



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

2 (62) 2019

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

- РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ: 2018 РІК**
М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГІДРАТАЦІЙНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ З ІНТЕНСИВНІСТЮ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АДЕКВАТНІСТЮ МЕТОДУ**
Н. Степанова, Л. Король, О. Бурдейна, Л. Снісар 10
- COMPARATIVE STUDY OF THE OUTCOME OF TUBED VERSUS TUBELESS PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY**
R. R. J. aal-Toma 18
- ВПЛИВ ПРОЦЕДУРИ ГЕМОДІАЛІЗУ НА СТАН ВОДНИХ СЕКТОРІВ У ХВОРИХ НА ХХН ВД СТ.**
Суржко Л.М., Рисев А.В., Молчанова Н.А. 24
- NUTRITIONAL STATUS AND SURVIVAL OF END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS TREATED WITH CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS**
A. Shymova, I. Shifris, I. Dudar. 33
- КОРЕКЦІЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА БІЛКОВО-ЕНЕРГЕТИЧНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**
Чайковська М. І., Мартинюк Л. П. 41

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ПАЦИЕНТА НА ГЕМОДИАЛИЗЕ**
С. Фомина, Е. Овская 48
- МЕТАБОЛІЗМ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ: ПРИЧИНИ ПОРУШЕННЯ ТА НАСЛІДКИ, МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ОКСАЛАТ-ІНДУКОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**
Л.В. Король, В.С. Васильченко 54

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** 68
- ПОВІДОМЛЕННЯ** 71



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

№ 2 (62) 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	Мартинюк Лілія Петрівна
	Драннік Георгій Миколайович	Томіліна Наталя Аркадіївна
	Дрянська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
	Дудар Ірина Олексіївна	William G. Couser
	Зуб Лілія Олексіївна	R.T. Krediet
	Король Леся Вікторівна	F.P. Schena
	Лісовий Володимир Миколайович	Robert W. Schrier
	Майданнік Віталій Григорович	

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

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

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

Індексація журналу:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 5 від 06.06.2019 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 14.06.2019. **Підписано до друку** 24.06.2019
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 240619

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

№ 2 (62) 2019

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadia Kozlyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich

Lilia Martyniuk

Georgy Drannik

Natalia Tomilina

Victoria Driyanska

Svitlana Fomina

Iryna Dudar

William G. Couser

Liliia Zub

R.T. Krediet

Lesya Korol

F.P. Schena

Volodymyr Lisovyi

Robert W. Schrier

Vitaly Maidannyk

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

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

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

Journal indexing:

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

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

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (protocol № 5 from June 06, 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 June 14, 2019. **Signed to print** June 24, 2019.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 240619

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. O. Kolesnyk, N. I. Kozliuk, O. O. Razvazhaieva

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.01

Rating score of renal medical care in Ukraine provinces: 2018

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

Citation:

Kolesnyk MO, Kozliuk NI, Razvazhaieva OO. Rating score of renal medical care in Ukraine provinces: 2018. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):3-9. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.01

Abstract. *The aim of the work was to conduct a rating of nephrological services in the regions of Ukraine by using the method of complex statistical coefficients.*

Methods. Evaluation of nephrological services in the regions of Ukraine was performed via using indicators of the structure, health care resources, quality and efficiency of renal medical care of patients with chronic kidney disease and patients with acute kidney injury.

Results. The place of each province in national rating of state of renal medical care was identified.

Conclusions. Dramatic differences in the specialized nephrological care between the regions of Ukraine are primarily due, in our opinion, to the understanding of its medical and social importance and, hence, the funding level.

Keywords: specialized medical care, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, transplanted kidney, acute kidney damage, rating.

Conflict of interest statement: author declared no competing interest.

© M. Kolesnyk, N. Kozliuk, O. Razvazhaieva, 2019.

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

Article history:

Received April 15, 2019

Received in revised form
May 08, 2019

Accepted June 03, 2019



© Колесник М. О., Козлюк Н. І., Разважаєва О. О., 2019

УДК 616.61:311.4(477)

М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва

Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України: 2018 рік

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

Резюме. *Мета роботи:* рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2018 рік, з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Методи. Основною визначення рейтингової оцінки були показники розповсюдженості хронічної хвороби нирок, захворюваності на гостре пошкодження нирок, кадрового та технічного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідності індикаторам якості. Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2018 рік.

Результати. Визначено місце кожної області у національному рейтингу спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.

Висновки. Драматичні відмінності між областями за складовими спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю перш за все обумовлені, на наш погляд, розумінням керівництва областей її медико-соціального значення і, відтак, рівнем фінансування.

Ключові слова: спеціалізована медична допомога, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка, гостре пошкодження нирок, рейтинг.

Вступ. Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні є результатом аналізу організації, доступності та якості лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) III-IV стадій, ХХН V: гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз (ПД), трансплантація нирки (ТН) або пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН).

Мета: рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2018 рік з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Матеріали та методи. Використана методика «Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України» викладена в Українському журналі нефрології та діалізу №4 (48) 2015 року [1]. Джерелом інформації став Національний реєстр хворих

на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2018 [2].

Результати. Визначення показників рейтингової оцінки є результатом вибраних критеріїв (табл.1). Головна умова формування ознакової множини – забезпечення інформаційної односпрямованості показників: встановлення логічного зв'язку між рівнями ознак і узагальнюючим показником, визначення показників-стимуляторів і показників-дестимуляторів. Зв'язок між рейтингом і показником-стимулятором (наприклад, показник «забезпеченість лікарями-нефрологами» на млн населення України) є прямим, оскільки при зростанні значення показника зростає рейтинг регіону. Інші показники мають зворотний зв'язок з рейтингом (наприклад, смертність чи втрата трансплантату), – і є дестимуляторами. В таблиці 1 цей етап представлений у графі «Вплив на рейтинг».

Таблиця 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
I. Критерії організації та доступності спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю			
1.	Кількість відділень нефрології та діалізу	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість лікарів-нефрологів	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість нефрологічних ліжок	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість діалітичних апаратів	на млн населення	стимулятор

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

Продовження таблиці 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
5.	Розповсюдженість ХХН	на млн населення	стимулятор
6.	Кількість ГД-хворих	на млн населення	стимулятор
7.	Кількість ПД-хворих	на млн населення	стимулятор
8.	Кількість ГД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	стимулятор
9.	Кількість ПД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	стимулятор
10.	Кількість трансплантатів у звітному році	на млн населення	стимулятор
11.	Кількість пацієнтів з функціонуючим трансплантатом	на млн населення	стимулятор
12.	Захворюваність на ГПН	на млн населення	стимулятор
II. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			
1.	Кількість пацієнтів з артеріовенозною фістулою	%	стимулятор
2.	Кількість хворих, яким визначався eKt/v	%	стимулятор
3.	Кількість хворих з eKt/v > 1.2	%	стимулятор
4.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну 110-120	%	стимулятор
5.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну < 110	%	дестимулятор
6.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну > 120	%	дестимулятор
7.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
8.	Кількість хворих, які отримували лікарські засоби заліза (ЛЗЗ) парентерально	%	стимулятор
9.	Кількість пацієнтів з альбуміном < 35.0 г/л	%	дестимулятор
10.	Кількість хворих з АТ < 140/90 перед ГД сесією	%	стимулятор
11.	Кількість хворих, яким визначали вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
12.	Кількість хворих, у яких рівень фосфору > 1.45	%	дестимулятор
13.	Кількість хворих, яким визначали вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
14.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію < 2.1	%	дестимулятор
15.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію > 2.54	%	дестимулятор
16.	Кількість хворих, яким визначали вміст паратиреоїдного гормону	%	стимулятор
17.	Кількість хворих, у яких рівень паратиреоїдного гормону < 150	%	дестимулятор
18.	Кількість хворих, у яких рівень паратиреоїдного гормону > 600	%	дестимулятор
19.	Кількість померлих протягом < 91 дня	%	дестимулятор
20.	Кількість померлих протягом ≥ 91 дня < 1 року	%	дестимулятор
21.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунодефіциту	%	дестимулятор
22.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунодефіциту, пролікованих протягом звітного року	%	дестимулятор
23.	Кількість хворих, які лікуються ГД більше 5 років	%	стимулятор
III. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД			
1.	Кількість хворих з АТ < 140/90	%	стимулятор
2.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну 110-120	%	стимулятор
3.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну < 110	%	дестимулятор
4.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну > 120	%	дестимулятор
5.	Кількість хворих, яким визначався eKt/v	%	стимулятор
6.	Кількість хворих з eKt/v > 1.7	%	стимулятор
7.	Кількість хворих, яким досліджували вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
8.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію < 2.1	%	дестимулятор
9.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію > 2.54	%	дестимулятор
10.	Кількість хворих, яким досліджували вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
11.	Кількість хворих, у яких рівень фосфору > 1.45	%	дестимулятор
12.	Кількість хворих, які отримували лікарські засоби заліза (ЛЗЗ)	%	стимулятор

Продовження таблиці 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
13.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
14.	Кількість хворих, які лікуються понад 3 роки	%	стимулятор
15.	Кількість пацієнтів, які померли протягом < 91 дня	%	дестимулятор
16.	Кількість пацієнтів, які померли протягом ≥ 91 дня < 1 року	%	дестимулятор
17.	Сметрність ПД хворих	%	дестимулятор
IV. Хворі на ХХН VТ			
1.	Кількість хворих з функціонуючим трансплантатом	%	стимулятор
2.	Кількість хворих з порушеною функцією трансплантату	%	дестимулятор
3.	Кількість пацієнтів переведених на ГД	%	дестимулятор
4.	Кількість хворих, які втратили трансплантат	%	дестимулятор
5.	Смертність пацієнтів з ТН протягом року	%	дестимулятор
V. Лікування хворих на ГПН			
1.	Кількість пацієнтів з ГПН I-III ст.	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість хворих лікованих методами ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
3.	Забезпеченість населення України - усі види ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість пацієнтів на ГПН з повним одужанням	на млн населення	стимулятор
5.	Кількість пацієнтів на ГПН з частковим одужанням	на млн населення	стимулятор
6.	Кількість хворих на ГПН з переходом у ХХН V стадії	на млн населення	дестимулятор
7.	Смертність у відділенні реанімації та/або інтенсивної нефрології	на млн населення	дестимулятор
8.	Смертність хворих на ГПН в інших відділеннях	на млн населення	дестимулятор
9.	Кількість хворих на ГПН з необхідністю ДНЗТ після виписки	на млн населення	дестимулятор

Показники нефрологічної допомоги в Україні за 2018 рік подані у таблицях 2,3.

Таблиця 2

Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні у 2018 році

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	35
2	Херсонська	33
3	Львівська	26
4	Закарпатська	23
5	Волинська	21
6	Житомирська	19
7	Хмельницька	15
7	м. Київ	15
8	Миколаївська	12
8	Чернігівська	12
9	Вінницька	11
9	Тернопільська	11
10	Рівненська	9

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
11	Сумська	4
12	Чернівецька	1
13	Харківська	-1
13	Черкаська	-1
14	Дніпропетровська	-3
15	Кіровоградська	-6
16	Одеська	-8
16	Полтавська	-8
17	Київська	-18
18	Донецька	-20
19	Луганська	-23
20	Запорізька	-28

Таблиця 3

Рейтингова оцінка нефрологічної допомоги в Україні за 2018 рік

Організація та доступність нефрологічної допомоги			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V Т			Лікування хворих з ГПН		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	25	1	Херсонська	20	1	Волинська	12	1	Донецька	3	1	Івано-Франківська	9
2	м. Київ	14	2	Рівненська	11	1	Херсонська	12	1	Закарпатська	3	1	Рівненська	9
3	Хмельницька	12	3	Миколаївська	9	2	Закарпатська	9	1	Хмельницька	3	1	Хмельницька	8
4	Житомирська	8	3	Чернівецька	9	3	Луганська	8	1	Харківська	3	2	Львівська	7
4	Сумська	8	4	Львівська	8	4	Миколаївська	7	1	Одеська	3	2	Тернопільська	5
5	Закарпатська	7	5	Вінницька	6	4	Тернопільська	7	1	Рівненська	3	2	Кіровоградська	2
5	Львівська	7	6	Дніпропетровська	5	5	Донецька	6	2	Київська	2	2	Одеська	2
5	Полтавська	7	6	Житомирська	5	5	Харківська	6	2	Луганська	2	2	Чернівецька	2
5	Черкаська	7	6	Івано-Франківська	5	6	Дніпропетровська	5	2	Херсонська	2	2	Волинська	1
5	Чернігівська	7	7	Закарпатська	4	7	Львівська	4	2	Черкаська	2	2	Житомирська	1
6	Волинська	6	8	Чернігівська	3	8	Вінницька	3	2	Чернігівська	2	2	Закарпатська	1
6	Тернопільська	6	9	Хмельницька	2	8	Житомирська	3	2	Житомирська	2	2	м. Київ	0
7	Кіровоградська	3	10	Волинська	0	9	Чернігівська	2	2	Миколаївська	2	2	Херсонська	-1
7	Харківська	3	10	м. Київ	0	9	м. Київ	2	2	Дніпропетровська	2	2	Вінницька	-2
8	Вінницька	2	11	Луганська	-1	10	Полтавська	1	2	м. Київ	2	2	Донецька	-2
9	Одеська	1	11	Сумська	-1	11	Черкаська	0	2	Тернопільська	2	2	Запорізька	-2
10	Рівненська	-1	12	Кіровоградська	-3	12	Рівненська	-1	3	Полтавська	0	2	Миколаївська	-2
10	Херсонська	-1	13	Тернопільська	-5	13	Івано-Франківська	-3	3	Кіровоградська	0	2	Полтавська	-2
11	Чернівецька	-2	13	Харківська	-5	13	Одеська	-3	4	Волинська	-1	2	Сумська	-2
12	Київська	-3	14	Донецька	-6	13	Сумська	-3	4	Івано-Франківська	-1	2	Черкаська	-2
13	Миколаївська	-4	14	Одеська	-6	14	Запорізька	-4	4	Запорізька	-1	2	Чернігівська	-3
14	Запорізька	-5	15	Запорізька	-7	15	Київська	-6	5	Сумська	-2	2	Дніпропетровська	-4
15	Дніпропетровська	-9	16	Київська	-8	16	Хмельницька	-9	5	Львівська	-2	2	Київська	-4
16	Донецька	-20	17	Черкаська	-9	17	Кіровоградська	-10	6	Чернівецька	-9	2	Луганська	-4
17	Луганська	-29	18	Полтавська	-17	17	Чернівецька	-10	7	Вінницька	-10	2	Харківська	-4

Дані таблиць наочно демонструють суттєве коливання отриманих стандартизованих цифрових індексів. Слід підкреслити, що значення менше «0» мають негативне стандартизоване значення, більше «0» – позитивне. Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у Івано-Франківській області становила 35 балів, а у Запорізькій мінус 28 балів. 14 областей (Херсонська, Львівська, Закарпатська, Волинська, Житомирська, Хмельницька, м. Київ, Миколаївська, Чернігівська, Вінницька, Тернопільська, Рівненська, Сумська, Чернівецька)

оцінені від 33 до 1 балів. 9 областей (Харківська, Черкаська, Дніпропетровська, Кіровоградська, Одеська, Полтавська, Київська, Донецька, Луганська) мають негативне стандартизоване значення від «-1» до «-23» балів.

Сума інтегральних показників за різними складовими аналітичного дослідження визначила Топ-3 областей за кількістю: лікарів-нефрологів; ГД-апаратів; хворих, які отримували ГД; хворих, які отримували ПД; хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою та пацієнтів з ГПН на млн. населення (рис. 1).

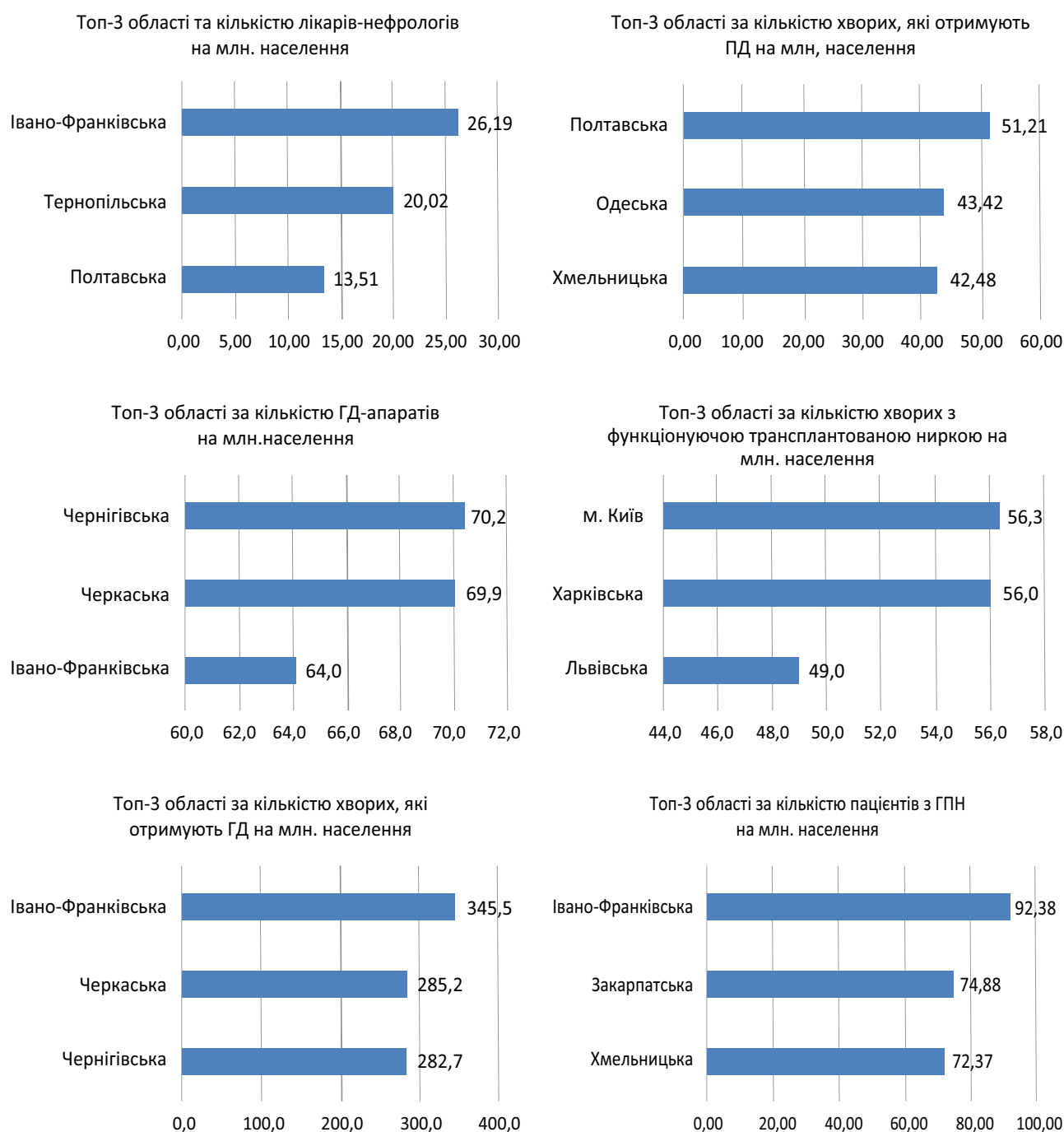


Рис. 1. Топ-3 області за основними показниками сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні, 2018 р.

Висновки. Драматичні відмінності між областями за складовими спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю перш за все обумовлені, на наш погляд, розумінням керівництва областей її медико-соціального значення і, відтак, рівнем фінансування.

Подяка. Автори висловлюють глибоку вдячність усім координаторам регіональних реєстрів, завдяки високому професіоналізму та відповідальності яких створений національний реєстр за 2018 рік.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів.

Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Колесник М. О.: аналіз отриманих результатів,

Козлюк Н. І.: формування тексту роботи,

Разважасва О.О.: визначення сумарних показників та їх оцінка.

Література (References):

1. *Kolesnyk M, Kozliuk N, Nikolaienko S, Stepanova N, GoncharYuI, Zakon K.* Rating evaluation of specialized medical care by the patients' nephrologic profile of the Ukraine province. *Ukr.J.Neph. Dial.* 2015;№4(48):3-8. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.04
2. *Kolesnyk MO, hol. redaktor.* Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2018 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2019.178 s. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

N. Stepanova, L. Korol, O. Burdeyna, L. Snisar

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.02

The relationship between overhydration, increased oxidative stress and peritoneal dialysis adequacy

State Institution 'Institute of Nephrology NAMS of Ukraine'

Citation:

Stepanova N, Korol L, Burdeyna O, Snisar L. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):10-17
doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.02

Abstract. *The present study was undertaken to investigate the association of hydration status measured by bioimpedance analysis with oxidative stress biomarkers and peritoneal dialysis (PD) adequacy.*

Methods. *It was a case-control study involved 85 PD patients from 2 dialysis centers in Ukraine. Among the examined patients, there were 56/85 (65.9%) men and 29/85 (34.1%) women. All patients had been undergoing PD for more than 3 months (median was 25.4 [14.0-49.5] months). Average age was 48.8 ± 12.5 years.*

Fluid compartments [extracellular water (ECW) and overhydration index (OH)] were measured using Multifrequency bio-impedance (BCM®, Fresenius Medical Care, Germany). Overhydration was defined as OH/ECW > 15%.

Malondialdehyde concentration in serum (MDAs) and erythrocytes (MDAe) was defined as an indicator of lipid peroxidation. Such parameters as the concentration of ceruloplasmin (CP), transferrin (TR) and sulfhydryl groups (SH-groups) in the blood and total peroxidase activity in erythrocyte (TPAe) were studied as the indicators of antioxidant system. Moreover, to determine the intraperitoneal oxidative stress induction, we studied MDA and TPO in PD effluent.

Results. *Among 85 PD participants, there were 38(44.7%) patients in normohydration range and 47 (55.3%) overhydrated patients according to the OH/ECW ratio. There were a significant increase in serum and PD effluent MDA ($p = 0.01$ and $p = 0.001$, respectively) in overhydrated PD patients whereas the concentrations of serum CP and TPA in PD effluent were significantly lower compared with normohydrated patients ($p = 0.008$ and $p = 0.04$, respectively). In addition, ECW had an inverse correlation with SH-groups ($r = -0.37$; $p = 0.003$) and MDAs ($r = -0.48$; $p = 0.004$). An odds ratio of PD inadequacy was 3.6 times higher among overhydrated patients than in normovolemic one: OR = 3.6 (95% CI 1.3-10.3; $p = 0.01$).*

Conclusions. *Extracellular fluid overload promotes intraperitoneal and systemic oxidative stress which could be one of the pathway explanations of technique survival failure and cardiovascular mortality in overhydrated PD patients.*

Key words: *overhydration, bioimpedance, oxidative stress, peritoneal dialysis adequacy.*

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

© N. Stepanova, L. Korol, O. Burdeyna, L. Snisar, 2019.

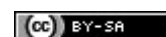
Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net

Article history:

Received October 15, 2018

Received in revised form
November 10, 2018

Accepted February 03, 2019



© Степанова Н. М., Король Л. В., Бурдейна О. В., Снісар Л. О., 2019

УДК: 616.61-008.64-036.12-085.38:612.56

Н. Степанова, Л. Король, О. Бурдейна, Л. Снісар

Взаємозв'язок гідратаційного статусу пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу з інтенсивністю оксидативного стресу та адекватністю методу

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. Метою нашої роботи було дослідити взаємозв'язок стану гідратації, визначеного за допомогою біоімпедансометрії, з біомаркерами оксидативного стресу та адекватністю перитонеального діалізу (ПД).

Методи. У обсерваційне дослідження випадок-контроль залучено 85 ПД пацієнтів з 2 діалітичних центрів України. Серед обстежених пацієнтів було 56/85 (65,9%) чоловіків і 29/85 (34,1%) жінок. Усі пацієнти лікувались ПД більше 3 місяців (медіана 25,4 [14,0-49,5] місяців). Середній вік становив $48,8 \pm 12,5$ років.

Показники складу тіла вимірювали за допомогою багаточастотного біоімпедансу (BCM®, Fresenius Medical Care, Німеччина). Гіпергідратацією вважали $ОН/ECW > 15\%$.

Концентрацію малонового діальдегіду в сироватці крові (МДАс) і еритроцитах (МДАе) визначали у якості маркера перекисного окислення ліпідів. Визначали, також, концентрації церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тф) і сульфгідрильних груп (SH-груп) у крові та сумарну активність пероксидази в еритроцитах (СПА). Крім того, для визначення інтраперитонеальної індукції оксидативного стресу ми вивчали МДА та СПА у ексфузаті пацієнтів.

Результати. Серед 85 учасників ПД було 38 (44,7%) пацієнтів у еуволемічному стані та 47 (55,3%) гіпергідратованих хворих. У ПД пацієнтів з гіперволемією визначено достовірне підвищення МДА у сироватці крові та у ексфузаті ($p = 0,01$ і $p = 0,001$ відповідно), тоді як концентрації ЦП сироватки та СПА ексфузату були значно зниженими ($p = 0,008$ і $p = 0,04$ відповідно). Крім того, ECW мав зворотній кореляційний зв'язок з SH-групами ($r = -0,37$; $p = 0,003$) та МДА сироватки ($r = -0,48$; $p = 0,004$). Ввідношення шансів зниження адекватності методу протягом року лікування ПД було у 3,6 разів вищим у пацієнтів з гіпергідратацією, ніж у нормоволемічних хворих: $OR = 3,6$ (95% ДІ 1,3-10,3; $p = 0,01$).

Висновки. Гіпергідратація, визначена за допомогою біоімпедансометрії, сприяє підвищенню інтенсивності системних й інтраперитонеальних оксидативних процесів, що може бути одним з можливих пояснень зниження адекватності методу ПД.

Ключові слова: гіпергідратація, біоімпеданс, оксидативний стрес, адекватність перитонеального діалізу.

Вступ. Гіпергідратація є частим ускладненням у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД), яке асоціюється зі зниженням виживаності техніки ПД та збільшенням ризику серцево-судинних подій і смертності [1-3]. Проте, гідратаційний статус пацієнта складно оцінити клінічно, адже існуючі до останнього часу методи визначення сухої ваги були трудомісткими, високовартісними та не підходили для масового застосування у клінічній практиці [4]. Такі обмеження привели до розвитку біоімпедансометрії як неінвазивної методики клінічної оцінки гідратаційного стану та складу тіла пацієнта [5, 6].

На сьогодні біоімпедансометрія є рутинним методом дослідження складу тіла ПД-пацієнтів, який використовується у повсякденній клінічній

практиці [7]. За допомогою біоімпедансометрії Y. Shu зі співавторами продемонстрував, що гіпергідратація, яка визначалась у разі високого співвідношення позаклітинної рідини та загальної рідини тіла (ECW/TBW), є незалежним предиктором зниження виживаності методу ПД та смертності пацієнтів від усіх причин [2]. Це та інші дослідження підкреслюють важливість визначення складу тіла ПД хворих [2, 5, 6]. Проте, слід зазначити, що опубліковані наукові дослідження присвячені в основному дослідженням впливу гіпергідратації на показники адекватності ПД та виживаності пацієнтів. Тоді як, роботи щодо визначення інших показників складу тіла ПД-хворих та їх взаємозв'язку з адекватністю діалізу є поодиноким та суперечливими.

В останні роки багато досліджень присвячено вивченню оксидативного стресу у хворих на ПД, який був запропонований у якості одного з можливих механізмів структурного та функціонального пошкодження перитонеальної мембрани [8-10]. У нашому попередньому дослідженні ми продемонстрували вплив оксидативного статусу ПД пацієнтів на адекватність та виживаність методу

Наталя Степанова
nmstep@ukr.net

[11]. Тим не менш, клінічні дані щодо вивчення взаємозв'язку між гіпергідратацією та оксидативним стресом у ПД пацієнтів є обмеженими.

Метою нашої роботи було дослідити взаємозв'язок гідратаційного статусу з маркерами оксидативного стресу та адекватністю ПД.

Матеріал та методи. Обсерваційне дослідження випадок-контроль за участю 85 пацієнтів, які лікувались методом ПД в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та КП «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської ОДА» не менше 3 місяців. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Будь-які ознаки інфекції, малігнізація, загальний тижневий $Kt/V < 1,7$ або госпіталізація протягом місяця, що передувало дослідженню, вважалися критеріями виключення.

Серед обстежених було 56/85 (65,9%) чоловіків та 29/85 (34,1%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 72 років та у середньому становив $48,8 \pm 12,5$ років. Середня тривалість лікування ПД на момент

включення у дослідження склала 25,4 [14,0-49,5] місяців. Більшість хворих (76/85, 89,4%) лікувались ПАПД, решта 9/85 (10,6%) пацієнтів – автоматизованим ПД (АПД). Лікування здійснювали використовуючи розчини для ПД із вмістом глюкози моногідрату 1,36% М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27% М/ОБ/ 22,7 мг/мл у подвійних мішках по 2,0 л. 14/55 (25,5%) пацієнтів отримували на ніч біосумісний розчин для ПД із вмістом ікодекстрину. Лікування АПД виконували за допомогою циклеру та діалізуючих розчинів з концентрацією глюкози 1,36% М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27% М/ОБ/ 22,7% мг/мл у 5-літрових мішках.

За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 52/85 (61,2%) пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 33/85 (38,8%) – хворі на цукровий діабет I та II типів ($n = 18$ та $n = 15$, відповідно), які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($50,6 \pm 10,8$ vs $47,6 \pm 11,3$ років; $p = 0,51$ та $29 [15,1-41,3]$ vs $27,3 [13,7-36,05]$ місяців; $p = 0,36$, відповідно). Вік, стать та клінічна характеристика включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених ПД-пацієнтів

Чоловіки (%)	65,9
Жінки (%)	34,1
Вік (роки)	$48,8 \pm 12,5$
Цукровий діабет (%)	38,8
Тривалість лікування ПД (місяці)	25,4 [14,0-49,5]
Перенесений ПД-асоційований перитоніт в анамнезі (%)	42,3
Індекс коморбідності Чарлсона (бали)	$5,57 \pm 1,5$
ІМТ (кг/м ²)	$27,4 \pm 3,9$
Діурез (мл)	800 [600-1600]
Нь (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]
Альбумін (г/л)	37,1 [34,7-39]
Глюкоза (г/л)	5,7 [5,1-6,8]
Kt/V загальний	1,88 [1,74-2,54]
Середня УФ (мл)	600 [400-830]
CrCl (л/тиждень)	48,4 [43,3-54]

Після фізикального обстеження пацієнтів під час першого візиту, ми оцінювали стан гідратації, досліджували зразки крові, сечі та ексфузату. Кінцевою точкою дослідження була виживаність методу ПД, яку оцінювали на час закінчення дослідження (1 травня 2019 року) або у разі переведення пацієнта на лікування іншою модальністю ниркової замісної терапії.

Показники адекватності ПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «Flexo junior» (Нідерланди). 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) [12]. Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson.

Показники оксидативного стресу були досліджені у крові 85 та ексфузаті 50 ПД пацієнтів. Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12-16-годинного голодування. Інтенсивність перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) у крові, еритроцитах та ексфузаті після нічної експозиції ПД-пацієнтів оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення концентрації малонового діальдегіду у сироватці (МДАс), еритроцитах (МДАе) та ексфузаті (МДАекс) за методом Н.Д Стальної у нашій модифікації [13]. Антоксидантний захист (АОЗ) оцінювали за сумарною пероксидазною активністю (СПА) еритроцитів, яку визначали за реакцією з індигокарміном у крові та ексфузаті

пацієнтів. Вміст в сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали за реакцією з п-фенілендіамін-дигідрохлоридом; концентрацію трансферину (Тр) в сироватці крові – за реакцією з залізо-амоній цитратом. Вміст сульфгидрильних груп (SH-груп) визначали за реакцією тіолдисульфідного обміну [13].

Оцінка складу тіла проводилась за допомогою біоімпедансного аналізатору «Body Composition Monitor» (BCM) – монітор складу тіла з програмним забезпеченням «Fluid Management Tool» (FMT), компанії «Fresenius» (Німеччина).

Принцип роботи приладу заснований на вимірюванні імпедансу тіла на різних частотах під час проходження зонduючого струму через тканини організму [7]. Глосарій показників складу тіла представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

Глосарій показників складу тіла, визначених за допомогою біоімпедансометрії

№ з/п	Показник	Інтерпретація
1	ОН (л)	Абсолютна гіпергідратація
2	«Суха» вага (кг)	Вага тіла пацієнта без урахування зайвої рідини
3	ІМТ (кг/м ²)	Індекс маси тіла
4	LTI (кг/м ²)	Індекс худобі маси тіла, що не містить жиру
5	FTI (кг/м ²)	Індекс жирової клітковини
6	V urea (л)	Об'єм розподілу сечовини
7	TBW (л)	Загальна кількість рідини в організмі
8	ECW (л)	Об'єм позаклітинної рідини
9	ICW (л)	Об'єм внутрішньоклітинної рідини
10	E/I (л)	Співвідношення поза- та внутрішньоклітинної рідини
11	ОН/ECW	Гідратація, асоційована з позаклітинною рідиною
12	LTM (кг)	Безжирова маса тіла
13	Rel. LTM (%)	Відносна безжирова маса тіла (LTM / загальна маса тіла)
14	Fat (кг)	Жирова маса тіла
15	Rel. Fat (%)	Відносна жирова маса тіла (Fat / загальна вага тіла)
16	BCM (кг)	Загальна клітинна маса тіла

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» [15] з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні [16].

Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Для оцінки значущості рівняння регресії використовували F-тест Фішера (F). Відносний ризик (BP) та відношення шансів (BШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували з використанням логістичної регресії.

Результати. Гіпергідратація, визначена як перевищення показника співвідношення абсолютної гіпергідратації до позаклітинної рідини (ОН/

ECW) понад 0,15 л або 15% [2, 3, 6], діагностована у 47/85 (55,3%) ПД-пацієнтів. Слід зазначити, що більша частка цих пацієнтів 29/47 (61,7%) не мала будь-яких клінічних ознак гіперволемії. Пацієнти з нормо- і гіперволемією не відрізнялись за статтю ($\chi^2 = 39$; $p = 0,08$), віком ($p = 0,21$) та часткою діабетичної хвороби нирок ($\chi^2 = 62$; $p = 0,43$).

Аналіз маркерів оксидативного стресу залежно від гідратаційного статусу ПД пацієнтів продемонстрував статистично значуще збільшення МДА як у сироватці крові, так і у ексфузаті ($p = 0,01$ та $p = 0,001$, відповідно) ПД пацієнтів з гіпергідратацією (табл. 3).

Таблиця 3

Показники оксидативного стресу залежно від гідратаційного статусу

Показник		Пацієнти з еуволемією (n = 38)	Пацієнти з гіперволемією (n = 47)	p
Кров	ТР, г/л	1,0 [0,5-5,0]	1,35 [0,5-6,4]	0,93
	ЦП, г/л	2,27 ± 0,07	1,18 ± 0,08	0,008
	SHc, ммоль/л	1,38 ± 0,3	1,58 ± 0,35	0,05
	МДАс, мкмоль/л	428,4 ± 155,7	577,5 ± 165,1	0,01
	МДАе, мкмоль/л	1208,7 ± 315,8	940,5 ± 391,2	0,4
	СПА, $\mu\text{kat}/\text{г Нб}$	1139 [1100-1301]	1203,8 [938-1290]	0,85
Ексфузат	МДАекс, мкмоль/л	54,5 [20,3-320]	189 [39-560]	0,001
	СПА, $\mu\text{kat}/\text{г Нб}$	26 [9-42]	15,7 [5,0-31]	0,04

Концентрації ЦП сироватки та СПА у ексфузаті, навпаки, були достовірно знижені ($p = 0,008$ і $p = 0,04$, відповідно).

Об'єм позаклітинної рідини (ECW) мав зворотній кореляційний зв'язок з SHc ($r = -0,37$; $p = 0,003$) та МДАс ($r = -0,48$; $p = 0,0009$) (рис. 1).

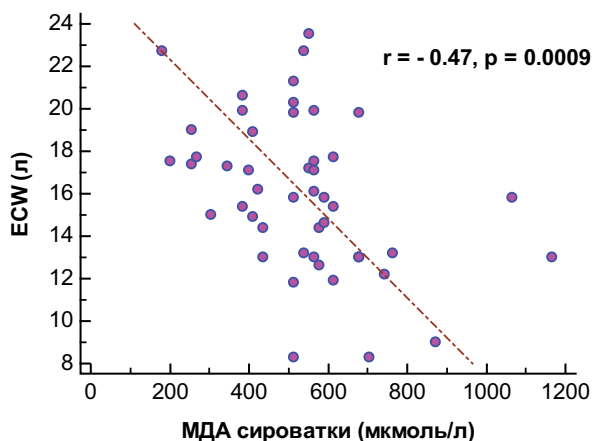
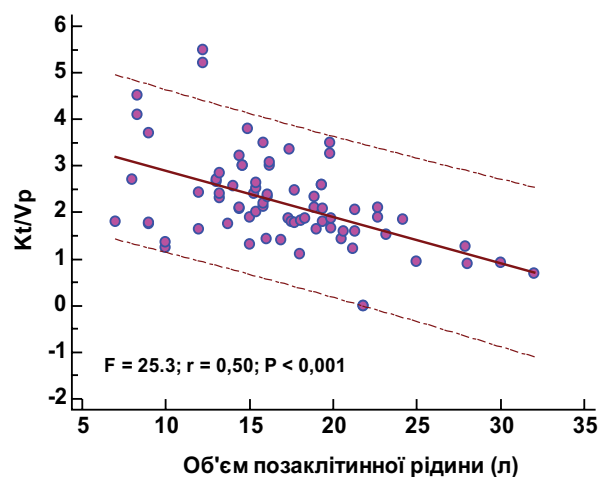


Рис. 1. Кореляційний зв'язок об'єму позаклітинної рідини з МДА сироватки.

Недостатню масу тіла ($\text{ІМТ} < 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$) діагностовано у 4/85 (4,7%) ПД-хворих, нормальну масу тіла ($18,5\text{-}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) мали 52/85 (61,2%) пацієнтів, надмірна вага $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ діагностована у 29/85 (34,1%) хворих. Жирова маса тіла достовірно асоціювалась з концентрацією трансферину сироватки ($r = 0,58$; $p = 0,001$), тоді як індекс худой маси тіла, що не містить жиру (LTI) мав зворотній кореляційний зв'язок з концентрацією МДА у ексфузаті ($r = -0,52$; $p = 0,04$).

Аналіз взаємозв'язку рівня гідратації ПД-пацієнтів з показниками адекватності діалізу засвідчив його статистично значущий вплив на діалізне Kt/Vp ($F = 25,3$; $p < 0,0001$) (рис. 2) і, відповідно, загальне тижневе Kt/V ($r = -0,35$; $p = 0,01$).

Рис. 2. Регресійна залежність Kt/Vp від гідратаційного статусу ПД-пацієнтів.

Через 12 місяців спостереження 56/85 (65,8%) пацієнтів продовжували адекватне лікування ПД, 8/85 (9,4%) хворих переведено на лікування гемодіалізом (ГД), 4/85 (4,7%) хворим виконано трансплантацію нирки, 17/85 (20%) пацієнтів мали $\text{Kt}/\text{V} < 1,7$, але продовжували лікування ПД (табл. 4).

Таблиця 4

Клінічний статус обстежених пацієнтів та причини відмови техніки ПД

Статус ПД пацієнтів		Причини переведення на ГД	
Адекватний ПД	56 (65,8%)	Недостатня доза ПД	3 (37,5%)
Kt/V < 1,7	17 (20%)	Недостатня УФ	2 (25%)
Переведено на ГД	8 (9,4%)	ПД-перитоніт	2 (25%)
Трансплантація нирки	4 (4,7%)	Тунельна інфекція	(12, 5%)

Частотний аналіз продемонстрував, що через 12 місяців спостереження зниження адекватності ПД діагностовано у 19/47 (40,4%) пацієнтів з гіпергідратацією та у 6/38 (15,8%) хворих з еуволемією (рис. 3).

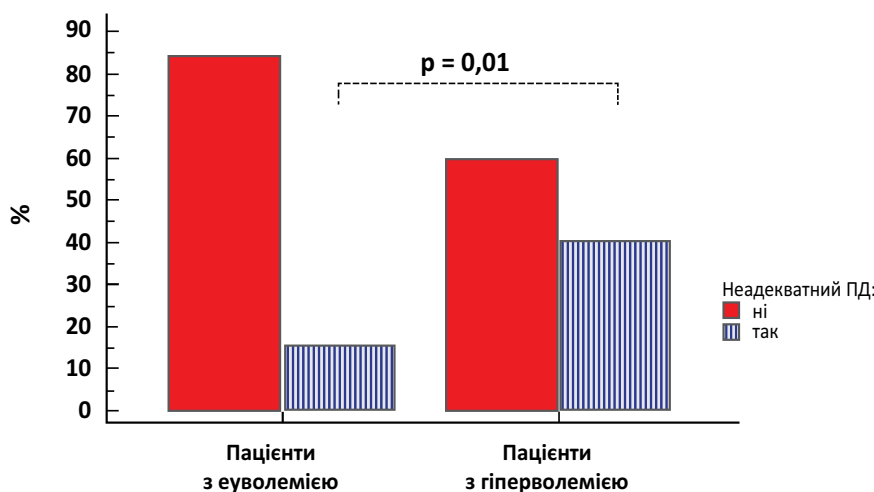


Рис. 3. Розподіл ПД пацієнтів за адекватністю ПД через рік спостереження залежно від гідратаційного статусу.

Відношення шансів зниження адекватності ПД у пацієнтів з гіпергідратацією більш ніж втричі перевищує такий у нормоволемічних пацієнтів $OR = 3,6$ (95% ДІ 1,3-10,3; $p = 0,01$). Відносний ризик зниження адекватності ПД склав 2,5 (95% ДІ 1,13-5,8; $p = 0,02$).

Обговорення. Результати нашого дослідження демонструють наявність субклінічних ознак гіпергідратації, визначеної за допомогою біоімпедансометрії, у 55% ПД пацієнтів, що повністю узгоджується з даними наукової літератури [17, 18]. Так, у дослідженні Європейського моніторингу складу тіла (EuroVSM) [17] гіперволемію визначено більш ніж у 53% пацієнтів, Kwan et al. [18] продемонстрував частку безсимптомної гіперволемії у 72% ПД пацієнтів.

Надмірна активація оксидативних процесів є важливим етапом ініціації, прогресування та хронізації запалення у хворих, які лікуються методом ПД [8, 9]. Оксидативний стрес у ПД пацієнтів ініціюється у перший рік лікування і викликає пошкодження ендотелію, важливого етапу розвитку усіх патологічних процесів [9]. Накопичення продуктів деградації глюкози, втрата антиоксидантів та хронічне запалення є взаємопов'язаними чинниками, що призводять до зниження адекватності методу та підвищення смертності [9, 19].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, в якому продемонстровано статистично значуще підвищення інтенсивності оксидативного стресу у гіпергідратованих ПД пацієнтів. Нами визначений зворотній кореляційний зв'язок МДА сироватки з об'ємом позаклітинної рідини. У сучасній науковій літературі існує єдине повідомлення щодо цієї проблеми. Mitsides N зі співавторами [20] продемонстрував, що гіпергідратація у ГД пацієнтів значною мірою пов'язана з маркерами ендотеліальної дисфункції.

Більше того, результати нашого дослідження засвідчили підвищення МДА та зниження СПА у ексфузаті ПД хворих з гіперволемією, що може бути одним з можливих пояснень зниження адекватності методу. Подібні результати отримав Morinaga H зі співавторами [13]. Автори досліджували вміст вільних радикалів у ексфузаті та визначили сильний зв'язок підвищеного рівня МДА ексфузату зі зниженням резидуальної функції нирок ПД пацієнтів [13].

Незважаючи на те, що оксидативний стрес у ПД пацієнтів розглядається як потенційний фактор ризику для несприятливих клінічних наслідків, дослідження взаємозв'язку оксидативного стресу зі складом тіла ПД пацієнтів є поодинокими та суперечливі. Так, A. R. Vello продемонстрував

збільшення жирової маси у ПД-пацієнтів на 3 кг у рік, що автори пов'язують з розвитком хронічного запалення та дисліпідемією [21]. Норре К, навпаки, повідомив про зменшення жирової тканини у пацієнтів, які лікуються ПД понад 4 роки [22]. За результатами нашого дослідження визначено прямий кореляційний зв'язок між жировою масою тіла та концентрацією трансферину сироватки, тоді як індекс худобі маси тіла, що не містить жиру зворотно асоціювався з концентрацією МДА у ексфузаті.

Одним з найбільш важливих висновків нашого дослідження є достовірний регресійний зв'язок залежності адекватності ПД від гідратаційного статусу пацієнтів. Нами показано, що відношення шансів зниження адекватності методу через рік спостереження є у гіпергідратованих пацієнтів у 3,6 разів вищим, ніж у нормоволемічних ПД хворих. Наші дані підтверджуються результатами нещодавно опублікованого мета-аналізу, який демонструє суттєвий вплив гіпергідратації на частоту втрати техніки ПД [2].

Наше дослідження має певні обмеження. Ми аналізували взаємозв'язок гідратаційного статусу з біомаркерами оксидативного стресу, визначених протягом єдиної точки сталого стану. Поздовжнє спостереження за цими змінними може надати більш якісну наукову інформацію, хоча застосований нами дизайн дослідження (випадок-контроль) унеможливує вплив гідратаційних змін в динаміці спостереження та інших довгострокових факторів. Крім того, досліджена когорта була неоднорідною та включала як пацієнтів з недиабетичною хворобою нирок, так і хворих на цукровий діабет, що може суттєво впливати на гідратаційний статус та інтенсивність оксидативного стресу. Тим не менш, отримані нами результати надають корисну інформацію для подальших багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень щодо визначення взаємозв'язку гідратаційного стану ПД пацієнтів з інтенсивністю оксидативного стресу та адекватністю методу.

Висновки. Гіпергідратація, визначена за допомогою біоімпедансометрії, сприяє підвищенню інтенсивності системних й інтраперитонеальних оксидативних процесів, що може бути одним з можливих пояснень зниження адекватності методу ПД.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Н. Степанова: концепція та дизайн дослідження, статистичний аналіз даних та підготовка статті до друку.

Л. Король: визначення біомаркерів оксидативного стресу, аналіз отриманих результатів.

О. Бурдейна: спостереження та лікування хворих, збір та формування бази даних, формулювання висновків, оформлення тексту роботи.

Л. Снісар: спостереження та лікування хворих, дослідження показників складу тіла пацієнтів.

Література (References):

1. *Oe E, Paudel K, Visser A, Finney H, Fan SL.* Is overhydration in peritoneal dialysis patients associated with cardiac mortality that might be reversible? *World journal of nephrology.* 2016; 5(5):448–454. doi:10.5527/wjn.v5.i5.448
2. *Shu Y, Liu J, Zeng X, Hong H, G, Li Y, Zhong H, Ma L, Fu P.* The Effect of Overhydration on Mortality and Technique Failure Among Peritoneal Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif* 2018;46:350–358. doi: 10.1159/000492148
3. *Udo A, Goodlad C, Davenport A.* Impact of Diabetes on Extracellular Volume Status in Patients Initiating Peritoneal Dialysis. *Am J Nephrol* 2017;46:18–25. doi: 10.1159/000477326
4. *Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA.* Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 2000;58:408–16. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00180.x.
5. *Ulrich MM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A.* Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas.* 2006;27:921–33. doi: 10.1088/0967-3334/27/9/012.
6. *Tabinor M, Elphick EH, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ.* Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8: 4441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849723/#CR4>
7. *Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F.* The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel).* 2014;14(6):10895–928. Published 2014 Jun 19. doi:10.3390/s140610895
8. *Demirci S, Sekeroğlu MR, Noyan T, Köçeroğlu R, Soyoral YU, Dülger H, et al.* The importance of oxidative stress in patients with chronic renal failure whose hypertension is treated with peritoneal dialysis. *Cell Biochem Funct* 2011;29:249–54. doi: 10.1002/cbf.1744
9. *Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Eleftheriadis T, Mertens PR.* Oxidative Stress in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Current Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3494867. Published 2017 Dec 27. doi:10.1155/2017/3494867

10. Baroni G, Schuinski A, de Moraes TP, Meyer F, Pecoits-Filho R. Inflammation and the peritoneal membrane: causes and impact on structure and function during peritoneal dialysis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:912595. doi:10.1155/2012/912595
11. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative stress in peritoneal dialysis patients: Association with the dialysis adequacy and technique survival. *Indian J Nephrol* [Epub ahead of print] [cited 2019 Jul 14]. Available from: <http://www.indianj-nephrol.org/preprintarticle.asp?id=261939>
12. Ronco C, Crepaldi C, Cruz DN (eds): *Peritoneal Dialysis – From Basic Concepts to Clinical Excellence.* Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2009, vol 163, pp 140–146. doi: 10.1159/000223792
13. Morinaga H, Sugiyama H, Inoue T, Takiue K, Kikumoto Y, Kitagawa M, et al. Effluent free radicals are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2012;32(4):453–461. doi:10.3747/pdi.2011.00032
14. Korol LV, Mygal LYa, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr Biochem J* 2017;89:99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099
15. MedCalc Statistical Software version 18.11 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018)
16. Riffenburgh RH. *Statistics in Medicine* (Third Edition), Academic Press. 2012; Pages I-III, ISBN 9780123848642. doi: 10.1016/B978-0-12-384864-2.00029-9.
17. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One.* 2011;6(2):e17148. Published 2011 Feb 24. doi:10.1371/journal.pone.0017148.
18. Kwan BC, Szeto CC, Chow KM, et al. Bioimpedance spectroscopy for the detection of fluid overload in Chinese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2014;34(4):409–416. doi:10.3747/pdi.2013.00066
19. Fassett RG, Driver R, Healy H, et al. Comparison of markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients – an observational study. *BMC Nephrol.* 2009;10:8. Published 2009 Mar 12. doi:10.1186/1471-2369-10-8
20. Mitsides N, Cornelis T, Broers NJH, et al. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183281. Published 2017 Aug 22. doi:10.1371/journal.pone.0183281
21. Rincón Bello A, Bucalo L, Abad Estébanez S, et al. Fat tissue and inflammation in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin Kidney J.* 2016;9(3):374-80.
22. Hoppe K, Schwermer K, Kawka A, et al. Dialysis vintage stratified comparison of body composition, hydration and nutritional state in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):807-817.



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

R. R. J. aal-Toma

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.03

Comparative study of the outcome of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy

Karbala University, College of Medicine, Iraq

Citation:

aal-Toma RRJ. Comparative study of the outcome of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):18-23. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.03

Abstract. *Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the best choice in treating renal stones currently. The PCNL is followed by placement of nephrostomy tube and stent that help in tamponade of percutaneous tract. Tubeless PCNL is accompanied by less postoperative pain and shorter hospital stay. Despite advantages of tubeless PCNL, some surgeons still excluded bleeding or residual stone patients, no chance of second look which increase chance of missing residual stone fragments, requiring often an additional procedures like cystoscopy, stent dysuria and risk of no drainage for kidney. This study aimed to compare the effectiveness and safety of tubeless PCNL to tubed PCNL.*

Methods: *A prospective comparative study conducted in Urology department of Safeer Al-Imam Al-Hussein in Karbala, from January 2013, 1st to December, 31st 2017. One thousand four hundreds thirty four patients with renal stones surgically operated with PCNL were categorized into two groups; 882 patients with renal stones were treated with tubed PCNL and 552 patients were treated with tubeless PCNL.*

Results: *The young age female were predominantly related to tubeless PCNL. Left sided stones with lucent and upper approach were significantly associated with tubeless PCNL. The tubed PCNL was significantly related to right side stone, while tubeless PCNL was significantly related to left side stone ($p = 0.006$). Tubeless PCNL was significantly associated with lucent opacity more than tubed PCNL ($p = 0.001$). Postoperatively, tubeless PCNL was significantly associated with lower rates of residual stone ($p = 0.005$), bleeding ($p = 0.04$) and sepsis ($p = 0.01$) compared to tubed PCNL.*

Conclusion: *The tubeless option is effective and safe modality for PCNL. The low rate of residual stones and postoperative bleeding and sepsis can safely have associated with Tubeless PCNL.*

Keywords: *renal stone, percutaneous nephrolithotomy, tubed, tubeless, outcome.*

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

© R. R. J. aal-Toma, 2019.

Correspondence should be addressed to Riyadh aal-Toma: medicalresearch64@yahoo.com

Article history:

Received May 08, 2019

Received in revised form

May 23, 2019

Accepted June 06, 2019



© аль-Тома Р, 2019

УДК: 616.613—003.7—08

Ряд аль-Тома

Порівняльне дослідження результатів лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою: нефростомний дренаж проти бездренажної перкутанної нефролітотомії

Кербельський університет, медичний коледж, Ірак

Резюме. Перкутанна нефролітотомія (ПНЛТ) є основним методом лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою. Сьогодні стандартне виконання ПНЛТ передбачає завершення операції шляхом встановлення черезшкірного нефростомного дренажу. Бездренажна ПНЛТ асоційована зі зменшенням післяопераційного болю та часу госпіталізації. Незважаючи на переваги, бездренажна ПНЛТ збільшує ризик залишення фрагментів конкременту, що вимагає застосування додаткових процедур та подовження часу госпіталізації.

Метою дослідження було порівняти ефективність і безпечність бездренажної та стандартної ПНЛТ із застосуванням нефростомного дренажу.

Методи. Проспективне порівняльне дослідження, проведене у відділенні урології Safer Al-Imam Al-Hussein у Карбалі з січня 2013 року по 31 грудня 2017 року. 1434 пацієнтів з нирковими конкрементами, яким виконано ПНЛТ були розподілені залежно від застосованого хірургічного лікування: 1-й групі пацієнтів ($n = 882$) виконано ПНЛТ із застосуванням дренажу, у 2-й групі ($n = 552$) застосовувалась бездренажна ПНЛТ.

Результати. Бездренажна ПНЛТ частіше застосовувалась у жінок молодого віку та у хворих з конкрементами лівої нирки з простим доступом, тоді як дренаж частіше використовувався за наявності конкременту правої нирки ($p = 0,006$). Післяопераційно, бездренажна ПНЛТ була статистично значущо асоційована з низькою частотою залишкових фрагментів конкременту ($p = 0,005$), кровотеч ($p = 0,04$) і сепсису ($p = 0,01$) порівняно із стандартною процедурою.

Висновки. Бездренажний варіант ПНЛТ асоціюється з низькою частотою залишкових фрагментів каменів, післяопераційних кровотеч та сепсису, що обґрунтовує ефективність і безпечність його застосування.

Ключові слова: конкременти нирок, черезшкірна нефролітотомія, дренаж, бездренажна черезшкірна нефролітотомія, результат лікування.

Introduction. The percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the best current choice in treating large renal calculi. It is an appropriate between uretero-rensoscopy and shock wave lithotripsy [1]. The PCNL is followed by placement of nephrostomy tube and stent that help in tamponade of percutaneous tract, postoperative kidney drainage and allowance of secondary intervention [2] but ended sometimes in postoperative pain and long hospital stay [3]. The advantage of tubeless PCNL was to ensure safety, effectiveness and short hospital stay [4].

Despite advantages of tubeless PCNL, some surgeons still excluded bleeding or residual stone patients, no chance of second opinion which increases chance of missing residual stone fragments, requiring often additional procedures like cystoscopy, stent dysuria and risk of no drainage for kidney [5].

The aim: the increase of renal calculi incidence with great advancement of medical technologies and

application of PCNL in addition to high shift to safe surgical procedures like tubeless PCNL, urged us to compare the effectiveness and safety of tubeless PCNL to tubed PCNL.

Material and methods. This was a prospective comparative study conducted in Urology department from 1st of January, 2013 to 31th of December, 2017. One thousand four hundreds thirty four patients were included and categorized into two groups; 882 patients were treated by tubed PCNL and 552 patients were treated with tubeless PCNL. A written informed consent was signed with each patient before enrolling in the study implementing the PCNL and the ethical agreement was provided by the administration of the hospital.

Inclusion criteria: renal stone more than 1.5 cm in size and negative culture of urine. Exclusion criteria: coagulopathy diseases, collecting system perforation, severe intraoperative bleeding, elevated creatinine level, and ectopic kidney.

The preoperative, operative and postoperative patients' characteristics were assessed by the researcher. The PCNL was done in Surgical Theater of Surgical Specialties hospital. Pre-operative native CT scan and early morning x-ray on the day of surgery were performed in all cases and/or intravenous urography. Ultrasound and/or chest x-ray were done postoperatively.

Riyadh aal-Toma

medicalresearch64@yahoo.com

After general anesthesia administration, a lithotomy position was applied for a patient with 6 or 5 F open end ureteric catheter inserted trans-urethral via cystoscopy using fluoroscopy and placed with a Foley's catheter. The main techniques of PCNL done by urologist included percutaneous puncture of pelvicalyceal system, arrangement of tract and fragmentation or removal of stones.

At the end of the procedure the stone clearance was confirmed by endoscopy and fluoroscopy and the ureteric catheter was removed. In tubed PCNL patients a nephrostomy tube was positioned through the Amplatz sheath and fixed to the skin and the nephrostomy was clamped for twenty-four hours. In tubeless PCNL: after removal of the Amplatz sheath the wound was compressed for two to five minutes and then sutured with one stitch non absorbable suture followed by dressing without putting nephrostomy tube.

Statistical analysis was performed with SPSS software version 22. The Fischer's exact test, independent

sample t-test and one way ANOVA analysis were used for statistical analysis as appropriate. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. This study included 882 patients with renal stones which were treated surgically with tubed PCNL and 552 patients with renal stones which were treated surgically with tubeless PCNL. Mean age of patients with tubed PCNL was 32.9 years and mean age of patients with tubeless PCNL was 37.7 years with a significant difference in age between both study groups ($p = 0.03$). Male patients in two study groups was predominant, however, there was a significant association between female patients and tubeless PCNL surgical option ($p = 0.01$). The tubed PCNL was significantly related to right side stone, while tubeless PCNL was significantly related to left side stone ($p = 0.006$). Tubeless PCNL was significantly associated with lucent opacity more than tubed PCNL ($p = 0.001$). No significant differences were observed between two PCNL techniques regarding operative time ($p = 0.26$) (Table 1).

Table 1

Preoperative and operative characteristic distribution according to tubed and tubeless PCNL groups (n = 1434)

Variables		Tubed (n = 882)	Tubeless (n = 552)	Total	P value
Gender	Male	511 (57.9 %)	283 (51.3 %)	794	0.013*S
	Female	371 (42.1 %)	269 (48.7 %)	640	
Side	Right	451 (51.1%)	241(43.7 %)	692	0.006*S
	Left	431 (48.9 %)	311 (56.3 %)	742	
Opacity	Opaque	667 (75.6 %)	370 (67.0 %)	1037	0.001*S
	Lucent	215 (24.4 %)	182 (33.0 %)	397	
Age (M ± SD)		39.6 ± 15.02	37.7 ± 17.1	-	0.03**S
Operative time (M ± SD)		32.9 ± 14.8	32.0 ± 15.2	-	0.26**NS

*Chi-square test, **Independent sample t-test, S=Significant, NS=Not significant.

No significant differences were observed between two PCNL techniques regarding number of accesses ($p = 0.29$) and history of previous renal surgery ($p = 0.68$).

A significant association was observed between upper surgical approach and tubeless PCNL ($p = 0.001$) (Figures 1-3).

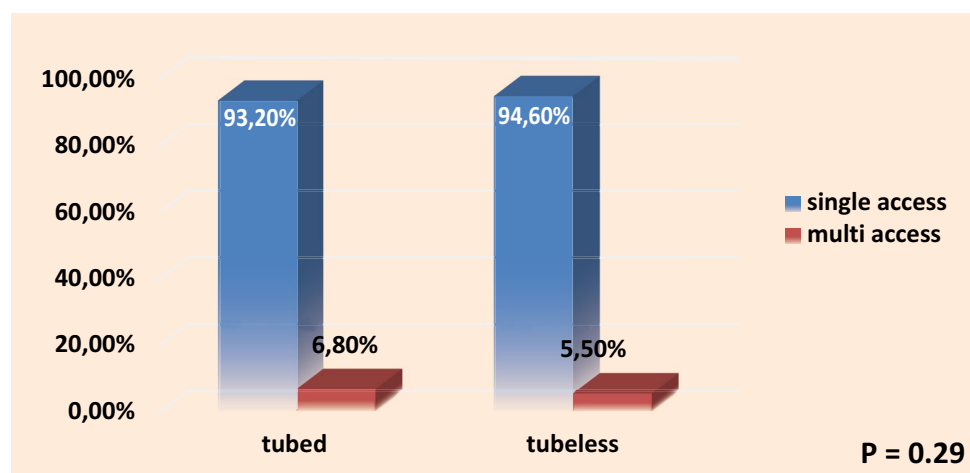


Fig. 1. Distribution of accesses number according to tubed and tubeless PCNL.

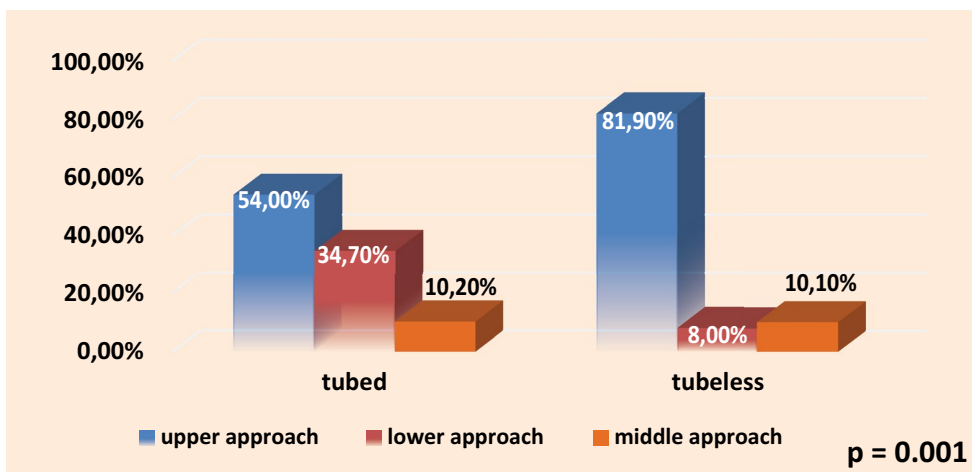


Fig. 2. Distribution of surgical approach according to tubed and tubeless PCNL.

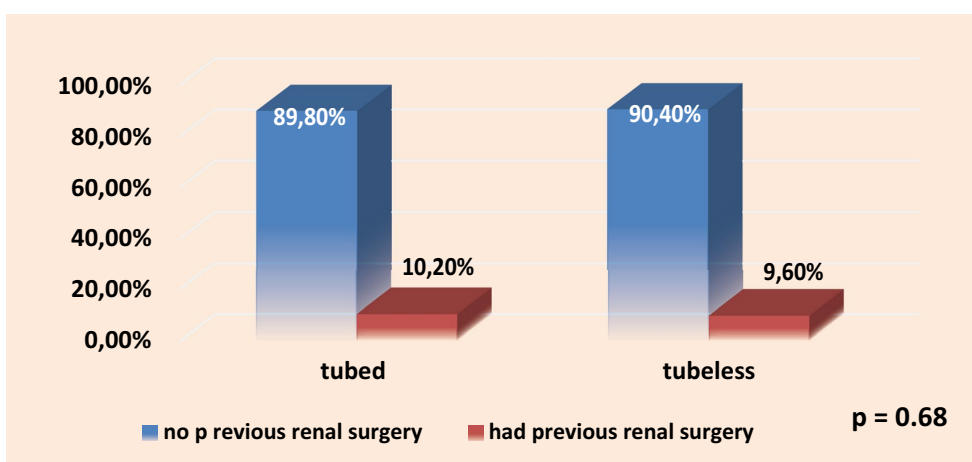


Fig. 3. Distribution of renal surgery history according to tubed and tubeless PCNL

Postoperatively, 8.2% of patients treated surgically with tubed PCNL had residual stones, while 4.3% of patients treated surgically with tubeless PCNL had residual stones with a significant difference between two study groups ($p = 0.005$). Postoperative bleeding PCNL complications represented as blood transfusion (1.7%) and postponed PCNL (0.2%) in patients of both study groups; however, blood transfusion and postponed

PCNL were significantly associated with tubed PCNL ($p = 0.04$). No significant differences were observed between tubed and tubeless PCNL regarding postoperative renal function ($p = 0.34$) and organic injury ($p = 0.43$). The postoperative sepsis was significantly higher among patients treated surgically with tubed PCNL than patients treated surgically with tubeless PCNL (2.2% vs. 0.5%; $p = 0.01$) (Table 2).

Table 2

Postoperative outcome distribution according to tubed and tubeless PCNL groups (n = 1434)

Variables	Tubed (n = 882)	Tubeless (n = 552)	Total	P value	
Residual stone	72 (8.2 %)	24 (4.3 %)	96 (6.7 %)	0.005*S	
Postoperative bleeding	Blood transfusion	16 (1.8 %)	3 (0.5 %)	19 (1.3 %)	0.04**S
	Postponed PCNL	3 (0.3 %)	0(0 %)	3 (0.2 %)	
Renal function	Improved	16 (1.8 %)	8 (1.4 %)	24 (1.7 %)	0.34 **NS
	Transient impairment	3 (0.3 %)	0 (0 %)	3 (0.2 %)	
Postoperative sepsis	19 (2.2 %)	3 (0.5 %)	22 (1.5 %)	0.01**S	
Organic injury	Pleural injury	14 (1.6 %)	6 (1.1 %)	20 (1.4 %)	0.43**S
	Abdominal organs	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	

*Chi-square test, S=Significant, NS=Not significant.

Discussion. High proportion of Urologists performed percutaneous nephrolithotomy preferring the classic practice of nephrostomy tube and stent which commonly accompanied by pain and discomfort; for that, new surgical techniques are required to implement PCNL without application of tube or stent for drainage [6, 7].

Present study showed a significantly older age patients with tubed PCNL ($p = 0.03$). This finding is consistent with results of Nakamon et al [8] study in Thailand which preferred traditional tubed PCNL for elderly age patients and explained this preference to decrease co-morbidities. Irving et al [9] study in UK found that PCNL is safe surgery for older age patients. Inconsistent with our findings, Isac et al [2] study reported no significant differences in age between patients with tubed and tubeless PCNL. Female patients in current study were significantly related to tubeless PCNL ($p = 0.01$). Men were predominant in renal calculi and for PCNL, in spite of that, Zehri et al [10] documented that female gender is risk factor for blood transfusion in PCNL which might influenced surgeons to select tubeless PCNL. Left sided stone was significantly related with tubeless PCNL; a finding that is similar to results of Khan et al [11] study in India. Tubeless PCNL was significantly associated with lucent opacity more than tubed PCNL ($p = 0.001$). This finding is inconsistent with results of Giusti et al [12] study in Italy which revealed higher opaque opacity for tubeless than tubed PCNL. This inconsistency may be due to difference in sample size between studies. Upper approach was significantly related to tubeless PCNL in present study ($p = 0.001$). Similarly, Sourial et al [13] study in USA proved that upper tract tubeless PCNL lead to lowering the thoracic complications and shorter hospital stay.

The main interesting outcome of tubeless PCNL in our study was a significantly low residual stone as compared to tubed PCNL ($p = 0.005$). This finding is in agreement with results of many literatures like Balandi

study in Iraq [14] and Karadag et al [15] study in Turkey which stated that residual stone rates were higher among standard PCNL using nephrostomy tubes.

Another significant advantage of tubeless PCNL in current study was the low incidence of postoperative bleeding in comparison to tubed PCNL ($p = 0.04$). Lee et al [16] meta-analysis study in South Korea showed that tubeless PCNL was superior to other surgical procedures regarding hemoglobin changes. Additionally, Lai et al [17] study in Taiwan revealed that tubeless PCNL is safe surgical procedures with fewer complications. The postoperative sepsis incidence in this study was significantly lower among patients treated surgically with tubeless PCNL ($p = 0.01$). This finding coincides with results of Sharma et al [18] study in India which found that tube placement was a significant risk factor for PCNL postoperative infection. In our study, no significant differences were observed between two study groups regarding postoperative renal function and organ injury. These findings proved the effectiveness and safety of tubeless PCNL as reported in the literature [19]. The main limitation in present study was the exclusion of hospital stay and pain perception in patients as all previous studies confirmed shorter duration stay and less pain for patients treated surgically with tubeless PCNL.

Conclusion. In conclusion, the tubeless option is an effective and safe modality for percutaneous nephrolithotomy. The low rate of residual stones and postoperative bleeding and sepsis can safely have associated with Tubeless PCNL.

Conflicts of Interest. I declared there is no any conflict of interest.

Contribution. My contribution are include; Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Funding Acquisition, Investigation, Methodology, Project Administration, Resources, Software, Supervision, Validation, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing

References:

1. Kumar S, Karthikeyan VS, Mallya A, Keshavamurthy R. Outcomes of second-look percutaneous nephrolithotomy in renal calculi-a single center experience. *Turk J Urol* 2018; 44(5):406-410. doi: 10.5152/tud.2018.76299
2. Isac W, Rizkala E, Liu X, Noble M, Monga M. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: outcomes with expanded indications. *Int Braz J Urol* 2014; 40(2):204-211. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.10
3. Al-Aridy HM. Percutaneous nephrolithotomy for renal calculi: A single surgeon experience. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal* 2013; 12 (4): 573-580. Available from: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=86749>
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Percutaneous approaches to the upper urinary tract collecting system.* Campbell – Walsh Urology. 10th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012: 1023-1752. eBook ISBN: 9781455723171
5. Srinivasan AK, Herati A, Okeke Z, Smith AD: Renal drainage after percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2009; 23: 1743-1749. doi: 10.1089/end.2009.1545
6. Armitage JN, Irving SO, Burgess NA: British Association of Urological Surgeons Section of Endourology: Percutaneous nephrolithotomy in the United Kingdom: results of a prospective data registry. *Eur Urol* 2012; 61: 1188-1193. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.003

7. Nakamon T, Kitirattrakarn P, Lojanapiwat B. Outcomes of percutaneous nephrolithotomy: comparison of elderly and younger patients. *Int Braz J Urol* 2013; 39(5):692-700; discussion 701. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.12
8. Irving S, Wiseman O, Finch W, Armitage J, Fowler S, Withington J, et al. Is PCNL a safe and effective option for octogenarian patient? Analysis of over 4000 cases from a national database. *The Journal of Urology* 2017; 197 (4S): e351. doi: 10.1016/j.juro.2017.02.844
9. Zehri AA, Biyabani SR, Siddiqui KM, Memon A. Triggers of blood transfusion in percutaneous nephrolithotomy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(3):138-141. doi: 03.2011/JCPSP.138141
10. Khan A, Rahiman M, Verma A, Bhargava R. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: is it the present standard of care? *International Surgery Journal* 2017; 4(1):117-120. doi: 10.18203/2349-2902.isj20164403
11. Giusti G, Piccinelli A, Maugeri O, Benetti A, Taverna G, Graziotti P. Percutaneous nephrolithotomy: tubeless or not tubeless? *Urol Res* 2009; 37(3):153-158. doi: 10.1007/s00240-009-0183-7
12. Sourial MW, Francois N, Box GN, Knudsen BE. Supracostal access tubeless percutaneous nephrolithotomy: minimizing complications. *World J Urol* 2018. doi: 10.1007/s00345-018-2518-x. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00345-018-2518-x
13. Balandi SS. Tubeless versus standard percutaneous nephrolithotomy at Duhok Province, Iraq. *Duhok Medical Journal* 2017;11(1):49-59. Available from: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=161594>
14. Karadag MA, Cecen K, Demir A, Kocaaslan R, Taken K, Altunrende F. Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: Can be a Choice, Why Not? *The Open Urology & Nephrology Journal* 2014;7:4-7. doi: 10.2174/1874303X01407010004
15. Lee JY, Jeh SU, Kim MD, Hyuk-Kang D, Kwon JK, Ham WS, et al. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *BMC Urol* 2017; 17(1):48. doi: 10.1186/s12894-017-0239-x
16. Lai W-H, Jou Y-C, Cheng M-C, Shen C-H, Lin C-T, Chen P-C, et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: Experience of 1000 cases at a single institute. *Urological Science* 2017; 28; 23e26. doi:10.1016/j.urols.2016.04.004
17. Sharma K, Sankhwar SN, Goel A, Singh V, Sharma P, Garg Y. Factors predicting infectious complications following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann* 2016; 8(4):434-438. doi: 10.4103/0974-7796.192105
18. Eslahi A, Irani D, Hosseini MM, Safarpour AR. Totally Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy: A Comparison with Tubeless and Standard Methods. *Nephro-Urol Mon* 2017; 9(4):e60079. doi: 10.5812/numonthly.60079



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. Surzhko¹, A. Rysev², N. Molchanova²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.04

Impact of hemodialysis on the state of water compartments in CKD VD patients

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

²Odessa Regional Center of Nephrology and Dialysis, Odessa, Ukraine

Citation:

Surzhko L, Rysev A, Molchanova N. Impact of hemodialysis on the state of water compartments in CKD VD patients. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):24-32. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.04

Abstract. *Understanding of changes in water compartments during hemodialysis (HD) is an important part of ensuring the effectiveness of the procedure and minimizing both intra- and post-dialysis complications.*

The purpose of our study was to investigate the direction of changes in water sectors in patients with CKD 5D with preserved residual kidney function (RKF) and without RKF.

Methods. Prospective observational study enrolled 88 hemodialysis (HD) patients. All patients performed laboratory examinations and measurements of water balance using the BCM monitor before HD, hourly after the start, and 30 minutes after the end of the session. Depending on the presence of residual kidney function, patients were divided into two groups. The first group with RKF included 52 patients, the second - without RKF - 36.

Results. Analysis of water balance parameters allowed to conclude that 26 patients (26.13 %) were hyperhydrated (OH/ECW above 15 %), including 13 (36,11 %) in the group without RKF and 10 (19,2 %) - in the group with the preserved RKF. There was no statistically significant difference in the groups. When comparing baseline values between groups of patients, it was found that in the group with preserved RKF the albumin level was significantly higher at 8.94 % ($p < 0.05$), levels of phosphorus and potassium were lower by 18.27 % and 20.24 %, respectively. There was no statistically significant difference between other clinical parameters in the groups. Subsequent analysis of the water balance indicators allowed establishing a reliable positive correlation between the level of ultrafiltration (UV) and total body water (TBW). The higher the UV level, the higher the ECW ($p < 0.05$). Similar results were obtained when analyzing the relationship between extracellular fluid (ECW) and UV ($p < 0,001$). As a result of the correlation analysis between the level of UV and diuresis, the mean inverse correlation relationship is shown, which shows - the lower the diuresis, the higher the level of ultrafiltration ($p < 0,001$). During HD the TBW ($TBW = 1.5 \pm 1.8$) and ECW ($\Delta ECW = 1.92 \pm 0.85$) progressively decrease, the ICW compartment is practically unchanged ($\Delta ICW = -0.17 \pm 0.89$). In patients with preserved RKF the change in ECW is significantly lower comparatively with the group without RKF ($p < 0.05$).

Conclusions. Obtained data indicate that the clinical evaluation of hyperhydration is not always adequate. The obtained results confirm the fact that the presence of RKF provides better phosphorus and potassium levels control in patients with CKD. During HD the removal of fluid occurs directly from the extracellular space, in the group with the RKF to a lesser extent, indicating that the presence of diuresis provides a lower volume of OH, TBW, ECW before HD session, and therefore the level of ultrafiltration appears to be less. Thus the RKF also provides better control of water balance. The results of the dynamics of water sector changes during HD can be used to assess the refilling in the future.

Key words: water balance, hemodialysis, residual kidney function, bioimpedansometry, ultrafiltration.

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

© L. Surzhko, A. Rysev, N. Molchanova, 2019.

Correspondence should be addressed to Liudmila Surzhko: milasurzh@gmail.com

Article history:

Received February 19, 2019

Received in revised form

March 07, 2019

Accepted April 04, 2019



© Суржко Л.М., Рисев А.В., Молчанова Н.А., 2019

УДК: 616.61-085.38-073.27:612.014.431.3

Суржко Л.М.¹, Рисев А.В.², Молчанова Н.А.².

Вплив процедури гемодіалізу на стан водних секторів у хворих на ХХН VД ст.

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м.Київ, Україна

²Одеський обласний центр нефрології та діалізу, м. Одеса, Україна

Резюме. Розуміння змін водних секторів під час процедури гемодіалізу є важливою складовою забезпечення ефективності процедури та мінімізації як інтра-, так і постдіалізних ускладнень.

Метою роботи було дослідити напрямок змін водних секторів у хворих на ХХН VД ст. із збереженою резидуальною функцією нирок та без РФ.

Методи. До проспективного обсерваційного дослідження було включено 88 хворих на ХХН VД ст., які лікуються ГД. Всім хворим проведено загальноклінічні обстеження та вимірювання водного балансу із застосуванням ВСМ-монітора до процедури ГД, щогодини після початку та через 30 хвилин після закінчення сеансу. Залежно від наявності резидуальної функції нирок (РФ) хворих поділено на групи. До першої групи із збереженою РФ увійшли 52 хворих, до другої – без РФ – 36.

Результати. Аналіз параметрів водного балансу дозволив констатувати, що гіпергідратованими (ОН/ECW вище 15%) виявились 26 із усіх хворих, що склало 26,13%, серед них 13 (36,11%) – у групі без РФ та 10 (19,2%) – у групі із РФ. Статистично значимої різниці у групах не виявлено. При порівнянні вихідних лабораторних та демографічних показників між групами хворих встановлено, що у групі із збереженою РФ рівень альбуміну достовірно вищий на 8,94% ($p < 0,05$), рівні фосфору та калію нижчі на 18,27% та 20,24% відповідно. Статистично значущої відмінності між іншими показниками у групах не знайдено. Подальший аналіз показників водного балансу дозволив встановити наявність достовірного позитивного кореляційного зв'язку між рівнем УФ та ТВВ ($p < 0,05$). Подібні результати отримані і при аналізі зв'язку позаклітинної рідини (ECW) та УФ ($p < 0,001$). В результаті кореляційного аналізу між рівнем УФ та діурезу отримано середній зворотній кореляційним зв'язок, що показує – чим нижчий діурез, тим вищий рівень ультрафільтрації ($p < 0,001$). Встановлено, що під час процедури ГД прогресивно зменшується показник ТВВ ($ТВВ = 1,5 \pm 1,8$), та ECW ($ECW = 1,92 \pm 0,85$), показник ICW практично не змінюється ($ICW = -0,17 \pm 0,89$). У хворих із збереженою РФ нирок зміна ECW достовірно менша порівняно із групою хворих без РФ ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані дані свідчать, що клінічна оцінка гіпергідратації не завжди є адекватною. Результати нашого дослідження підтверджують той факт, що наявність РФ забезпечує кращий контроль рівня фосфору та калію у хворих на ХХН VД ст. Під час процедури ГД видалення рідини відбувається безпосередньо із екстрацелюлярного простору, при чому у групі із РФ в меншій мірі, що свідчить, про те, що наявність діурезу забезпечує менший об'єм ОН, ТВВ, ECW до процедури ГД, а отже, рівень ультрафільтрації виявляється меншим. Таким чином, РФ забезпечує також і кращий контроль водного балансу. Результати динаміки зміни водних секторів під час процедури ГД можуть бути використані для оцінки ступеню рефілінгу в майбутньому.

Ключові слова: водний баланс, гемодіаліз, резидуальна функція нирок, біоімпедансометрія, ультрафільтрація.

Вступ. Із кожним роком кількість хворих, які лікуються методом гемодіалізу зростає [1]. Видалення рідини для досягнення водного балансу у хворих на ХХН VД ст. є важливим компонентом процедури гемодіалізу (ГД), оскільки як гіпо- так і гіпергідратація пов'язані із виникненням негативних наслідків. Зокрема, гіпергідратація у хворих на ХХН VД ст. асоційована із розвитком серцевої недостатності та високою смертністю [2, 3]. На противагу, діаліз-індуковане надмірне зменшення внутрішньосудинного об'єму крові, викликає гіпо-

тензію – часте ускладнення у хворих, що лікуються ГД – незалежний ризик-фактор високої смертності [4, 5]. Незважаючи на значні досягнення в оцінці адекватності діалізу щодо видалення низько та середньомолекулярних розчинників, на даний час немає міри адекватності щодо видалення рідини. Такі клінічні ознаки, як артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), наявність набряків – є непрямими і неточними ознаками, які віддзеркалюють стан водного балансу. Деякий надлишковий об'єм рідини може залишатись у тілі і клінічно ніяк себе не проявляти. Під час лікування ГД для видалення рідини лікарі орієнтуються на «суху вагу» пацієнта. У більшості центрів суха вага визначається клінічно і відображає найменшу вагу, яку пацієнт може переносити без проявів симптомів гіпо- чи гіпергідратації [6]. Це метод проб і по-

Людмила Мирославівна Суржко

e-mail: milasurzh@gmail.com

милок неточний і не враховує змін, що мають місце в харчовому статусі хворого та жировій масі (LTM). Як наслідок, важко визначити у кожному конкретному випадку є пацієнт гіпо- чи гіпергідратованим. Крім того, суха вага використовується для розрахунку об'єму ультрафільтрації (UF), рівень якої визначає швидкість видалення надлишкової рідини при кожному сеансі ГД. Загальновідомо, що на появу інтрадіалізних ускладнень впливає баланс між швидкістю видалення рідини із кров'яного русла та плазмовим наповненням (рефілінгом) [7-12]. Швидкість УФ, що перевищує потенціал для рефілінгу призводить до гіпотензії, викликані гемодіалізом.

В організмі людини виділяють два основні компартменти рідини [13]. Близько двох третин складає внутрішньоклітинна рідина (ICW), що знаходиться всередині клітин. Одна третина, що знаходиться поза межами клітин, – це позаклітинна рідина (ECW). ECW поділяють на два компартменти: плазма – рідка частина крові та інтерстиціальна рідина, що заповнює простір між клітинами. Осмотичний та гідростатичний тиск забезпечують рух та постійний обмін рідиною між компартментами [13].

Під час процедури гемодіалізу у хворих на ХХН VГД відбуваються зміни водних секторів. Вони можуть бути пов'язані із діаліз-залежними ускладненнями. На сьогодні у світі існує декілька методів оцінки водного балансу та його зміни у хворих на ХХН VД ст. До них відносяться: застосування біохімічних маркерів (таких як циклічний гуанозин монофосфат [цГМФ], передсердний натрійуретичний пептид, мозковий натрійуретичний пептид) [14], визначення діаметру нижньої порожнистої вени [15], моніторинг об'єму крові [16] та біоімпедансний аналіз (БІА), зокрема біоімпедансна спектроскопія (БІС) [17-20]. Біохімічні маркери об'ємного переважання демонструють надмірну мінливість та погано корелюють із об'ємним статусом [14]. Іншим обмеженням використання цих маркерів є неможливість диференціювати нормоволемію від гіповолемії, оскільки відмінностей у значеннях немає. Визначення діаметру нижньої порожнистої вени – є ефективним методом, однак також має ряд обмежень [15].

БІА – простий неінвазивний метод визначення складу тіла, може застосовуватись для визначення розподілення рідини по водним секторам, включаючи внутрішньоклітинну рідину (ICW), позаклітинну рідину (ECW) та загальну гідратацію (TBW), а також її зміни під час процедури ГД

Мета роботи: дослідити напрямок змін водних секторів у хворих на ХХН VД ст. залежно від наявності РФ.

Матеріал та методи. До проспективного обсерваційного дослідження включено 88 хворих на ХХН VД ст., які лікувались гемодіалізом на базі двох центрів - Інституту нефрології НАМН Украї-

ни 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.

Критеріями включення у дослідження були: хворі на ХХН VД ст. старше 18 років, які лікуються методом гемодіалізу із/без збереженої резидуальної функції нирок, 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, анасарка, психічний стан, вагітність.

Обстежених хворих розділено на групи: перша (n = 52) із збереженою РФ та друга (n = 36) без збереженої РФ.

Всім хворим проведені лабораторні дослідження – загальний та біохімічний аналізи крові, визначений рівень сечовини та креатиніну в добовій сечі. Резидуальна функція нирок оцінювалась за об'ємом сечі, розрахунком ШКФ, застосовуючи формулу GFR-EPI, та розрахунком резидуального КТ/V.

Для оцінки стану гідратації всім хворим проведено вимірювання апаратом Body Composition Monitor (BCM) фірми Fresenius. Вимірювання проводилось у положенні лежачи безпосередньо перед початком сеансу гемодіаліза, щогодини від початку ГД та через 30 хвилин після відключення пацієнта. У дослідженні аналізувались дані, виміряні BCM, такі, як рівень позаклітинної рідини (ECW), загальна гідратація (TBW), гіпергідратація (OH), розраховано ступінь відносної гідратації (OH/ECW ratio).

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 (%). Порівняння між двома незалежними групами проводилось із застосуванням t-критерія Стьюдента для нормально розподілених змінних та U-критерія Манна-Уїтні – для ненормально розподілених. Порівняння усіх категорійних змінних проводилось із застосуванням χ^2 – квадрата чи тесту Фішера.

Результати. Середній вік хворих склав 55.8[48,5-65,0] років, чоловіки становили 48 (54,5%). Початкові демографічні дані у двох групах представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічна та клінічна характеристика хворих на ХХН V ГД, включених у дослідження

Показники	Усі пацієнти (n = 88)	РФ+ група (n = 52)	РФ- група (n = 36)
Стать (чоловіки), n(%)	48 (54,5%)	32 (61,5%)	16 (44,4%)
Вік, роки	55,8 [48,5 - 65,0]	57,36 [52 - 65,5]	53,75 [45,5 - 64]
Суша вага, кг	74,93 [68 - 82]	77,15 [68,5 - 86,75]	71,74 [66,5 - 77,65]
ІМТ, кг/м ²	26,71 [23,8 - 29,65]	27,23 [23,6 - 30,03]	29,96[23,8 - 27,9]
Загальний білок, г/л	63,74 ± 7,45	64,3 ± 8,49	62,8 ± 5,62
Сироватковий альбумін, г/л	40,8 ± 3,83	42,35 ± 3,7	38,56 ± 2,79
Систолічний АТ до ГД	138,22 [127,5 - 150]	136,82 [120 - 150]	140,5 [110 - 180]
Діастолічний АТ до ГД	80,56 [70 - 90]	81,15 [75 - 90]	79,72 [70 - 100]
Систолічний АТ після ГД	136,36 [125 - 150]	139,32 [130 - 150]	132,08 [120 - 150]
Діастолічний АТ після ГД	79,71 [70 - 90]	81,82 [80 - 90]	76,6 [60 - 100]
Гемоглобін, г/л	99,51 [91 - 109]	95,6 [83 - 104]	105,02 [97,5 - 112]
еКТ/V	1,43 [1,03 - 1,69]	1,18 [0,94 - 1,39]	1,78 [1,32 - 2,05]
Фосфор, ммоль/л	1,62 ± 0,62	1,52 ± 0,41	1,86 ± 0,82
Кальцій, ммоль/л	2,2 ± 0,33	2,14 ± 0,4	2,27 ± 0,18
Калій до ГД	6,3[1,03 - 1,69]	5,2 [4,94 - 5,69]	6,52[6,0 - 6,9]

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

Скорочення: ІМТ-індекс маси тіла, АТ-артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, еКТ/V – доза діалізу.

В структурі причини ХХН VД ст. (рис.1) більшість становили хворі на гломерулонефрит – 54 особи (61,3%). У 13 (14,77%) пацієнтів термінальна стадія ХХН розвинулась на тлі цукрового діабету, у 11 (12,5%) – полікістозу, у 4 (4,54%) на фоні аномалії розвитку, подагричної нефропатії – 3 (3,4%), пієлонефрит, амілоїдоз та паранеопластична нефропатія склали по одному випадку.

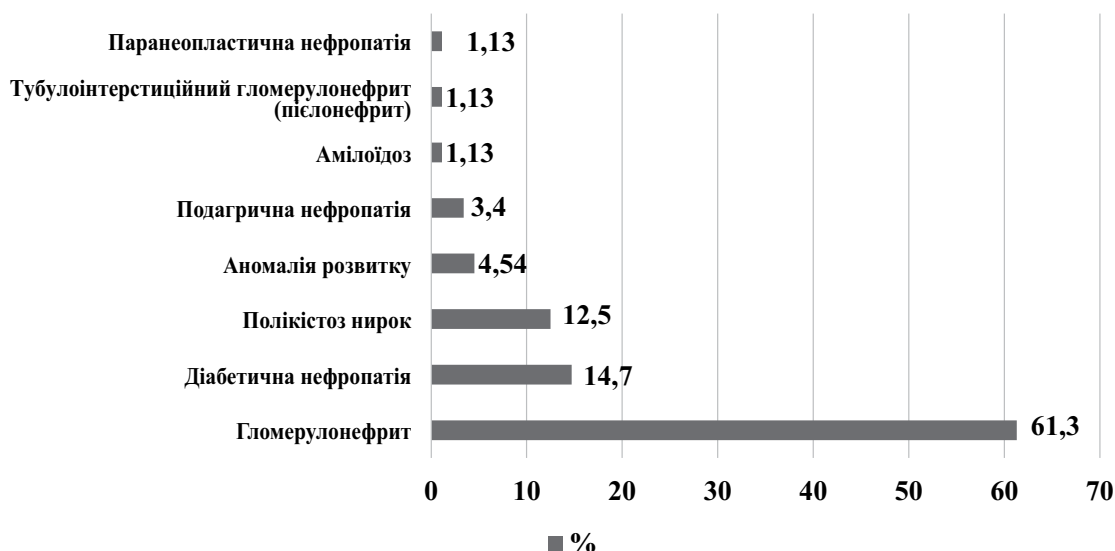


Рис. 1. Розподіл включених у дослідження хворих на ХХН VД ст. за нозологічною формою.

Показники водного балансу, виміряні на початку процедури гемодіалізу представлені у таблиці 2. При порівнянні двох груп статистично значуща різниця виявлена лише у середньому рівні УФ (p < 0,05). Гіпергідратованими (ОН/ECW вище

15%) виявились 26 усіх хворих, включених у дослідження, що склало 26,13%, серед них 13 (36,11%) – у групі без РФ та 10 (19,2%) – у групі із РФ. При порівняльному аналізі – статистично значимої різниці у групах не встановлено.

При порівнянні вихідних показників між групами хворих: у групі із збереженою РФ рівень альбуміну достовірно вищий на 8,94%, рівні фосфо-

ру та калію нижчі на 18,27% та 20,24% відповідно ($p < 0,05$). Статистично значущої відмінності між іншими показниками у групах не виявлено.

Таблиця 2

Вихідні показники водного балансу у хворих, включених до дослідження

Показник	Усі пацієнти (n = 88)	РФ+, (n = 52)	РФ-, (n = 36)	p-value
TBW	37,83 ± 6,55	38,87 ± 6,35	36,33 ± 6,65	0,057
ECW	18,26 ± 3,19	18,72 ± 3,18	17,61 ± 3,14	0,15
ICW	19,55 ± 3,89	20,14 ± 3,91	18,71 ± 3,76	0,1
Е/І	0,94 ± 0,14	0,94 ± 0,15	0,95 ± 0,11	0,32
Діурез	0,5 [0 - 1,02]	1,0 [0,6 - 1,5]	0	0
Середній рівень УФ	2,16 ± 1,03	1,80 ± 1,0	2,69 ± 0,83	0
КТ/Vren	0,14[0 - 0,62]	0,55 [0,27 - 0,84]	0	0
ОН	0,64 ± 0,74	1,98 ± 2,4	2,1 ± 1,6	0,14

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

Скорочення: РФ+ - група хворих із збереженою резидуальною функцією нирок, РФ- - група хворих без резидуальної функції нирок, TBW - загальний вміст води, ECW - позаклітинна рідина, ICW - внутрішньоклітинна рідина, ОН - загальна гідратація, КТ/Vren - залишкова функція нирок, УФ - рівень ультрафільтрації.

Подальший аналіз показників водного балансу дозволив встановити наявність достовірного позитивного кореляційного зв'язку між рів-

нем УФ та TBW. Як наочно демонструє рисунок 2, чим вищий рівень УФ, тим вищий рівень ECW ($p < 0,05$).

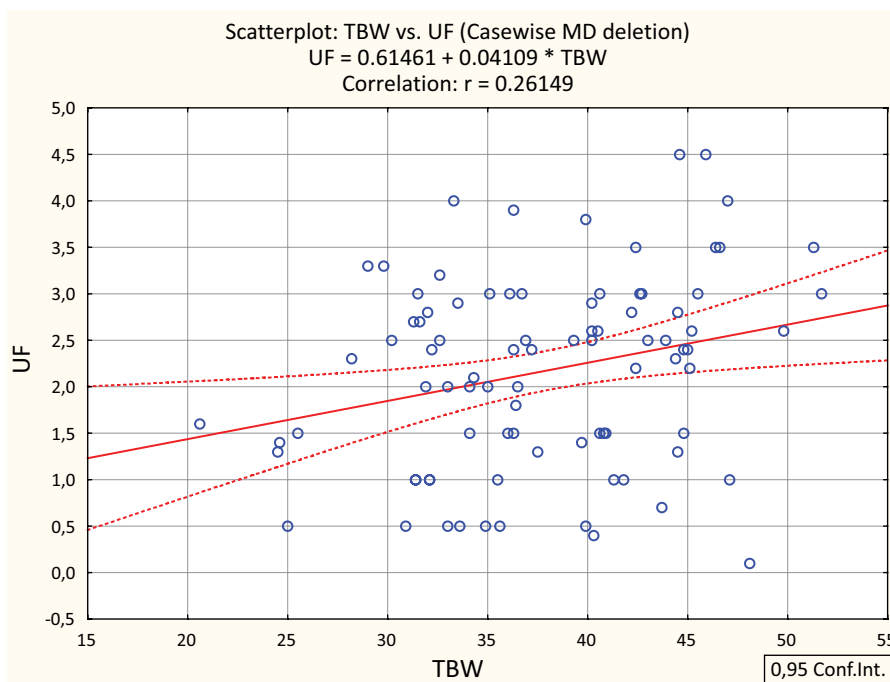


Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем УФ (л) та загальним вмістом рідини (л), $p < 0,05$.

Подібні результати отримані і при аналізі зв'язку позаклітинної рідини (ECW) та УФ (рис. 3, $p < 0,001$).

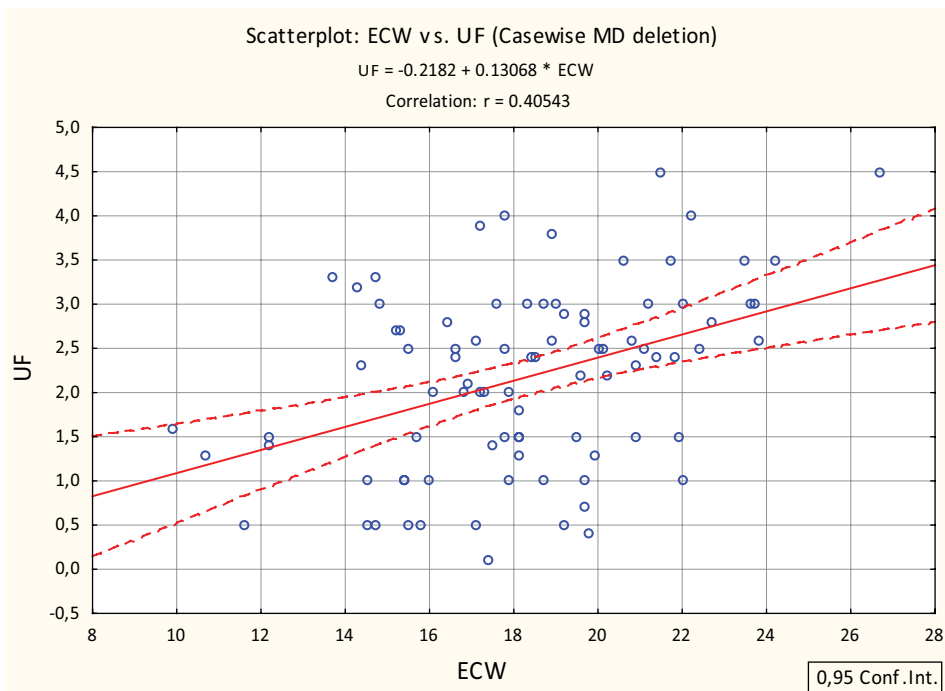


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між УФ (л) та позаклітинною рідиною (ECW, л), $p < 0,05$.

В результаті кореляційного аналізу між рівнем УФ та діурезу отримано середній зворотній кореляційний зв'язок, що показує – чим нижчий діурез, тим вищий рівень ультрафільтрації (рис. 4, $p < 0,001$)

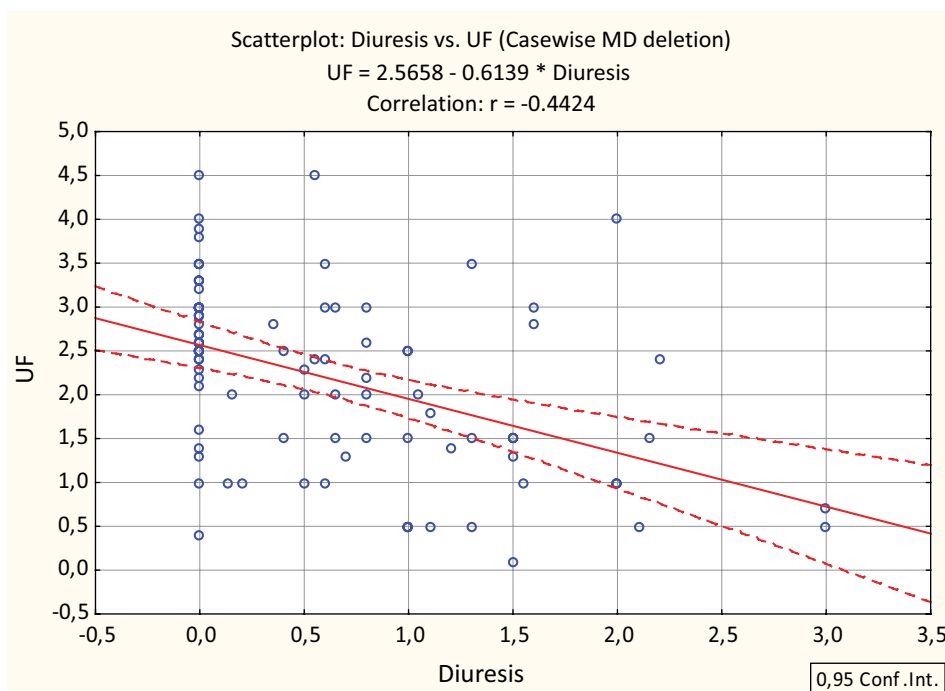


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між рівнем УФ та діурезом, $p < 0,05$.

При подальшому моніторингу за зміною водних секторів було встановлено, що під час процедури ГД прогресивно зменшується показник ТВВ ($\Delta\text{TBW} = 1,5 \pm 1,8$), та ЕСВ ($\Delta\text{ECW} = 1,92 \pm 0,85$), показник ІСВ практично не змінюється ($\Delta\text{ICW} = - 0,17 \pm 0,89$). Динаміка змін водних секторів представлена на рисунку 5.

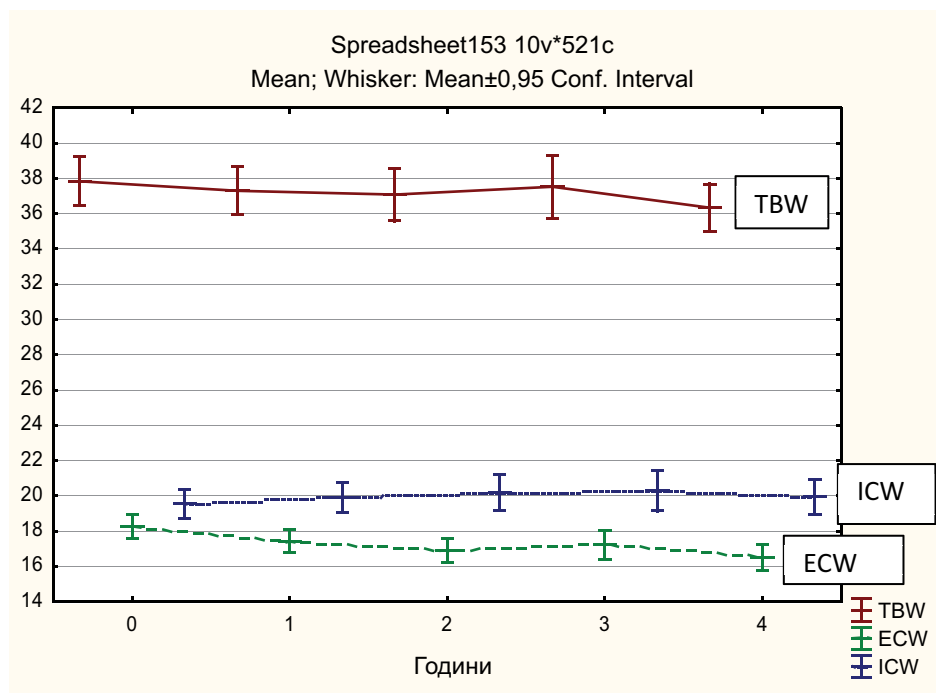


Рис. 5. Динаміка змін водних секторів за одиницю часу.

У хворих із збереженою РФ нирок зміна ECW достовірно менша порівняно із групою хворих без РФ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін водних секторів залежно від наявності резидуальної функції нирок

	РФ+	РФ-	P-value
Δ TBW (л)	$1,57 \pm 1,27$	$1,39 \pm 2,4$	0,66
Δ ECW (л)	$1,73 \pm 0,81$	$2,19 \pm 0,86$	0,011
Δ ICW (л)	$-0,17 \pm 0,89$	$-0,81 \pm 2,34$	0,076

Обговорення. Однією із причин, що погіршують якість життя та підвищують рівень смертності у хворих на ХХН VД ст. – неадекватне визначення та контроль водного балансу. У багатьох дослідженнях, зокрема у дослідженні Chamney et al. [21] показано, що визначення водного балансу методом біоімпульсної спектроскопії – є точною і неінвазивною методикою.

Tattersall J. та співавт. повідомляє, що щонайменше 25% ГД пацієнтів є гіпергідратованими більше ніж на 2,5 л від цільового рівня нормогідратації [22]. У інших дослідженнях відсоток гіпергідратованих хворих, визначених за допомогою ВСМ апарату складає 22-35% [23, 24]. Згідно отриманих нами даних, серед всіх обстежених хворих гіпергідратованими виявились 26,13% хворих, що співпадає із вищезазначеними дослідженнями.

Відомо, що гіперфосфатемія є відомим та доведеним фактором загальної та кардіальної смертності у хворих на ХХН VД ст. [25-29]. У дослідженні було показано, що виведення фосфору міцно корелює із кліренсом креатиніну [30], а отже збережена резидуальна функція нирок забезпечує

кращий контроль виведення фосфатів порівняно із ануричними хворими на ГД. Дані, отримані в ході власного дослідження також демонструють більш низький рівень фосфору у групі хворих на ХХН VД ст. із збереженою РФ ($p < 0,05$).

Згідно даних досліджень [31] під час процедури ГД зменшується об'єм в більшому ступені екстрацелюлярного простору, порівняно із інтрацелюлярним. Через 3 години від початку процедури відносно зменшення ICW стає стрімким. Середній % зменшення ICW не показує суттєвої різниці порівняно із %ECW під кінець процедури ГД. У цьому дослідженні не бралась до уваги наявність резидуальної функції нирок. Так, дані власного спостереження дійсно демонструють переважну зміну ECW під час процедури ГД, однак середній об'єм зменшення цього компартменту достовірно нижчий у групі хворих із збереженою резидуальною функцією нирок (Δ ECW РФ+ $1,73 \pm 0,81$ порівняно Δ ECW РФ- $2,19 \pm 0,86$, $p < 0,05$), виявлено прямий достовірний зв'язок між рівнем УФ та TBW ($r = 0,26$, $p < 0,05$), середній достовірний зв'язок між ECW та УФ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), що також підтверджують вищезазначені твердження.

Крім того, нами встановлено негативний кореляційний зв'язок між наявністю діурезу та рівнем ультрафільтрації ($r = -0,44$, $p < 0,05$), що доводить той факт, що наявність резидуальної функції нирок у хворих на ХХН ВД забезпечує кращий контроль водного балансу.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що наявність резидуальної функції нирок забезпечує кращий контроль рівня фосфору та калію у хворих на ХХН ВД ст. Під час процедури ГД видалення рідини відбувається безпосередньо із екстрацелюлярного простору, при чому у групі із РФ в меншій мірі ($p < 0,05$), що свідчить, про те, що наявність діурезу забезпечує менший об'єм ТВВ до процедури ГД, а отже, РФ забезпечує кращий контроль водного балансу. Результати можуть бути використані для оцінки ступеню рефілінгу в майбутньому.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Л.М. Суржко: дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих, збір та формування бази даних, статистичний аналіз, написання статті.

А.В. Русев: лікування хворих, проведення ВСМ вимірювання, збір даних, заповнення тематичних карт.

Н.А. Молчанова: лікування хворих, збір клінічних та інструментальних даних.

Література. (References):

1. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poskodzhenniam nyrok: 2018 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2019.178 s. [In Ukrainian]
2. *Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1574–1579. doi:10.1093/ndt/gfn707
3. *Kim YJ, Jeon HJ, Kim YH, et al.* Overhydration measured by bioimpedance analysis and the survival of patients on maintenance hemodialysis: a single-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34(4):212–218. doi:10.1016/j.krcp.2015.10.006
4. *Barth C, Boer W, Garzoni D, et al.* Characteristics of hypotension prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1353–1360. doi:10.1093/ndt/gfg171
5. *Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E.* Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66:1212–1220. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00812.x
6. *Vasko R, Müller GA, Ratliff BB, Jung K, Gauczinski S, Koziolok MJ.* Clinical judgment is the most important element in overhydration assessment of chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(4):563–568. doi:10.1007/s10157-012-0745-9
7. *Brummelhuis WJ, van Geest RJ, van Schelven LJ, Boer WH.* Sodium profiling, but not cool dialysate, increases the absolute plasma refill rate during hemodialysis. *ASAIO J.* 2009;55:575–80. doi:10.1097/MAT.0b013e3181bea710
8. *Harzallah K, Daiki M, Baffoun A, et al.* Comparative study of perodialytic volemia variability in chronic dialysis patients between acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:982–989. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.008
9. *Pietribiasi, Mauro; Katzarski, Krassimir; et al.* Kinetics of Plasma Refilling During Hemodialysis Sessions with Different Initial Fluid Status *ASAIO Journal.* 2015;61(3):350–356. doi: 10.1097/MAT.0000000000000206
10. *Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V, et al.* Intra- and post-dialytic changes of haemoglobin concentrations in non-anaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2606–2612. doi:10.1093/ndt/gfg387
11. *Kusztal M, Kleszczyński J, Weyde W, Makulska I, Porażko T, Gołębiowski T, Krajewska M, Zwolińska D, Klinger M:* Pulse Volume Changes Recorded by Air Plethysmography during Single Hemodialysis Sessions. *Blood Purif* 2008;26:498-504. doi: 10.1159/000161078
12. *Seibert E, Zhu F, Kuhlmann MK, et al.* Slope analysis of blood volume and calf bioimpedance monitoring in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4430–4436. doi: 10.1093/ndt/gfr734
13. *Robert G. Carroll.* Body Fluid Distribution, Elsevier's Integrated Physiology, Mosby, 2007:19-26, ISBN 9780323043182, doi: 10.1016/B978-0-323-04318-2.50009-1.
14. *Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ, Kim MJ.* Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1257–1266. doi:10.1016/S0272-6386(03)00358-5.
15. *Ando Y, Yanagiba S, Asano Y.* The inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients. *Artif Organs.* 1995;19:1237–1242. doi:10.1111/j.1525-1594.1995.tb02292.x
16. *Steuer RR, Germain MJ, Leypoldt JK, Cheung AK.* Enhanced fluid removal guided by blood volume monitoring during chronic hemodialysis. *Artif Organs.* 1998;22:627–632. doi: 10.1046/j.1525-1594.1998.06036.x
17. *Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al.* Bioelectrical impedance analysis: part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23:1226–1243. doi: 10.1016/j.clnu.2004.06.004

18. *Hannan WJ, Cowen SJ, Fearon KC, Plester CE, Falconer JS, Richardson RA.* Evaluation of multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci (Lond)* 1994;86:479–485. doi: 10.1042/cs0860479
19. *Sartorio A, Malavolti M, Agosti F, et al.* Body water distribution in severe obesity and its assessment from eight-polar bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:155–160. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602049
20. *Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW.* Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:543–549. doi:10.1097/01.mnh.0000185983.48319.00
21. *Paul W Chamney, Peter Wabel, Ulrich M Moissl, et al.* A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 85, Issue 1, January 2007, P.80–89. doi:10.1093/ajcn/85.1.80
22. *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
23. *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
24. *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
25. *Rhee H, Yang JY, Jung WJ, et al.* Significance of residual renal function for phosphate control in chronic hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33(1):58–64. doi: 10.1016/j.krcp.2014.01.001
26. *Block GA, Hulbert-Shearon TE et al.* Association of serum phosphorus and calcium×phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617. doi:10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176
27. *Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52: 519–530, 2008. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
28. *Slinin Y, Foley RN, Collins AJ:* Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1788–1793, 2005. doi:10.1681/ASN.2004040275
29. *Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM:* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208–2218, 2004. doi:10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2
30. *Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39: 695–701, 2002. doi:10.1016/S0735-1097(01)01781-8.
31. *Yu SJ, Kim DH, Oh DJ, et al.* Assessment of Fluid Shifts of Body Compartments using Both Bioimpedance Analysis and Blood Volume Monitoring. *J Korean Med Sci.* 2006 Feb;21(1):75–80. doi:10.3346/jkms.2006.21.1.75



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

A. Shymova, I. Shifris, I. Dudar

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

Nutritional status and survival of End-Stage Renal Disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis

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

Citation:

Shymova A, Shifris I, Dudar I. Nutritional status and survival of End-Stage Renal Disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):33-40. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.05

Abstract. The objective of the work was to study the survival peculiarities of end-stage renal disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) depending on the nutritional status and informative markers associated with it.

Methods. 105 ESRD patients who received CAPD treatment during 2012 - 2017 years at the Kyiv Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis, which is the clinical base of the State Institution "Institute of Nephrology National Academy of Medical Sciences of Ukraine" were included in the cohort prospective open study.

The survival analysis was carried out both in the studied population as a whole and in groups depending on the nutritional status (NS) indicators defined basing on the calculation of the subjective global assessment (SGA) points: the first group (n = 51) consisted of patients without malnutrition, the second group (n = 30) - patients with a mild degree of malnutrition, the third group (n = 13) - patients with a moderate degree of malnutrition, and the fourth group (n = 11) - patients with a severe degree of malnutrition. The survival analysis was conducted both in the groups in compliance with NS, and depending on the informational markers associated with NS, in particular, albumin, body mass index (BMI), residual renal function (RRF).

Survival were calculated using the Kaplan-Meier method, and the difference between survival rates was analyzed using the log-rank test and χ^2 . The starting date of peritoneal dialysis treatment was considered as the starting point of the monitoring. The difference was considered to be accurate at $p < 0.05$. Analyzed cases were included till January 7, 2019. The event risk assessment was carried out with the probability of relative risk (RR) values calculating their confidence intervals (95% CI).

Results. Forty-three (40.95%) patients died during the current analysis, 17 patients were switched to the hemodialysis (HD), 4 patients had undergone kidney transplantations. Cardiovascular disease was the leading cause of death (41.9%), the second cause of death by frequency was bacterial infections (20.9%).

Longer monitoring periods death rate was significantly higher in patients of group with an average (11/84.6% vs 14/27.45%, $p < 0.0001$; RR - 3.08; 95% CI: 1.8 - 5.09) and a mild degree of nutritional disorders (ND) (11/84.6% vs 11/36.7%, $p = 0.0018$, RR - 2.3, 95% CI: 1.36 - 3.89) compared with normal NS. Similarly, the percentage of died patients with a severe ND degree was significantly higher than those with a normal nutritional status (7/63.6% vs. 14/27.45%, $p = 0.0091$, RR - 2.31, 95% CI: 1.23 - 4.35).

The cumulative survival during the 1-year amounted to 90% of patients for 3 and 5 years - 64% and 41%, respectively. It was found that the survival rate of PD patients is credibly higher in groups with normal NS or mild ND degree than patients of group with a moderate or severe degree of nutritional disorders ($\chi^2 = 22.9$; $df = 3$; $p = 0.00004$). The cumulative survival for 1 and 3 years was 97%, 98%, 70%, 81% and 76%, 70%, 24%, 36% in groups of patients without nutritional disorder, with mild nutritional disorders, moderate and severe disorders, respectively.

The cumulative survival with serum albumin level < 35 g/l and ≥ 35 g/l in 1 and 3 years was 73% vs 96% and 37% vs 74%, respectively ($p = 0.00005$, log-rank test). Similarly, the proportion of survivors with $BMI > 24$ kg/m² was apparently higher than those with an indicator $BMI \leq 24$ kg/m², and it was in 1 and 3 years 94% vs 86% and 79% vs 47%, respectively ($p = 0.00321$, log-rank test). Veritable differences have been registered in the cumulative frequencies of survivors depending on RRF value: the survival rate was significantly higher among patients with $RRF \geq 5$ ml/min/1.73 m² and significantly lower among patients with $RRF < 2$ ml/min/1.73 m² ($\chi^2 = 17.4$; $df = 2$; $p = 0.00016$).

Conclusions. Thus, our study found that serum albumin level, BMI and RRF magnitude are the markers for the survival of ESRD patients treated with PD. Veritable difference between the survival of patients depending on the nutritional status was stated. Three-year cumulative survival with mild degree of malnutrition group was twice as high as in severe nutritional disorders and it was 70% vs 36% ($p < 0.001$). The relative risk of death from all causes increases by 3.1 and 2.32 times for moderate and severe nutritional disorders patients compared to the patients group with normal NS.

Keywords: end-stage renal disease, peritoneal dialysis, mortality, survival, nutritional status, subjective global assessment, residual renal function, body mass index, serum albumin.

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

© A. Shimova, I. Shifris, I. Dudar, 2019.

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

Article history:

Received March 10, 2019

Received in revised form

May 17, 2019

Accepted June 04, 2019



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

УДК: 616.61:616.381-089.819:612.39

А. Шимова, І. Шіфріс, І. Дудар

Нутритивний статус та виживання хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом

Державний інститут «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. Метою роботи було вивчити особливості виживання хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються ПАПД в залежності від нутриційного статусу та його інформативних маркерів.

Методи. До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 105 хворих на ХХН VД ст., які отримували лікування ПАПД в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», протягом 2012 - 2017 років. Аналіз виживання проводився як у досліджуваній популяції в цілому, так і в групах в залежності від показників НС, визначеного на підставі обчислення балів СГО: першу групу (n=51) склали хворі без порушення харчування, другу групу (n=30) - хворі з легким ступенем порушення харчування, третю (n=13) - з середнім ступенем, та четверту групу (n=11) - хворі з важким ступенем. Аналіз виживання проводився, як в групах відповідно НС, так і в залежності від інформативних маркерів НС, зокрема альбуміну, індексу маси тіла.

Виживання визначалося за методом Каплана-Майєра, аналізувалися log-rank тест та . За вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування ПД. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$. Аналізувалися випадки, що відбулися до 07.01.2019 року. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ).

Результати. За час, що підлягав аналізу, зареєстровано 43 (40,95%) випадки смерті, 17 хворих переведено на ГД, чотирьом пацієнтам виконана трансплантація нирки. В структурі причин смерті переважали серцево-судинні захворювання (41,9%), другою, за частотою, були бактеріальні інфекції (20,9% випадків).

Питома вага померлих протягом терміну спостереження була вірогідно вищою в групі хворих з середнім ступенем НР ніж з нормальним НС (11/84,6% проти 14/27,45%, $p < 0,0001$; RR – 3,08, 95% ДІ: 1,86 - 5,09) та легким ступенем порушень (11/84,6% проти 11/36,7%, $p = 0,0018$; RR – 2,3, 95% ДІ: 1,36- 3,89). Аналогічно, частка померлих хворих з важким ступенем НР була вірогідно вищою ніж хворих з нормальним харчовим статусом (7/63,6% проти 14/27,45%, $p = 0,0091$; RR – 2,3, 95% ДІ: 1,23 - 4,35).

Кумулятивна доля пацієнтів, що вижили протягом року становила 90% хворих, протягом 3-х та 5-ти років - 64% та 41%, відповідно. Встановлено, що виживання хворих на ПД є достовірно вищим в групах з нормальним НС або легким ступенем НР, ніж груп хворих з середнім або важким ступенем нутритивних порушень ($2 = 22,9$; $df = 3$; $p = 0,00004$). Кумулятивна доля виживших хворих, що вижили протягом одного та трьох років становила 97%, 98%, 70%, 81% та 76%, 70%, 24%, 36% в групах хворих без порушень НС, з легкими порушеннями харчування, середніми та важкими, відповідно.

Кумулятивна доля хворих, що вижили, з рівнем сироваткового альбуміну < 35 г/л та ≥ 35 г/л через 1 та 3 роки становила 73% проти 96% та 37% проти 74%, відповідно ($p = 0,00005$, log-rank test). Аналогічно, частка хворих, що вижили, зі значенням показника ІМТ > 24 була вірогідно вищою, ніж хворих зі значенням ≤ 24 , та становила через 1 та 3 роки 94% проти 86% та 79% проти 47%, відповідно ($p = 0,00321$, log-rank test). Константовані достовірні відмінності в кумулятивних частотах пацієнтів, що вижили, в залежності від значення ЗФН: виживання було достовірно вищим у хворих з ЗФН ≥ 5 мл/хв/1,73 м² та достовірно нижчим у пацієнтів зі значенням ЗФН < 2 мл/хв/1,73 м², ($\chi^2 = 17,4$; $df = 2$; $p = 0,00016$).

Висновки. Таким чином за результатами проведеного дослідження встановлено, що рівень сироваткового альбуміну, показник ІМТ та величина ЗФН є маркерами виживання хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ПД. Константована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від стану харчового статусу. Кумулятивна доля хворих, що вижили, через 3 роки в групі з легким ступенем порушення харчування була вдвічі вищою, ніж в групі з важкими нутритивними порушеннями, та становила 70% проти 36% ($p < 0,001$). За наявності нутритивних порушень середнього та важкого ступеню відносний ризик смерті від усіх причин збільшується в 3,1 та 2,32 рази, відповідно ($p < 0,001$).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, смертність, виживання, нутритивний статус, суб'єктивна глобальна оцінка, залишкова функція нирок, ІМТ, сироватковий альбумін.

Anna Shimova
annadializ89@ukr.net

Introduction. Nowadays it is well-known that despite the continuous improvement of dialysis technologies the incidence and mortality rates among end-stage renal disease patients remain unsatisfactory. Adjusted indicators of total mortality in the USA dialysis population are 6-8 times higher than the overall population in-

dicators. At the same time, the three-year survival rate of ESRD patients is only 54% and 65% during the treatment with hemodialysis and peritoneal dialysis (PD), respectively. The anticipated life expectancy for ESRD patients is less than one-third of the life expectancy for the individuals of the general population in comparable age and gender groups [1].

At the moment there is no single point of view regarding the benefits for patients' survival depending on the dialysis modality of renal replacement therapy (RRT). Thus Garcia-Cantón C. and co-authors have concluded that PD patients have better survival rate than patients treated with hemodialysis (HD) using a central venous catheter as vascular access [2]. However, after the formation of continuous vascular access, the difference in the survival rate of HD and PD patients was not investigated. Stanley M. in her multicenter study with the main objective to compare survival rate and life quality of patients treated with HD and PD has concluded that the survival rate of PD patients during the first two years of treatment is better than that of HD patients especially with the preserved residual renal function [3]. Nevertheless, over time (after 3 - 4 years of treatment with RRT methods) the survival rate of HD patients compared to PD patients is better. Therefore, according to this study survival rate for patients of HD treatment is better than for patients of PD treatment with long-term treatment [3]. J. Pedro Teixeira and co-authors basing on the meta-analysis of survival for patients who are treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis (APD) have not determined a significant difference between these groups of patients [4]. The results of the study conducted in Colorado allowed stating that the survival rate of PD patients significantly reduces in the course of time. The main cause of patient's death according to the study is cardiovascular disease (CVD) [5]. Nowadays it is well-known that the residual renal function (RRF) has a significant effect on both the frequency of fatal cardiovascular episodes and the nutritional status of patients treated with RRT dialysis methods. In particular, RRF loss is accompanied by an increase in the proportion of nutritional disorders and cardiovascular mortality in the population of ESRD patients treated with PD [6].

A. Chandrashekarzi and co-authors count a number of factors including low serum albumin level as the reasons that have a negative effect on survival. The authors emphasize that the correction of nutritional disorders can improve survival [7]. A group of authors from Turkey in their study during the examination of 58 PD patients have received similar data. In particular, the factors that aggravate the survival rate of patients treated with CAPD according to the results of this study are low serum albumin level and loss of residual renal function at the time of PD initiation [8].

It is known simultaneously that nutritional disorders (ND) are quite common among patients treated with RRT methods. Many studies have shown that

namely nutritional disorders are one of the reasons for life quality deterioration, mortality increase and accordingly have a negative impact on the survival of patients in this category. Researchers from the United States have got similar data. Monitoring of 177 PD patients state allowed to determine that significant disorders of nutritional status are the factor that aggravates survival and increases mortality among the studied population. The authors have proved that normal values of such nutritional markers as pre-albumin, albumin and creatinine serum are associated with lower mortality rates [9]. Dombros A. in another study examining patients treated with PD in Greece has come to a similar conclusion. According to the data obtained by the researcher, the presence of protein-energy insufficiency is associated with an increase of fatal cardiovascular complications number [10].

In another study basing on the monitoring of 199 PD treated patients in Brazil, the researchers have stated that serum albumin level decrease, the level of subjective global assessment (SGA), and the number of calories taken according to dietary diaries were the main parameters of nutrition decrease associated with higher mortality. At the same time, it has been proved that higher values of body mass index are associated with a better survival rate of patients within the dialysis population [11]. The latter in its turn relates to the phenomenon of "reverse epidemiology" which was described in the works of Kalantar-Zadeh K. with co-authors [12]. However, in a series of studies, there was no link proved between low BMI and mortality rate [13, 14].

Another interesting study according to which NS was evaluated among 106 PD patients was conducted in Poland with the administration of laboratory, functional and anthropometric methods. The results of this study have once again confirmed that ND is a fairly widespread problem and has a negative impact on the mortality and survival rates for ESRD patients treated with PD. The authors of the work determine the serum albumin decrease, total cholesterol increase and low index of arm muscle circumference as the main NS parameters which affect mortality [15].

In the meantime, Sung Hee Chung with co-authors basing on the analysis of 153 ESRD patients treated with PD has received a bit different result. On the one hand, the authors have confirmed the available data concerning the high frequency of ND among PD patients (41.8% of the examined), on the other hand, they have stated that the effect of nutritional status disorders on survival is manifested only in combination with comorbid diseases. Summarizing the authors note that in compliance with the results of the conducted study, the presence of only ND is not a reason for reducing the survival rate in this category of patients. However, according to the authors' ideas this conclusion requires further study [16].

In conclusion, it is worth mentioning one more study that was conducted at the State University of the New York Downstate Medical Center, USA. The re-

searchers confirmed the relationship between the parameters of NS and mortality of patients treated with PD. According to the results of this study, robust laboratory parameters of NS that affect the survival of patients in this population are serum albumin, creatinine and standardized protein equivalent of nitrogen excretion [17].

Consequently, considering the above mentioned, it can be assuredly asserted that the problem of survival for ESRD patients treated with RRT methods and their mortality rate decrease does not lose its relevance. Simultaneously despite the importance and clinical significance of this problem data concerning the survival rate of patients treated with PD both in general and depending on the nutritional status are rather controversial. Data related to the survival rate of ESRD patients treated with PD in Ukraine are absent.

Objectives. To study the survival rate for ESRD patients treated with CAPD depending on nutritional status and informational markers associated with it.

Materials and methods. 105 ESRD patients were included in the cohort prospective open study who received CAPD treatment during 2012 - 2017 years at the Kyiv Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis, the clinical base of the State Institution «Institute of Nephrology National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Patients were selected after signing the Informed consent to participate in the study. The rules of patient safety were followed during the research, the rights and canons of human dignity were kept as well as moral and ethical standards in accordance with the main provisions of the GCP (1996), the Council of Europe conventions on human rights and biomedicine (dated 04.04.1997) Helsinki Declaration of the World Medical Association on the Ethical Principles of Scientific Medical Research with Human Participation (1964 - 2008) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009 (as amended in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated July 12, 2012), the Ethical code of the scientist of Ukraine (2009).

The criteria for inclusion of patients in the study were age over 18 years old, the CAPD treatment method, provision of patient's informed consent to participate in the research, the availability of functional, laboratory and anthropometric research results of nu-

tritional status assess determined 6 months after starting PD treatment, the capacity for adequate cooperation during research process. The criteria for exclusion from the study were patient's denial, acute or exacerbation of chronic infectious diseases of bacterial and viral genesis (PD-associated peritonitis, infection of the catheter exit place, pneumonia) within one month prior to the patient inclusion in the study, duration of PD treatment for less than 6 months, maldigestion and malabsorption symptoms, mental disorders.

Clinical and laboratory characteristics of study population at baseline are providing in Table 1.

Table 1

Patient characteristics for the study population

Characteristics (n = 105)	Value
Demographics	
Age (years, M \pm SD)	55,9 \pm 14.6
Male gender (n / %)	53 / 50.5%
Cause of ESRD, (n / %)	
Glomerulonephritis	63/60.0
Diabetes	24/22.86
Urolithiasis	9/8.57
Other	9/8.57
Nutrition markers	
Serum albumin (g/l)	32.97 \pm 5.7
BMI (kg/m ²)	21.99 \pm 6.11
SGA (points, M \pm SD)	5.39 \pm 1.82
Dialysis parameters	
PD duration (months, M \pm SD)	34.24 \pm 20.6
Weekly urea clearance (Kt/V)	1.98 \pm 0.56
RRF \geq 500 ml (n / %)	45/43%
GFR (ml/min/1.73 m ² , (M \pm SD)	3.27 \pm 2.92

For further analysis, the patients were divided into four groups according to the nutritional status defined basing on the calculation of the SGA points [8]. The first group (I group, n = 51) consisted of patients without malnutrition, the second group (II group, n = 30) - patients with a mild degree of malnutrition, the third (III group,

n = 13) - patients with an average degree of malnutrition, and the fourth group (IV group, n = 11) - patients with a severe degree of malnutrition. The features of the NS informational markers and the RRF value in the monitoring groups are presented in Table. 2.

Table 2

Nutritional parameters in ESRD studied groups

Patient groups	Markers (M \pm SD)			RRF (ml/min/1.73 m ²)
	SGA (points)	Serum albumin (g/l)	BMI (kg/m ²)	
Group 1	6,2 \pm 0,72	41,4 \pm 2,5	23,5 \pm 3,41	5,02 \pm 3,02
Group 2	4,44 \pm 1,31	33,84 \pm 0,64	22,7 \pm 1,89	2,12 \pm 0,9
Group 3	3,45 \pm 1,21	27,2 \pm 1,48	20,4 \pm 2,05	1,2 \pm 0,5
Group 4	1,3 \pm 0,56	20,7 \pm 1,4	19,2 \pm 3,2	0,02 \pm 0,06

The study of the survival peculiarities of ESRD patients treated with PD depending on the NS was conducted in the monitoring groups. The survival analysis was conducted both in the groups in general and depending on the informational markers which is associated with NS (albumin, BMI, RRF). Survival analysis depending on serum albumin contents and BMI was conducted considering the available recommendations: serum albumin level > 35 g/l vs ≤ 35 g/l and BMI > 24 kg/m² vs ≤ 24 kg/m² [18]. The survival analysis depending on RRF was conducted considering its value, namely < 2 ml/min/1.73 m²; 2.0-5.0 ml/min/1.73 m²; > 5.0 ml/min/1.73 m². Survival was determined by Kaplan-Meier method, log-rank test and χ^2 were analyzed. The starting date of peritoneal dialysis treatment was considered the starting point of the monitoring. The primary endpoint was death for any reason. A P value < 0.05 was considered to be statistically significant in this study. Analyzed cases were included to January 7, 2019. Statistical processing and mathematical analysis of the study results were carried out by calculating relative and average values, criteria of their reliability. Average value (M) and standard deviation (SD) were determined. The reliability of the differences was estimated according to the generally accepted in variation statistics Student, χ^2 . The difference was considered to be reliable when the significance level was $p < 0.05$. Significant effect of risk factor associated with nutritional status was measured as relative risk (RR), with the confidence interval (95% CI). All received digital data were processed using modern methods of variation statistics by means of the statistical software package STATISTIKA for Windows 10.0.

Results: During follow up periods 43 (40.95%) cases of death were registered, 17 patients were switched to the hemodialysis (HD), 4 patients had kidney transplantations. Cardiovascular disease was the leading cause of death (41.9%), the second cause of death by frequency was bacterial infections (20.9%) and 11.6% - cerebrovascular diseases. Other causes of death were registered among 14.0% of patients and 11.6% of cases the cause of death is unknown.

The proportion of deceased patients during the monitoring period was apparently higher in the group of patients with an average degree of nutritional disorders (ND) in comparison with normal NS (11/84.6% vs 14/27.45%, $p < 0.0001$; RR - 3.08; 95% CI: 1.86 - 5.09) and a mild degree of disorders (11/84.6% vs 11/36.7%, $p = 0.0018$, RR - 2.3, 95% CI: 1.36-3.89). Similar data were obtained by analyzing the proportion of deceased patients with severe ND and normal nutritional status (7/63.6% vs 14/27.45%, $p = 0.0091$, RR - 2.3, 95% CI: 1.23 - 4.35).

The one-, three- and five-years cumulative survival rates in study population were 90%, 64% and 41%, respectively (Fig. 1)

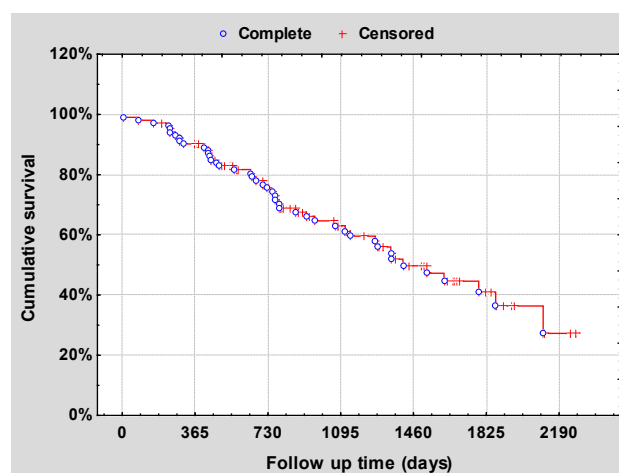


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves of study population.

However, comparing the survival of PD patients depending on the nutritional status allowed stating a credible difference in the studied groups (Fig. 2). In general, the survival analysis in the study population allowed establishing a significant difference in cumulative survival rates depending on NS.

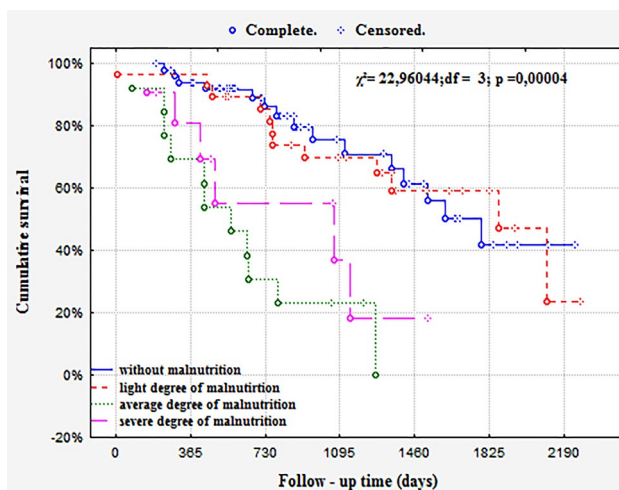


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves of PD patients depending on nutritional status.

The survival rate was significantly higher in patients group with normal NS or mild ND degree than in groups with a moderate or severe degree of nutritional disorders ($\chi^2 = 22.9$; $df = 3$; $p = 0.00004$). Particularly, 1-years cumulative survival was 97% and 98% in the first and second groups, 70% and 81% in the third and fourth groups, respectively. The three years' survival was 76%, 70%, 24% and 36% in the group without NS violations, with a mild degree of malnutrition, moderate and severe degree, respectively. In general, statistically significant difference during the observation period were detecting when analyzing survival group 1 vs 3 ($p = 0.00007$, log-rank test) and 1 vs 4 ($p = 0.03$, log-rank test) as well as group 2 vs 3 ($p = 0.03$, log-rank test). It is worth emphasizing that no significant difference was found in the survival of patients with normal NS and a mild degree of ND ($p > 0.005$).

Further analysis of PD patients' survival peculiarities depending on the laboratory and anthropometric parameters of NS allowed to state that serum albumin level, BMI and the magnitude of RRF are not only informational markers which is associated with NS but also survival markers in the specified population. The cumulative survival in the group of patients with serum albumin level < 35 g/l and in the group of patients with serum albumin level ≥ 35 g/l in 1 and 3 years was 73% vs 96% and 37% vs 74%, respectively (Fig. 3; $p = 0.00005$, log-rank test).

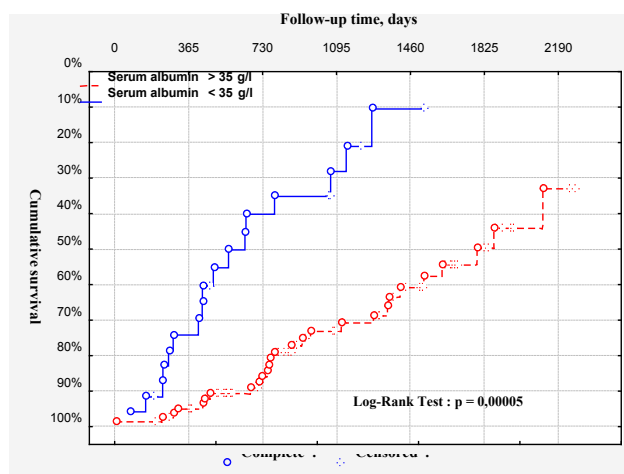


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves of PD patients stratified by serum albumin levels.

Similar data were obtained in the study of survival rate based on BMI (Fig. 4).

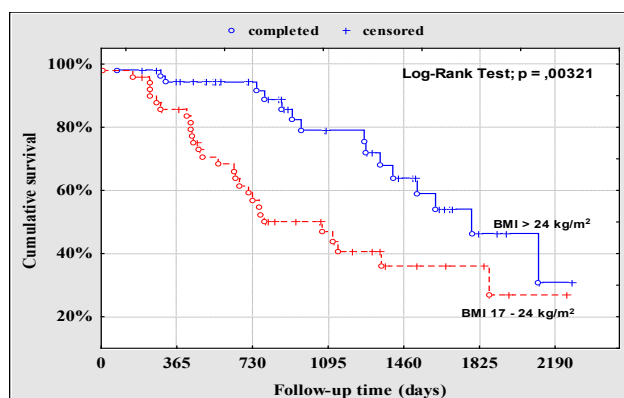


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curves of PD patients stratified by BMI status category.

In particular, the cumulative survival in 1 and 3 years in the group of patients with BMI > 24 kg/m² and in the group of patients with BMI ≤ 24 kg/m² was 94% vs 86% and 79% vs 47%, respectively ($p = 0.00321$, log-rank test).

Study of ESRD patients' survival depending on the RRF (Fig. 5) allowed stating that the cumulative survival was authentically lower among patients with RRF < 2 ml/min/1.73m² than among patients with an existing RRF both within 2,0 - 5,0 ml/min/1.73 m² ($p = 0.00055$, log-rank test) and within more than 5 ml/min/1.73 m² ($p = 0.00723$, log-rank test).

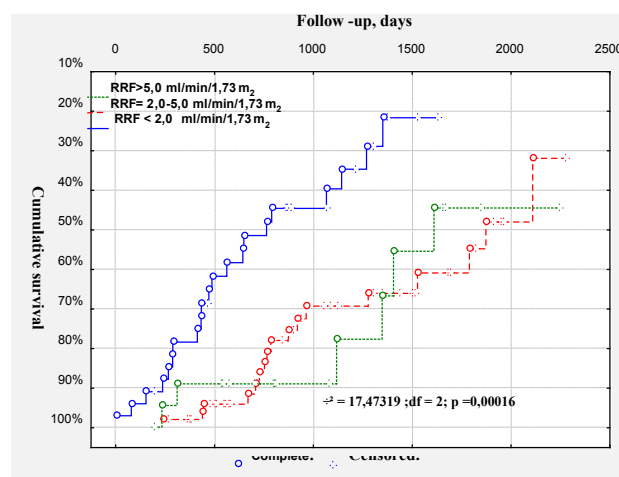


Figure 5. Kaplan-Meier survival curves of PD patients according to GFR categories.

Discussion. It is well-known currently that despite the continuous improvement of dialysis technologies, ESRD patient's mortality rate remains unsatisfactory [1]. Disorders of nutritional status according to available researches is one of the most studied factors that increases the mortality rate of ESRD patients treated with CAPD [7-10]. This way Kendrick J. with co-authors stated that long-term survival of PD patients remains low. The most common cause of death in the population of ESRD patients is cardiovascular diseases (CVD) [5, 19]. Data from genuine study coincide with the data received by the researchers from the Colorado Health Sciences Center, USA. In particular, the proportion of CVD in the causes of death structure in the study population was almost 42%.

The results of studies concerning the impact of certain markers of nutritional status on PD patient's survival are rather contradictory [8-10, 13, 14]. Accordingly, in the work of Tamer Sakaci and co-authors it has been shown that low serum albumin level and RRF loss at the time of PD initiation are factors that aggravate the survival rate of CAPD [8]. Avram M. and co-authors basing on a 177 ESRD patients study being treated PD in the USA have determined that malnutrition and inflammatory processes are factors that aggravate survival rate and increase mortality among patients of the specified population [9]. Similar data have been obtained by researchers from Greece [10]. Malgorzewicz S. and co-authors also determine serum albumin decrease, total cholesterol increase, and a low index of arm muscle circumference are the main NS parameters that have a negative effect on survival [15]. Leinig C. and co-authors in their work have determined that higher body mass index contributes to better survival of patients of dialysis patients' population [11]. Namely, this phenomenon of "reverse epidemiology" has been described in the works of Kalantar-Zadeh [12]. At the same time, a number of studies have not stated the negative effects of low BMI on survival and mortality rates [13, 14]. According to the results of genuine research it has been proved that RRF indicator shows a strong

effect on the PD patients' survival ($\chi^2 = 17,4$; $df = 2$; $p = 0.00016$); serum albumin level ($p = 0.00005$, log-rank test) and the value of BMI ($p = 0.003$, log-rank test). In particular, the cumulative survival rate of patients in the study population was credibly lower among patients with RRF < 2 ml/min/1.73m², serum albumin content < 35 g/l and BMI ≤ 24 kg/m². Similar data have been obtained according to the results of our work. A reliable link was obtained between NS and patients survival rate: it was credibly higher among patients without ND and with a light form of violations while the average and severe degree of ND was accompanied by higher mortality rates ($\chi^2 = 22.9$; $df = 3$; $p = 0.00004$).

The results of work carried out by Brazil researchers turned out to be interesting. Basing on an examination of 199 PD patients, the authors stated that low serum albumin level, subjective global assessment (SGA), and an insufficient amount of calories taken according to dietary diaries are the main markers of nutritional disorders associated with a veritable increase of mortality and survival rates [11]. Basing on laboratory, functional and anthropometric methods of NS assessment researchers have confirmed the available data concerning the prevalence of ND and their negative impact on the survival of ESRD patients treated with PD [15]. The received data show that the PD treated patients' survival rate is apparently higher in groups with normal NS or a light degree of ND ($\chi^2 = 22.9$; $df = 3$; $p = 0.00004$). Existence of nutritional disorders of moderate or severe degrees is associated with an increase of mortality and accordingly a decrease in PD patients' survival rate.

Conclusions: Thus, according to the results of the study it was found that serum albumin level, BMI and

RRF magnitude are the markers of survival for ESRD patients treated with PD. Veritable difference between the survival of patients depending on the nutrition status was stated. Three-year cumulative survival with mild degree of malnutrition group was twice as high as in severe nutritional disorders and it was 70% vs 36% ($p < 0.001$). There was no difference between the survival analysis for 1- years (has not allowed determining an accurate difference) in cumulative frequencies, depending on the nutritional status of patients of the study population.

The relative risk of death from all causes increases by 3.1 and 2.32 times for moderate and severe nutritional disorders patients compared to the patients group with normal NS ($p < 0.001$).

The discovered differences in the survival rate of ESRD patients treated with CAPD depending on nutritional status once again demonstrate the necessity for continuous monitoring of its informational markers in order to timely detect violations in time.

Disclosure Statement. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. None.

Authors' contributions.

Anna Shimova: idea of the research, analyzed and interpreted the patient data, a major contributor in colating the manuscript.

Irina Shifris: designed study, consultation of patients, statistic analyzed and interpreted the patient data, preparation of the manuscript.

Iryna Dudar: management of the research.

References:

1. *Shifris, I. M.* Carriage of opportunistic microorganisms and survival of patients with chronic kidney disease stage 5 D. *Ukr J Nephrol Dial.* 2017; 1(53):13-20. doi:10.31450/ukrjnd.1(53).2017.02.
2. *García-Cantón C, Rufino-Hernández JM, Vega-Díaz N, Pérez-Borges P, Bosch-Benítez-Parodi E, et al.* A comparison of medium-term survival between peritoneal dialysis and haemodialysis in accordance with the initial vascular access. *Nefrologia.* 2013; 33(5):629-39. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12048
3. *Stanley M.* Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Journal compilation Asian Pacific Society of Nephrology.* 2010;15: 5-31. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01228.x.
4. *Teixeira P, Combs S, Teitelbaum I.* Peritoneal dialysis: update on patient survival. *Clin Nephrol.* 2015; 83(1): 1-10. doi: 10.5414/CN108382.
5. *Kendrick J, Teitelbaum I.* Strategies for Improving Long-Term Survival in Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; November 5: 1123–1131. doi: 10.2215/CJN.04300709.
6. *Peralta AA, editors.* The Latest in Peritoneal Dialysis. Rijeka: In Tech; 2013. 114s. ISBN 978-953-51-1164-1. doi: 10.5772/45910.
7. *Chandrashekar A, Ramakrishnan S, Rangarajan D.* Survival analysis of patients on maintenance dialysis. *Indian J Nephrol.* 2014; July 24 (4): 206-213. doi: 10.4103/0971-4065.132985.
8. *Sakacı T, Ahbap E, Koc Y, Basturk T, Ucar ZA, Snangil A, et al.* Clinical outcomes and mortality in elderly peritoneal dialysis patients. *NCBI.* 2015; May 70 (5): 363-368. doi: 10.6061/clinics/2015(05)10
9. *Avram M, Fein P, Rafiq M, Schloth T, Chattopadhyay T.* Malnutrition and inflammation as predictors of mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney International.* 2006; April 70: 4-7. doi:10.1038/sj.ki.5001968.
10. *Dombros N.* Pathogenesis and management of malnutrition in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16(6):111-13. doi: 10.1093/ndt/16.suppl_6.111

11. *Leinig C, Moraes T, Ribeiro S.* Predictive Value of Malnutrition Markers for Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *J Renal Nutr.* 2011; 21(2):176-183. doi: 10.1053/j.jrn.2010.06.026.
12. *Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD.* Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *ISN Kidney J.* 2003; March 63(3): 793-808. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x.
13. *Aslam N, Judith Bernardini J, Linda F.* Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2002; March 22(2): 191-6.
14. *Zhou H, Cui L, Zhu G, Jiang Y, Gao X.* Survival advantage of normal weight in peritoneal dialysis patients. *Renal Fail.* 2011; 33(10): 964-8. doi: 10.3109/0886022X.2011.615968.
15. *Malgorzewicz S, Chmielewski M, Kaczkan M, Borek P, Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B.* Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. *Acta Biochim Pol.* 2016; 63(1):111-5. doi: 10.18388/abp.2015_1070.
16. *Sung H, Lindholm B, Bahl H.* Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transplan.* 2003. March 18: 2134-2140. doi: 10.1093/ndt/gfg318.
17. *Avram M, Paul A, Agahiu S, Hartman W.* Body Composition, Nutritional Status and Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *J Nephrol Therapeutic.* 2012. May 10 (3): 1-4. doi:10.4172/2161-0959.S10-003.
18. *Kolesnyk MO, Stepanova NM, Dudar IO, Ablohina OV, Honchar YuI, Shifris IM.* Liuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V PD stadii. Adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazakh ta Unifikovani klinichni protokoly. Kyiv: Polihraf plus; 2016. 242 s.(p.) [In Ukrainian].
19. *Shifris, IM.* Age and gender-specifics of cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2013; 2(38): 39-56. doi: 10.31450/ukrjnd.2(38).2013.03.



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. I. Chaikovska, L. P. Martynyuk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.06

System inflammation and protein energy wasting correction in patients with chronic kidney disease

Horbachevsky Ternopil State Medical University

Citation:

Chaikovska MI, Martynyuk LP. System inflammation and protein energy wasting correction in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):41-47. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.06

Abstract. Protein-energy wasting as a manifestation of nutritional disorders is one of the central complications in chronic kidney disease (CKD) and largely determines quality and life expectancy. Both decrease in nutritional status and systemic inflammation are independent predictors of general and cardiovascular mortality. Mutual stimulation of these factors determines the search for new directions for the treatment of patients with CKD.

The aim of the research was to study the state of systemic inflammation and malnutrition in CKD by assessing the level of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and C-reactive protein (CRP) and serum albumin and to study the effectiveness of therapy with levocarnitine and a solution of a mixture of ketanalogues of irreplaceable and substitute amino acids for parenteral administration in CKD.

Results. The level of markers of inflammation IL-1 β , IL-6, IL-8 and CRP progressively increased in parallel with the development of renal failure. The level of albuminemia decreased from the I to the V stage of the CKD, in which among patients with glomerular filtration rate 15 - 45 ml/(min · 1.73 m²) in 14% there was a malnutrition of a mild degree; whereas, at CKD of the V stage, malnutrition of a mild degree was in 16% of patients, moderate malnutrition was detected in 10% of the subjects, and 5% suffered from severe malnutrition. After standard therapy the least effect was observed. A more significant decrease in the level of proinflammatory cytokines and CRP was observed with the additional acquisition of levocarnitine. An even better effect was observed in the group of patients receiving Nephroprotect. The most significant level of inflammation markers decrease was seen in the group receiving combined Nephroprotect therapy with levocarnitine Nephroprotect, where the concentration of proinflammatory interleukins decreased more than threefold compared with baseline. The level of albuminemia reached the highest level with combined therapy, compared with standard therapy.

Conclusions. Nutritional status of patients with CKD decreases progressively in the fall of kidney function, reaching the level of mild malnutrition at CKD stage III and the severe degree of malnutrition at CKD stage V. With the progression of renal failure, activation of the systemic inflammation, in particular, the increase of the level of circulating in the blood of interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 8 and CRP was seen. The efficacy of treatment of systemic inflammation and protein-energy insufficiency by levocarnitine and a solution of a mixture of ketanalogues of irreplaceable and substitute amino acids in the cohort of patients with CKD of the I-V stages is proved. This combined therapy significantly lowered the level of interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 8, and CRP, as well as elevated serum albumin levels in patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, protein-energy wasting, systemic inflammation, interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, levocarnitine, aminoacids.

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

© M. Chaikovska, L. Martynyuk, 2019.

Correspondence should be addressed to Mariana Chaikovska: mari.chaikovska@gmail.com

Article history:

Received January 12, 2019

Received in revised form

March 03, 2019

Accepted April 10, 2019



© Чайковська М. І., Мартинюк Л. П., 2019

УДК: 616.61-036.12:612.39

Чайковська М. І., Мартинюк Л. П.

Корекція системного запалення та білково-енергетичної недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Резюме. Білково-енергетична недостатність як прояв розладів живлення є одним з центральних ускладнень при хронічній хворобі нирок (ХХН) і великою мірою визначає якість та тривалість життя. Як і зниження нутриційного статусу, системне запалення є незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності. Взаємна стимуляція цих факторів визначає пошук нових напрямків лікування хворих із ХХН.

Метою дослідження стало вивчення стану системного запалення та недостатності харчування при ХХН шляхом оцінки рівня інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) і С-реактивного білка (СРБ) та альбуміну сироватки крові та дослідження ефективності терапії левокарнітином та розчином суміші кетоаналогів незамінних та заміних амінокислот Нефротект для парентерального введення при ХХН.

Результати. Рівень маркерів запалення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ прогресивно зростає паралельно із розвитком ниркової недостатності. Рівень альбумінемії знижувався від І до V стадії ХХН, при чому серед пацієнтів із швидкістю клубочкової фільтрації 15 – 45 мл/(хв \cdot 1,73 м²) у 14 % була присутня недостатність харчування легкого ступеня; натомість, при ХХН V стадії недостатність харчування легкого ступеня мали 16 % осіб, недостатність харчування середньої важкості виявлено в 10 % обстежених, 5 % страждали від важкої недостатності харчування. Після стандартної терапії спостерігався найменший ефект. Більш значне зниження рівня прозапальних цитокінів та СРБ спостерігалось при додатковому отриманні левокарнітину. Ще кращий ефект спостерігався в групі пацієнтів, що отримувала Нефротект. Найсуттєвіше рівень маркерів запалення знизився у групі, що отримувала комбіновану модифіковану терапію нефротектом та левокарнітином, де концентрація прозапальних інтерлейкінів знизилася більше, ніж втрічі, порівняно з вихідним рівнем. Рівень альбумінемії зростає максимально при комбінованій модифікованій терапії, порівняно зі стандартною терапією.

Висновки. Нутриційний статус пацієнтів із ХХН знижується прогресивно при падінні функції нирок, сягаючи рівня легкої недостатності харчування при ХХН III стадії та важкого ступеня недостатності харчування при ХХН V. Із прогресуванням ниркової недостатності відбувається активізація системного запалення, зокрема підвищення рівня циркулюючого в крові інтерлейкіну 1 β , інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 8 та СРБ. Доведена ефективність лікування системного запалення та білково-енергетичної недостатності левокарнітином та розчином суміші кетоаналогів незамінних та заміних амінокислот у когорті пацієнтів із ХХН I-V стадій. Вказана поєднана терапія достовірно знижувала рівень інтерлейкіну 1 β , інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 8 та СРБ, а також підвищувала рівень альбуміну в сироватці крові пацієнтів із ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, білково-енергетична недостатність, системне запалення, інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 6, інтерлейкін 8, С-реактивний білок, левокарнітин, амінокислоти.

Вступ. У категорії пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) розлади живлення займають одне з центральних місць серед хронічних ускладнень і великою мірою впливають на якість та тривалість життя, частоту госпіталізації та супутню захворюваність [1]. Останніми роками для оцінки стану живлення пацієнтів все частіше використовується термін «нутриційний статус» як найбільш наближений до міжнародної термінології [2], який поєднує харчовий та метаболічний компоненти стану живлення. Розлади харчування та метаболізму влучно описує термін білково-енергетична недостатність (БЕН) [3], запропонований 2007 р. Міжнародною асоціацією ниркового живлення та метаболізму [1]. БЕН характеризується одночас-

ним зниженням системних запасів білка та енергії, що згодом призводить до втрати м'язової і жирової маси та розвитку кахексії [4].

Зниження сироваткової концентрації альбуміну, одного з найсильніших предикторів смертності, може бути спричинене як нутриційними розладами, так і підвищеним запальним статусом [5], і прогресує з тривалістю замісної ниркової терапії методом гемодіалізу [6]. Системне запалення, асоційоване з БЕН, є важливим фактором розвитку слабкості [7], зниженої реактивності на еритропоез-стимулюючу терапію, низької якості життя, госпіталізації та смертності [6, 8, 9].

Зниження нутриційного статусу та системне запалення є незалежними один від одного предикторами загальної та серцево-судинної смертності в когорті пацієнтів із ХХН. Розробка терапевтичних заходів, спрямованих на кожен з цих факторів, є необхідною складовою частиною лікування, що здатна покращити клінічні наслідки у пацієнтів із ХХН.

Мар'яна Чайковська
mari.chaikovska@gmail.com

Мета. Вивчити стан системного запалення та недостатності харчування при ХХН шляхом оцінки рівня інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) і С-реактивного білка (СРБ) та альбуміну сироватки крові та дослідити ефективність терапії левокарнітином та розчином суміші кетоаналогів незамінних та замінних амінокислот для парентерального введення при ХХН.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, що включало 106 хворих із ХХН I – V стадій, що перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Дослідження було затверджене етичною комісією при ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Усі пацієнти дали інформовану згоду на обстеження та лікування.

Критеріями включення були наявність ХХН, вік ≥ 18 років на момент початку дослідження, надання інформованої згоди на проведення дослідження; критеріями виключення – наявність нефротичного синдрому, церебрального та ендокринного ожиріння, автосомно-домінантного гіпофосфатемічного рахіту, системних захворювань сполучної тканини, хронічних запальних захворювань, активної інфекції, злоякісних захворювань, хронічних захворювань печінки, серцево-судинних ускладнень впродовж 12 тижнів до початку дослідження, застійної серцевої недостатності класу III – IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД EPI (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 за допомогою набору реактивів для імуоферментного аналізу «Вектор Бест» на апараті STAT FAX 303 Plus, а також СРБ за допомогою біохімічного аналізатора Cobas Integra.

За дизайном дослідження всіх обстежених пацієнтів було розподілено на чотири групи, залежно від отриманого лікування. Середнє значення ШКФ у чотирьох групах статистично не відрізнялося. 1 група (n = 26) отримувала стандартну терапію, що, залежно від швидкості клубочкової фільтрації, включала лікування основної нефрологічної нозології та супутніх коморбідних станів, дезінтоксикаційну терапію та корекцію ускладнень ХНН, таких як вторинна артеріальна гіпертензія, вторинна анемія, гіпокальціємія та гіперфосфатемія. 2 група (n = 26) отримувала стандартну терапію та модифіковану терапію левокарнітином в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно впродовж 10 днів. 3 (n = 27) група отримувала стандартну терапію та препарат суміші незамінних та замінних амінокислот Нефротект в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу впродовж 10 днів. 4 група (n = 27), крім стандартної терапії, отримувала комбіновану

модифіковану терапію левокарнітином та Нефротектом у згаданому дозуванні впродовж 10 днів.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. Дані з нормальним розподілом представлені як середнє \pm стандартне відхилення. Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілка. Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U).

Результати. Дослідження рівня ІЛ-1 β (рис. 1), ІЛ-6 (рис. 2), ІЛ-8 (рис. 3) та СРБ виявило прогресивне їх зростання паралельно із розвитком ниркової недостатності.

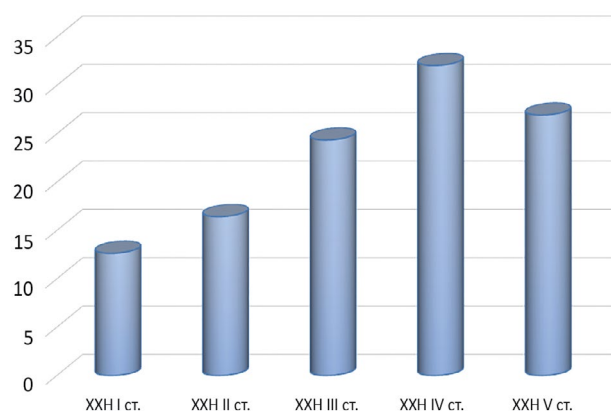


Рис. 1. Рівень інтерлейкіну 1 β у хворих на ХХН I – V стадій.

Примітка. $p < 0,001$ у групі хворих із ХХН III, IV, V, порівняно з групою хворих із ХХН I. Дані представлені у пг/мл.

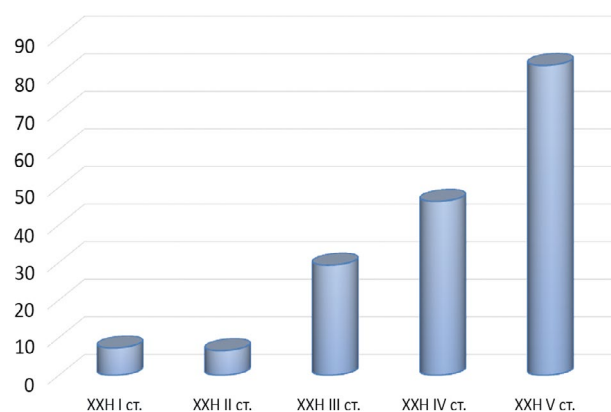


Рис. 2. Рівень інтерлейкіну 6 у хворих із ХХН I – V стадій.

Примітка: $p < 0,001$ у групі хворих із ХХН III, IV, V, порівняно з групою хворих із ХХН I. Дані представлені у пг/мл.

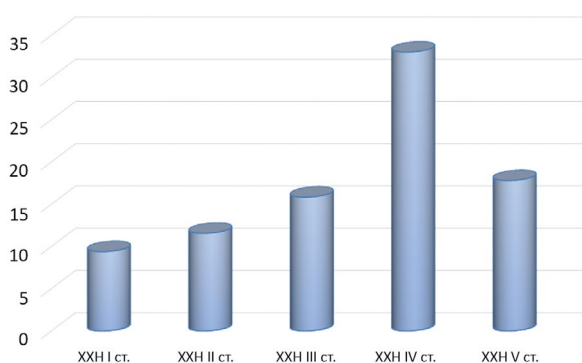


Рис. 3. Рівень інтерлейкіну 8 у хворих із ХХН I – V стадій.

Примітка: $p < 0,001$ у групі хворих із ХХН III, IV, V, порівняно з групою хворих із ХХН I. Дані представлені у пг/мл.

Таким чином, спостерігається активація системного запалення, що підтверджується зростанням концентрації представників початкової, проміжної та кінцевої ланок запальної відповіді організму.

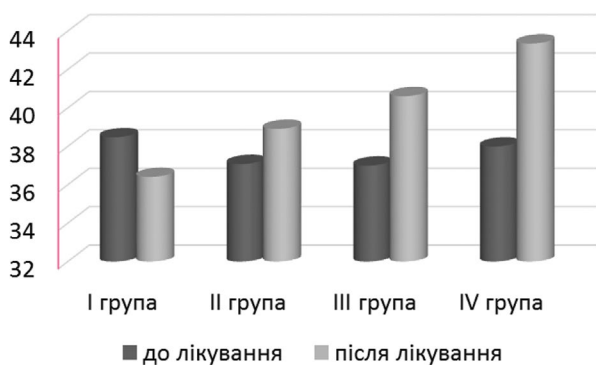


Рис. 4. Рівень альбумінемії (г/л) у пацієнтів із ХХН I – V стадій.

Рівень альбумінемії знижувався в напрямку від I до V стадії ХХН (рис. 4), при чому серед пацієнтів із ШКФ 15 – 45 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) у 14 % була присутня недостатність харчування легкого ступеня; натомість при ХХН V стадії (рис. 5) недостатність харчування легкого ступеня мали 16 % осіб, недостатність харчування середньої важкості виявлено в 10 % обстежених, 5 % страждали від важкої недостатності харчування.

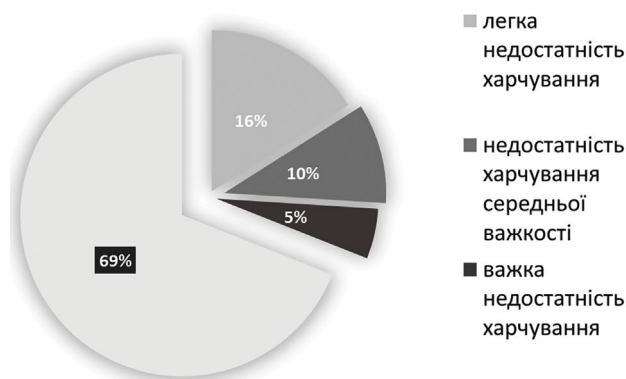


Рис. 5. Поширеність розладів живлення у обстежених пацієнтів із ХХН V стадії.

Після закінчення 10-ти денного курсу модифікованого лікування визначалась його ефективність, у порівнянні зі стандартною терапією, за такими параметрами: рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, СРБ та альбуміну в сироватці крові.

Рівень маркерів запалення, ІЛ-1 β (таб. 1), ІЛ-6 (табл. 2), ІЛ-8 (табл. 3) та СРБ (табл. 4), знизився суттєво у всіх групах, порівняно з вихідними даними.

Таблиця 1

Рівень ІЛ-1 β сироватки крові пацієнтів з ХХН в динаміці лікування

Хворі на ХХН	ІЛ-1 β до лікування, пг/мл	ІЛ-1 β після лікування, пг/мл
I група (n = 26)	27,279 \pm 6,887	22,773 \pm 6,879
II група (n = 26)	25,574 \pm 7,984	16,798 \pm 7,560*
III група (n = 27)	26,742 \pm 8,816	12,816 \pm 5,777*
IV група (n = 27)	25,000 \pm 8,517	7,772 \pm 4,337*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником групи стандартної терапії.

Таблиця 2

Рівень ІЛ-6 сироватки крові пацієнтів з ХХН в динаміці лікування

Хворі на ХХН	ІЛ-6 до лікування, пг/мл	ІЛ-6 після лікування, пг/мл
I група (n = 26)	52,570 \pm 30,897	40,948 \pm 29,683
II група (n = 26)	49,741 \pm 28,805	35,047 \pm 20,507
III група (n = 27)	47,536 \pm 25,766	22,247 \pm 12,967
IV група (n = 27)	52,324 \pm 30,319	16,776 \pm 9,947*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником групи стандартної терапії.

Таблиця 3

Рівень ІЛ-8 сироватки крові пацієнтів з ХХН в динаміці лікування

Хворі на ХХН	ІЛ-8 до лікування, пг/мл	ІЛ-8 після лікування, пг/мл
I група (n = 26)	19,187 ± 8,809	15,763 ± 8,736
II група (n = 26)	21,605 ± 12,223	14,835 ± 10,874
III група (n = 27)	22,779 ± 10,900	11,064 ± 7,581
IV група (n = 27)	18,321 ± 10,155	5,774 ± 3,391*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником групи стандартної терапії.

Таблиця 4

Рівень СРБ сироватки крові пацієнтів з ХХН в динаміці лікування

Хворі на ХХН	СРБ до лікування, мг/л	СРБ після лікування, мг/л
I група (n = 26)	7,639 ± 10,789	7,289 ± 10,606
II група (n = 26)	9,588 ± 11,088	6,080 ± 7,574
III група (n = 27)	11,355 ± 11,763	5,447 ± 6,166
IV група (n = 27)	13,081 ± 14,301	4,425 ± 4,907

Примітка. $p > 0,05$.

Проте у пацієнтів I групи, які отримували стандартну терапію, спостерігався найменший ефект. Більш значне зниження рівня прозапальних цитокінів та СРБ спостерігалось в II групі, що отримувала додатково левокарнітин, крім стандартної терапії. Ще кращий ефект спостерігався в III групі пацієнтів, що отримувала Нефротект. У пацієнтів IV групи, що отримували додатково до стандартної терапії поєднання Нефротекту та левокарнітину, рівень прозапальних інтерлейкінів знизився більш, ніж втричі, порівняно з вихідним рівнем. Аналізуючи рівень альбуміну в сироватці крові після ліку-

вання, можна відзначити суттєві відмінності даного показника нутриційного статусу хворих між групами, що отримували стандартну та модифіковану терапію. Так, у I групі спостерігалось достовірне зниження рівня альбуміну після лікування на 5 % порівняно з вихідним показником. Пацієнти II, III та IV груп демонстрували зростання рівня альбумінемії після модифікованого лікування на 5 %, 10 % та 14 % відповідно, при цьому найвищий рівень альбуміну спостерігався в 4 групі пацієнтів, що отримували комбіновану модифіковану терапію Нефротектом та левокарнітином (табл. 5).

Таблиця 5

Рівень альбуміну сироватки крові пацієнтів з ХХН в динаміці лікування

Хворі на ХХН	Альбумін до лікування, г/л	Альбумін після лікування, г/л
I група (n = 26)	38,477 ± 2,840	36,413 ± 2,869
II група (n = 26)	37,083 ± 4,515	38,914 ± 4,693
III група (n = 27)	37,001 ± 3,206	40,616 ± 3,649
IV група (n = 27)	37,993 ± 5,032	43,358 ± 4,569

Примітка. $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про високу ефективність вказаної поєднаної терапії серед пацієнтів із ХХН I – V стадій у боротьбі з недостатністю харчування та системним запаленням, що досягається комплексним впливом антиоксидантної, енергомобілізуючої дії левокарнітину та забезпечення організму кетоаналогами необхідних амінокислот.

Обговорення. Отримані результати дослідження свідчать про глибокі порушення нутриційного статусу хворих із ХХН, що досягають максимуму при термінальній нирковій недостатності. Виявлена недостатність альбуміну тісно пов'язана з розвитком оксидативного стресу, ацидозу, активацією

системного запалення, сповільненням утворення білка внаслідок резистентності до анаболічних гормонів (інсулін, інсуліноподібний фактор росту, соматотропін), підвищення рівня катаболічних гормонів (глюкагон, паратгормон), а також зі зниженням споживання харчового білка внаслідок дієтичних обмежень, зниження апетиту, нудоти.

Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що системне запалення є рушійною силою уремичного фенотипу, який зазвичай включає передчасну серцево-судинну захворюваність та БЕН. Попри достатню кількість інформації стосовно етіології та наслідків персистуючого уремичного

запалення при ХХН, лікування цього стану все ще маловивчене.

До розвитку БЕН у пацієнтів із ХХН може привести вичерпування білкових резервів внаслідок шлунково-кишкових розладів (діабетичний гастропарез, нудота, блювання, порушення біоценозу кишечника та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози). Однією з причин порушеного орального надходження нутрієнтів, особливо у старших пацієнтів, є неліковані захворювання ротової порожнини.

Серед пацієнтів із ХХН, що розвинулась внаслідок цукрового діабету, поширеність БЕН вища, ніж серед осіб не-діабетиків [10]. Критичну роль у цьому процесі відіграє ступінь інсулінорезистентності та/або недостатності інсуліну [11].

Серед інших факторів, неконтрольований гіперпаратиреоз та серцева кахексія спричиняють системне запалення та підвищення витрат енергії [12, 13]. Небажання їсти [14], як фактор розвитку БЕН, та пов'язана з ним слабкість [15] може бути проявом прихованої чи явної депресії [16].

Підвищений рівень адипокінів, таких як лептин, адипонектин та вісфатин, також сприяє БЕН у пацієнтів із ХХН [17]. Цей вплив більш виражений в умовах абдомінального ожиріння. Хоча адипонектин має протизапальний, антиатерогенний ефекти та здатний підвищувати чутливість до інсуліну [18], він все ж сприяє втраті маси тіла через підвищення витрат енергії [19]. Підвищений рівень вісфатину пов'язаний з втратою апетиту та низьким рівнем амінокислот натще у пацієнтів, що розпочинають діалізне лікування [20].

Метаболічний ацидоз, звичне порушення у пацієнтів із вираженою ХХН, провокує БЕН шляхом підвищення м'язового білкового катаболізму через пригнічення сигнального шляху інсулін/інсуліноподібний фактор росту-1 та активацію системи убіквітин-протеасому. Крім цього, ацидоз стимулює окиснення незамінних амінокислот і підвищує потребу організму в білку [21].

Оксидативний стрес, що виникає при зростаючій уремичній інтоксикації та запаленні, виступає проміжною ланкою до пошкодження клітинних елементів, порушення ферментативної активності та розвитку системних ускладнень.

Дослідження впливу левокарнітину, що в нормі синтезується в організмі нирками та печінкою, в популяції осіб похилого віку, виявило його антиоксидантні властивості. Участь в процесах енергетичного забезпечення робить левокарнітин особливо необхідним агентом серед осіб з хронічною нирковою недостатністю та БЕН. Доцільним є дослідження всіх біохімічних ланок перетворень, що відбуваються в організмі за посередництвом карнітину.

Модифікована терапія левокарнітином та розчином кетоаналогів незамінних та замінних амінокислот Нефротектом усуває як саму недостатність альбуміну, забезпечуючи організм необхідним субстратом для його синтезу, так і зменшує вираженість чинників, що ведуть до БЕН, таких як оксидативний стрес, ацидоз та системне запалення, що сприяє стабілізації отриманого позитивного ефекту лікування.

Висновки

Нутриційний статус пацієнтів з ХХН знижується з падінням функції нирок, сягаючи рівня легкої недостатності харчування у хворих на ХХН III стадії та важкого ступеня недостатності харчування у разі ХХН V.

Із прогресуванням ниркової недостатності відбувається активізація системного запалення, зокрема підвищення рівня циркулюючих в крові ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ.

Доведена ефективність корекції системного запалення та БЕН із застосуванням левокарнітину і розчином суміші кетоаналогів незамінних та замінних амінокислот у хворих на ХХН I-V стадій. Вказана поєднана терапія достовірно знижувала рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ, а також підвищувала альбумін сироватки.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

М. І. Чайковська: дизайн дослідження, аналіз отриманих даних та оформлення тексту роботи.

Л. П. Мартинюк: концепція та дизайн дослідження.

Література (References):

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–8. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>
2. Dudar I, Shymova A, Krasnyuk E, Burzhyńska I. Disturbances of nutritional status in patients treated by peritoneal dialysis. *Ukr. zhurn. nefrologii ta dializu.* 2016;2(50):56-61. [In Ukrainian]. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(50\).2016.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(50).2016.05)
3. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1096-107. doi: 10.1038/ki.2013.147.

4. *Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K.* Management of protein-energy wasting in nondialysis-dependent chronic kidney disease: Reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1163–1177. doi: 10.3945/ajcn.112.036418.
5. *Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, Cuppari L, Lindholm B, Amodeo C, et al.* Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2013;23(4):283–7. doi: 10.1053/j.jrn.2012.08.004.
6. *Kim Y, Molnar MZ, Rattanasompattikul M, Hatamizadeh P, Benner D, Kopple JD, et al.* Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(1):215–227. doi: 10.1007/s11255-012-0170-8.
7. *Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al.* Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1936–1945. doi: 10.1093/ndt/gfs368.
8. *den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Penne EL, Mazairac AH, et al.* Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):318–325. doi: 10.2215/CJN.04470413.
9. *Riella MC.* Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of protein-energy wasting: What is old and what is new? *J Ren Nutr.* 2013;23(3):195–198. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.023.
10. *Cano NJ, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, et al.* Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int.* 2002;(62):593–601. doi: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00457.
11. *Deger SM, Sundell MB, Siew ED, Egbert P, Ellis CD, Sha F, et al.* Insulin resistance and protein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2013;(23):59–66. doi: 10.1053/j.jrn.2012.08.013.
12. *von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD.* Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther.* 2009;(121):227–252. doi: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.09.009.
13. *Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, Kamimura MA, Dos Santos Lobão RR, Draibe SA.* Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2004;(15):2933–9. doi: https://doi.org/10.1097/01.
14. *Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C.* Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;(27):3736–3745. doi: 10.1093/ndt/gfs295.
15. *Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL, Plantinga L, Wu AW, Fink NE, et al.* Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;(4):1779–1786. doi: 10.2215/CJN.00190109.
16. *Carrero JJ.* Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;(19):10–5. doi: 10.1053/j.jrn.2008.10.004.
17. *Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, Stenvinkel P.* The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;(19):37–42. doi: 10.1097/MNH.0b013e328332fc2b.
18. *Drechsler C, Krane V, Winkler K, Dekker FW, Wanner C.* Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009;(76):567–575. doi: 10.1038/ki.2009.200.
19. *Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med.* 2004;(10):524–9. https://www.nature.com/articles/nm1029.
20. *Carrero JJ, Witasz A, Stenvinkel P, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárányi P, et al.* Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;(25):901–6. doi: 10.1093/ndt/gfp587.
21. *de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM.* Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;(20):2075–2084. doi: 10.1681/ASN.2008111205.



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

S. Fomina¹, O. Ovska²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.07

Late diagnosis of Fabry Disease in hemodialysis patient

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²MI «Zaporizhzhya City Clinical Hospital № 10», Zaporizhzhya State Medical University

Citation:

Fomina S, Ovska O. Late diagnosis of Fabry Disease in hemodialysis patient. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):48-53. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.07

Article history:

Received December 19, 2018

Received in revised form
February 03, 2019

Accepted March 04, 2019

Abstract. *The Fabry Disease in young white man with End Stage Renal Disease was reported. Diagnosis was detected at stage of hemodialysis treatment despite signs which admitted as clinical criteria were found at childhood but did not identify during 20 years due limited awareness of medical community about lysosomal disorders.*

Keywords: *case report, Fabry Disease, End Stage Renal Disease.*

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

© S. Fomina, O. Ovska, 2019.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: sfomina@meta.ua



© Фомина С. П., Овская Е. Г., 2019

УДК: 575.1:616-056.7]-071:616.61-085.38-073.27

С. Фомина¹, Е. Овская²

Поздняя диагностика болезни Фабри у пациента на гемодиализе

¹ДУ «Институт нефрології НАМН України»

²КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10»,
Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В работе представлен клинический случай болезни Фабри у молодого человека европеоидной расы – мужчины с терминальной почечной недостаточностью. Заболевание было выявлено на этапе лечения гемодиализом, однако признаки, признанные клиническими критериями, манифестировали еще в детском возрасте, но не были идентифицированы как диагностические на протяжении 20 лет в силу ограниченной информированности медицинского сообщества о лизосомальных болезнях.

Ключевые слова: клинический случай, болезнь Фабри, терминальная почечная недостаточность.

Введение. Болезнь Фабри (Андерсона-Фабри), OMIM: 301500 – пан-этническое наследственное X-сцепленное заболевание, при котором из-за нарушения loci Xq 22.1 (ген GLA) формируется дефицит фермента α -галактозидазы А (α -GAL а, EC 3.2.1.22), что приводит к нарушению катаболизма и накоплению гликолипидов в лизосомах. активируя каскад клеточных дисфункций, а затем – ишемию и фиброз с развитием мультиорганной недостаточности [1]. Распространенность болезни согласно Orpha.net (международному ресурсу редких заболеваний) не высокая и составляет 1 человек на 5-10 000 [2], но тяжесть состояния, к которому в продвинутой стадии приводит заболевание, определяет ее клиническую значимость [3]. Накопленный опыт ферментозаместительной терапии при данной патологии (более 15-ти лет) дает реальную возможность замедлить или предотвратить прогрессирование заболевания, изменив качество жизни пациента и сделав его полноценным членом социума [4].

Классический тип болезни Фабри с типичными проявлениями (клинические критерии: ангиокератомы, акропарестезии, изменение роговицы – cornea verticillata – воронкоподобная кератопатия) можно заподозрить уже в подростковом возрасте [5]. К дополнительным признакам относят сухость кожи, снижение потоотделения (до ангидроза), термоллабильность, болевые кризы (головные боли, боли в животе, конечностях), метеочувствительность, плохую переносимость физических нагрузок, жары и холода. Перечень клинических проявлений (точнее осложнений, так как симптомы являются результатом накопления гликолипидов

в тканях) при болезни Фабри внушительный, но к наиболее критичным относят развитие гипертрофической кардиомиопатии, цереброваскулярных событий (инсультов), хроническую болезнь почек (ХБП). У большей части пациентов (7 из 8-ми) заболевание протекает не по классическому типу, а манифестирует после 3-4-го десятилетия жизни (так называемый «поздний» тип) с доминированием поражения одной из систем организма (условный моносистемный вариант – почечный, кардиальный, инсультный, т.д.), маскируясь под соответствующую патологию и приводя к трагическому исходу [6].

Из-за типа наследования (сцепленный с X-хромосомой), болезнь чаще поражает мужчин. И именно у них главными симптомами при первом обращении за медицинской помощью являются ренальные признаки (протеинурия, гематурия, гипертензия, изменения при УЗИ почек в виде одиночных кист) – эти проявления Фабри-нефропатии при отсутствии настороженности и осведомленности клинициста реализуются в диагнозы «гломерулонефрит», «кистозная дисплазия», «хронический пиелонефрит» или другие. Пациенты получают соответствующую диагностику терапию с минимальным эффектом или без него, а к 40-а годам (средний возраст исхода почечного варианта болезни Фабри у мужчин) у них диагностируют терминальную почечную недостаточность [7]. Своевременная диагностика (до наступления необратимых изменений в тканях) и специфическое лечение меняют естественное течение болезни Фабри, улучшая прогноз заболевания [4].

О наличии болезни Фабри у мужчин свидетельствует снижение активности фермента α -GAL А в биологической среде (плазма, «сухое» пятно крови, культура фибробластов кожи, слеза, лейкоциты периферической крови). Молекулярно-генетический анализ с определением патологического гена (ДНК-диагностика) подтверждает диагноз и помогает исключить варианты с аллелями псевдодефицита. Дополнительным критерием в диагно-

Светлана Петровна Фомина
sfomina@meta.ua

стике является выявление высокого уровня маркерного гликолипида (деацетилированной формы глоботриаозилсфингозина - Lyso-Gb3) в сыворотке или моче [4, 7].

Описание случая. Пациент С., 36 лет, славянин, с марта 2018 года находится под наблюдением в отделении диализа КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10», где получает заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом гемодиализа (программа: 3 раза в неделю по 4 часа, диализатор Xevonta 20 (B Braun), гепаринизация диализного контура 10000 ЕД гепарина, ультрафильтрация в пределах 2500-4200 мл; общий стаж ЗПТ - 41 месяц).

Из анамнеза известно, что с 18-ти лет эпизодически получал нестероидные противовоспалительные препараты в связи с болями в голеностопных суставах и субфебрилитетом (расценено как ревматоидный артрит). При плановом обследовании в 25 лет впервые выявлена протеинурия (до 1 г/сутки) и минимальная гематурия при сохранной функции почек. Обследован у терапевта - клинический диагноз «хронический гломерулонефрит» (вопрос о нефробиопсии не рассматривался). Чувствовал себя сохранным, системно не обследовался и не лечился. В 30 лет появились жалобы на головные боли, отмечено повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Посиндромную терапию (в том числе гипотензивные препараты) получал нерегулярно, при ухудшении самочувствия. В 32 года впервые обследован у нефролога, диагностирована терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ 12 мл/мин), с ноября 2014 года начата ЗПТ.

В период апрель-май 2018 года после получения согласия на обследование включен в скрининговую программу по выявлению болезни Фабри. Всего в программе приняло участие 64 пациента з диагнозом «хроническая болезнь почек V D стадии» (ХБП VD), критериями включения были: мужской пол, возраст от 22 до 68-ми лет, отсутствие сахарного диабета и поликистозной болезни почек (аутосомно-доминантного типа наследования), отсутствие морфологической верификации патологии почек (нефробиопсии), отсутствие трансплантации почки в анамнезе. Забор крови для исследования (3,0 мл) проводили перед сеансом гемодиализа, анализ выполнен в лаборатории CENTOGENE AG (www.centogene.com). Из всех обследованных снижение активности лизосомной гидролазы α -GAL A (метод флуорометрии) выявлено только у одного - пациента С. (<2,8 нмоль/Л/час при референтных значениях $\geq 15,3$ нмоль/Л/час), что подтвердило диагноз болезни Фабри. Кроме того обнаружено значительное повышение уровня Lyso-Gb3 в сыворотке (114.0 нг/мл при референтном значении ≤ 1.8 нг/мл, метод хроматографии-масспектрометрии), а молекулярно-генетическое тестирование исключило варианты с доброка-

чественными полиморфизмами, выявив патогенную мутацию в гене GLA (гемизиготный вариант g.100662723 G>A NM_00169.2^c.169C>T p.(Gln57*) экзон 1, патогенный класс 1).

На момент скрининга статус пациента: астенического телосложения, пониженного питания («сухой» вес 57 кг при росте 176 см, индекс массы тела 18,4 кг/м²). Артериальное давление 140-160/90 мм.рт.ст, пульс 72-80 в минуту. Лицевой череп: выступающие супраорбитальные дуги, лобные бугры, нижняя челюсть; увеличенные губы; запавшая переносица. Веретенообразные фаланги пальцев рук, ногти в виде «часовых» стекол. Кожа сухая на ощупь, имеются множественные небольшого размера (2-5 мм) поверхностные образования темно-красного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи (ангиokerатомы) в пупке и нижней части живота, в паховых областях, на внутренних поверхностях бедер (рис. 1). Оволосение по мужскому типу, минимальное. Персистирующий отечный синдром (голени) – «набор» веса в междиализный период до 5 кг, диурез – до 200 мл.

Данные дополнительного обследования:

- вторичная анемия (нормохромная) смешанного генеза, тромбоцитопения ($140 \times 10^9/\text{л}$);
- вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ 800 Пкг/мл, общий кальций 2,22 ммоль/л, фосфор 1,07 ммоль/л);
- при ЭхоКГ - гипертрофия межжелудочковой перегородки (13,4 мм), задней стенки левого желудочка (13 мм), регургитация на митральном клапане (I степени), трикуспидальном клапане (I степени), клапане легочной артерии (I степени), дилатация правых отделов сердца, бивентрикулярная сократимость не нарушена (фракция выброса 71%);
- МРТ головного мозга - очаги в лобно-теменно-височных областях головного мозга, единичные очаги в области моста (мелкие – до 2-3 мм, вероятно сосудистого генеза); извитые левая позвоночная и базилярная артерии в интракраниальном отделе, эктазия сосудов вертебро-базилярной системы;
- аудиограмма без патологии;
- ангиопатия сетчатки обоих глаз, патологии роговицы не выявлено.

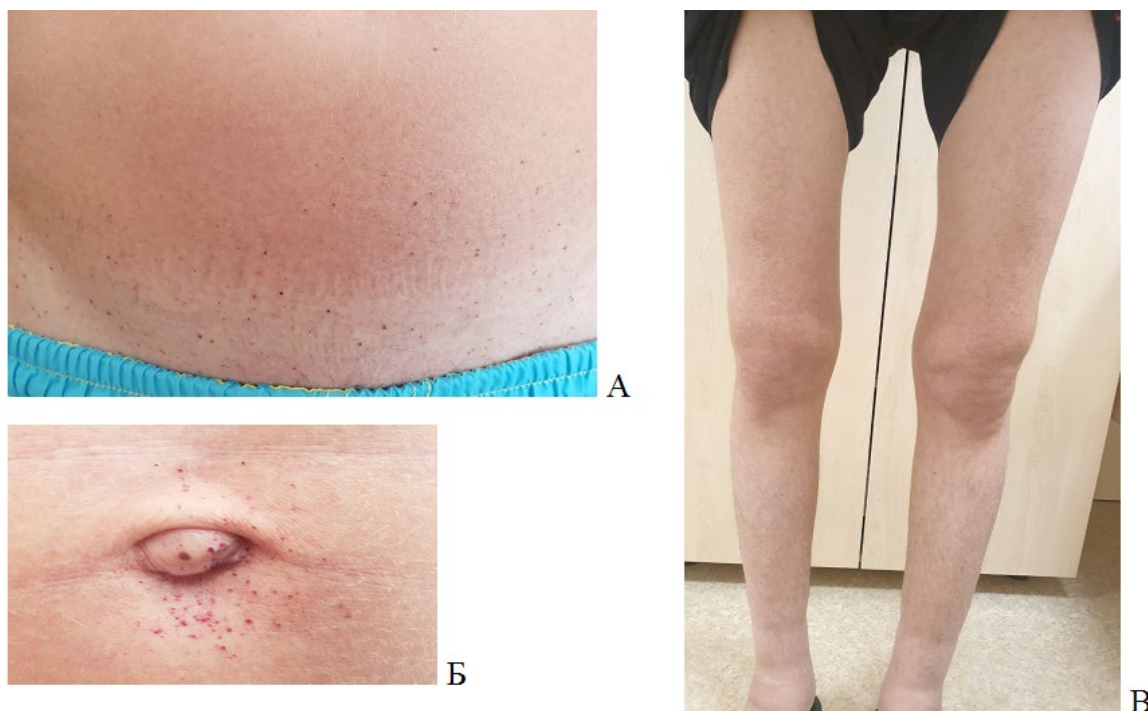


Рис. 1. Пациент С., фенотипические характеристики болезни Фабри: А - минимальное оволосение (А, В), ангиокератомы (А, Б, В), патологическая установка нижних конечностей (В), отечность голеней (В).

Пациент активно жалуется на боли в ногах, частые онемения и покалывания в стопах и ладонях, считая эти состояния осложнениями почечной недостаточности. При детальном опросе вынужден признать, что эти жалобы (но меньшей степени выраженности) были и в детстве, лет с 6-ти.

Первые элементы на коже (ангиокератомы), со слов пациента, появились в 12 лет. С того же

возраста страдает от метеочувствительности, плохо переносит физические нагрузки, быстро устает. На пониженное потоотделение обратил внимание лет в 30-ть, тогда же появилась одышка при ходьбе даже на короткие расстояния (до 200 метров).

Наличие наследственной патологии в семье отрицает. Брат бабушки по маме умер в возрасте до 40 лет (причина не уточнена) (рис. 2).

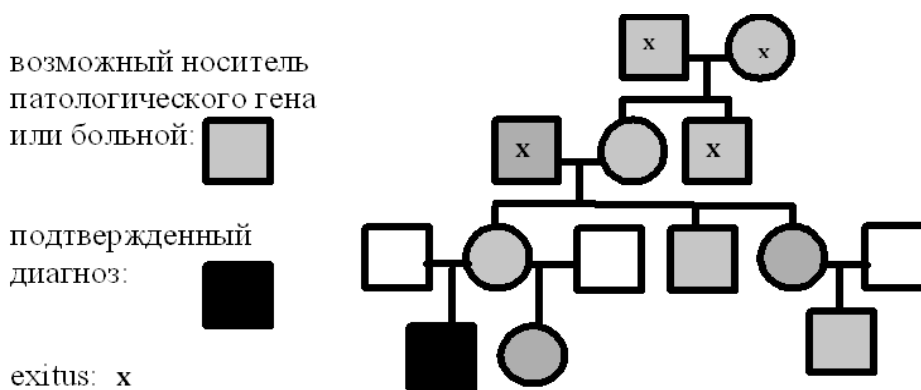


Рис. 2. Пациент С., анализ родословной.

Диагноз болезни Фабри был подтвержден в Центре орфанных заболеваний (НДСБ «ОХМАТ-ДИТ» МЗ Украины), рекомендована пожизненная ферментозаместительная терапия, обследование родственников по материнской линии.

Обсуждение. Из-за разнообразия и неспецифичности клинических признаков первичная диагностика болезни Фабри сложна. Расширенный скрининг среди пациентов из групп риска

(например - с ХБП, гипертрофической кардиопатией, ишемическими инсультами в анамнезе) или с наличием клинических особенностей (скомпрометированная родословная, акропарестезии, полинейропатии, изменения роговицы) увеличивает вероятность выявления заболевания в 3-90 раз [7]. Пациента С. из представленного наблюдения можно было отнести в обе специальные группы – как по ХБП с ранним развитием терминальной ее

стадии, так и по клиническому статусу. Однако, полиморфные жалобы в течении 20 лет (включая появление ангиокератом, нарушение чувствительности, болевые ощущения в конечностях, субфебрилитет, особенности потоотделения, метеочувствительность, фенотип со спецификой лицевого черепа) не привлекли внимание клиницистов и не инициировали диагностический процесс с поиском генетической патологии. Эти особенности не были выделены из общего массива жалоб и на стадии терминальной почечной недостаточности, документированной в молодом возрасте без предшествовавшей длительной и/или «агрессивной» клиники заболевания почек, а «вписались» в диагноз «болезнь Фабри» только ретроспективно, после скрининга и подтверждения с помощью дорогостоящих биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Очевидно, что практика позднего выявления болезни Фабри достаточно распространена в мире в силу низкой настороженности клиницистов. В том числе и по этой причине в 2015 году European Fabry Working Group акцентировала внимание на обязательном специальном обследовании мужчин с ХБП неуточненного генеза, заболевших в возрасте до 50-ти лет (класс доказанности I) [3]. Скрининг, выполненный согласно этим рекомендациям, стал «точкой перелома» в истории болезни пациента С. Однако, предположить диагноз, зная клинические особенности заболевания, можно было намного раньше - в возрасте 18-20 лет, а начало специфической терапии в то время (будь она доступна) дало бы реальный шанс улучшить почечную историю пациента (класс доказанности I) [3, 5]. В то же время, поздний диагноз болезни Фабри (на стадии необратимых изменений в почках) не означает, что ферментозаместительная терапия в данном случае уже не показана. Сегодня эксперты считают необходимым проведение ее пациентам, получающим заместительную почечную терапию, поскольку доказана вероятность снижения частоты кардиальных и неврологических осложнений [7].

Выявление болезни Фабри среди пациентов с ХБП требует включения в менеджмент мультидисциплинарной команды, в том числе – консультативное сопровождение генетиком. Наследование по схеме, связанной с X-хромосомой имеет свои правила: мужчины передают патологический ген только дочкам; у женщин вероятность передачи потомству патологии составляет 50%, и процесс этот случаен - может не болеть никто или все дети [3]. Вовлечение в диагностический процесс семьи подтвержденного пациента имеет высший уровень доказанности (I) по результативности [6]. В случае с пациентом С. наличие мутации (с носительством патологического гена или болезнью) вероятно у всех известных ему живущих кровных родственников по материнской линии (см. рис. 2), и тщатель-

ный сбор анамнеза с ревизией имевшихся жалоб и клинических особенностей у всех них (как у самого С.) может изменить их статус.

Заключение. Знания об орфанных заболеваниях, в том числе – болезни Фабри, не только меняют представление клиницистов о структуре ХБП, но подтверждают необходимость пересмотра диагностических алгоритмов в рутинной практике. Правильный диагноз позволит улучшить исход заболевания при своевременном назначении ферментозаместительной терапии, а при наличии терминальной почечной недостаточности - возможно предотвратит реализацию других критичных осложнений - аритмий, инфаркта миокарда, инсульта, др.

Конфликт интересов: специальные обследования в лаборатории CENTOGENE AG (ферментодиагностика, молекулярно-генетическое тестирование и биохимический тест на Lyso-Gb3) у пациентов отделения гемодиализа было профинансировано Shire Pharmaceuticals.

Пациент С. дал добровольное информированное согласие на публикацию персональных медицинских данных и фотографий в «Українському журналі нефрології та діалізу» в обезличенной форме (копия согласия без идентифицирующих данных находится в редакции).

Вклад каждого автора.

С. Фомина: концепция, анализ литературных данных, обобщение материала, написание статьи.

Е. Овская: дизайн исследования, сбор и анализ клинического материала.

Благодарность. Авторы благодарят сотрудников Центрах орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДИТ» МЗ Украины за консультирование и методологическое сопровождение в процессе постановки диагноза.

Литература (References):

1. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). Available from: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=971>
2. Orpha.net. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=324.0
3. *Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al.* Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2015;10:36. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.
4. *Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politeid J, Mauere M, Burlinaf A, Engg C, et al.* Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet.*

- Metab. 2018;123:416–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
5. *Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al.* The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective, *Mol. Genet. Metab.* 117 (2016) 104–113. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007.
 6. *Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, Serra A, et al.* Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:505–17. doi: 10.1093/ndt/gfs526.
 7. *Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2017;91:284–93. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.004.



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

L. V. Korol, V. S. Vasylychenko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.08

Metabolism oxalic acid: failure causes and consequences of molecular-biochemical factors for the formation of oxalate-induced diseases

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

Citation:

Korol LV, Vasylychenko VS. Metabolism oxalic acid: failure causes and consequences of molecular-biochemical factors for the formation of oxalate-induced diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):54-67. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.08

Article history:

Received October 24, 2018
Received in revised form
December 06, 2018
Accepted January 09, 2019

Abstract. *Mechanisms mediating oxalate-induced alterations in renal have attracted the attention of scientists in recent years. Various mechanisms have been proposed to explain crystal retention. The present review assesses the biochemical mechanisms of oxalate-induced alterations and diagnostically significant markers of organ damage caused by oxalate.*

The article focuses on the modern data of molecular-biochemical aspects of the formation of oxalate-induced diseases.

Key words: *oxalic acid, metabolism, oxalate-induced diseases*

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

© L. V. Korol, V. S. Vasylychenko, 2019.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л. В., Васильченко В. С., 2019

УДК 616.633.461.2-053.2

Л.В. Король, В.С. Васильченко

Метаболізм щавлевої кислоти: причини порушення та наслідки, молекулярно-біохімічні аспекти формування оксалат-індукованих захворювань

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. В останні роки увагу вчених привертають оксалат-індуковані захворювання, що включають в себе групу захворювань та синдромів, об'єднаних тим, що їх розвиток пов'язаний з порушенням обміну оксалату. Актуальними залишаються дослідження біохімічних механізмів та чинників розвитку оксалат-індукованих патологічних станів і пошук діагностично значимих маркерів оксалат-індукованого ураження органів. У роботі наведені сучасні дані щодо молекулярно-біохімічних чинників формування оксалат-індукованих захворювань.

Ключові слова: щавлева кислота, метаболізм, оксалат-індуковані захворювання

Останнім часом все більше уваги приділяється дослідженням предикторів та чинників прогресування захворювань нирок. Багато досліджень продемонстрували діагностичну значимість визначення концентрації щавлевої кислоти (ЩК) в сечі для діагностики дисметаболічних нефропатій, сечокам'яної хвороби та супутніх коморбідних станів, що супроводжують перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН), продемонстрували шкідливість ЩК як такої для хворих на ХХН через індукцію запалення та ушкодження нирок. Активно проводяться дослідження по вивченню біохімічних механізмів та чинників розвитку оксалат-індукованих патологічних станів як в експериментальних моделях на тваринах, так і в клініці різних захворювань [1, 2, 3, 4], удосконалюються методики діагностики типів порушень оксалатного метаболізму, ведеться пошук діагностично-значимих маркерів оксалат-індукованого ураження тканин [5, 6, 7].

Вперше кристали кальцію оксалату були ідентифіковані Donney 1838 році. Тоді ж і виник термін «оксалурія» для клінічного опису надмірних кількостей ЩК та утворених нею кристалів з іншими хімічними елементами у сечі пацієнтів [8]. У людини і тварин ЩК (етандіова кислота, оксалова кислота, цукрова кислота, оксалат) – це найпростіша, але досить сильна з дикарбонових кислот, що є кінцевим метаболічним продуктом без фізіологічних функцій. За фізико-хімічними властивостями ЩК відноситься до сильних кислот ($pK_{a1} = 1,23$; $pK_{a2} =$

4,19) і має помірну розчинність у воді (8,7 г у 100 г води за 20 °C). У розчині ЩК дисоціює на аніон C_{204} і два протона. ЩК кристалізується з водних розчинів у вигляді білого дигідрату [1, 7, 9]. Вона окиснюється до двоокису вуглецю і води сполуками заліза і перманганату калію. У присутності цинку і соляної кислоти вона редукується, спочатку до гліокислової, а потім до гліколевої кислоти [10].

Як відомо, ЩК зазнає хімічних перетворень залежно від рН середовища, в якому вона присутня. Кров має рН 7,4 (слабо лужний) і практично вся ЩК знаходиться в двохосновній формі. Значення рН сечі коливаються в межах 4,5 - 8 з середнім значенням 6. У разі дуже низького рН ЩК може втратити позитивно заряджений іон водню або протон. Значення рН сечі варіює у діапазоні від слаболужного до дуже кислого. За слаболужного рН ЩК знаходиться переважно в двохосновній формі, а за кислого – у одноосновній і двохосновній формах разом [1, 8].

Розчинність ЩК при температурі тіла становить лише 5 мг/л за рН 7,0. Таким чином, двохосновна форма ЩК є фактично нерозчинною. При більшості фізіологічних значень рН переважають солі ЩК, оксалати. ЩК має здатність утворювати солі з широким спектром металів, кожна з яких має різну розчинність. ЩК утворює розчинні солі з іонами лужних металів (Li, Na, K) і з солями заліза; всі інші оксалати є слабо розчинними у воді (таблиця 1).

Леся Вікторівна Король

lesyakorol@meta.ua

Таблиця 1

**Розчинність солей щавлевої кислоти
та константи їх дисоціації**

Опис	Константа дисоціації	Розчинність (мг/100 мл)	Температура (° С)
Оксалат кальцію	3,0	0,67	13
Оксалат магнію	2,76	70,0	16
Оксалат стронцію	2,54	5,1	18
Оксалат заліза (II)	4,7	22,0	18
Оксалат цинку	4,9	0,79	18
Оксалат кобальту	4,7	Нерозчинна сіль	
Оксалат міді	6,3	2,5	25

Наприклад, солі з кальцієм вона утворює практично нерозчинні за нейтрального або лужного рН. Кальцій оксалат є розчинним в об'ємі 0,67 мг на 100 г води при рН 7,0 і 13 ° С [8]. Розчинність оксалату кальцію збільшується за присутності сечовини і різних іонів, особливо цитратів і магнію. Розчинність підвищується через збільшення концентрації іонів водню. Показано, що низькі концентрації неорганічного пірофосфату інгібують осадження кальцію оксалату у водному розчині [1, 8].

Оксалати організм людини отримує із екзогенних джерел та в результаті ендогенного синтезу. Рівень ШК в крові можна розділити на екзогенний, який надходить в організм в результаті абсорбції з шлунково-кишкового тракту (30%), і ендогенний, який є продуктом метаболізму (70%). При звичайному харчуванні приблизно 80-1200 мг ШК та її солей щодня надходить в організм з їжею. Від 2,5 до 10% оксалатів абсорбується в кишківнику. Баланс оксалатів досягається завдяки його ниркової екскреції до 15-40 мг/день. Приблизно 50% ШК, що надійшла з їжею, метаболізується кишковою флорою (*Oxalobacter formigenes*) і 25% виводить-

ся в незмінному вигляді. ШК не зв'язується з білками, а фільтрується клубочками і секретується каналцями [8, 10, 11, 12].

Оксалати містяться переважно у продуктах рослинного походження [14]. За медичними дієтичними рекомендаціями University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences виділяють три групи продуктів за вмістом оксалатів: з високою концентрацією (більше 10 мг оксалату на кожну порцію), середньою та низькою (таблиця 2).

Продукти харчування з концентрацією ШК від 2 до 10 мг належать до проміжної групи. Серед них: апельсиновий, виноградний, томатний, журавлиновий та морквяний соки; йогурт та чай з шипшини, чорної смородини, чебрецю; насіння соняшнику та льону; коричневий рис, кукурудзяне борошно та борошно з твердів сортів пшениці (і всі вироби з нього); апельсин, ананас, кокос, темна слива, абрикоса, персик, груша, журавлина, свіжа полуниця, артишок, фенхель, листя салату, спаржа, помідор, броколі, брюссельська капуста, цибуля, консервовані морква та горох, кукурудза, крес-салат, пастернак та ріпа; печінка, сардини [15].

Таблиця 2

Продукти з високим вмістом оксалатів

Напої	Групи продуктів				
	Молочні продукти	Крупи	Горіхи та насіння	Фрукти	Овочі
Темне міцне пиво; чорний чай; розчинна кавка; гарячий шоколад; чорний чай; какао; соки з фруктів з високим вмістом оксалатів	Шоколадне молоко; соевий сир; соєве молоко; соевий йогурт	Гречана крупа, хліб житній, пшеничний, цілнозерновий, висівки	Усі види горіхів; горіхові масла; насіння кунжуту, амаранту	Ожина; малина; виноград; ревіль; агрус; чорниця; ківі; мандарин; бузина, інжир; цедра апельсина, лимона та лайма	Квасоля; буряк (корінь, зелень); баклажан; кабачки; морква; шпинат; перець (чили, зелений); шпинат; зелень кульбаби, петрушки

Концентрація оксалатів збільшується у соках та у разі термічної обробки фруктів та овочів, тому дієтичне харчування виключно фруктовими та овочевими соками може призвести до перевищення кількості оксалатів у сечі [16]. Споживання оксалатів у поєднання з жирами, наприклад риб'ячим жиром, не впливає на рівень їх екскреції. Проте викликає жваву дискусію у науковій спільноті, оскільки не підтверджує і не спростовує попередні результати досліджень, які описують підвищення екскретованого оксалату за умов високожирової дієти [17].

Окрім екзогенних оксалатів організм здатний синтезувати ендогенну ЩК. Так відомо, ендогенна ЩК утворюється у організмі людини зі швидкістю приблизно 1 мг/год в результаті метаболізму аскорбінової кислоти (30%) та гліоксалової кислоти (40%) [12, 18, 19]. Відомо, що ЩК генерується в печінці і, в меншій мірі, у нирках в результаті метабо-

лізму амінокислот, гідроксипроліну (ГП), гліцину, фенілаланіну і триптофану, а також гліоксалу [20]. Як показали дослідження на експериментальних тваринах, цілком можливо, що системні коливання концентрації гормонів і метаболітів також здатні впливати на шляхи синтезу ЩК [21]. Крім того, вітамін С, виконуючи свою антиоксидантну функцію, може руйнуватися до ЩК в тканинах [22].

Найпоширенішою молекулою-попередником ЩК є гліоксилат, що після низки ензиматичних перетворень може виступати вторинним посередником розвитку прозапальних та окисних реакцій [23].

Гліоксилат синтезується в реакціях окислення гліколяту ензимом гліколатоксидазою (ЕС 1.1.3.1) або в метаболічному циклі ГП. На рисунку 1 схематично зображені основні можливі реакції, які залучені до каскадів ЩК. До того ж, один і той самий ензим може брати участь одразу в декількох ензиматичних реакціях.

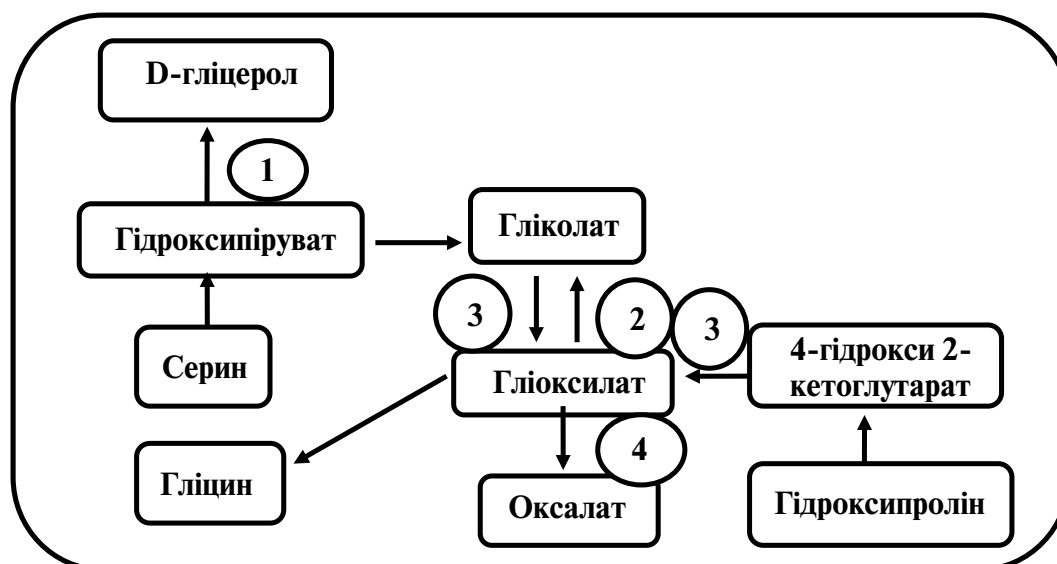


Рис. 1. Шлях синтезу оксалатів. Позначення ензимів: 1 – аланін- гліоксилат амінотрансфераза (ЕС 2.6.1.44); 2 – гліколатредуктаза (ЕС 1.1.1.26); 3 – 4-гідрокси 2-кетоглутарат альдолаза (ЕС 4.1.3.16); 4 –лактатдегідрогеназа (ЕС 1.1.1.27).

Наприклад, аланін:гліоксилат амінотрансфераза (АГАТ, ЕС 2.6.1.44) здійснює перетворення гідроксипірувату (рис. 1) та гліоксилату. Останню сполуку ензим катаболізує до гліцину. Саме гліоксилат перетворюється до ЩК під впливом дегідрогенази (рис. 1) [24].

Значний вклад в пул гліоксилату в організмі вносить метаболізм ГП, завдяки споживанню ендогенного пулу колагену, який оцінюється в 2-3 г в день, що призводить до утворення 300-450 мг ГП. Вільний ГП не може бути реінкорпоровано в пептиди, і велика частина його метаболізується печінкою і нирками [25].

Катаболічний шлях ГП включає в себе чотири ферментативних етапи в мітохондріях, печінці і нирках. Перший етап включає в себе ФАД-залежне

окиснення ГП до 1 пірролін-3-ОН-5-карбоксилату (3-ОН-Р5С) ферментом гідроксипролін оксидазою (проліндегідрогеназа 2, ГПО2, ЕС 1.5.5.2) [25]. Надалі з'єднання 3-ОН-Р5С піддається неферментативному гідролізу до 4-гідроксиглутамат-γ-напівальдегіду [27]. NAD⁺-залежний фермент 1-пірролін-5-карбоксилат дегідрогеназа (ЕС 1.2.1.88) перетворює останній продукт в 4-гідроксиглутамат (4-ОН-Glu). Аспартат амінотрансфераза (АСТ, ЕС 2.6.1.1) перетворює 4-ОН-Glu в 4-гідрокси-2-оксоглутарат з використанням моксиалоацетату [26], а 4-гідрокси-2-оксоглутарат-альдолаза (НОГА, ЕС 4.1.3.16) розщеплює 4-гідрокси-2-оксоглутарат на гліоксилу та пірувату [28]. Як правило, перебуваючи в мітохондріях або після надходження в цитоплазму гліоксилат відновлюється до гліколяту глі-

оксилатредуктазою (ЕС 1.1.1.26). Гліколят може надалі надходити до пероксисом, де перетворюється назад в гліоксилат за допомогою гліколатоксидази. У пероксисомах гліоксилат перетворюється в гліцин за допомогою АГАТ. У людей з первинними гіпероксалуріями пул гліоксилату досить великий, щоб дозволити лактатдегідрогеназі (ЛДГ, ЕС 1.1.1.27) перетворювати гліоксилат в ЩК, що призводить до підвищення вмісту ЩК [26].

Детоксикацію гліоксилату здійснює АГАТ в пероксисомах гепатоцитів людини, яка перетворює гліоксилат в гліцин. Вітамін В6 діє як кофактор. У нормальних умовах тільки частина гліоксилату перетворюється в ЩК. Генетичні дефекти ферментів, які метаболізують гліоксилат, призводять до надвиробництва ЩК в печінці [7].

В експерименті було показано, що для зменшення ендогенного синтезу ЩК гідроксипроліндегідрогеназа (ЕС 1.5.99.8) може бути використана як терапевтична мішень для блокування синтезу ЩК завдяки розщепленню ГП у осіб з первинною гіпероксалурією [25]. В організмі людини, а саме в шлунково-кишковому тракті, системі кровообігу, в насінневих канатиках і органах виділення, постійно відбуваються перистальтичні рухи, ефективність і своєчасність яких залежить від тонуусу і фізичного стану нервів і м'язів, а важливим елементом стимулювання цього процесу є ЩК. Аналізуючи біохімічні реакції в клітинах за участю ЩК також було показано, що ЩК потрібна для утворення урацилу і оротової кислоти. Урацил є компонентом РНК, який є загальним для всіх клітин в метаболізмі людини [3].

Надходження ЩК та її солей до клітин організму регулюють молекулярні механізми. Більшість біологічних мембран є проникними для ЩК, серед них еритроцити, клітини ниркового і кишкового епітелію. В експерименті на тваринах було показано, що мембрани клітин скелетних м'язів виявляють проникність до оксалату кальцію. Це підтверджується, зокрема, відкладанням ЩК всередині везикул саркоплазматичного ретикулума цих клітин. Однак мембрани мітохондрій є практично непроникними до оксалатів [8]. Khan з колегами встановили, що сеча зазвичай містить промотори формування кристалів оксалату кальцію та висловили думку, що мембрани клітин та їх складові є найбільш ймовірним субстратом для початку формування кристалів у сечі [29]. Крім цього, у транспортуванні ЩК важливу роль відіграють мембранні транспортери та антипортери. Зокрема, транспортери кальцію. Кінетичний профіль поглинання двовалентного кальцію за присутності ЩК є двофазним. При рН, яке близьке до значення 5,5, перша фаза переміщення плавно замінюється наступною, без затримки. Викид протонів під час поглинання кальцію пригнічуються ЩК. Тобто ЩК та її солі, можуть переноситися всередину клітин та везикул монопротонованим шляхом транспор-

тування завдяки протонам, що викидаються кальцієвим насосом під час поглинання самого металу [30].

В біомедичних дослідженнях на моделі клітинних ліній нирки (Madin-Darby Canine Kidney – MDCK) було продемонстровано мембранну ініціацію перетворення оксалату моногідрату на дигідратну форму. Також підтверджена інгібіторна властивість мембранних компонентів щодо росту кристалів, проте не встановлені механізми адгезивних взаємодій між сформованими солями ЩК на поверхні клітин нирок [31].

Перетворення ЩК та її солей в нирках включає гломерулярну фільтрацію, секрецію та реабсорбцію. Гломерулярна фільтрація залежить від кількості ЩК у плазмі. Транспорт ЩК опосередковується родиною транспортних білків SLC26 (Solute-linked carrier 26) [32]. SLC26A1 опосередковує переміщення ЩК в клітину через базолатеральну мембрану. Він діє як антипорт, обмінюючи його на сульфат. На противагу транспортеру A1, переносник SLC26A6 сприяє секреції ЩК та реабсорбції хлориду на апікальній стороні клітин. Оксалатний обмінник SLC26A6 відіграє важливу роль в опосередкуванні кишкової секреції ЩК і має вирішальне значення для підтримки оксалатного гомеостазу. Дисфункцію SLC26A6 пов'язують з підвищеною абсорбцією ЩК в малому кишківнику та з розвитком каменів у нирках [33]. Дослідження *in vitro* показали, що SLC26A6 є сильно N-глікозильованим. Відомо, що N-пов'язане глікозилювання критично впливає на фолдинг, перенесення і функціонування в широкому спектрі інтегральних мембранних білків і, отже, потенційно може впливати на функцію SLC26A6 і подальший гомеостаз оксалатів. Було підтверджено, що ендогенно експресуємий SLC26A6 у мишей і людини дійсно глікозильований, що олігосахариди приєднані через N-глікозидний зв'язок і що існують тканинспецифічні відмінності в глікозилюванні [34].

Кристали ЩК можуть викликати пошкодження різних тканин. Гострі кристали можуть спричинити фізичне пошкодження цілісності тканинних структур. Також вони можуть, на рівні клітинного сигналювання, збільшити кількість маркерів запалення. При порушенні гомеостазу оксалатів відбувається їх накопичення у тканинах організму [35]. Відображення цього процесу фіксується підвищенням концентрації оксалатів у плазмі крові та сечі [36]. Порушення обміну ЩК та збільшення її продукції в крові та сечі поділяються на первинні (генетично зумовлені) та вторинні. Серед генетично зумовлених порушень обміну ЩК виділяють три типи [37]. Усі вони є спадковими, захворюваннями, в основі яких лежать мутації генів (AGXT, GRHPR, DHDPSL), що призводять до підвищеного утворення і екскреції ЩК та її солей [12, 37, 38].

Перший тип є найпоширенішим і складає приблизно 80% усіх випадків. Це аутосомно-рецесивне

порушення метаболізму гліоксилату викликане недостатністю проміжного піридоксаль-5'-фосфат-залежного ферменту АГАТ. Цей ензим каталізує трансамінування L-аланіну та гліоксилату до пірувату та гліцину. Для набуття функціональної активності потребує вітаміну В6. Дефект ферменту спричинено мутацією в гені AGXT (Alanine-Glyoxylate And Serine-Pyruvate Aminotransferase), що знаходиться на другій хромосомі [8, 39]. Недостатність АГАТ призводить до накопичення гліоксилату і надмірного утворення ЩК і гліколяту. АГАТ є стабільним гомодимером, його N-кінцеві амінокислоти обгорнуті навколо сусіднього мономера. Поширений варіант, Pro11Leu, створює більш сильну N-кінцеву послідовність, яка впливає на долю деяких мутантних білків. Клінічно такий тип характеризується підвищенням рівня екскреції ЩК та гліколяту і хронічним накопиченням кальцію оксалату в сечовому тракті або нирковій паренхімі. Це дуже гетерогенний стан як на клінічному, так і молекулярному рівнях [5]. Вважається, що на клінічному рівні – це є захворювання нирок, але на молекулярному рівні – це захворювання печінки [40]. Крім того, при типі 1, поряд з підвищеною екскрецією оксалатів, виявляється надмірна кількість гліоксилату (до 100 мг / добу і більше, при нормі до 5 мг / добу) і підвищена екскреція гліколяту (до 100 мг / добу при нормі до 15 мг / добу) [41].

Другий тип порушень - аутосомно-рецесивне захворювання, яке має порушення у метаболізмі ЩК на біохімічному рівні. Зазвичай викликається дисфункцією ферменту гліоксилат/гідроксипіруват-редуктази (GRHPR, EC 1.1.1.26), що зумовлено мутацією гену GRHPR (Glyoxylate and hydroxypyruvate reductase) на десятій хромосомі [24, 42, 43]. GRHPR має широкий розподіл в тканинах, але переважно внутрішньопечінково, присутня в цитоплазмі гепатоцитів і, в меншій мірі, в мітохондріях. У разі дефіциту GRHPR ЛДГ метаболізує накопичений гліоксилат до ЩК і гідроксипіруват у L-гліцерат. Спостерігається збільшення екскреції L-гліцеринової кислоти та оксалатів. У людини гліоксилатредуктаза сприяє перетворенню гліоксилату в гліколят. При нестачі гліоксилатредуктази більше гліоксилату метаболізується до ЩК [24]. За розвитку порушень II типу в сечі виявляється надмірна кількість L-гліцерату (до 300-600 мг / добу), тоді як в нормі в сечі він практично відсутній [44].

Третій тип порушень пов'язаний з блокуванням розщеплення 4-гідрокси-2-оксоглутарату до пірувату і гліоксилату. Тобто не відбувається утворення ЩК. Втрачає функціональність мітохондріальний ензим HOGA [43, 44]. Оскільки HOGA відіграє ключову роль в метаболізмі ГП, то його недостатність призводить до порушення метаболізму ГП [45]. Порушення експресії детектовано у локусі HOGA1, що розташований на дев'ятій хромосомі [46]. Однак автори не можуть пояснити, чому цей дефект може привести до підвищення рівня ЩК,

оскільки можна очікувати пригнічення синтезу мітохондріального гліоксилату. Одним з аргументів є те, що HOGA пригнічує мітохондріальну гліоксилатредуктазу-гідроксипіруватредуктазу [46, 47].

Вторинні порушення обміну ЩК виникають в силу екзогенних (надлишкове надходження оксалогенних продуктів, низький питний режим, збільшення споживання натрію та білка тварин, дефіцит магнію, вітамінів В2 і В6, ентеральна гіперабсорбція, наявність захворювань шлунково-кишкового тракту) і ендогенних причин (спадкова схильність, порушення обміну амінокислот, нестабільність цитомембран або посилена ендогенна продукція, що виникає внаслідок впливу її попередників) [48, 49, 50].

Патогенетично – це гетерогенна група захворювань, розвиток яких може бути обумовлено наступними факторами:

- посилення синтезу гліоксилату з гліцину і проліну в умовах оксидативного стресу, активації моноаміноксидази при наявності дефектів локального антиоксидантного захисту («оксидантна гіпотеза»);
- недостатність мембранних механізмів захисту клітини від іонів кальцію (неповноцінність системи кальцій-магнієвої АТФ-ази та ін., «кальцієва гіпотеза»);
- дефіцит або руйнування біологічних і хімічних стабілізаторів іонів ЩК і кальцію («гіпотеза дефіциту інгібіторів утворення оксалатів»);
- можлива часткова недостатність ферменту АГАТ (гіпотеза полігенних варіацій метаболізму гліоксильної кислоти);
- активація фосфоліпаз і прискорений обмін мембранних фосфоліпідів: фосфатидилсерину і фосфатидилетаноламіну як джерел серину і етаноламіну, метаболізуючих через гліколят-гліоксилат до ЩК («гіпотеза нестабільності цитомембран»);
- гіпотеза епітаксії – підвищена кристалізація оксалату кальцію в умовах підвищеної концентрації в крові і сечі сечової кислоти.

Крім того, зростання концентрації ЩК в крові та сечі може бути зумовлено підвищенням абсорбції ЩК та її солей при:

- Підвищенні доступності ЩК для всмоктування в кишківнику.
- Захворюваннях кишківника – хвороба Крона, виразковий коліт, кишкові анастомози.
- Підвищенні утворення оксалатів організмом.
- Зниженні доступності кальцію через низькокальцієву дієту.
- Підвищенні всмоктування кальцію через підвищення активності вітаміну Д3, первинної гіперабсорбції кальцію або ниркової втрати фосфату.

- Вживанні кальційзв'язуючих агентів (фосфат целюлози, жирних кислот).
- Підвищенні абсорбції через низьку активність кальцію.
- Інтотоксикації етиленгліколем і метоксифураном.
- Зниженні в кишківнику популяції бактерій *Oxalobacter formigenes*.

Підвищення концентрації ЦК в крові та сечі завдяки зростанню її абсорбції з кишківника спостерігається у пацієнтів з синдромом мальабсорбції, внаслідок порушення процесів всмоктування з тонкої кишки харчових речовин та розвитку запальних захворювань кишківника [51]. У здорових людей у кишківнику більшість ЦК зв'язується з кальцієм і видаляється у вигляді нерозчинних сполук. Збільшення в кишківнику неабсорбуючих жирних кислот призводить до того, що вони пов'язують кальцій і виводяться у вигляді кальцієвих комплексів [50]. Всі ситуації, які викликають порушення всмоктування жовчних солей і жирних кислот в кишківнику, можуть опосередковано збільшувати абсорбцію оксалатів. Це відбувається тому, що вони збільшують проникність слизової оболонки товстої кишки для ЦК, і, крім того, кальцій зв'язується з жирними кислотами, залишаючи оксалат вільним і розчинним [47]. Таким чином, у таких пацієнтів недостатність кальцію, щоб зв'язати ЦК в кишківнику, сприяє зростанню абсорбції оксалатів. Зниження всмоктування кальцію викликає гіпокальціємію, що призводить до вторинного гіперпаратиреозу і гіперкальціурії. Умови, що сприяють кишковій гіпероксалемії та гіпероксалурії, це підвищена доступність ЦК в товстій кишці через зниження доступності кальцію в кишківнику внаслідок мальабсорбції жиру, при хворобі Крона, целиакії, резекції кишки, операціях шлункового шунтування [52, 53, 54]; розвитку синдрому короткої кишки, системному склерозі із залученням кишківника [55]; використанні орлістату [56]; загостренні хронічного панкреатиту [57]. На додаток до виникнення недостатності підшлункової залози і мальабсорбції, муковісцидоз також сприяє порушенню обміну ЦК через дефект у сімействі розчинених носіїв 26-члену, що є аніонообмінником апікальної мембрани, який розташований на межі тонкої кишкової щітки [58]. Також рівень ЦК зростає при застосуванні дієти з низьким вмістом кальцію; підвищенні проникності товстої кишки для ЦК (наприклад, пошкодження слизової оболонки товстої кишки при *Clostridium difficile* коліті, що сприяє неселективному збільшенню абсорбції ЦК) [50], зменшенню деградації ЦК в кишківнику через зниження кишкової колонізації оксалатдеградуючими бактеріями (тобто *Oxalobacter formigenes*) [59, 60].

У досліджах на щурах М. Hatch і співавтори довели, що, крім впливу на абсорбцію оксалату, *O. formigenes* індукують його секрецію в товстій киш-

ці, тим самим викликаючи зниження концентрації ендогенних і аліментарних оксалатів в сечі [61]. Експериментальні дослідження також показали, що підкислення товстої кишки лактулозою значно збільшує екскрецію оксалатів з сечею [7].

Доведено, що зростання концентрації ЦК в крові та сечі індукує інтерстиціальний фіброз. Convento та співавтори досліджували вплив солей ЦК на зміни у сигнальних системах нефронів та інших клітин, створивши модель гіпероксалурії у мишей, додаючи ГП та етиленгліколь до питної води, щоб індукувати утворення оксалатів в клітинах проксимальних каналців, продемонстрували механізм виникнення фіброзу, індукованого оксалатом. Цей процес описує фенотипові зміни, індуковані в епітеліальних клітинах, які характеризуються втратою щільних з'єднань, адгезивних контактів, полярності, реорганізацією нового цитоскелету і підвищеною моторикою, синтезом білків позаклітинного матриксу тощо. Структурно і функціонально трансформовані клітини – міофіброласти. Вони набувають характеристики, які притаманні мезенхімальним клітинам, а саме – негативну регуляцію кадгеринами, цитокератинами, що призводить до втрати клітинних контактів. Навпаки, позитивну регуляцію мезенхімальних клітин під час епітеліально-мезенхімального переходу здійснюють віментин і α -актин [62].

У тканинах нирок гіпероксалуричних тварин спостерігалось збільшення продукції TGF- β 1 і колагену типу I і III. Найбільш вражаючою особливістю тубулоінтерстиціального фіброзу є надмірне відкладення позаклітинного матриксу, особливо для колагенових волокон I і III типів [63].

Так, у експерименті на тваринах показано, що застосування дієти, збагаченої продуктами з високим вмістом ЦК, сприяє розвитку ХХН у самців і самок мишей лінії C57BL/6, а гістологічні дослідження нирок тварин підтверджують ураження каналців інтерстиціальним запаленням і фіброзом. Крім того, у мишей розвивалися анемія, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія, гіперфосфатемія і гіперпаратиреоз, артеріальна гіпертензія, а також серцевий фіброз, який зберігається навіть після зміни раціону [64].

Трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1) є ключовим профіброгичним цитокином. Стимулювати його експресію здатні сигнальні молекули дистальних епітеліальних клітин, які мають надлишок кристалів оксалату кальцію. Kanlaya та співавтори запропонували наступний механізм розвитку фіброзу нирок за нирковокам'яної хвороби. Під час епітеліально-мезенхімального переходу, індукованого оксалатами, в клітинах підвищується рівень TGF- β 1 і паралельно знижується рівень RhoA (Ras homolog family member A). RhoA є малою ГТФ-фазою, що регулює функціонування цитоскелету, впливаючи переважно на актинові філаменти. Особливої активації зазнає за стресових умов, наприклад, кристалу-

рії. Також супутніми змінами є підвищений рівень віментину та фібронектину (мезенхімального маркера), зниження рівнів E-кадгерину і цитокератину (епітеліальних маркерів) в клітинах під час епітеліально-мезенхімального переходу. До того ж, індуковані оксалатами зміни включають зниження рівню і дезорганізації F-актину (цитоскелетного маркера) і маркеру щільного з'єднання. В умовах експерименту можна впливати на відновлення рівню RhoA, використовуючи протеосомні інгібітори (наприклад, MG132), що індукують убіквітин-протеосомний каскад. Це забезпечуватиме якісне збирання цитоскелету та встановлення щільних з'єднань між клітинами [65]. Проксимальні епітеліальні клітини здатні поглинати кристали оксалатів ендоцитозом і, у відповідь на це, продукувати TGF- β 1. Однак, цей трансформуючий фактор має антагоніста - морфогенний кістковий білок-7 (BMP-7). Він визнаний антифібротичним цитокином, який запобігає фіброзу нирок. Експресія BMP-7 виявлена в первинних клітинах ураження: епітеліальних клітинах та подоцитах. Вона істотно зменшується під час гострого ураження нирок, а введення екзогенного аналога прискорює відновлення ренальних пошкоджень [62].

У мишей внутрішньониркове накопичення оксалатів кальцію викликало пошкодження каналців, експресію цитокінів, нейтрофілів і ниркову недостатність. Mulaу з колегами виявили, що кристали оксалату кальцію можуть активувати секрецію IL-1 β (інтерлейкін 1) у ниркових клітинах мишей [66]. Активація відбувалась через сигнальний каскад, який включав ще такі три компоненти:

1) кріопірин – NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat family pyrin domain containing 3; протеїн, який містить нуклеотид зв'язуючи домен, з ділянками збагаченими лейцином, та має піриновий домен);

2) протеїн ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a C-terminal caspase-recruitment domain; апоптоз-асоційований протеїн, який містить C-термінальний домен до каспази);

3) каспазу-1.

Таким чином, кристали оксалатів запускають IL-1 β -залежну відповідь вродженого імунітету у внутрішньониркових мононуклеарних фагоцитах і пошкоджених тубулярних клітинах. Сигнальний шлях призводить до вивільнення прозапального медіатора NLRP3, агоніста АТР. NALP3 є рецептором, який разом з адаптером протеїном (ASC) утворює активаційний комплекс з каспазою-1, відомий як інфламасома NALP3. Інфламасома NALP3 реагує на збільшення концентрації кристалів оксалатів і сечової кислоти та позаклітинної АТФ, що вивільняється пошкодженими клітинами. Каспаза-1 у середині комплексу активує експресію цитокіну – IL-1 β . Крім того, ці результати дозволяють припустити, що блокада IL-1 β може запобігти ураженню нирок за нефрокальцинозу [66].

Як відомо, солі оксалату кальцію погано розчинні у рідинах організму людини, а їх відкладення в нирковій тканині спричиняє нефрокальциноз, що призводить до прогресуючого ураження нирок і запальних процесів, які, в свою чергу, можуть призвести до інтерстиціального фіброзу. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації нижче 30-40 мл / хв на 1,73 м², здатність до виділення нирками оксалатів кальцію значно знижується і конгломерати починають відкладатися в ниркових тканинах [12].

Відомо, що оксалати здатні депонуватися у різних тканинах. Так, до тканин-мішеней належать стінки кровоносних судин, кістки, хрящі, лімфатичні вузли, легені, що, у свою чергу, погіршує їх функціональну здатність. Також відкладення оксалату кальцію були виявлені в більшості тканин і органів, таких як сітківка, серцевий м'яз, кровоносні судини, шкіра, кістки і нервова система переважно там, де концентрація кальцію найбільша. Розвиток кардіоміопатії і розладів провідності, судинних захворювань з частими дистальними некрозами, ретинопатії, синовіту або високого ремоделювання хвороби є тяжкими пізніми ускладненнями, що можуть бути зумовлені ЩК та надмірними відкладеннями кальцію [67, 68, 69]. Також було показано, що накопичення ЩК в кістковому мозку є однією з причин стійкості до еритропоетину [70].

Активно обговорюється взаємозв'язок між порушенням метаболізму ЩК і активацією оксидативних процесів в організмі пацієнтів за умов розвитку оксалат-індукованих станів. При дослідженні патогенезу утворення оксалатних каменів показано, що індукована ЩК генерація оксидативного стресу (ОС) може відігравати значну роль у пошкодженні ендотелію. Збільшення кількості ЩК може викликати надмірне виробництво активних форм кисню в нирках, що призводить до пошкодження ендотелію і апоптозу та може забезпечити місця для формування кристалів [71, 72]. Більш того, деградація клітин призводить до утворення численних мембранних везикул, які є ефективними нуклеатомами кристалів, сприяючи нуклеаційній взаємодії кристалічних клітин [71].

Також було показано, що взаємодія епітеліальних клітин з ЩК стимулює експресію остеопонтину, котрий відіграє важливу роль у формуванні ниркових каменів [73]. Однак не тільки ОС, але й нітрозативний стрес може впливати на утворення сечових каменів шляхом нітрування глікопротеїну Тамм-Норсфалл (уромодулін), що може сприяти підвищенню ризику кристалізації сечі [74].

Abhishek зі співавторами пропонуючи генну терапію за кристолурії використали ген *Bacillus subtilis* YvrK, який кодує оксалат-декарбоксілазу. Цей ензим деградує оксалат до форміату і вуглекислого газу. Отримані ними дані свідчать про те, що клітини, які експресують оксалат-декарбоксілазу, здатні деградувати оксалати. Тобто відбу-

вається захист клітини від ОС. Це в майбутньому може допомогти за терапії оксалат-індукованої нефропатії [75].

Доведено також, що еритроцити містять низькі рівні гліоксалу, метилгліоксалу, оксалату і гліоксилату. Вони поглинають екзогенний гліоксаль і перетворюють його, в основному, в гліколят. Приблизно 1% перетворюється в ЩК. Пригнічення синтезу ЩК дисульфідом вказує на те, що гліоксилат є проміжним продуктом і що альдегіддегідрогеназа (ЕС 1.2.1.3) перетворює невелику частку гліоксалу в ЩК. Виснаження внутрішньоклітинного глутатіону зменшує утворення гліколяту з гліоксалу і збільшує кількість ЩК. Цей шлях для утворення ЩК може бути посилений при цукровому діабеті та інших захворюваннях з підвищеною інтенсивністю ОС. Таким чином, ОС в тканинах може потенційно сприяти збільшенню синтезу оксалатів [76].

Встановлено, що при фізіологічних концентраціях оксалатів в сечі людини (за відсутності утворення кристалів оксалату кальцію) у разі виснаження ендogenous антиоксидантів ЩК викликає окисне пошкодження епітеліальних клітин нирок. Авторами було продемонстровано, що, навіть за умов фізіологічного рівня оксалатів в сечі, збільшувалося окисне пошкодження клітин нирок та зростала екскреція ЛДГ і гідропероксидів ліпідів в ниркових клітинах. Вплив ЩК на клітини LLC-PK1 призводив до підвищення рівня H_2O_2 і гідропероксиду ліпідів, що корелювало з підвищеним вивільненням маркерів пошкодження клітин, включаючи ЛДГ, лужну фосфатазу і γ -глутамілтранспептидазу епітеліальних клітин ниркових каналців. Вплив оксалатів сприяв зниженню активності і експресії білків супероксиддисмутази (СОД, ЕС1.15.1.1) і глутатіонпероксидази (ЕС 1.11.1.9) в залежності від тривалості впливу [77]. На індукованій етиленгліколем моделі сечокам'яної хвороби показано, що антиоксиданти посилюють експресію антиоксидантного ферменту СОД [21, 77, 78].

В експериментальному дослідженні по вивченню потенційних патофізіологічних механізмів гіпероксалурії, викликаній ожирінням у тварин, автори показали, що гіпероксалурія при ожирінні залежить від запальних реакцій, пов'язаних з метаболічним синдромом та довели, що підвищені циркулюючі і кишкові прозапальні цитокіни при ожирінні інгібують опосередковану А6 секрецію ЩК у кишківнику, що TNF, IFN і IL-6 специфічно значно інгібують абсорбцію С-оксалату, а також, що інгібуючий вплив прозапальних цитокінів на оксалатний транспорт клітинами С2 пов'язаний зі зниженням мРНК А6 і загальної експресії білка. Авторами наголосили при тому, що майбутні клінічні дослідження повинні бути спрямовані саме на з'ясування патогенетичної ролі запалення в гіпероксалурії, що спричинена ожирінням [4].

В останні роки особлива увага приділяється дослідженням локального утворення оксалатів в нирках за умов руйнування фосфоліпідів клітинних мембран, внаслідок чого утворюються попередники оксалатів, а також фосфати, з якими кальцій утворює нерозчинні солі [49]. Безпосередніми причинами розпаду мембранних фосфоліпідів є ішемія нирок, активізація ендogenous або поява бактеріальних фосфоліпаз, вплив мембранотоксичних сполук і, можливо, утворення надлишку активних форм кисню. Нестабільність мембранних структур клітин успадковується як полігенна ознака. У хворих з гіпероксалурією зазвичай відзначається зниження антикристалоутворюючої здатності сечі, що пов'язано з виснаженням природних інгібіторів кристалоутворення в сечі, таких як АТФ, пірофосфати, а також білка уропонтина, який захищає нирку від каменеутворення. Уропонтин є формою остеопонтина в сечі. Остеопонтин в основному бере участь в мінералізації кісткової тканини. Уропонтин секретується в нирках епітеліальними клітинами звивистих каналців і петлі Генле. Уропонтин інгібує чотири фази утворення кристалів оксалату кальцію, а також є одним з основних компонентів матриці оксалатного каменю. Зниження експресії уропонтина в епітеліальних клітинах викликає зменшення утворення оксалату кальцію [79]. З іншого боку, якщо містяться в сечі вільні та кон'юговані з етаноламіном жирні кислоти, то утворюються з оксалатом кальцію міцні нерозчинні комплекси [49].

Кристали оксалату заліза можуть викликати значні окисні ушкодження і зменшувати пул заліза, необхідний для утворення еритроцитів. Оксалати можуть також функціонувати як хелатуючі агенти, зв'язуючи такі токсичні метали як ртуть і свинець. На відміну від інших хелатуючих агентів, оксалати утримують важкі метали в тканинах. Кількість оксалатів в сечі значно вища у дітей з діагностованим аутизмом, ніж в умовно здоровій групі дітей. Показано, що 36% дітей з діагностованим аутизмом мали значення креатиніну вище 90 мкмоль/л, що відповідало діагнозу генетичної гіпероксалурії, у той час як жоден з контрольної групи не мав таких високих значень. При цьому не спостерігалось підвищення вмісту інших органічних кислот, пов'язаних з генетичними захворюваннями оксалатного метаболізму, що вказує на те, що високий вміст оксалатів зумовлено їх надходженням із зовнішніх джерел [11].

За раку молочної залози концентрація ЩК в пухлинних клітинах майже в 10 разів перевищувала контрольні зразки сусідніх нормальних клітин. За результатами проведеного дослідження продемонстровано підвищення проліферація ракових пухлин зі збільшенням вмісту оксалатів. Також концентрація оксалатів впливала на проліферацію клітин молочної залози MCF10A *in vitro*. На моделі розвитку пухлини у мишей було доведено, що оксалат у вигляді вільного іону має канцерогенний вплив [80].

У хворих з обструктивним захворюванням легень та хронічним піелонефритом присутність системного запального процесу з оксалатурією формує синдром взаємообтяження цих патологій. Такий висновок підтвердив виявлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом оксалатів у зразках мокротиння ($15,5 \pm 1,0$) мг/добу та зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду у пацієнтів. Останній показник був у 2,1 раза нижчим від даних групи практично здорових осіб. За вище згаданих патологій ниркові клітини ушкоджуються вторинними медіаторами запального процесу. Відбувається порушення обміну гліоксилової кислоти, попередника оксалатів [81].

Оксалатна нефропатія - ураження нирок, прогресуюче мультифакторне запальне ураження структур ниркового тубуло-інтерстицію, завжди клінічно характеризується порушенням концентраційної функції і вторинною зміною ниркових клубочків з порушенням фільтраційної функції, що обумовлене порушенням обміну речовин і відкладенням в нирках і інших внутрішніх органах солей ЦК [49, 50, 55]. Першим ураженим органом є нирка з агрегатами оксалату кальцію в сечовому просторі (сечокам'яна хвороба) і в ниркової тканини (нефрокальциноз), де спостерігається значний розвиток інтерстиціального фіброзу [82]. Кристалізація оксалату кальцію в результаті розвитку як гіпероксалемії, так і гіпероксалурії може викликати гостре ушкодження нирок. Такий тип ниркової недостатності відомий як оксалатна нефропатія [24, 50]. Коли швидкість клубочкової фільтрації падає нижче 30-40 мл/хв/1,73 м², елімінація сечі не здатна підтримувати оксалемію в межах нормальних рівнів (<6 мкмоль/л) і поріг насичення оксалатом кальцію може бути перевищений, коли рівні перевищують 30 мкмоль/л, викликаючи відкладення у тканинах у вигляді моногідрату і дигідрату. Це явище називається оксалоз і викликає значну запальну реакцію у вигляді гранульом навколо кристалів [7, 83]. Крім того, ЦК є уремичним токсином [84].

Гостра оксалатна нефропатія є причиною гострого пошкодження нирок, що характеризується каналцево-інтерстиціальними оксалатними відкладеннями з запальним інфільтратом. Повідомляється про випадки гострого пошкодження нирок у пацієнтів з діабетом, у яких ниркова біопсія підтвердила діагноз гострої оксалатної нефропатії. Ускладнення гострого пошкодження нирок обумовлено або первинною гіпероксалурією, або вторинною по відношенню до кишкової гіперабсорбції, що слід підозрювати у випадках гострого пошкодження нирок у пацієнтів з діабетом, у яких може бути невиявленими екзокринна недостатність підшлункової залози [85].

Пацієнти з системним склерозом з наявністю захворювань тонкої кишки і хронічної мальабсорбційної діареї, схильні до ризику розвитку оксалатної нефропатії [55].

Порушення метаболізму оксалатів, формування кальцієво-оксалатних конгломератів, гіпероксалурія належать до факторів ризику сечокам'яної хвороби [86]. На формування ниркових каменів може впливати вживання цукрових замінників. Фруктоза, за даними дослідників, збільшує ризик виникнення каменів у нирках шляхом зміни рН та екскреції оксалату та магнію. Тому споживання підсолоджених безалкогольних напоїв, відповідно, може провокувати появу до каменів у нирках. Особливо у осіб, які мають інші фактори ризику [87].

На рівень ЦК впливає споживання неякісних продуктів та напоїв, зокрема порушення технологій виробництва соків та неякісний алкоголь (з домішками етиленгліколю) і деяких ліків – інгібіторів шлунково-кишкової ліпази [88]. Навмисне або випадкове споживання етиленгліколю, який найчастіше використовується в якості охолоджуючої рідини, може викликати серйозний гіпероксалемічний криз [89]. Токсичність етиленгліколю пов'язана з його біотрансформацією в гліколевую кислоту, що викликає гіпероксалурію і оксалоз [83]. Використання нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема при лікуванні остеоартрозу, сприяє загостренню оксалатної нефропатії [90].

Отже, оксалатіндуковані захворювання – патологічні стани організму, що виникають при порушенні обміну ЦК і характеризуються ураженням різних органів та систем, супроводжуючи розвиток багатьох захворювань. Генез таких захворювань залежить від локального надлишкового утворення оксалатів. Первинні порушення зумовлені спадковим дефектом метаболізму ЦК, у той час як вторинні – характеризується підвищеним рівнем всмоктування ЦК, її попередників або видозмієних кишковою мікрофлорою сполук. Такі розлади можуть призвести до токсичного ураження організму підвищеними концентраціями ЦК, прогресування запальних процесів, інтенсифікації оксидативного стресу, розвитку фіброзу тканин, зокрема інтерстиціального фіброзу, нефрокальцинозу, утворенню каменів у нирках і, зрештою, до хронічної хвороби нирок. Незважаючи на загальні риси, типи порушень метаболізму ЦК відрізняються своїм патогенезом, клінічним проявом та підходами до лікування. Оксалатні нефропатії характеризується ураженням нирок, в результаті відкладення оксалату кальцію в каналцях і інтерстиції. Патологія залежить від ренальних і екстраренальних факторів, що впливають на біосинтез оксалатів. Більшість оксалатів, що виводяться із сечею, утворюється в процесі обміну речовин з амінокислот (серину, гліцину, оксипроліну), частково з аскорбінової кислоти; незначна кількість надходить з кишківника при прийомі оксалогенних продуктів. Генез оксалатної нефропатії залежить від локального надлишкового накопичення та відкладення оксалатів в нирках в зв'язку з руйнуванням фосфоліпідів клітинних мембран, внаслідок чого утворюються по-

передники оксалатів. При морфологічному дослідженні характерна деструкція щіткової облямівки проксимальних і дистальних каналців нефрону. Прогресування оксалатної нефропатії може призвести до формування сечокам'яної хвороби, розвитку запалення нирок, порушення функції нирок та розвитку в подальшому ниркової недостатності

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Л.В. Король: аналіз літературних джерел та написання статті,

В.С. Васильченко: аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. *William AW, Wilson DM.* Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Seminars in Nephrology* [Internet]. 1990;10(1): 2-8. Available from: [https://www.seminarsinnephrology.org/article/0270-9295\(90\)90068-B/pdf](https://www.seminarsinnephrology.org/article/0270-9295(90)90068-B/pdf)
2. *Borisova TP.* Giperoksalurija I oksalatno-kal'cievaja kristallurija: mehanizmy razvitija I vozmozhnosti korrekcii. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii* [Internet]. 2016;9;3:51-7. Available from: <http://ijpog.org/downloads/23/51-57.pdf> [In Russian].
3. *Robertson DS.* The function of oxalic acid in the human metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2011; 49(9): 1405-12. doi: 10.1515/CCLM.2011.238
4. *Sakhae K.* Unraveling the mechanisms of obesity – induced hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2018;93(5):1038-40. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.012
5. *Oppici E, Montioli R, Cellini B.* Liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with Primary Hyperoxaluria Type I: An overview. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1854(9):1212-9. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.12.029
6. *Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Primary hyperoxaluria: A review. *Nephrol Ther.* 2016;12(6):431-6. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005.
7. *Lorenzo-Sellares V, Torres-Ramirez A, Salido E.* Primary hyperoxaluria. *Nefrologia (English Version).* 2014;34:398-412. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jan.12335
8. *Hodgkinson A, Zaremski PM.* Oxalic acid metabolism in man: A review. *Calcified Tissue Research* [Internet]. 1968;2(1):115-32. doi: 10.1007/bf02279201.
9. *Aver'janova NI, Balueva LG.* Oksalatnaja kristallurija y detej. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh I fundamental'nyh issledovanij* [Internet]. 2012;5:25-7. Available from: http://www.applied-research.ru/pdf/2012/05/2012_05_05.pdf. [In Russian].
10. *Hubskyi YuI.* Bioorhanichna khimii. Vynnytsia: Nova Knyha, 2007. 464 p. [in Ukrainian].
11. Oxalates control is a major new factor in autism therapy [Internet]. November 16, 2015. Available from: <https://www.greatplainslaboratory.com/articles-1/2015/11/13/oxalates-control-is-a-major-new-factor-in-autism-therapy>
12. *Aver'janova NI, Balueva LG, Ivanova NV, Rudavina TI.* Narushenie obmena shhavelevoj kisloty u detej. *Sovremennye problem nauki I obrazovanija* [Internet]. 2015;3. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19738>. [In Russian].
13. *Turkmen K, Erdur FM.* The relationship between colonization of Oxalobacter formigenes serum oxalic acid and endothelial dysfunction in hemodialysis patients: from impaired colon to impaired endothelium. *Med Hypotheses.* 2015;84:273-5. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.010. Epub 2015 Jan 19.
14. *Milliner DS.* The primary hyperoxalurias: algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2005; 25: 154-60. doi: 10.1159/000085407.
15. Your health education: low oxalate diet. *Bulletin UPMC Life changing medicine* [Internet]. Available from: <https://www.upmc.com/-/media/upmc/patients-visitors/education/unique-pdfs/low-oxalate-diet.pdf>
16. *Getting JE, Gregoire JR, Phul A, Kasten MJ.* Oxalate nephropathy due to 'juicing': case report and review. *Am J Med* [Internet]. 2013;126:768-72. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.03.019
17. *Lange JN, Mufarrij PW, Easter L, Knight J, Holmes RP, Assimos DG.* Fish Oil Supplementation and Urinary Oxalate Excretion in Normal Subjects on a Low-oxalate Diet. *Urology* [Internet]. 2014;84(4):779-82. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.052
18. *Cai X, Ge C, Xu C, Wang X, Wang S, Wang Q.* Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach. *Molecules.* 2018;23(6):1286. doi: 10.3390/molecules23061286
19. *Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, Assimos DG, Holmes RP.* Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis.* 2016;44:289-97. doi: 10.1007/s00240-016-0868-7
20. *Lange JN, Wood KD, Knight J, Assimos DA, Holmes RP.* Glyoxal formation and its role in endogenous oxalate synthesis. *Adv Urol.* 2012. doi: 10.1155/2012/819202.

21. *Holmes RP, Knight J, Assimos DG.* Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis.* 2015;44(1):27-32. doi: 10.1007/s00240-015-0839-4
22. *Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A.* Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Internal Med.* 2013;173(5):386–8. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2296
23. *Holmes RP, Assimos DG.* Glyoxylate Synthesis and Its Modulation and Influence on Oxalate Synthesis. *J Urol [Internet].* 1998;160:1617–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783918>
24. *Bhasin B, Urekli HM, Atta MG.* Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4:235-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235.
25. *Summitt CB, Johnson LC, Jönsson TJ, Parsonage D, Holmes RP, Lowther WT.* Proline dehydrogenase 2 (PRODH2) is a hydroxyproline dehydrogenase (HYPDH) and molecular target for treating primary hyperoxaluria. *Biochem J.* 2015;466(2):273-81. doi: 10.1042/BJ20141159
26. *Adams E, Frank L.* Metabolism of proline and the hydroxyprolines. *Annu Rev Biochem.* 1980;49:1005-61. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.005041
27. *Moxley MA, Tanner JJ, Becker DF.* Steady-state kinetic mechanism of the proline: ubiquinone oxidoreductase activity of proline utilization A (PutA) from *Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys.* 2011;516:113-20. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.011
28. *Riedel TJ, Johnson LC, Knight J, Hantgan RR, Holmes RP, Lowther WT.* Structural and biochemical studies of human 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase: implications for hydroxyproline metabolism in primary hyperoxaluria. *PLoS One.* 2011;6:260-1. doi: 10.1371/journal.pone.0026021
29. *Khan S, Maslamani S, Atmani F, Glenton PA, Opalko FJ, Thamilselvan S, et al.* Membranes and Their Constituents as Promoters of Calcium Oxalate Crystal Formation in Human Urine. *Calcif Tissue Int [Internet].* (2000) 66: 90-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652953>
30. *Medeira MC.* Oxalate transfer across the membranes of sarcoplasmic reticulum during the uptake of Ca^{++} . 1982;3(1): 67-79. doi: 10.1016/0143-4160(82)90038-0.
31. *Chutipongtanate S, Thongboonkerd V.* Renal tubular cell membranes inhibit growth but promote aggregation of calcium oxalate monohydrate crystals. *Chem Biol Interact.* 2010;188(3):421-6. doi: 10.1016/j.cbi.2010.08.003.
32. *Whittamore JM, Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2016;45(1):89-108. doi: 10.1007/s00240-016-0952-z
33. *Mount DB, Romero MF.* The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. *Pflugers Arch.* 2004; 447: 710-21. doi: 10.1007/s00424-003-1090-3
34. *Thomson RB, Thomson CL, Aronson PS.* N-glycosylation critically regulates function of oxalate transporter SLC26A6. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311(6):866-73. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.016
35. *Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC.* Update on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep [Internet].* 2013;15(7):340. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710657/>
36. *Ermer T, Kopp C, Asplin JR, Granja I, Perazella MA, Reichel M, et al.* Impact of Regular or Extended Hemodialysis and Hemodialysis filtration on Plasma Oxalate Concentrations in Patients With End-Stage Renal Disease. *Kidney Int Rep.* 2017 Jun 8;2(6):1050-1058. doi: 10.1016/j.ekir.2017.06.002
37. *Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Primary hyperoxaluria: A review. *Nephrol Ther.* 2016;12(6):431-6. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005
38. *Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V.* Primary hyperoxaluria: disorders of glyoxylate detoxification. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1453-64. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.03.004.
39. *Rootman MS, Mozer-Glassberg Y, Gurevich M, Schwartz M, Konen O.* Imaging features of primary hyperoxaluria I. *Clin Imaging.* 2018;52:370-376. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.09.009
40. *Elgstoen KBP, Johnsen LF, Woldseth B, Morkrid L, Hartmann A.* Plasma oxalate following kidney transplantation in patients without primary hyperoxaluria. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(7):2341-5. doi: 10.1093/ndt/gfq065
41. *Majdoub A, Daudon M, Najjar MF.* Iconography: Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature. *Nephrol Ther.* 2016 Nov;12(6):431-436. doi: 10.1016/j.nephro.2016.03.005
42. *Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G.* Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat.* 2003; 22: 497. doi: 10.1002/humu.9200.
43. *Cochat P, Rumsby G.* Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369:649–58. doi: 10.1056/NEJMra1301564.
44. *Hoppe B.* An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(8):467-75. doi: 10.1038/nrneph.2012.113
45. *Belostotsky R, Pitt JJ, Frishberg Y.* Primary hyperoxaluria type III – a model for studying perturbation singly oxalate metabolism. *J Mol Med (Berl).* 2012;90:1497-504. doi: 10.1007/s00109-012-0930-z.

46. *Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C et al.* Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* 2010;87: 392-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.023
47. *Riedel TJ, Knight J, Murray MS, Milliner DS, Holmes RP, Lowther WT.* 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition. *BiochimBiophysActa.* 2012;1822:1544-52. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.06.014.
48. *Bernardino M, Parmar MS.* Oxalate nephropathy from cashew nut intake. *CMAJ [Internet].* 2016. doi: 10.1503/cmaj.151327.
49. *Jur'evaJaA, Morozov SL.* Dizmetabolicheskie nefropatii u detej. *Praktika pediatria [Internet].* 2017;10-11. Available from: <https://medi.ru/info/13651/>. [In Russian].
50. *Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P.* Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1363-72. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
51. *Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM.* Renal histopathology and crystal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2010;78:310-17. doi: 10.1038/ki.2010.131
52. *Roux-en-YTroxell ML, Houghton DC, Hawkey M.* Enteric oxalate nephropathy in the renal allograft: an underrecognized complication of bariatric surgery. *Am J Transplant.* 2013;13:501-509. doi: 10.1111/ajt.12029.
53. *Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, StokesMB, Largoza MV, Radhakrishnan J, et al.* Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y gastric bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1676-1683. doi: 10.2215/CJN.02940608
54. *Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al.* Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1014-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017
55. *Ligon CB, Hummers LK, McMahan ZH.* Oxalate nephropathy in systemic sclerosis: case series and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:315-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.017.
56. *Solomon LR, Nixon AC, Ogden L, Nair B.* Orlistat-induced oxalate nephropathy: an under-recognized cause of chronic kidney disease. *BMJ Case Rep.* 2017;12. doi: 10.1136/bcr-2016-218623
57. *Cartery C, Faguer S, Karras A.* Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis. *Clin J Am SocNephrol.* 2011;6:1895-902. doi: 10.2215/CJN.00010111
58. *Knauf F, Thomson RB, Heneghan JF, Jiang Z, Adebamiro A, Thomson CL, et al.* Loss of cystic fibrosis transmembrane regulator impairs intestinal oxalate secretion. *J Am SocNephrol.* 2017;28:242-9. doi: 10.1681/ASN.2016030279
59. *Arvans D, Jung YC, Antonopoulos D, Koval J, Granja I, Bashir M, et al.* Oxalobacterformigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am SocNephrol.* 2017;28:876-87. doi: 10.1681/ASN.2016020132
60. *Gulhan B, Turkmen K, Aydin M, Gunay M, Cikman A, Kara M.* The Relationship between Serum Oxalic Acid, Central Hemodynamic Parameters and Colonization by Oxalobacterformigenes in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med.* 2015;5:164-74. doi: 10.1159/000381219
61. *Hatch M, Cornelius J.* Oxalobacter sp. Reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int.* 2006;69:691-8. doi: 10.1038/sj.ki.5000162
62. *Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, Glria MA, Schor N, Borges FT.* Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: Contribution to oxalate kidney injury. *Scientific Rep.* 2017;7:45740. doi: 10.1038/srep45740
63. *Loeffler I, Wolf G.* Transforming growth factor- β and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (1):37-45. doi: 10.1093/ndt/gft267
64. *Mulay SR, Eberhard JN, Pfann V, Marschner JA, Darisipudi MN, Daniel C, et al.* Oxalate-induced chronic kidney disease with its uremic and cardiovascular complications in C57BL/6 mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8): 785-95. doi: 10.1152/ajprenal.00488.2015
65. *Kanlaya R, Sintiprungrat K, Thongboonkerd V.* Secreted products of macrophages exposed to calcium oxalate crystals induce epithelial mesenchymal transition of renal tubular cells via RhoA-dependent TGF- β 1 pathway. *Cell Biochem. Biophys.* 2013;67:1207-15. doi: 10.1007/s12013-013-9639-z
66. *Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, Migliorini A, Darisipudi MN, Vilaysane A, et al.* Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion. *J Clin Invest.* 2013;123(1):236-46. doi: 10.1172/JCI63679
67. *Bacchetta JI, Fargue S, Boutroy S, Basmaison O, Vilayphiou N, Plotton I, et al.* Bone metabolism in oxalosis: a single-center study using new imaging techniques and biomarkers. *PediatrNephrol.* 2010;25:1081-9. doi: 10.1007/s00467-010-1453-x
68. *Bakshi NA, Al-Zahrani H.* Bone marrow oxalosis. *Blood [Internet].* 2012;120(1):8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953330?dopt=Abstract>

69. Beck BB, Hoyer-Kuhn H, Gobel H, Habbig S, Hoppe B. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:117-29. doi: 10.1517/13543784.2013.741587
70. Sahin G, Acikalin MF, Yalcin AU. Erythropoietin resistance as a result of oxalosis in bone marrow. *Clin Nephrol* [Internet]. 2005;63:402-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909602?dopt=Abstract>
71. Liang Q, Li X, Zhou W, Su Y, He S, Cheng S, et al. An Explanation of the Underlying Mechanisms for the In Vitro and In Vivo Antiuro lithic Activity of Glechomalongituba. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016;2016:3134919. doi: 10.1155/2016/3134919
72. Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: Evidence from clinical and experimental investigations. *J. Urol*. 2013;189:803-11. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078
73. Kizivat T, Smolić M, Marić I, Levak MT, Smolić R, Čurčić IB et al. Antioxidant Pre-Treatment Reduces the Toxic Effects of Oxalate on Renal Epithelial Cells in a Cell Culture Model of Urolithiasis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):109. doi: 10.3390/ijerph14010109.
74. Pragasam V, Kalaiselvi P, Subashini B, Sumitra K, Varalakshmi P. Structural and functional modification of THP on nitration: Comparison with stone formers THP. *Nephron Physiol*. 2005;99:28-34. doi: 10.1159/000081800
75. Abhishek A, Vidhi T, Eldho P, Divya G, Mahesh A, Ritu K, et al. Expression of heterologous oxalate decarboxylase in HEK293 cells confers protection against oxalate induced oxidative stress as a therapeutic approach for calcium oxalate stone disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):426-33. doi: 10.1080/14756366.2016.1256884
76. Knight J, Wood KD, Lange JN, Assimos DG, Holmes RP. Oxalate Formation From Glyoxal in Erythrocytes. *Urology*. 2015;88:226. doi: 10.1016/j.urology.2015.10.014.
77. Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. Oxalate at physiological urine concentrations induces oxidative injury in renal epithelial cells: effect of α -tocopherol and ascorbic acid. *BJU Int*. 2014;114(1):140-50. doi: 10.1111/bju.12642.
78. Lee HJ, Jeong SJ, Park MN, Linnes M, Han HJ, Kim JH, et al. Gallotannin suppresses calcium oxalate crystal binding and oxalate-induced oxidative stress in renal epithelial cells. *Biol. Pharm. Bull*. 2012;35:539-44. doi: 10.1248/bpb.35.539.
79. Paulhac P, Desgrandchamps F, Dumas JP, Teillac P, Duc AL, Colombeau P. Role of uropontin in calcium oxalate lithogenesis. *Prog Urol* [Internet]. 2002;12 (1): 114-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980003>
80. Castellaro AM, Tonda A, Cejas HH, Ferreyra H, Caputto BL, Pucci OA, et al. Oxalate induces breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:761. doi: 10.1186/s12885-015-1747-2
81. Khukhlina OS, Vilihorska KV, Antoniv AA, Andrusiak OV, Poliukhovych LYa, Bevziuk LA. Klinichne znachennia oksalaturii v patsientiv iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuvanniam lehen i komorbidnym khronichnym piilonefritom na tli sechokamianoï khvoroby. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 2017;19(3): 299-303. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100768. [In Ukrainian].
82. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. Up date on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(7):340. doi: 10.1007/s11926-013-0340-4
83. Samarneh MM, Shtaynberg N, Goldman M, Epstein E, Kleiner M, El-Sayegh S. Severe oxalosis with systemic manifestations. *J Clin Med Res* 2012;4(1):56-60. doi: 10.4021/jocmr525w
84. Mydlík M, Derzsiová K. Oxalic acid as a uremic toxin. *J Renal Nutr*. 2008;18:33-9. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.008>
85. Muji A, Moll S, Saudan P. Oxalate nephropathy: a new entity of acute kidney injury in diabetic patients *Rev Med Suisse* [Internet]. 2015;11(463):493-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25898457>
86. O’Kell AL, Grant DC, Khan S R. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis*. 2017;45(4):329-36. doi: 10.1007/s00240-017-0978-x
87. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Lillo JL, Grases F, Schold JD, Kuwabara M. Fructose increases risk for kidney stones: potential role in metabolic syndrome and heat stress. *BMC Nephrology*. 2018;19:315. doi: 10.1186/s12882-018-1105-0
88. Ustinova EE, Malov VI, Lareva NV. Oksalatnaja nefropatija s ostrym povrezhdeniem pochek. *Klinicheskaja medicina*. 2016;94(6):467-9. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-467-469. [In Russian].
89. Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):661-711. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.002.
90. Voronina NV, Gel'mutdinov DD, Markina OI. Vlijanie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov – ingibitorovi ne ingibitorov COG na sostojanie pochek u bol'nyh s oksalatnoj nefropatiej, komorbidnyh po osteoartrozu. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal [Internet]. 2016;1. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-nesteroidnyh-protivovospalitel'nyh-preparatov-ingibitorov-i-ne-ingibitorov-tsog-na-sostojanie-pochek-u-bolnyh-oksalatnoj>. [In Russian].

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № X).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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



**УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕФРОЛОГІВ ТА ФАХІВЦІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД**

Вельмишановні колеги!

**Запрошуємо Вас до участі у науково-практичній конференції
«Проблемні питання нефрології: UpToDate», яка відбудеться
26-27 вересня 2019 р. у м. Ужгороді.**

Програму конференції складатимуть наступні блоки питань:

1. Організація та економіка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
2. Загальні питання нефрології.
3. Проблеми ниркової замісної терапії.
4. Дитяча нефрологія.

В рамках конференції планується проведення семінару (тематичного навчання), присвяченого діагностиці, лікуванню та профілактиці хвороб сечової системи. До участі запрошуються лікарі загальної практики - сімейної медицини, терапевти, ендокринологи, кардіологи, студенти медичних ВНЗ та усі бажаючі.

Конференція включена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України (№ 292).

Усі учасники конференції та тематичного семінару отримають сертифікати, які відповідатимуть 10 облікованим балам безперервного професійного розвитку відповідно до Додатку 5 Наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».

Реєстраційний внесок за участь у конференції для членів Національного Ниркового Фонду України складатиме 300 грн., для інших – 600 грн.

Реквізити для сплати реєстраційного внеску:

Отримувач: Національний Ниркової Фонд України р/рах. 26000060402072
ПАТ КБ «Приватбанк», Філія «Розрахунковий центр»
МФО 320649, Код ЄДРПОУ 26476541.

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Реєстраційний внесок для участі у конференції, ПІБ, місто».

Сплатити організаційний внесок за участь у конференції можна готівкою під час реєстрації.

Контактна інформація оргкомітету:
Тел: (044) 512-64-74 <i>Шіфріс Ірина Михайлівна, Лобода Олена Миколаївна</i>
Тел: (044) 225-93-86 <i>Величко Марина Борисівна</i>
Е-mail: nephrology@ukr.net або director@inephrology.kiev.ua

Більш детальна інформація з приводу часу, місця проведення та програми конференції буде розміщена пізніше на сайті [Державної Установи «Інститут нефрології НАМН України»](#)

З повагою

Оргкомітет конференції