асоціативний зв'язок оцінювали використовуючи показник Спірмена (p). Залежність одного показника від значень інших визначали за допомогою однофакторного регресійного аналізу. Для оцінки значущості рівняння регресії використовували F-тест Фішера (F).

Криві виживання методики ПД будували за методом Каплан-Мейера, для порівняння кривих виживаності застосовували лог-ранговий критерій

рій. У якості кінцевої точки спостереження розглядали статус пацієнта (адекватний ПД, неспроможний ПД). Прогностичне значення показників ліпідограми у виживанні методу ПД оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса) з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Дисліпідемію було діагностовано у 28/40 (70%) ПД-пацієнтів, причому рівні ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежали від тривалості лікування ПД:  $R^2 = 2,18 \pm 0,15$  (95% ДІ 1,87; 2,5),  $p < 0,0001$  та  $R^2 = 2,77 \pm 0,27$  (95% ДІ 2,2; 3,3),  $p < 0,0001$ , відповідно до зазначених показників (рис. 1, 2).

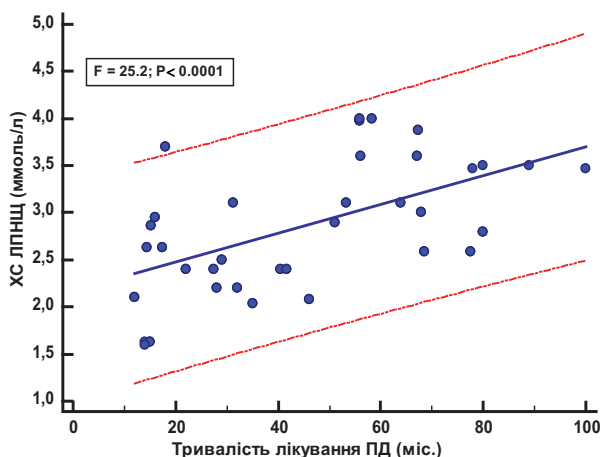


Рис. 1. Регресійна залежність рівня ХС ЛПНЩ від тривалості лікування ПД.

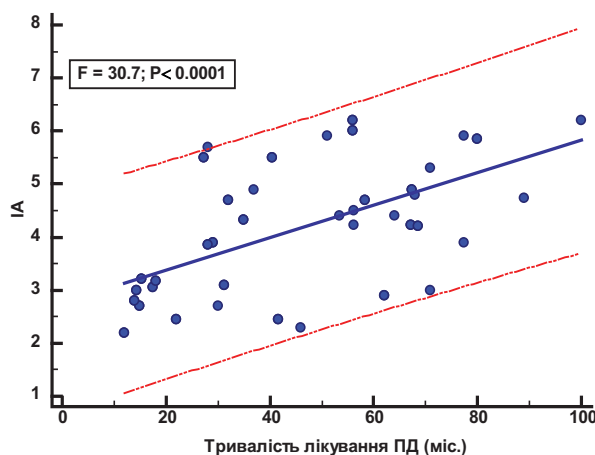


Рис. 2. Регресійна залежність індексу атерогенності від тривалості лікування ПД.

Підвищення загального холестерину крові понад 5,2 ммоль/л діагностовано у 12/40 (30%) ПД-пацієнтів, зниження ХС ЛПВЩ менше 0,7 ммоль/л для чоловіків та 0,86 ммоль/л для жінок визначено у 13/40 (32,5%). Рівень ХС ЛПНЩ вищий за цільовий ( $\leq 2,6$  ммоль/л, відповідно до рекомендацій KDIGO з лікування дисліпідемій у хворих на ХХН, 2013 р) [15] визначено у 31 (77,5%) ПД-пацієнта; ХС ЛПДНЩ  $\geq 1,04$  ммоль/л діагностовано у 16/40 (40% хворих). Підвищення рівнів ТГ понад 1,8 ммоль/л та ІА більше за 3,5 констатовано у 18/40 (45%) і 24/40 (60%) ПД-пацієнтів, відповідно.

У хворих на цукровий діабет дисліпідемія визначалась на 40% частіше: 10/10 (100%) проти 18/30 (60%) ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,01$ ).

Частота та медіана змін кожного з досліджуваних показників ліпідограми залежно від наявності цукрового діабету представлена у табл. 3, 4.

Таблиця 3

**Частота порушень ліпідного обміну у ПД-пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету**

| Показник ліпідограми | ПД-пацієнти (n;%)            |                              | $\chi^2$ | p        |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                      | з недіабетичною ХХН (n = 30) | з цукровим діабетом (n = 10) |          |          |
| Гіперхолестеринемія  | 2 (6,6%)                     | 8 (80%)                      | 21,1     | < 0,0001 |
| Зниження ХС ЛПВЩ     | 7 (23,3%)                    | 6 (60%)                      | 4,5      | 0,03     |
| Підвищення ХС ЛПНЩ   | 18 (60%)                     | 10 (100%)                    | 5,6      | 0,01     |
| Підвищення ХС ЛПДНЩ  | 10 (34%)                     | 6 (60%)                      | 2,05     | 0,15     |
| Гіпертригліцеридемія | 8 (27%)                      | 10 (100%)                    | 15,8     | 0,0001   |
| Підвищення ІА        | 17 (57%)                     | 7 (70%)                      | 0,5      | 0,47     |

Таблиця 4

**Порушення ліпідного обміну у ПД-пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету**

| Показник ліпідограми (ммоль/л) | ПД-пацієнти (Ме [Q25-Q75])   |                              | Mann-Whitney U | p     |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|-------|
|                                | з недіабетичною ХХН (n = 30) | з цукровим діабетом (n = 10) |                |       |
| Загальний холестерин           | 4,6 [4,1-5,5]                | 6,0 [5,2-6,1]                | 79             | 0,007 |
| ХС ЛПВЩ                        | 0,93 [0,74-1,2]              | 0,79 [0,72-1,04]             | 170            | 0,98  |
| ХС ЛПНЩ                        | 2,6 [2,3-3,05]               | 3,9 [3,3-3,87]               | 20             | 0,001 |
| ХС ЛПДНЩ                       | 0,7 [0,47-1,2]               | 1,14 [0,87-1,15]             | 114,5          | 0,17  |
| Тригліцериди                   | 1,2 [0,96-2,33]              | 2,57 [2,25-2,97]             | 47,5           | 0,02  |
| ІА                             | 4,4 [2,95-4,85]              | 4,23 [3,07-5,5]              | 147,5          | 0,54  |

Вміст загального холестерину крові був достовірно вищим у пацієнтів з загальним тижневим  $Kt/V < 1,7$  (6,2 [4,2-6,4] проти 4,9 [4,1-5,5] ммоль/л,  $p = 0,003$ ), тоді як рівень ХС ЛПВЩ мав прямий кореляційний зв'язок з  $Kt/V$  ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,003$ ) (рис. 3) та  $CrCl$  ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ).

Середні рівні інтраперитонеальної продукції ІЛ-10,  $TNF-\alpha$  та МСР-1 склали 7 [5,9-23], 7,1 [5,1-11,7] та  $21 \pm 10,1$  пг/мл, відповідно. Аналіз

взаємозв'язку зазначених про- та протизапальних медіаторів з ліпідним профілем ПД-пацієнтів продемонстрував помірний зворотній кореляційний зв'язок ХС ЛПВЩ з  $TNF-\alpha$  ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 4) та сильний зворотній зв'язок з ІЛ-10 ( $r = -0,783$ ;  $p < 0,0001$ ). Чим вищими були рівні ХС ЛПДНЩ та ТГ у крові, тим вищою була концентрація МСР-1 у ексфудаті ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,0003$  та  $r = 0,55$ ;  $p = 0,002$ , відповідно).

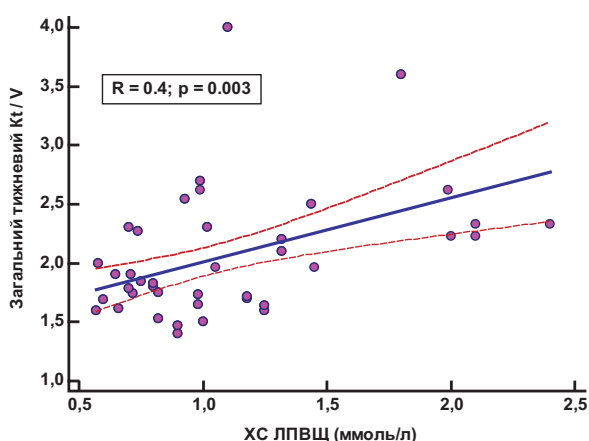


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом ХС ЛПВЩ та рівнем загального тижневого  $Kt/V$ .

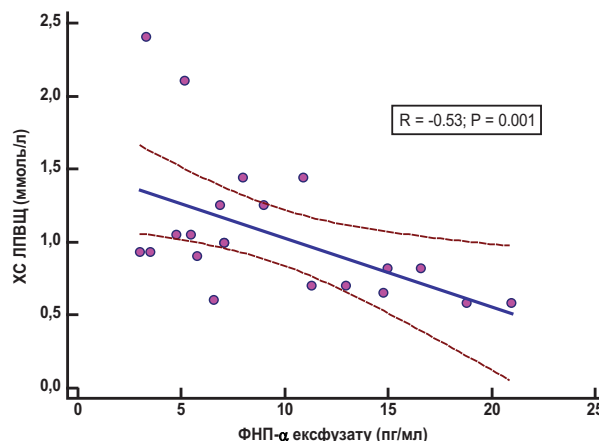


Рис. 4. Кореляційний зв'язок ХС ЛПВЩ крові з інтраперитонеальною продукцією ФНП- $\alpha$ .

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса нами встановлено достовірний вплив ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА на тривалість виживання методики ПД за рівнем тижневого кліренсу креатиніну ( $CrCl$ ). Загаль-

ний холестерин, ХС ЛПВЩ та ТГ були виключені з моделі. Критичним (пороговим) значенням  $CrCl$  вважали 60 л/тиждень. Результати проведеного аналізу представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

| Показник ліпідограми | $b \pm SE$       | Wald | p      | Exp (b) | 95% ДІ Exp (b) |
|----------------------|------------------|------|--------|---------|----------------|
| ХС ЛПНЩ              | $-1,25 \pm 0,49$ | 6,4  | 0,01   | 0,28    | 0,1-0,76       |
| ХС ЛПДНЩ             | $-1,12 \pm 0,56$ | 3,9  | 0,048  | 3,06    | 1,01-9,3       |
| ІА                   | $-2,6 \pm 0,65$  | 16,2 | 0,0001 | 0,07    | 0,02-0,2       |

$b \pm SE$ : лог-правдоподібність моделі  $\pm$  стандартна похибка

Wald: індекс Вальда

Exp (b): показник ступеню b

Розрахункове значення  $\chi^2$  склало 24,8 ( $p < 0,0001$ ), що свідчить про адекватність регресійної моделі Кокса у досліджуваній групі ПД-пацієнтів, тобто достовірний зв'язок між включеними показниками ліпідограми та тривалістю виживання ПД (рис. 5).

На графіку продемонстровано, що найбільш інтенсивна втрата адекватності ПД спостерігалась після 50 тижнів (4 років) лікування (див. рис. 5). Оцінюючи індекс Вальда можна стверджувати, що усі три показники ліпідограми, які включені до ре-

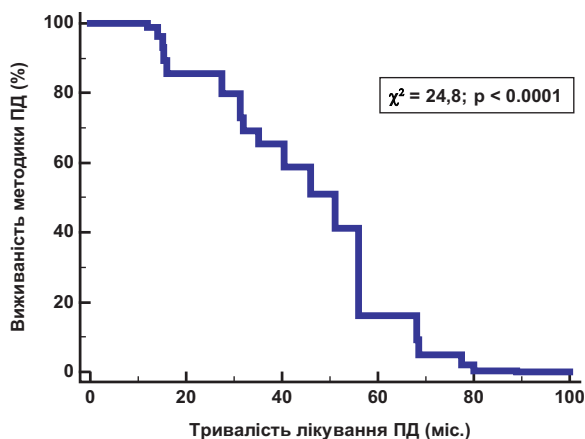


Рис. 5. Функція виживання техніки ПД.

гресійної моделі, впливають на тривалість виживання техніки ПД, але найбільш значимим предиктором для функції виживання є ІА (Wald – 16,2;  $p = 0,0001$ ) (див. табл. 5);

Аналіз впливу порушень ліпідного обміну на виживаність методики ПД продемонстрував достовірний вищу тривалість лікування ПД у пацієнтів з рівнем ІА крові  $\leq 3,5$  ( $\chi^2 = 19,8$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 6). Відношення шансів втрати техніки ПД у пацієнтів з ІА  $\leq 3,5$  дорівнює 3,1 (95% ДІ 1,4-6,65).

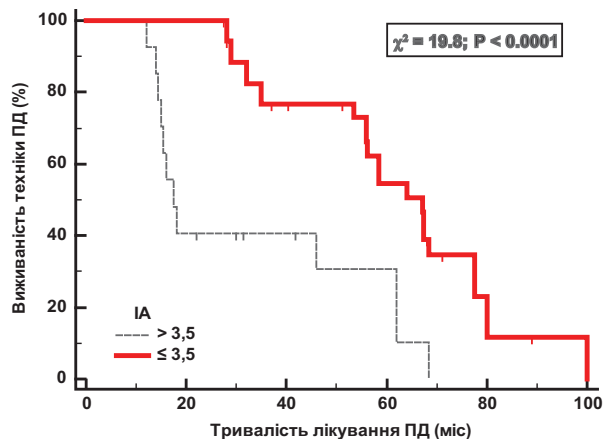


Рис. 6. Криві виживаності техніки ПД залежно від значення ІА.

## ВИСНОВКИ:

1. Дисліпідемія у вигляді збільшення вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїдів та пригнічення ХС ЛПВЩ визначається у 70% ПД-пацієнтів; вміст ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежить від тривалості лікування ПД;
2. За наявності цукрового діабету діагностуються достовірно вищі рівні загального холестерину крові, ХС ЛПНЩ та ТГ;
3. Зниження ХС ЛПВЩ асоційоване з високою інтраперитонеальною продукцією прозапального медіатора TNF- та протизапального ІЛ-10, тоді як гіпертригліцеридемія та високий рівень ХС ЛПДНЩ асоційовані з підвищенням МСР-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів.
4. ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА є незалежними предикторами виживання методу ПД; достовірно вища тривалість лікування ПД визначена за значення ІА крові  $\leq 3,5$ ;
5. Отримані дані дозволяють розглядати дисліпідемію у ПД-хворих не тільки як традиційний фактор ризику КВУ, але і у якості предиктору хронічного інтраперитонеального запалення та зниження виживання методики ПД.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Ama Moor V. J. Assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease among a group of patients on maintenance hemodialysis: A cross-sectional study

from Cameroon (Electronic resource) / Ama Moor V. J., Nansseu J. R. N., Azingni D. B. T., Kaze F. F. // JRSMD Cardiovascular Disease – 2017. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406155/>

2. Association of inflammatory cytokines with mortality in peritoneal dialysis patients (Electronic resource) / Yao-Lung Liu, Jiung-Hsiun Liu, I-Kuan Wang // BioMedicine 2017. – V. 7, No 1 – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439334/>
3. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients / Chang T., Streja E., Soohoo M., Kim T. W. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2017. – V. 3; 12 (4). – P. 591-602.
4. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths / Lewington S., Whitlock G., Clarke R., [et al.] // Lancet. – 2007. – V. – 370. – P. 1829-1839.
5. Chen H. Y. Association between dyslipidemia and residual renal function in patients on chronic peritoneal dialysis / Chen H. Y., Kao T. W., Huang J. W., Tsai T. J., Wu K. D. // Clin. Nephrol. – 2008. – V. 70 (3). – P. 233-239.

6. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / Harmankaya O., Akalin N., Akay H., [et al.] // Clinics. – 2015. – V. – 70 (9). – P. 601-605.
7. Dialysis Modalities and HDL Composition and Function / Holzer M., Schilcher G., Curcic S., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2015. – V. – 26 (9). – P. 2267-2276.
8. Different effect of hypercholesterolemia on mortality in hemodialysis patients based on coronary artery disease or myocardial infarction (Electronic resource) / Lin Y-C., Lin Y-C., Chen H-H., [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2016. – V. – 15 (211). – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143465/>
9. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis / Babazono T., Nakamoto H., Kasai K., [et al.] // J Nephrol. – 2007. – V. – 27 (4). – P. 409-415.
10. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients / Moradi H., Streja E., Kashyap M. L., Vaziri N. D., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – V. – 29 (8). – P. 1554-1562.
11. Galkina E. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis / Galkina E., Ley K. // Annual review of immunology. – 2009. – V. – 27. – P. 165-197.
12. HDL Cholesterol Is Not Associated with Lower Mortality in Patients with Kidney Dysfunction / Zewinger S., Speer T., Kleber M. E., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2014. – V. – 25 (5). – P. 1073-1082.
13. HDL Cholesterol, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients / Silbernagel G., Genser B., Drechsler C., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2015. – V. 26 (2). – P. 484-492.
14. HDL in innate and adaptive immunity / A. Catapano, A. Pirillo, Fabrizia Bonacina, [et al.] // Cardiovasc Res. – 2014. – V. 103 (3). – P. 372-383.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. – 2013. – V. 3. – P. 271-279.
16. Kusters P. J. Cytokines and Immune Responses in Murine Atherosclerosis / Kusters P. J., Lutgens E. // Methods Mol Biol. – 2015. – V. – 1339. – P. 17-40.
17. Mikolasevic I. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management / Mikolasevic I., Žutelija M., Mavrinac V., Orlic L. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2017. – V. – 10. – P. 35-45.
18. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins (Electronic resource) / Vanholder R., Florens N., Calzada C., [et al.] // ed Toxins. – 2016. – V. 8 (12) : 376. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198570/>
19. Norata G. D. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system / Norata G. D., Pirillo A., Ammirati E., Catapano A. L. // Atherosclerosis. – 2012. – V. – 220. – P. 11-21.
20. Pennell P. Managing metabolic complications of peritoneal dialysis / Pennell P., Rojas C., Asif A., Rossini E. // Clin Nephrol. – 2004. – V. – 62 (1). – P. 35-43.
21. Phukan R. R. Unusual Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Diseases / Phukan R. R., Goswami R. K. // Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. – 2017. – V. – 11(1). – P. BC01-BC04.
22. Protein Oxidative Stress and Dyslipidemia in Dialysis Patients / A. Marques de Mattos, L.Vieira Marino, P. Payão Ovidio // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2012. – V. – 16 (1). – P. 68-74.
23. Ronco C. Peritoneal Dialysis: From Basic Concepts to Clinical Excellence / Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N. / Karger Medical and Scientific Publishers. – 2009 – 328 c.
24. The versatility of HDL: A crucial anti-inflammatory regulator / Säemann M. D., Poglitsch M., Kopecky C., Haidinger M., [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2010. – V. – 40. – P. 1131-1143.
25. Tsimihodimos V. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease / Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. // Open Cardiovasc Med J. – 2011. – V. – 5. – P. 41-48.
26. Upadhyay R. K. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders (Electronic resource) / Upadhyay R. K. // Journal of Lipids. – 2015 : 971453. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407625/>

Надійшла до редакції 25.04.2017  
Прийнята до друку 29.05.2017