

## ТОЧКА ЗОРУ РЕДАКТОРА / POINT OF VIEW

ПРО ВІДШКОДУВАННЯ ДІАЛІЗНОЇ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ..... 3

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

ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ  
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТОДІВ ДІАЛІЗНОЇ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ  
М. О. Колесник, Л. О. Ліксунова, Т. О. Селезньова, Т. А. Майстренко. .... 4

## ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

MANAGEMENT OF CARDIAC TAMPONADE DUE TO CONTRAST NEPHROPATHY:  
A CASE REPORT  
Nihat M Hokenek, Mehmet O Erdogan, Davut Tekyol, Hakan Hançer,  
Ergul A Kozan, Ummahan Dalkilinc Hokenek ..... 11

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

APOPTOSIS CORRECTION IN NEPHROTIC CHILDREN  
Ie. A. Burlaka<sup>1</sup>, I.V. Bagdasarova. .... 15

EVALUATION OF PROTECTIVE EFFECTS OF MELATONIN ON FREE RADICAL  
METABOLISM IN RAT KIDNEY DURING ISCHEMIA-REPERFUSION  
M. Nisari, A. Yay, T. Ertekin, M. Nisari, Ö. Al, D. Ceylan,  
G. Ö. Önder, M. Kavutcu ..... 20

АРИЛЕСТЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ ПАРАОКСОНАЗИ-1 ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ  
ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У КРОВІ ДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ  
Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко. .... 30

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ  
НЕФРОПАТІЮ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ  
О.Б. Сусла, З.І. Літовкіна, О.В. Буштинська. .... 39

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

РОЛЬ ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ  
ХВОРОБИ НИРОК  
І.О. Дудар, І.С. Михалойко. .... 49

ПЕРЕВАГИ РОЗШИРЕНОГО ГЕМОДІАЛІЗУ (HDx) ПЕРЕД СТАНДАРТНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ  
Н.Г. Алексеева. .... 56

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ ..... 62  
ПОВІДОМЛЕННЯ ..... 65

RENAL  
CARE



## ELISIO™

СИНТЕТИЧНИЙ  
КАПІЛЯРНИЙ ДІАЛІЗАТОР  
З МЕМБРАНОЮ POLYNEPHRON™



### ELISIO portfolio

| Flux                   | Surface            |                    |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                        | 0.9 m <sup>2</sup> | 1.1 m <sup>2</sup> | 1.3 m <sup>2</sup> | 1.5 m <sup>2</sup> | 1.7 m <sup>2</sup> | 1.9 m <sup>2</sup> | 2.1 m <sup>2</sup> | 2.5 m <sup>2</sup> |
| ELISIO-L (Low Flux)    |                    | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  |                    |
| ELISIO-M (Medium Flux) |                    | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  |                    |
| ELISIO-H (High Flux)   | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  | ✓                  |

ОФІЦІЙНИЙ ПОСТАЧАЛЬНИК В УКРАЇНІ:  
ТОВ «ЄВРИКА МЕДИКАЛ ФАУНДЕЙШН»  
тел. (44) 277-18-35  
e-mail: eurecamed@ukr.net



**Baxter**

НА КРОК БЛИЖЧЕ ДО ПРИРОДНОЇ НИРКИ...

# РОЗШИРЕНИЙ ГЕМОДІАЛІЗ

## HDx

ТІЛЬКИ  
З ДІАЛІЗАТОРОМ  
**theranova**

Ефективність розширеного  
гемодіалізу порівнянна з ГДФ і навіть  
**перевершує** цей метод в видаленні середніх  
та великих середніх молекул<sup>1</sup>

1. Ronco C, et al. The rise of Expanded Hemodialysis, Blood Purif 2017; 44:1-VIII

Індивідуальний підхід до лікування

Уповноважений представник в Україні:

Представництво «Бакстер Сі Аї Ес Бі Ві»

Адреса: вул. Березняківська, 29, м. Київ, 02098, Україна

Тел.: +38 044 594 80 50

Факс: +38 044 594 80 51

www.baxter.com

Baxter і TheraNova є торговельними знаками компанії Baxter International Inc. або її філій.

Renal-THERANOVA-Advert-UKR-02-2019

ВИРОБНИК

Gambro Dialysatoren GmbH, Holger-Crafoord-Strasse 26

72379 Nechingen, Germany

© Авторські права 2019 р. Baxter Healthcare Corporation.

Усі права захищені.

# Мирцера®



метокси поліетилен гліколь-епоетин бета

- дозволяє досягати та утримувати цільовий рівень Hb
- активатор рецепторів еритропоетину тривалої дії
- зручний режим дозування: 1 введення на місяць п/ш або в/в
- ефективна корекція анемії на всіх стадіях ХХН



## ІНСТРУКЦІЯ

Мирцера®/Mircera®

**Склад:** діюча речовина: methoxy polyethylene glycol-epoetin beta; 1 попередньо наповнений шприц з 0,3 мл розчину для ін'єкцій містить 50 мкг або 75 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакодинаміка.** Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета, діюча речовина препарату Мирцера®, є тривалим активатором рецепторів еритропоетину. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок (ХХН). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метокси поліетилен гліколь-епоетину бета або до будь-якої допоміжної речовини. Неконтрольована артеріальна гіпертензія. **Спосіб застосування та дози.** Для пацієнтів, які не отримують діаліз, рекомендована початкова доза становить 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на місяць підшкірно з метою досягнення рівня гемоглобіну вище 10 г/дл. Альтернативно, можливе призначення рекомендованої початкової дози 0,6 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні підшкірно або внутрішньовенно пацієнтам, які отримують діаліз, та пацієнтам, які не отримують діаліз. При природі рівня гемоглобіну менше 1 г/дл протягом одного місяця дозу препарату Мирцера® можна збільшити приблизно на 25% від попередньої дози. Подальше збільшення дози препарату Мирцера® приблизно на 25% можна проводити з інтервалами в 1 місяць до досягнення індивідуального цільового рівня гемоглобіну. При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл в перший місяць лікування або при зростанні рівня гемоглобіну до 12 г/дл, дозу препарату Мирцера® зменшують приблизно на 25%. Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити введення препарату Мирцера® в дозі, яка приблизно на 25% менша від попередньої дози. Пацієнтів, які на даний час отримують лікування засобами, які стимулюють еритропоез, можна перевести на терапію препаратом Мирцера® з частотою введення один раз на місяць внутрішньовенно чи підшкірно. Початкова доза препарату Мирцера® розраховується на основі попередньої тижневої дози дарбепоетину альфа чи епоетину, яка вводилася на момент заміни (таблиця 1). Перше введення препарату Мирцера® повинне бути виконане в день запланованого введення раніше застосовуваних дарбепоетину альфа чи епоетину.

Таблиця 1. Початкові дози препарату Мирцера®

| Тижнева доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно | Тижнева доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно | Тижнева доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно |
|---|---|---|
| <40   | < 8000  | 120   |
| 40-80   | 8000-16000  | 200   |
| >80   | > 16000   | 360   |

**Особливості застосування.** Безпека та ефективність терапії препаратом Мирцера® при інших показаннях для застосування, у тому числі анемії у пацієнтів із злоякісними пухлинами, не встановлені. Слід виявляти обережність при підвищенні доз препарату Мирцера® пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю, оскільки високі кумулятивні дози епоетину можуть асоціюватися з підвищеним ризиком смертності, серйозних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. **Додаткова терапія залізом** рекомендується всім пацієнтам з рівнем феритину в сироватці крові менше 100 мкг/л або насиченням трансферину залізом менше 20%. Для забезпечення ефективного еритропоезу рівень заліза необхідно визначати у всіх пацієнтів до і під час лікування. **Побічні реакції.** Найбільш часті побічні реакції: артеріальна гіпертензія, інші побічні реакції, пов'язані з лікуванням препаратом Мирцера пацієнтів з хронічним захворюванням нирок: тромбоцитопенія, істинна еритроцитарна аплазія, реакції гіперчутливості, анафілактична реакція, головний біль, гіпертензивна енцефалопатія, припливи, тромбоз, емболія легеневої артерії, висип, макуло-папулезний, синдром Стивенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз, тромбоз шунта. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8°C у захищеному від світла місці. Не заморозувати. **Шприц-тюбик** можна дістати із холодильника та зберігати одразу при кімнатній температурі (не вище 30°C). Препарат слід використати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць. **Несумісність.** За відсутності досліджень сумісності не слід змішувати препарат Мирцера® з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 30 мкг/0,3 мл, 50 мкг/0,3 мл, 75 мкг/0,3 мл, 100 мкг/0,3 мл, 120 мкг/0,3 мл, 150 мкг/0,3 мл, 200 мкг/0,3 мл, 250 мкг/0,3 мл, 360 мкг/0,6 мл у шприц-тюбіку, 1 шприц-тюбик разом з голкою для ін'єкцій у картонній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. Дата останнього перегляду: 17.11.2017

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.11.2017 № 1426 Реєстраційне посвідчення № UA/16434/01/01 UA/16434/01/02

## Література:

1. Michael Jarsch et al. Pharmacology 2008;81:63-69. 2. В. Ю. Шило. Лечащий врач, 09/08. 3. Naro Ohashi et al. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2012;5 53-60. 4. M.Kessler et al. Hemodialysis International 2010; 14:233-239. 5. W.Sulowicz et al. Clin J Am Soc Nephrol 2: 637-646, 2007. 6. Fuat Bozkurt, Heribert-Ewald Fink. Clin Drug Investig (2013) 33:939-940. 7. Levin et al. Lancet. 2007;370:1415-1421. 8. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Мирцера R® (Приказ МОЗ України №1426 от 17.11.17).

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Мирцера®, затвержену Наказом МОЗ України №1426 від 17/11/2017. Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № UA/16434/01/01, UA/16434/01/02 від 17/11/2017. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com). Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com). Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».

ТОВ «РОШ УКРАЇНА», м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 [www.roche.ua](http://www.roche.ua), [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)

UA/MIRC/1903/0001

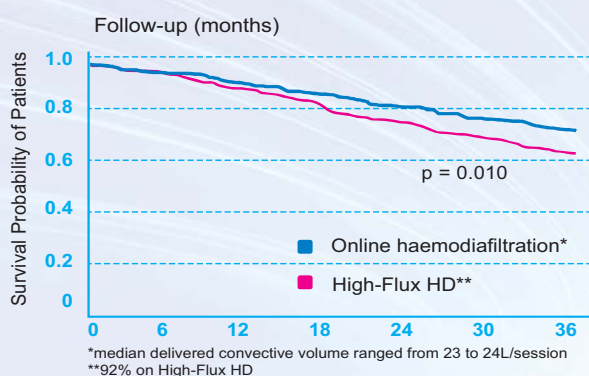


## ВІД ОБІЦЯНОК ДО ДОКАЗІВ



- ✓ ГДФ (гемодіафільтрація) – метод очищення крові, який об'єднує в себе дифузійний та конвективний транспорт речовин за допомогою високопроникних мембран з КУФ > 20 мл/год × мм рт.ст./м<sup>2</sup> та коефіцієнтом просіювання β<sub>2</sub>-мг більше за 0,6 (EUDIAL)<sup>1</sup>
- ✓ Першу ГДФ-онлайн провів В.Санауд в 1983 р.
- ✓ Згідно англійських настанов NICE по ЗНТ рекомендовано розглянути можливість проводити в лікарнях ГДФ частіше за гемодіаліз<sup>2</sup>
- ✓ Клінічні переваги ГДФ доведено результатами численних (в т.ч. довгострокових) досліджень<sup>3-12</sup>

### Доведено клінічні переваги ГДФ порівняно з гемодіалізом

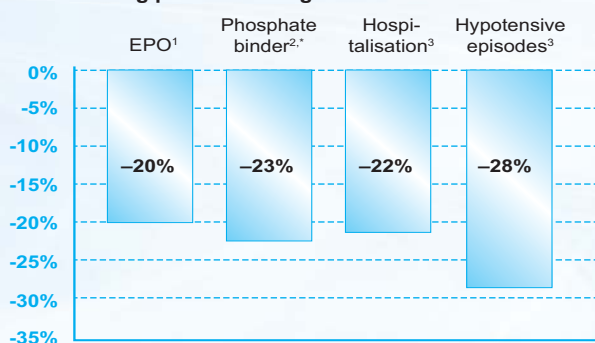


- ✓ Збільшення об'єму субституату від 23л або більше / на процедуру покращує результати ГДФ, зокрема виживаність пацієнтів<sup>3</sup>
- ✓ Зниження ризику смертності від усіх причин на 30% (p=0.01)<sup>4</sup>
- ✓ Зниження ризику смертності від інсультів на 61% (p=0.03)<sup>4</sup>
- ✓ Зниження ризику смертності від інфекцій на 55% (p=0.01)<sup>4</sup>
- ✓ Зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень: зниження рівнів β<sub>2</sub>-м<sup>5-6</sup> та CRP<sup>7-8</sup>

ПРИМІТКА: Результати на графіку взяті з Каталонського дослідження високооб'ємної ГДФ: ймовірність виживаності пацієнтів, що отримували високопоточний (High-Flux) ГД vs. пацієнтів, що отримували онлайн-ГДФ (Online-HDF)<sup>4</sup>

### Доведена економічна ефективність ГДФ порівняно з гемодіалізом

#### Cost-saving potential of HighVolumeHDF<sup>®</sup>



Підтверджено зниження непрямих витрат на процедуру, зокрема:

- ✓ Зниження витрат на ЕПО на 20% (p=0.001)<sup>9</sup>
- ✓ Зниження витрат на фосфат-біндери на 23%<sup>8</sup>
- ✓ Зниження випадків госпіталізацій на 22% (p=0.001)<sup>4</sup>
- ✓ Зниження кількості гіпотензивних епізодів на 28% (p<0.001)<sup>4</sup>

Посилання на джерела:

1. Tattersall JE, et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:542–550;
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng107>, Renal replacement therapy and conservative management, published date: October 2018;
3. Peters S.A.E. et al., Nephrol Dial Transplant (2016); 31: 978-984.
4. Maduell F. et al., J Am Soc Nephrol (2013); 24: 487-497;
5. Cheung A. et al., J Am Soc Nephrol (2006); 17: 546-555;
6. Penne L. et al., Clin J Am Soc Nephrol (2010); 5: 80-86;
7. Panichi P. et al., Nephrol Dial Transplant (2008); 23: 2337-2343;
8. Pedrini L. et al., Nephrol Dial Transplant (2011); 26: 2617-2624;
9. Ok E., et al., Nephrol Dial Transplant (2013); 28: 192-202;
10. Grooteman M.P. et al., J Am Soc Nephrol (2012); 23: 1087-96;
11. Canaud B. et al., Kidney Int (2006); 69: 2087-93;
12. Mostovaya I.M. et al., Semin Dial (2014); 27(2): 119-127;

Для отримання детальнішої інформації про HighVolumeHDF<sup>®</sup>, будь-ласка, звертайтеся до ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», представника Fresenius Medical Care в Україні (тел. 044 369 5602) або за посиланням – <https://www.highvolumehdf.com>





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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (64) 2019

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

|                                       |                               |                            |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Головний редактор:</b>             | Колесник Микола Олексійович   |                            |
| <b>Заступник головного редактора:</b> | Степанова Наталя Михайлівна   |                            |
| <b>Відповідальний секретар:</b>       | Козлюк Надія Іванівна         |                            |
| <b>Редакційна колегія:</b>            | 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 № 7 від 21.11.2019 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** 01.12.2019. **Підписано до друку** 16.12.2019  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 161219

**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

№ 4 (64) 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 № 7 from November 21, 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** December 01, 2019. **Signed to print** December 16, 2019.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 161219

**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

## ПРО ВІДШКОДУВАННЯ ДІАЛІЗНОЇ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

Медико-соціальне значення лікування хворих на ХХН V методами НЗТ досягло безпрецедентного рівня. Свідчення тому, підписана 10.07.2019 р. президентом США Д.Трампом «Advancing American Kidney Health Initiative» (ААКНІ), основними завданнями якої є зменшення до 2030 року кількості хворих на ХХН V на 25% та збільшення кількості трансплантацій нирки удвічі. Країни ЄС створили European Kidney Health Alliance, який опікується перш за все вирішенням проблем НЗТ, хоча кожна європейська країна (окрім України) має державну програму фінансування лікування методами НЗТ.

На сьогодні у світі функціонують чотири моделі державної підтримки (відшкодування, реімбурсації) НЗТ, які відрізняються питомою вагою участі конкретної держави у фінансуванні лікування пацієнтів від повного до мінімального (3%).

Рівень відшкодування певною мірою залежить від GNI (Gros National income – валовий національний дохід) конкретної країни. За цим показником Світовий банк щорічно визначає економічний рейтинг кожної держави, відносячи її до однієї із 4 груп: Low income, Lower Middle income, Upper Middle income, High income. На жаль, Україна відноситься до групи «Lower Middle income» та має GNI лише 2660\$ на 1 особу.

Заданими International Analysis of Dialysis Service Reimbursement, країни які входять до цієї групи спрямовують на реімбурсацію ДНЗТ у середньому 2,85% від усіх затрат на охорону здоров'я, відшкодовуючи до 58,8% їх вартості.

Таким чином, в Україні існує нагальна необхідність створення національної моделі диверсифікації фінансових затрат для забезпечення лікування хворих на ХХН VД з чітким визначенням питомої ваги участі держави та інших джерел і економічних механізмів її реалізації.

Сподіваємось, що наша робота, результати якої подані у цьому номері, спонукає усіх небайдужих долучитись до обговорення цієї проблеми на шпальтах нашого журналу. Чекаємо...

Микола Колесник



## 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>

### Problems

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01

**M. Kolesnyk, L. Liksunova, T. Selezneva, T. Maistrenko**

### **The cost of dialysis renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Ukraine**

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

### Citation:

Kolesnyk M, Liksunova L, Maistrenko T, Selezneva T. The cost of dialysis renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Ukraine. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):04-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01

### Article history:

Received September 25, 2019

Received in revised form  
October 17, 2019

Accepted October 23, 2019

**Abstract.** *Expenses for the treatment of end-stage renal disease (ESRD) patients with dialysis renal replacement therapy (DRRT) during the 2018 year constituted 2 billion 922 million 460 thousand UAH. Reimbursement from the state budget constituted 1 billion 44 million 800 thousand UAH. Expendable materials were the main component of DRRT. The share of the expendable materials price from total cost for hemodialysis and hemodiafiltration constituted 66%, for continuous ambulatory peritoneal dialysis and automatic peritoneal dialysis was 86.3% and 92.2%, respectively.*

*The results of the investigation can be used for the development of a diversification model (state budget – local budgets – other sources) of financial expenses for the provision of dialysis treatment in ESRD patients as a part of the state program (strategy) health care finance and service delivery.*

**Key words:** dialysis renal replacement therapy, cost, reimbursement.

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

© M. Kolesnyk, L. Liksunova, T. Maistrenko, T. Selezneva, 2019.

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



© Колесник М. О., Ліксунова Л. О., Селезньова Т. О., Майстренко Т. А., 2019

УДК: 616.61-085(477):338.5

М. О. Колесник, Л. О. Ліксунова, Т. О. Селезньова, Т. А. Майстренко

## Вартість лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії із застосуванням методів діалісної ниркової замісної терапії в Україні

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

*Резюме.* Витрати на лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) VD протягом 2018 року в Україні склали 2 922, 46 млн. грн. Відшкодування з державного бюджету – 1 044, 80 млн. грн.

Основною складовою витрат для здійснення діалісної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) була вартість витратних матеріалів. Частка витратних матеріалів у загальній вартості складала: гемодіаліз та гемодіалізація (ГД або ГДФ) – 66%, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД) – 86,3%, автоматизований перитонеальний діаліз (АПД) – 92,2%.

*Мета:* визначити індикативну вартість лікування хворих на ХХН V ст. протягом 2020 року із застосуванням методів ДНЗТ в Україні як основи створення національної моделі диверсифікації фінансових затрат на її реалізацію.

*Результати дослідження можуть бути використані для створення моделі диверсифікації (державний бюджет – місцеві обласні, міські, районні бюджети – інші джерела) фінансових витрат для забезпечення лікування хворих на ХХН V ст. методами ДНЗТ.*

*Ключові слова:* діалізна ниркова замісна терапія, витрати, вартість, відшкодування.

**Вступ.** Методи діалісної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) в Україні застосовуються майже півстоліття. Однак, на сьогодні доступність такого лікування для хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії є найнижчою у Європі [1]. Основною причиною цього є відсутність національної програми щодо неінфекційних хвороб (NCDs), які мають 73 країни, а 21 – завершують її створення [2]. Як наслідок, – відсутня національна програма медично-профілактичної допомоги пацієнтам з ХХН та економічні механізми її реалізації.

Міжнародний досвід свідчить, що доступність методів ниркової замісної терапії (НЗТ) у конкретній країні визначають: рівень демократії та соціального партнерства; система організації охорони здоров'я, об'єм та джерела фінансування НЗТ; ментальність і особливості релігійних та національних традицій; рівень економічного розвитку, % валового національного прибутку, який спрямовується на медичну допомогу загалом та % від останнього на НЗТ зокрема; ставлення лікарів до застосування методів НЗТ [2].

**Мета:** визначити індикативну вартість лікування хворих на ХХН V ст. протягом 2020 року із застосуванням методів ДНЗТ в Україні як основи створення національної моделі диверсифікації фінансових затрат на її реалізацію.

Дослідження проводилось в ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У відділенні амбулатор-

ної нефрології, діалізу та ІТ-забезпечення функціонує 14 ГД – машин; на 6-ти пацієнти лікувались методом гемодіалізу (ГД), а на 8 – методом гемодіалізації (ГДФ). ПАПД та АПД здійснювались за загально прийнятою методикою.

Для досягнення мети дослідження необхідно визначити:

- а) вартість лікування одного пацієнта протягом року методами ДНЗТ;
- б) визначити індикативну вартість лікування протягом року.

Затрати на лікування хворих методами ДНЗТ визначали відповідно до наказу МОЗ №129 від 02.03.2011 р. «Методика розрахунку вартості лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу».

Вартість лікування хворих на ХХН VD ст. складається з прямих медичних, прямих немедичних, непрямих та нематеріальних витрат. Переважна більшість дослідників аналізували прямі медичні та прямі немедичні витрати. Зазвичай до прямих медичних витрат включали вартість розхідних матеріалів для здійснення ДНЗТ, інтрадіалісні лікарські засоби (ЛЗ), медичні матеріали, еритропоез стимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ), лікарські засоби заліза (ЛЗЗ), лікарські засоби лікування мінерально-кісткових порушень (ХХН-МКП) та білково-енергетичної недостатності (БЕН) [3]. Враховуючи ситуацію в Україні (наприклад, відсутність зареєстрованих лікарських засобів для лікування ХХН-МКП та БЕН) у розрахунки ми включали нижче перелічені прямі медичні та прямі немедичні витрати.

Прямі медичні витрати: вартість витратних матеріалів для ГД, ГДФ, (діалізатор, кровопровідна

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

магістраль, артеріальна та венозна фістульні голки, картридж порошковий для бікарбонатного діалізу, ультрафільтр для надтонкого очищення води, кислотний концентрат,); ПАПД, АПД (мішки з діалізуючим розчином, катетер для ПД, перехідна трубка, титановий адаптер, затискач, ковпачок), інтрадіалізних лікарських засобів (гепарин або ін. антикоагулянти, 0,9% розчин NaCl), медичних матеріалів (рукавички, шприц ін'єкційний, бинт, вата, пластир, пелюшка одноразова, маска медична, катетер для ПД, перехідна трубка, титановий адаптер, затискач, ковпачок), забезпечення хімічної і мікробіологічної безпеки (бактеріологічні посіви змивів та води, визначення хімічного складу води, регламентні роботи системи водоочищення, антисептик для шкіри, дезінфікуючі та мийні засоби, швидкозношуваний інвентар (ганчірки, губки), стерилізація медичних матеріалів), лабораторного та інструментального моніторингу пацієнта, ЕСЗ та ЛЗЗ, заробітну плату персоналу та нарахування на заробітну плату.

Прямі немедичні витрати включали: вартість комунальних послуг (водопостачання та водовідведення, тепlopостачання, електроенергії), утилізації біологічних відходів та вивіз сміття, прання, амортизації ГД-машин, метрологічного контролю медичної техніки.

Вартість лікування методами ГД або ГДФ 1 хворого протягом року розраховували за формулою:

$$\text{вартість 1 сесії} \times 156 \text{ сесій} \times \text{кількість хворих в Україні.}$$

Вартість лікування методами ПАПД або АПД визначали за формулою:

$$\text{вартість 1 дня лікування} \times 365 \text{ днів} \times \text{кількість хворих в Україні}$$

Розрахунки здійснювались відповідно до затрат ДУ «Інститут нефрології НАМН України» протягом 2018 року для забезпечення лікування методами ДНЗТ (табл. 1). Вартість витратних матеріалів для ГД, ГДФ, ПАПД, АПД визначалась на відкритих торгах.

Таблиця 1

**Вартість однієї ГД сесії та лікування одного хворого протягом року**

| Найменування                                       | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|--|---|
| <b>Прямі медичні витрати</b>                       |   |
| <i><b>Витратні матеріали для гемодіалізу</b></i>   |   |
| Діалізатор   | 734,02                                    |
| Кровопрвідна магістраль                            | 220,42                                    |
| Артеріальна фістульна голка                        | 27,82                                     |
| Венозна фістульна голка                            | 27,82                                     |
| Картридж порошковий для бікарбонатного гемодіалізу | 264,29                                    |
| Ультрафільтр для надтонкого очищення води          | 19,15                                     |
| Кислотний концентрат                               | 168,2                                     |
| <b>ВСЬОГО</b>                                      | <b>1461,72 (66%)</b>                      |
| <i><b>Інтрадіалізні лікарські засоби</b></i>       |   |
| Гепарин  | 13,31                                     |
| 0,9% розчин NaCl                                   | 8,06                                      |
| <b>ВСЬОГО</b>                                      | <b>21,37 (0,9%)</b>                       |
| <i><b>Медичні матеріали</b></i>                    |   |
| Рукавички  | 4,82                                      |
| Шприц ін'єкційний                                  | 2,18                                      |
| Бинт   | 3,1                                       |
| Вата   | 7,58                                      |
| Пластир  | 6,77                                      |
| Пелюшка одноразова                                 | 8,11                                      |
| Маска медична                                      | 2,4                                       |
| <b>ВСЬОГО</b>                                      | <b>34,96 (1,8%)</b>                       |

Продовження таблиці 1

| Найменування   | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|--|---|
| <b>Забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки</b>                               |   |
| Бактеріологічні посіви змивів та води  | 13,98                                     |
| Визначення хімічного складу води   | 1,02                                      |
| Регламентні роботи системи водоочищення  | 14,6                                      |
| Антисептик для шкіри   | 4,15                                      |
| Дезінфікуючі та мийні засоби   | 4,32                                      |
| Швидкозношуваний інвентар (ганчірки, губки)  | 2,74                                      |
| Стерилізація медичних матеріалів   | 0,2                                       |
| <b>ВСЬОГО</b>  | <b>41,01 (1,7%)</b>                       |
| Лабораторний та інструментальний моніторинг пацієнта                                   | 65,37 (2,9%)                              |
| ЕСЗ, ЛЗЗ   | 88,54 (3,9%)                              |
| Заробітна плата та нарахування на заробітну плату                                      | 235,7 (10,8%)                             |
| <b>Прямі немедичні витрати</b>   |   |
| Комунальні послуги (водопостачання та водовідведення, тепlopостачання, електроенергія) | 170,47 (7,7%)                             |
| Утилізація біологічних відходів та вивіз сміття  | 15,04 (0,7%)                              |
| Прання   | 8,4 (0,4%)                                |
| Амортизація ГД - машин   | 63,12 (2,8%)                              |
| Метрологічний контроль медичної техніки  | 9,1 (0,4%)                                |
| Вартість 1 сесії ГД  | 2214,8                                    |
| <b>ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГД 1 ХВОРОГО ПРОТЯГОМ РОКУ</b>                                   | <b>345 508,8</b>                          |

**Результати.** Станом на 01.01.2019 р. методом ГД в Україні лікувались 5365 пацієнтів [4]. Відповідно, індикативна вартість лікування хворих на ХХН V ст. ГД в Україні протягом 2018 року становила 1 853, 65 млн. грн.

Вартість лікування пацієнтів методом ГДФ, ПАПД, АПД подані в таблицях 2, 3, 4.

Таблиця 2

#### Вартість однієї ГДФ сесії та лікування одного хворого протягом року

| Найменування                                 | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|--|---|
| <b>Прямі медичні витрати</b>                 |   |
| <b>Витратні матеріали для гемодіалізації</b> |   |
| Діалізатор                                   | 609,9                                     |
| Кровопрвідна магістраль                      | 383,46                                    |
| Артеріальна фістульна голка                  | 25,68                                     |
| Венозна фістульна голка                      | 25,68                                     |
| Бікарбонатний концентрат                     | 193,67                                    |
| Ультрафільтр для надтонкого очищення води    | 97,61                                     |
| Кислотний концентрат                         | 179,09                                    |
| <b>ВСЬОГО</b>                                | <b>1515,09 (66,7%)</b>                    |

Продовження таблиці 2

| Найменування   | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|--|---|
| <b><i>Інтрадіалізні лікарські засоби</i></b>   |   |
| Гепарин  | 13,31                                     |
| 0,9% розчин NaCl   | 8,06                                      |
| <b>ВСЬОГО</b>  | <b>21,37 (0,9%)</b>                       |
| <b><i>Медичні матеріали</i></b>  |   |
| Рукавички  | 4,82                                      |
| Антисептик для шкіри   | 4,15                                      |
| Шприц ін'єкційний  | 2,18                                      |
| Бинт   | 3,1                                       |
| Вата   | 7,58                                      |
| Пластир  | 6,77                                      |
| Пелюшка одноразова   | 8,11                                      |
| Маска медична  | 2,4                                       |
| <b>ВСЬОГО</b>  | <b>39,11 (1,7%)</b>                       |
| <b><i>Забезпечення хімічної та мікробіологічної безпеки</i></b>                        |   |
| Бактеріологічні посіви змивів та води  | 13,98                                     |
| Визначення хімічного складу води   | 1,02                                      |
| Регламентні роботи системи водоочищення  | 14,6                                      |
| Дезінфікуючі мийні засоби  | 4,32                                      |
| Швидкозношуваний інвентар  | 2,74                                      |
| Стерилізація медичних матеріалів   | 0,2                                       |
| <b>ВСЬОГО</b>  | <b>36,86 (1,6%)</b>                       |
| Лабораторний та інструментальний моніторинг пацієнта                                   | 65,37 (2,9%)                              |
| ЕСЗ, ЛЗЗ   | 88,54 (3,9%)                              |
| Заробітна плата та нарахування на заробітну плату                                      | 235,7 (10,4%)                             |
| <b><i>Прямі немедичні витрати</i></b>  |   |
| Комунальні послуги (водопостачання та водовідведення, тепlopостачання, електроенергія) | 172,36 (7,6%)                             |
| Утилізація біологічних відходів та вивіз сміття  | 15,04 (0,7%)                              |
| Прання   | 8,4 (0,4%)                                |
| Амортизація ГД-машин   | 63,12 (2,8%)                              |
| Метрологічний контроль медичної техніки  | 9,1 (0,4%)                                |
| Вартість 1 сесії ГДФ   | 2270,06                                   |
| <b>ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГДФ 1 ХВОРОГО ПРОТЯГОМ РОКУ</b>                                  | <b>354 129,36</b>                         |

Станом на 01.01.2019 р методом ГДФ лікувалось 2061 хворий [4]. Таким чином, індикативна вартість лікування хворих на ХХН V ст. ГДФ в Україні протягом 2018 року становила 729, 86 млн. грн.

Таблиця 3

**Вартість 1 дня лікування хворого на ХХН VД методом ПАПД та протягом року**

| Найменування  | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|---|---|
| Витратні матеріали для ПАПД (мішки з діалізуючим розчином)                                  | 886,34 (86,3%)                            |
| Медичні матеріали (катетер для ПД, перехідна трубка, титановий адаптер, затискач, ковпачок) | 39,11 (3,8%)                              |
| Лабораторний та інструментальний моніторинг пацієнта  | 65,37 (6,4%)                              |
| ЕСЗ, ЛЗЗ  | 33,06 (3,2%)                              |
| Заробітна плата та нарахування на заробітну плату   | 2,67 (0,2%)                               |
| Комунальні послуги  | 0,79 (0,1%)                               |
| Вартість одного дня лікування ПАПД  | 1027,34                                   |
| <b>ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРОТЯГОМ РОКУ</b>   | <b>374979,1</b>                           |

Станом на 01.01.2019 р методом ПАПД лікувалось 783 пацієнта [4]. Отже, індикативна вартість лікування хворих на ХХН V ст. ПАПД в Україні протягом року становила 293, 61 млн. грн.

Таблиця 4

**Вартість 1 дня лікування хворого на ХХН VД методом АПД та протягом року**

| Найменування  | Вартість, грн. (% від загальної вартості) |
|---|---|
| Витратні матеріали для АПД (мішки з діалізуючим розчином)                         | 1411,92 (92,2%)                           |
| Медичні матеріали (катетер для ПД, перехідна трубка, титановий адаптер, ковпачок) | 19,54 (1,2%)                              |
| Лабораторні та інструментальні обстеження   | 65,37 (4,2%)                              |
| ЕСЗ,ЛЗЗ   | 33,06 (2,1%)                              |
| Заробітна плата та нарахування на заробітну плату                                 | 2,67 (0,2%)                               |
| Комунальні послуги  | 0,79 (0,1%)                               |
| Вартість одного дня лікування АПД   | 1533,36                                   |
| <b>ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРОТЯГОМ РОКУ</b>   | <b>559 676,4</b>                          |

Станом на 01.01.2019 р методом АПД лікувались 81 пацієнт [4]. Вартість лікування хворих на ХХН V ст. АПД в Україні протягом року становила 45, 34 млн. грн.

Сумарна вартість лікування методами ДНЗТ протягом 2018 року в Україні подана в таблиці 5.

Таблиця 5

**Сумарна вартість лікування методами ДНЗТ протягом 2018 року в Україні**

| Методи ДНЗТ (млн. грн.) |         |        |        | Всього (млн. грн.) |
|-------------------------|---------|--------|--------|--------------------|
| ГД                      | ГДФ     | ПАПД   | АПД    |                    |
| 1 853, 65               | 729, 86 | 293,61 | 45, 34 | 2 922, 46          |

Отже, вартість лікування хворих на ХХН V ст. методами ДНЗТ протягом 2018 року склала 2 922,46 млн. грн; ГД+ГДФ – 2 583,51 млн. грн, а ПАПД+АПД – 338, 95 млн. грн.

Виходячи з наших розрахунків найвагомішою складовою затрат для проведення ДНЗТ була вартість витратних матеріалів: ГД або ГДФ 66%, ПАПД 86,3%, АПД 92,2% від усіх витрат.

**Обговорення.** Реформа системи охорони здоров'я передбачає впровадження державного гарантованого пакету медичної допомоги, який буде профінансований у межах програми державних гарантій. На сьогодні не визначено, що саме може гарантувати держава для відшкодування витрат на лікування хворих на ХХН V ст. з застосуванням методів ДНЗТ.

Відповідно до світової практики витрати на ДНЗТ складають від 1,3% (high income countries) до 3% (low income countries) національного бюджету охорони здоров'я [2]. Україна відноситься, нажалі, до low middle income countries [5]. Країни цієї групи, за даними світового банку у середньому витрачають 2,85% національного бюджету охорони здоров'я, відшкодовуючи 56,5% затрат на ДНЗТ [6].

Середньорічна вартість ГД у світі становить 22 617 і коливається від 1560 \$ у Камеруні до 103 187 \$ у Нідерландах. У LMI країнах цей показник становить 10 140 \$. Середньорічна вартість лікування пацієнта методом ПД становить 20 524 \$ і коливається від 5520 \$ у Тунісі до 99280 \$ у ОАЕ. У LMI країнах середня вартість лікування за рік становить 11 633 \$ [2].

Українські реалії дещо інші. Витрати на охорону здоров'я за державним бюджетом на 2020 рік складуть 116 млрд. грн., з них – 17,7 млрд. грн. субвенції та 72 млрд. грн. на програму медичних гарантій, включаючи 44,4 млрд. грн. на спеціалізовану амбулаторну і госпітальну допомогу. З урахуванням рівня щорічної смертності, необхідності лікування нових пацієнтів, протягом 2020 року потрібно забезпечити мінімальну доступність ГД ≈ 10000 хворим та ПД близько 1300 пацієнтам [7]. Індикативна вартість такого лікування складе ГД – 3 455, 09 млн. грн.; ПД – 487, 48 млн. грн.; сумарно 3 942, 57 млн. грн.

Очевидно, що необхідно чітко визначити питому вагу фінансування лікування хворих методами ДНЗТ з державного бюджету, місцевого обласного, міського та районного бюджету.

### Література (References):

1. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2017 [Internet]. Amsterdam UMC; Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2019. Available from: <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2017.pdf>
2. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang G, Bellorin-Font E, Benganem Gharbi M, Ghnaimat M, Harden P, Jha V, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions, 2019 [Internet]. International Society of Nephrology; Brussels, Belgium. Available from: [www.theisn.org/global-atlas](http://www.theisn.org/global-atlas).
3. Just PM, de Charro FT, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, Riella MC. Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2365-73. doi: 10.1093/ndt/gfm939
4. Natsionalnyy reestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsiyentiv z hostryim poskodzhennyam nyrok: 2018 rik / uklad. N.I. Kozlyuk, O.O. Rozvazhayeva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohiyi NAMN Ukrainy»; pod. red. M. O. Kolesnyk.
5. World Bank Open Data [Internet]. Free and open access to global development data. Available from: <https://data.worldbank.org>
6. Arjan van der Tol, Norbert Lameire, Rachael L. Morton, Wim Van Biesen and Raymond Vanholder. An International Analysis of Dialysis Services reimbursement. *CJASN*. 2019;14 (1) 84-93. doi: 10.2215/CJN.08150718
7. «Derzhavna tsil'ova prohrama rozvytku systemy nadannya likuval'no-profilaktychnoyi dopomohy khvorym nefrolohichnoho profilyu na 2020-2024 rr» (Proekt)

### Висновки:

1. Вартість лікування протягом 2018 року хворих на ХХН V ст. з застосуванням методів ДНЗТ складала 2 922, 46 млн. грн; відшкодування з державного бюджету – 1 044, 80 млн. грн.
2. Основною складовою затрат була вартість витратних матеріалів для лікування методами ДНЗТ: ГД або ГДФ (66%), ПАПД (86,3%), АПД (92,2%).
3. Індикативна вартість забезпечення мінімальної доступності ДНЗТ у 2020 році складає 3 942, 57 млн. грн
4. Результати роботи можуть бути використані для створення прозорої національної моделі диверсифікації (державний бюджет – місцеві обласні, міські, районні бюджети – інші джерела) фінансових затрат для забезпечення лікування хворих на ХХН V ст. методами ДНЗТ як частини державної програми (стратегії) розвитку спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам нефрологічного профілю.

### Розкриття потенційних конфліктів інтересів.

Автори не мають конфлікту інтересів.

### Інформація про внесок кожного учасника.

**Колесник М.О.:** ідея статті, аналіз даних, формування цілісного тексту.

**Ліксунова Л.О.:** аналіз літератури, оформлення тексту роботи та підготовка до друку.

**Селезьова Т.О.:** економічний аналіз.

**Майстренко Т.А.:** збір даних.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Clinical Case Report

Nihat M Hokenek<sup>1</sup>, Mehmet O Erdogan<sup>2</sup>, Davut Tekyol<sup>3</sup>, Hakan Hançer<sup>4</sup>, Ergul A Kozan<sup>1</sup>, Ummahan Dalkilinc Hokenek<sup>5</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.02

### Management of cardiac tamponade due to contrast nephropathy: A case report

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, University of Bahçeşehir, Göztepe Medical Park Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Kartal Koşuyolu High Speciality Educational and Research Hospital

<sup>5</sup>Department of Anesthesiology and Reanimation, University of Health Sciences, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

### Citation:

Nihat M Hokenek, Mehmet O Erdogan, Davut Tekyol, Hakan Hançer, Ergul A Kozan, Ummahan Dalkilinc Hokenek. Management of cardiac tamponade due to contrast nephropathy: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):11-14. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.02

**Abstract.** *Pericardial effusion secondary to contrast nephropathy is a very rare clinical condition. Patients have a volume load increase secondary to acute renal failure. In such a case, the progression of pericardial effusion with tamponade may follow a very rapid course contrary to what is believed.*

*In this case, a 78-year-old male patient with diabetes mellitus and hypertension was admitted to the emergency department with complaints of decreased urine output, nausea, and vomiting. The patient was diagnosed with acute renal failure secondary to contrast nephropathy. Pericardial effusion amount was found to be 2 cm by thorax tomography.*

*As the patient who had no urine output when his vital signs were stable became unstable during dialysis preparation and manifested clinical symptoms of cardiac tamponade, immediate pericardiocentesis was performed. Following that, he became stable and was transferred to the intensive care unit. In current guidelines regarding indications for pericardiocentesis, it is stated that drainage should be performed when the amount of effusion is more than 2 cm in the absence of tamponade, suspected bacterial infection or neoplastic etiology. However, in contrast to the standard approach to patients with acute renal failure, our suggestion is that the indications for pericardiocentesis may be broader in the presence of pericardial effusion.*

**Keywords:** *cardiac tamponade, contrast nephropathy, case report.*

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

© Nihat M Hökenek, Mehmet O Erdogan, Davut Tekyol, Hakan Hançer, Ergul A Kozan, Ummahan Dalkilinc Hokenek, 2019.

Correspondence should be addressed to Nihat Müjdat Hökenek: [nihathokenek@gmail.com](mailto:nihatokenek@gmail.com)

### Article history:

Received October 26, 2019

Received in revised form  
November 02, 2019

Accepted November 10, 2019



© Ніхат М. Хокенек, Мехмет О Ердоган, Давут Текіол, Хакан Ганчер, Ергул А. Козан, Уммахан Далкілінк Хокенек, 2019

УДК: 616.61-008.6:616.12-08

Ніхат М. Хокенек<sup>1</sup>, Мехмет О Ердоган<sup>2</sup>, Давут Текіол<sup>3</sup>, Хакан Ганчер<sup>4</sup>,  
Ергул А. Козан<sup>1</sup>, Уммахан Далкілінк Хокенек<sup>5</sup>

## Лікування тампонади серця унаслідок контрастної нефропатії: клінічний випадок

<sup>1</sup>Кафедра невідкладної медицини університету медичних наук,  
Kartal Dr. Lütfi Kırdar госпіталь, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Кафедра невідкладної медицини університету Bahçeşehir, медичний центр Göztepe, Стамбул, Туреччина

<sup>3</sup>Кафедра невідкладної медицини університету медичних наук, Numune Haydarpaşa госпіталь,  
Стамбул, Туреччина

<sup>4</sup>Кафедра серцево-судинної хірургії спеціалізованого навчально-дослідного госпіталю Kartal Koşuyolu,  
Стамбул, Туреччина

<sup>5</sup>Кафедра анестезіології та реанімації університету медичних наук, Kartal Dr. Lütfi Kırdar госпіталь,  
Стамбул, Туреччина

**Резюме.** Перикардіальний випіт на фоні контрастної нефропатії є дуже рідкісним клінічним станом.

До відділення невідкладної допомоги було прийнято 78-річного пацієнта із цукровим діабетом та гіпертонічною хворобою зі скаргами на зменшення сечовиділення, нудоту та блювоту. У пацієнта діагностували гостру ниркову недостатність та перикардіальний випіт близько 2 см за допомогою томографії грудної клітини.

Пацієнту розпочато лікування гемодіалізом, але у зв'язку з маніфестацією клінічних симптомів тампонади серця, йому було негайно проведено перикардіоцентез. Загалом, сучасні настанови рекомендують застосування перикардіоцентезу лише у разі наявності більше 2 см перикардіального випіт та за відсутності тампонади, підозри на бактеріальну інфекцію або неопластичну етіологію. Однак, на відміну від стандартного підходу, ми припускаємо необхідність розширення показань до перикардіоцентезу у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю.

**Ключові слова:** серцева тампонада, контрастна нефропатія, клінічний випадок.

**Introduction.** Contrast-enhanced tomography is increasingly used in relation to differential diagnosis in emergency departments [1]. Contrast agents are used to improving image quality and perform target-directed screening in patients who had computed tomography scans (CT). Contrast-induced nephropathy is an important side effect. It is defined as an increase in serum creatinine by 25% or 44 mmol/L within 48-72 hours after exposure [2]. It develops in approximately 6% of patients who had contrast computed tomography scans [3]. Pericardial effusion is an important predictor of mortality in a patient who developed acute renal failure [4].

In this case, our objective was to evaluate the applications of pericardiocentesis in a patient who developed pericardial effusion secondary to acute renal failure followed by cardiac tamponade.

**Case report.** A 78-year-old male patient with hypertension and diabetes mellitus, who use amlodipine and metformin, presented to the emergency department

with a chest complaint, abdominal pain, and decreased urine output. It was found out that the patient was admitted to the emergency department with chest pain 5 days earlier and a thoracic contrast-enhanced computed tomography scan had been done during the etiology investigation. This CT scan had shown no pericardial effusion (figure 1), and the patient on his arrival had been determined to have GCS of 15 with TA: 110/60, pulse:110, and Sato 2:94.

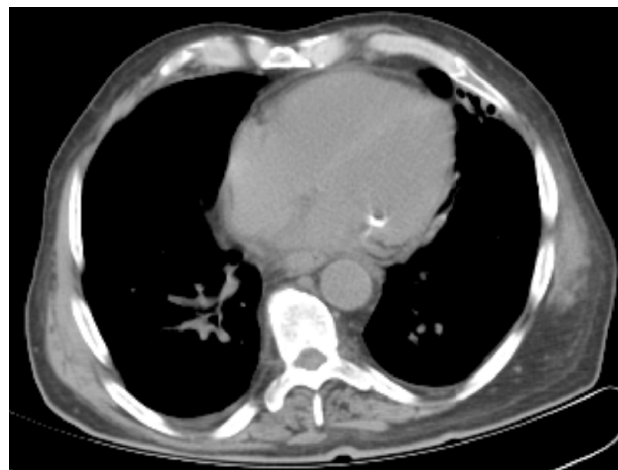


Fig. 1. The thoracic contrast-enhanced CT scan of the patient.

Nihat Müjdat Hökenek  
nihathokenek@gmail.com

Biochemical examinations of the patient revealed a creatinine level of 4.16 mg/dL, urea level of 94 mg/dL, albumin level of 27 g/L. As a sign of deep metabolic acidosis, blood gas pH value was found out 7.17. 5 days earlier, the creatinine and urea levels of the patient on his arrival had been 1.01 mg/dL and 41 mg/dL.

Having seen that the patient had no urine output during follow-up, contrast nephropathy was accepted due to his history of 5 days earlier. With the patient having chest pain, physical examination revealed bibasilar crackles in respiratory sounds. Moreover, heart sounds were heard deeply during cardiac auscultation. In the emergency department, a non-contrast thoracic computed tomography scan was performed to the patient who had an increased cardiothoracic index as it was seen by portable chest X-ray. 2 cm of pericardial effusion was detected in his CT scan (figure 2).

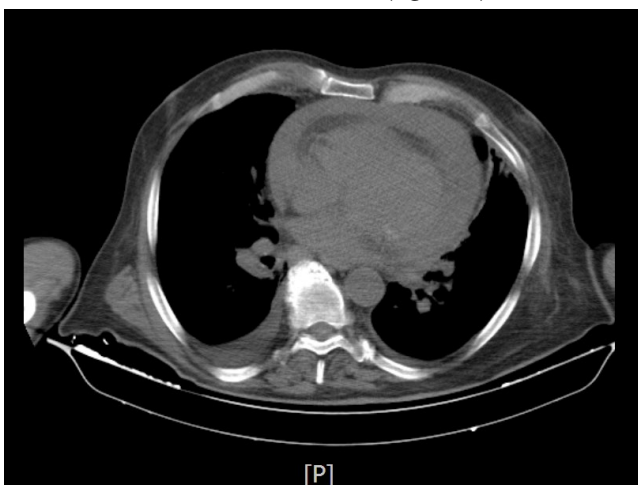


Fig. 2. The second non-contrast CT scan of the patient.

Clinical tamponade was not considered for the patient whose vital signs were stable at that time. The patient was evaluated in favor of uremic pericarditis, and hemodialysis was planned rather than pericardiocentesis. Immediate pericardiocentesis was performed to the patient whose general conditions deteriorated and who became unstable during follow-up in the emergency department (TA: 80/40, pulse: 145, SS: 25). Approximately 400 mL of serohemorrhagic fluid was drained from the patient by ultrasound-guided subxiphoid approach.

He was dialyzed and followed up daily with echocardiography, urea, creatinine and electrolytes. On the first day of follow-up, the levels of creatinine and urea were observed as 4.62 mg/dL and 90.42 mg/dL. On the fifth day of the treatment, the creatinine and urea levels of the patient were 1.4 mg/dL and 98 mg/dL, while echocardiograms showed no pericardial effusion. No growth was observed in the pericardial fluid culture. The patient was diagnosed with uremic pericarditis caused by acute renal failure secondary to contrast nephropathy.

**Discussion.** Acute renal failure is characterized by a sudden decrease in renal functions. While creatinine increase in contrast nephropathy usually starts within 24 to 48 hours of contrast exposure, creatinine levels

begin to decrease within 3 to 7 days [5]. Diagnosis is made by clinical presentation and exclusion of other causes of acute renal failure because drugs can also make it. In this case, our diagnosis was supported due to the fact that the patient was diabetic, he had received a contrast agent on his first arrival of 5 days earlier, he had no history of any renal disease, the levels of urea and creatinine in his previous records had been always within the reference range, and there was no history of nephrotoxic agent intake.

Although pericardial effusion is generally seen in patients with chronic renal failure or genetic diseases, pericardial effusion is very rare in patients with acute renal failure [6]. This condition is very mortal in patients with acute renal failure. Patients with chronic renal failure are more likely to develop chronic pericardial effusion due to a volume load increase [7]. The incidence of patients with acute renal failure who receive dialysis treatment has decreased to approximately 5% [7].

Algorithmic approaches to pericardial effusion generally recommend that pericardial drainage should be performed when clinical tamponade becomes available [8]. Especially in one of the written algorithms, it is stated that drainage should be performed when the amount of effusion is more than 2 cm in the absence of tamponade, suspected bacterial infection or neoplastic etiology [8]. However, there is no specific recommendation for acute pericardial effusion that develops in patients with acute renal failure. Therefore just like other emergency diagnoses, acute renal failure also needs to have alternative methods to understand and manage [9].

It should be kept in mind that pericardial effusion secondary to acute renal failure may cause a clinical tamponade by showing a rapid and aggressive course. This can be a surprising and new condition for clinician such as drug side effects [10]. Especially in cases such as ours, the indications of pericardiocentesis may be considered widely in the presence of pericardial effusion accompanied by acute renal failure. Although pericardiocentesis is recommended when tamponade occurs clinically, it may be beneficial to consider pericardiocentesis when the patient is stable, due to the fact that pericardial effusions associated with acute renal failure can rapidly become unstable. If a radiological effusion is present in patients with acute pericarditis, pericardiocentesis may decrease the mortality of the patient.

**Conclusion.** Pericardial effusion can rapidly become life-threatening in patients with acute renal failure. Emergency pericardiocentesis before RRT may reduce mortality in the presence of radiological cardiac effusion, even if no cardiac tamponade occurs clinically.

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

**Authors contribution.**

**Nihat M Hokenek:** constructing the hypothesis of the research, planning methodology to reach the conclusions, organizing and taking the responsibility of the study.

**Mehmet O Erdogan:** constructing the hypothesis of the research, planning methodology to reach the conclusions, interpretation and conclusion of the results.

**Ummahan Dalkilinc Hokenek:** organizing and taking the responsibility of the study, collection of relevant biological materials, data management, and reporting.

**Ergul A Kozan:** taking responsibility in patient's follow-up, collection of relevant biological materials, data management, and reporting

**Davut Tekyol:** a literature review for the study, scientifically besides spelling and grammar.

**Hakan Hançer:** a literature review for the study, scientifically besides spelling and grammar.

## References:

1. Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, Salisbury SR, Forman HP. National trends in CT use in the emergency department: 1995–2007. *Radiology*. 2011;258(1):164-73. doi: 10.1148/radiol.10100640.
2. Morcos S, Thomsen H, Webb J. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *European radiology*. 1999;9(8):1602-13. doi: 10.1007/s003300050894.
3. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Huisman MV, et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *European Journal of Radiology*. 2012;81(10):2554-61. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.020.
4. Rudnick MR, Tumlin J. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy [Internet]. Up-to-Date Web site. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-acute-kidney-injury/print>
5. Ullah W, Roomi S, Sattar Z, Ahmad A, Ali Z, Sarwar U, Figueredo V. Acupuncture related acute purulent pericarditis masquerading uremic pericarditis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Jun 19;9(3):230-234. doi: 10.1080/20009666.2019.1622380.
6. Alpert MA, Ravenscraft MD. Pericardial involvement in end-stage renal disease. *The American journal of the medical sciences*. 2003;325(4):228-36. doi: 10.1097/00000441-200304000-00009.
7. Bataille S, Brunet P, Decourt A, Bonnet G, Loundou A, Berland Y, et al. Pericarditis in uremic patients: serum albumin and size of pericardial effusion predict drainage necessity. *Journal of nephrology*. 2015;28(1):97-104. doi: 10.1007/s40620-014-0107-7.
8. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36(42):2921-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.
9. Colak S, Erdogan MO, Sekban H, Afacan MA, Uras AR, Ibrahim A, et al. Emergency diagnosis of upper gastrointestinal bleeding by detection of haemoglobin in nasogastric aspirate. *Journal of International Medical Research*. 2013;41(6):1825-9. doi: 10.1177/0300060513505516.
10. Colak S, Erdogan MO, Afacan MA, Kosargelir M, Aktas S, Tayfur İ, et al. Neuropsychiatric side effects due to a transdermal fentanyl patch: hallucinations. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(3):477.e1-e2. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.051.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Research Article

Ie. A. Burlaka<sup>1</sup>, I.V. Bagdasarova<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.03

### Apoptosis correction in nephrotic children

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

### Citation:

Burlaka IeA, Bagdasarova IV. Apoptosis correction in nephrotic children. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):15-19. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.03

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

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

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

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

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

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

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

© Gokhan Ertugrul, Tumay Yanaral, 2019.

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

### Article history:

Received October 25, 2019

Received in revised form

November 11, 2019

Accepted November 14, 2019



© Є.А. Бурлака, І.В. Багдасарова, 2019

УДК 616.61-0002.3-036.12

Є.А. Бурлака<sup>1</sup>, І.В. Багдасарова<sup>2</sup>

## Корекція апоптозу у дітей з нефротичним синдромом

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук», Київ, Україна

**Резюме.** Розлади, пов'язані з гіпоксією, відіграють важливу роль у незворотному ураженні тканин нирок через активізацію певних вторинних процесів, тобто апоптозу.

Метою нашого дослідження було визначити рівні факторів, що контролюють апоптоз та нуклеарного транскрипційний фактор NF-κB, їх взаємозв'язок з порушенням функції нирок; оцінити можливі захисні ефекти традиційної терапії з додаванням антиоксидантного лікарського засобу токоферолу у педіатричних пацієнтів з нефротичним синдромом.

Методи. Проведено обстеження зразків крові 53 дітей у віці від 10 до 15 років з нефротичним синдромом. Обстеження включало рутинне клініко-лабораторне обстеження та імуноблотинг.

Результати. Продемонстровано, що у дітей з нефротичним синдромом визначається високий рівень проапоптотичного маркера Вах, низький рівень антиапоптотичного фактору Bcl-xL та транскрипційного фактору NF-κB (p65). Виявлено їх залежність від порушення функції нирок. Аналіз ефективності лікування із застосуванням токоферолу засвідчило відновлення балансу фактору, що контролює апоптоз та активність NF-κB.

Висновок. У дітей з нефротичним синдромом визначено порушення системи апоптозу, що може бути скориговано застосуванням токоферолу.

**Ключові слова:** лікування, токоферол, нефротичний синдром, HIF-1α, Вах, Bcl-xL, NF-AB, імуноблотинг.

**Introduction.** Nephrotic-range proteinuria is the loss of 3 grams or more per day of protein into the urine or on a single spot urine collection, the presence of 2 g of protein per gram of urine creatinine. Nephrotic syndrome is the combination of nephrotic-range proteinuria with a low serum albumin level and edema.

Nephrotic syndrome has many causes, including primary kidney diseases such as minimal-change nephropathy, focal glomerulosclerosis, and membranous nephropathy. Nephrotic syndrome can also result from systemic diseases that affect other organs in addition to the kidneys, such as diabetes, amyloidosis, and lupus erythematosus [1].

Main pathomorphological outcomes that apply to kidney damage in nephrotic syndrome are glomerulosclerosis, vascular sclerosis, tubule-interstitial fibrosis [2]. Inflammation plays an important role in the development and progression of chronic proteinuric kidney pathologies and is the primary and persistent violation, which underlies the pathogenesis of others. In addition to inflammation, fibrosis has a role in nephrotic syndrome. These disorders are accompanied by activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative

stress, endothelial dysfunction and others [1-3]. All mentioned above pathophysiological violations might be accompanied by apoptosis.

Apoptosis is programmed cell death that occurs when kidney disease has a place and plays an important role in their physiology. Harmful effects of apoptosis are in fact a source of a large number of kidney cells lost during and/or renal inflammation, scarring, loss of kidney function. The process of apoptosis is of fundamental importance to biological pathways ranging from embryogenesis to aging and normal tissue homeostasis to the stress response. The most common form of NF-κB is RelA(P65)/p50 heterodimers, which are generally retained inert in the cytoplasm by the inhibitor protein, I-κappaB (IκB). Following stimulation of the cell by a variety of agents, IκB is degraded, allowing NF-κB to translocate to the nucleus and bind to the promoter regions of its multiple target genes [4, 5]. The molecular mechanisms underlying irreversible renal damage in children with nephrotic syndrome depending on apoptosis activation might be a potential therapeutic issue its treatment.

The main tasks in nephrotic syndrome treatment are renal insufficiency compensation, complications prevention and lowering the rate of the disease progression. Basic medicines for nephrotic syndrome treatment are immunoregulative drugs (corticosteroids, immunosuppressive agents), ACEi, angiotensin receptors blockers. The pharmacologic manipulations that reduce urinary protein excretion in humans also limit the progressive decline in renal function.

Ievgeniia Burlaka  
evgbur1982@gmail.com

Antihypertensive drugs have been used in humans to slow the progression of renal disease in diabetic as well as non-diabetic glomerulopathies. ACE inhibitors, for the same level of blood pressure control, are more renoprotective than other antihypertensives also used in human nephropathies, and this appears to be linked to their property of lowering urinary proteins to a greater extent than conventional drugs [6]. However, there are no specific non-toxic drugs regulating apoptosis and apoptosis-dependent disorders in this cohort of patients.

**Materials and methods. Patients.** An examination of renal biopsies of 53 patients (aged 10 to 15 years) with nephrotic syndrome hospitalized in the Pediatric Nephrology Unit of the Children Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine) was done. All patients were treated accordingly to the local protocols. Among all patients 24 (45.28%) were with hormone-sensitive type of nephrotic syndrome, others – 29 (54.72%) represented the hormone-dependent type of nephrotic syndrome. Complex examination other than conventional methods (inspection, monitoring blood pressure, general and biochemical blood tests, determination of daily proteinuria, urinary sediment study and concentration ability of the kidneys, ultrasound of the abdomen, etc.), immunohistochemical assessment of apoptosis-dependent glomerular and tubule-interstitial damage were done.

The level of kidney function impairment (stage of Chronic Kidney Disease, CKD) was assessed by the value of glomerular filtration rate (GFR). GFR was calculated by the Schwartz formula.

All patients were treated accordingly to local protocols which include corticosteroids (prednisolone), immunosuppressive drugs (CellCept, Leikeran), ACEi, diuretics (furosemide). An antioxidant (Vitamin E - tocopherol) besides mentioned above drugs in dose 100

mg/day was administered to patients from the experimental group for 1 month.

**Immunoblotting for detection of Bax, Bcl-xL, NF-κB.** Proteins solubilized in Laemmli sample buffer were resolved in polyacrylamide gels by SDS-PAGE and transferred to a polyvinylidene difluoride membrane. Membranes were then blocked in 5% non-fat milk in TBS-T (136 mM NaCl, 10 mM Tris, 0.05% Tween 20) and immunoblotted using the Bax, Bcl-xL, NF-κB and HIF-1α Ab (Cell Signaling Technology, Danvers, MA USA) and actin mouse mAb (BD, Lexington KY, USA) for 1 hour at room temperature. The actin mouse mAb was used as a loading control. After three washes with TBS-T, the membranes were incubated with secondary anti-rabbit or anti-mouse antibodies labeled with horseradish peroxidase for 1 hour at room temperature. Membranes were washed three times with TBS-T. The protein bands were visualized by chemiluminescent substrate ECL. Quantification of the protein content was done by densitometric analysis.

**Statistics.** Statistical analysis was done using the method of variation statistics (STATISTICA 6.0) and nonparametric statistical approaches (Mann-Whitney test). Results are presented as Mean ± SEM.  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

**Results. Apoptosis regulation in nephrotic children.** We have detected a decrease of anti-apoptotic factor Bcl-xL levels. Detailed analysis shows that levels of Bcl-xL decrease gradually depending on kidney function impairment. In nephrotic children with preserved kidney function, Bcl-xL levels were decreased to  $75.1 \pm 2.2\%$  in comparison to control values ( $p < 0.01$ ). In patients with CKD II-III decrease in Bcl-xL documented as  $60.1 \pm 1.8\%$  of control value (ta  $p < 0.001$ ) (Fig. 1).

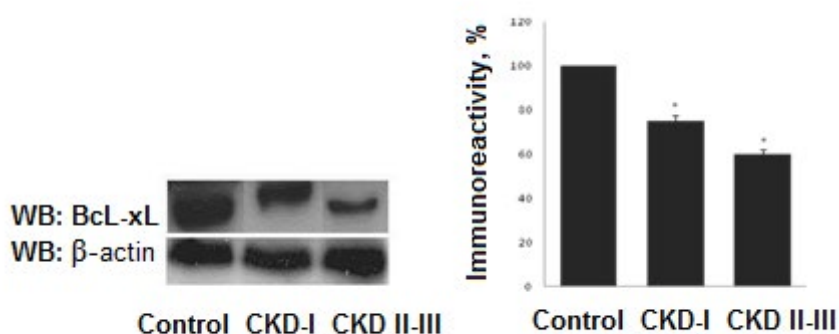


Fig. 1. Bcl-xL levels in children with nephrotic syndrome.\* –  $p < 0.05$ .

**NF-κB levels in nephrotic children.** We performed a measurement of NF-κB (p65 subunit) that is responsible for protection against apoptosis. A pronounced decrease in its activity detected in all nephrotic children. In nephrotic patients with CKD I the level of

NF-κB decreased by  $15.2 \pm 5.9\%$  as compared to control ( $P < 0.01$ ) and by  $20.6 \pm 6.4\%$  in nephrotic patients with CKD II-III ( $P < 0.001$ ). A comparison between CKD I group and CKD II-III group didn't show any statistical difference (Fig. 2).

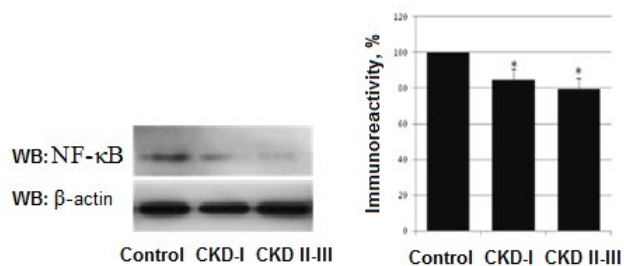


Fig. 2. Levels of NF-κB in nephrotic children. \*- P<0.05.

*Therapeutic correction of the apoptotic process in children with nephrotic syndrome.* To evaluate the effectiveness of treatment in children with nephrotic syndrome all patients were randomized and divided into three groups. The first group (main group) were children with nephrotic syndrome who received conventional basic therapy. The second (experimental group) were children with nephrotic syndrome who received conventional basic therapy and tocopherol. The third group (control) included 45 healthy children matched by age and sex.

In our previous study, we found that after the course of therapy all children investigated for serum level marker of chronic hypoxia HIF-1α show the decreased level as well as Bax levels [7].

Here we performed the measurement of serum levels of anti-apoptotic factor BcL-xL. In children included in the main group, BcL-xL concentration was decreased to  $81.7\% \pm 1.9\%$  ( $p < 0.001$ ) as compared to control. The control group value was taken as 100%. After the course of treatment BcL-xL value was increased to  $94.4\% \pm 1.0\%$  ( $p < 0.01$ ) as compared to level before treatment. Children from the experimental group exhibited BcL-xL before treatment at level  $81.2 \pm 1.8\%$  ( $p < 0.001$ ) as compared to the control group. After the course of treatment, BcL-xL was up-regulated to  $87.25 \pm 1.6\%$  ( $p < 0.01$ ) in comparison to the level before treatment (Fig. 3).

After the course of treatment, all patients were analyzed for NF-κB levels. In patients of the main group the level NF-κB before treatment was down-regulated to  $74.2 \pm 1.06\%$  in comparison to the control group ( $p < 0.001$ ). Control group value we set as 100%. After the course of treatment, the level of NF-κB increased up to  $90.8 \pm 2.51\%$  ( $p < 0.01$ ). In children from the experimental group, the level of NF-κB was down-regulated to  $75.1 \pm 1.98\%$  ( $p < 0.001$ ) as compared to the control group. After the treatment, we found a slight increase in NF-κB up to  $76.7 \pm 2.17\%$  ( $p > 0.05$ ).

**Discussion.** Progression to irreversible renal parenchymal damage and end-stage renal disease is the final common pathway of chronic proteinuric kidney disease and is relatively independent of the type of initial insult. Previously, the number of proteins found in the urine, taken as an indicator of the underlying abnormality in glomerular permeability, was considered by most ne-

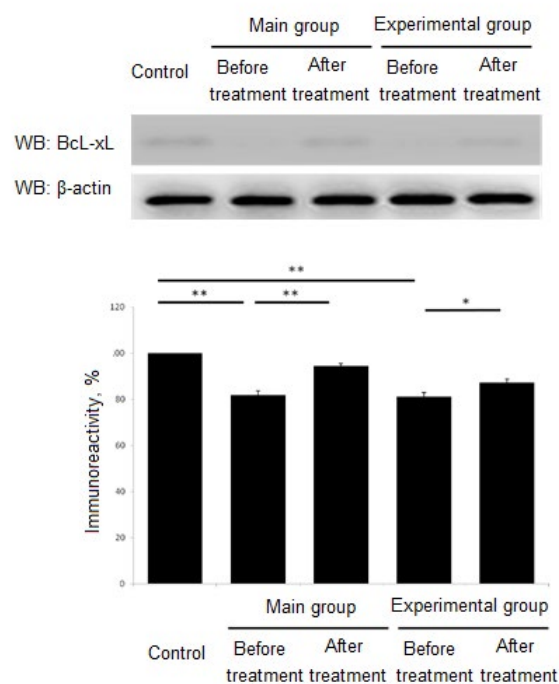


Fig. 3. Treatment effect of anti-apoptotic factor BcL-xL. \*- P<0.01. \*\*- P<0.001.

phrologists simply as a marker of the severity of renal lesions. Today the results of many studies indicate that proteins filtered through the glomerular capillary may have intrinsic renal toxicity, which together with other independent risk factors such as hypertension, can play a contributory role in the progression of renal damage [1, 5]. Indeed, the secondary process of reabsorption of filtered proteins can contribute substantially to renal interstitial injury by activating intracellular events, including up-regulation of vasoactive and inflammatory genes, apoptosis activation. The corresponding molecules formed in excessive amounts by the renal tubules cause an interstitial inflammatory reaction that normally precedes renal scarring and correlates with declining renal function.

A reduction in proteinuria is associated with a slower decline in GFR. Enhanced albuminuria leads to secondary pathological processes – inflammation, hypoxia, fibrosis [8]. Ischemia as a result of peritubular capillary loss or hypoperfusion is also considered a major factor for the progression of tubulointerstitial damage, which is closely associated with impairment of renal function. Renal tissue hypoxia induces profibrogenic responses and tubulointerstitial injury, which includes degeneration, dedifferentiation, cell death [9-11]. Microenvironmental changes, such as hypoxia, strongly affect inflammatory cell recruitment and function. Moreover, hypoxia has been shown to induce apoptosis, where HIF-1 plays a complex role. It has also been demonstrated that the expression of HIF-1α significantly correlated with apoptosis and the pro-apoptotic factors, such as caspase-3, Fas, and Fas

ligand. This finding has been shown in in vitro models [12].

Tocopherol is a fat-soluble antioxidant that is able to intercept free radicals in the plasma membrane, which helps to prevent the oxidative damage to lipids. It is known that patients with CKD have reduced levels of tocopherol in plasma, which is a prerequisite for this use in therapies [13]. Previous studies have shown that the administration of tocopherol in patients with CKD helped to reduce the risk of cardiovascular complications, increased activity of endogenous antioxidant systems - GPX, catalase [14]. In our previous study [7] we have shown that treatment with an antioxidant lowered the hypoxia-induced cell damage as well as the elevation of HIF-1 $\alpha$  in vitro [15]. Here we demonstrate

that tocopherol administration has a potent effect on hypoxia-induced apoptosis development in children with nephrotic syndrome and subsequent restoration of the proapoptotic factor Bax, Bcl-xL and NF- $\kappa$ B activation. We suppose that this therapeutical intervention may be a new non-toxic approach in apoptosis prevention in chronic albuminuric kidney pathologies.

**Acknowledgements.** This work has been done with support from nephrology department of Children Clinical Hospital №7 (Kyiv, Ukraine).

#### Author contributions.

**Ie. Burlaka:** collected, analyzed, interpreted the data, and wrote the manuscript;

**I. Bagdasarova:** control and article redaction.

#### References:

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362(9384):629-639. doi:10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
2. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-429. doi:10.1001/jama.2010.39
3. Certikova-Chabova V, Tesar V. Recent insights into the pathogenesis of nephrotic syndrome. *Minerva Med* 2013; 104(3): 333-347.
4. Christman JW, Blackwell TS, Juurlink BHJ. Redox Regulation of Nuclear Factor Kappa B: Therapeutic Potential for Attenuating Inflammatory Responses. *Brain Pathology* 2000;10:153-62. doi: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00252.x
5. Nagel M, Vincendeau M, Eitelhuber AC, Krappmann D. Mechanisms and consequences of constitutive NF- $\kappa$ B activation in B-cell lymphoid malignancies. *Oncogene* 2014;33:5655-65. doi: 10.1038/onc.2013.565.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Suppl* 2013;3:5-14. doi:10.1038/kisup.2012.77.
7. Maidannyk V, Burlaka I. Management of Hypoxia-induced Disorders in Nephrotic Children. *J Cytol Histol* 2015;6:362. doi:10.4172/2157-7099.1000362.
8. Gordillo R, Spitzer A. The Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review* 2009; 30: 94-105. doi: 10.1542/pir.30-3-94.
9. Bento CF, Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. *Diabetologia* 2011; 54:1946-56. doi: 10.1007/s00125-011-2191-8.
10. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011;364(7):656-65. doi: 10.1056/NEJMra0910283.
11. Du R, Xia L, Ning X, Liu L, Sun W, Huang C, Wang H, Sun S. Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal. *Mol Biol Cell*. 2014 Sep 1;25(17):2650-9. doi: 10.1091/mbc.E14-01-0044.
12. Volm M, Koomägi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(3A):1527-33.
13. Bin Q, Hu X, Cao Y, Gao F. The role of vitamin E (tocopherol) s Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Lloyd A., James M.T., Klarenbach S. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-29. doi: 10.1001/jama.2010.39.
14. Young JF, Rosenfold K, Stagsted J, Nielsen JH, Andersen HJ. Significance of vitamin E supplementation, dietary content of polyunsaturated fatty acids, and preslaughter stress on oxidative status in pig as reflected in cell integrity and antioxidative enzyme activities in porcine muscle. *J Agric Food Chem* 2005; 53(3):745-49. doi: 10.1021/jf0490652.
15. Bhatti FU, Mehmood A, Latief N, Zahra S, Cho H, Khan SN, Riazuddin S. Vitamin E protects rat mesenchymal stem cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in vitro and improves their therapeutic potential in surgically-induced rat model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(2):321-31. doi: 10.1016/j.joca.2016.09.014.



## 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. Nisari<sup>1</sup>, A. Yay<sup>2</sup>, T. Ertekin<sup>3</sup>, M. Nisari<sup>4</sup>, Ö. Al<sup>4</sup>, D. Ceylan<sup>5</sup>,  
G. Ö. Önder<sup>2</sup>, M. Kavutcu<sup>6</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.04

### Evaluation of protective effects of melatonin on free radical metabolism in rat kidney during ischemia-reperfusion

<sup>1</sup>Nuh Naci Yazgan University Faculty of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Department, Kayseri, Turkey

<sup>2</sup>Erciyes University Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Kayseri, Turkey

<sup>3</sup>Kocatepe University School of Medicine, Department of Anatomy, Afyon, Turkey

<sup>4</sup>Erciyes University Medical Faculty, Department of Anatomy, Kayseri, Turkey

<sup>5</sup>Erciyes University, Betül-Ziya EREN Genome and Stem Cell Center, Kayseri, Turkey

<sup>6</sup>Gazi University Medical Faculty, Medical Biochemistry Department, Ankara, Turkey

### Citation:

Nisari M, Yay A, Ertekin T, Nisari M, Al Ö, Ceylan D, Önder GÖ, Kavutcu M. Evaluation of protective effects of melatonin on free radical metabolism in rat kidney during ischemia-reperfusion. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;4(64):20-29. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.04

### Article history:

Received October 16, 2019

Received in revised form

November 08, 2019

Accepted November 14, 2019

**Abstract.** The purpose of this research was to investigate the possible protective effect of melatonin, as a potent antioxidant on I/R-induced renal injury in rats.

**Methods.** We used 28 female Wistar albino rats weight 200-250g. The rats were randomly divided into 4 groups. Control Group (C): They were fed with only standard rat diet and tap water without drug injections or ischemia-reperfusion. Melatonin Group (M): 25 mg/kg melatonin was administered i.p 30 min. Ischemia/Reperfusion Group (I/R): Rats were subjected to 45 min of renal pedicle occlusion followed by 24 hours reperfusion. Melatonin+ischemia/reperfusion Group (M+I/R): Melatonin (25 mg/kg) was administered 30 min prior to ischemia and immediately before the reperfusion period. Rats were subjected to 45 min of renal pedicle occlusion followed by 24 hours reperfusion.

**Results.** While MDA levels increased in the I/R group, SOD and GST activities were seen to be significantly increased. Although the increase of the SOD activity was observed in the M+I/R group, no meaningful difference was found. MDA levels were significantly decreased in M+I/R group compared to the control group, CAT and GST activities were significantly increased.

**Conclusions.** Our results show that the treatment with M may prevent kidney damage due to ischemia result in increasing oxidant stress peroxidation damages further. Melatonin or its metabolites are capable of neutralizing free radicals and non-radical oxygen-based reactants. This study suggests that melatonin may be an effective antioxidant agent.

**Key words:** rat, melatonin, ischemia, reperfusion.

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

© M. Nisari, A. Yay, T. Ertekin, M. Nisari, Ö. Al, D. Ceylan, G. Ö. Önder, M. Kavutcu, 2019.

Correspondence should be addressed to Mustafa Nisari: [mnisari@nny.edu.tr](mailto:mnisari@nny.edu.tr)



© Нісарі М., Яй А., Ертекін Т., Нісарі М., Ал О., Цейлан Д., Ондер Г. О., Кавутку М., 2019

УДК: 616.61-008.64:616.61-005.4

М. Нісарі<sup>1</sup>, А. Яй<sup>2</sup>, Т. Ертекін<sup>3</sup>, М. Нісарі<sup>4</sup>, О. Ал<sup>4</sup>, Д. Джейлан<sup>5</sup>,  
Г.О. Ондер<sup>2</sup>, М. Кавутку<sup>6</sup>

## Оцінка протективного впливу мелатоніну на метаболізм вільних радикалів у нирках щурів в умовах ішемічно-реперфузійного пошкодження

<sup>1</sup>Нух-Насі Язган університет, факультет здоров'я, харчування та дієтології, Кайсері, Туреччина

<sup>2</sup>Медичний факультет університету Ерчієс, кафедра гістології та ембріології, Кайсері, Туреччина

<sup>3</sup>Медична школа університету Коджатепе, кафедра анатомії, Афьон, Туреччина

<sup>4</sup>Медичний факультет університету Ерчієс, кафедра анатомії, Кайсері, Туреччина

<sup>5</sup>Центр геному і стовбурових клітин університету Ерчієс, Кайсері, Туреччина

<sup>6</sup>Медичний факультет університету Газі, кафедра медичної біохімії, Анкара, Туреччина

**Резюме.** Метою роботи було дослідити можливий протективний ефект мелатоніну, як потужного антиоксиданту, на ішемічно-реперфузійне пошкодження нирок у щурів.

**Методи.** 28 щурів лінії Wistar, альбіноси, масою 200-250г були залучені до дослідження. Щури були рандомізовані у 4 групи. Контрольна група (С): щурів годували лише стандартною дієтою та водопровідною водою без ін'єкцій лікарських засобів або ішемії-реперфузії. Група мелатоніну (М): мелатонін вводили у дозі 25 мг/кг протягом 30 хв. Ішемічно-реперфузійна (I/R) групу щурів піддавали 45 хв нирковій оклюзії з наступною 24-годинною реперфузією. Група мелатонін + ішемія/реперфузія (М + I/R): Мелатонін (25 мг/кг) вводили за 30 хв до ішемії та безпосередньо перед періодом реперфузії. Щурів піддавали 45 хв нирковій оклюзії з наступною 24-годинною реперфузією.

**Результати.** Незважаючи на підвищення концентрації МДА у крові щурів I/R групи, ми спостерігали підвищення активності СОД та глутатіон S-трансферази у тканині нирок щурів I/R групи. Хоча у групі М + I/R було також визначено збільшення активності СОД, отримані дані статистично не відрізнялись. Рівень МДА був статистично значущо нижчим у групі М + I/R порівняно з контрольною групою, тоді як активність САТ та глутатіону S-трансферази значно підвищеними.

**Висновки.** Наші результати демонструють, що лікування мелатоніном може запобігти ішемічному ураженню нирок. Мелатонін або його метаболіти здатні нейтралізувати вільні радикали та нерадикальні реагенти на основі кисню. Це дослідження свідчить про те, що мелатонін може бути ефективним антиоксидантним засобом.

**Ключові слова:** щури, мелатонін, ішемія, реперфузія.

**Introduction.** Ischemia is the limitation of the blood supply to tissues causing the absence of oxygen and glucose for cellular metabolism. Ischemia can cause functional and structural cell damage depending on the block of the blood flow [1, 2]. Reperfusion is the rearrangement of the absence of the factors causing ischemic tissue blood flow. Reperfusion ensures the energy needs in ischemic tissue and allows the removal of toxic metabolites. Renal ischemia/reperfusion (I/R) injury occurs in many clinical events, including renal transplantation, aortic aneurysm surgery, partial nephrectomy, cardiopulmonary bypass, renal artery angioplasty, and elective urological operations [3-5]. Ischemia/reperfu-

sion (I/R) injury is a complex event frequently seen in vascular surgery which can cause functional and structural cell damage. The incident happening during I/R have admitted considerable caution over the last twenty years, and different mechanisms have been suggested to clarify the source of tissue injury. Although hypoxia and acidosis are most often included in the damage that occurs during the ischemic period, oxygen-free radicals, endothelial factors and neutrophils are caused to reperfusion damage and occurring the formation of reactive oxygen species (ROS) [6].

Oxidative stress occurs following ischemia-reperfusion. Against endogenous and exogenous oxidative stress in tissues has been antioxidants [7]. Melatonin secretion by the pineal gland and is endogenous antioxidants were discovered in 1958 by Lerner et al. [8].

Melatonin (5-methoxy-N-acetyl-tryptamine) is, mainly secreted from the pineal gland, also from the lens and bone marrow cells, besides this hormone is synthesized and secreted in the gastrointestinal system [7, 9, 10].

Mustafa Nisari  
mnisari@nny.edu.tr

Melatonin is synthesized from tryptophan in the pineal gland, is secreted the dark and is bound to plasma proteins. This hormone is metabolized in the liver [10]. Melatonin, anti-aging is a molecule against chemical carcinogens DNA protection, regulation of endocrine rhythms, to expose some antigonadotropic effect, creating a protective effect on the nervous system, is involved in the regulation of many physiological functions, such as the elimination of the stimulation and free radicals on the immune system. In different organs and tissues, melatonin has been indicated by a direct free radical scavenger and has the antioxidant effect [11, 12]. It is important that melatonin has high lipophilicity to protect oxidative stress [13]. Additionally, melatonin plays an important role in protecting cells against free radical damage and neutrophil-induced toxicity by limiting increased myeloperoxidase activity [14]. It is known that free radicals are protected against kidney I/R damage [15-18].

**The objective** of this study was to confirm the putative protective effect of melatonin against oxidative stress during I/R injury of the kidney. Also in this study, we apply the dose rate is close to the amount of melatonin secreted melatonin in humans (25 mg/day). The results of the literature data demonstrated that this study is one of the rare experiments on female rats.

**Materials and methods.** Animals and study design. In this study, [28] female Wistar albino aged 8-10 weeks and weighing 250-300 g were obtained from Erciyes University experimental and Clinical Research Center (DEKAM). The study was registered at DEKAM with the permission of Erciyes University Experimental Animals Local Ethics Committee, Approval No. 13/133, and dated 13/11/2013.

The rats were randomly divided into four groups; control (C), ischemia/reperfusion (I/R), melatonin (M) and melatonin+ischemia/reperfusion (M+I/R) and each one containing 7 rats. 24 hours later, the rats were killed and the left kidneys were quickly removed, decapsulated and divided longitudinally into two equal sections. One was placed in a 10% formaldehyde solution. For light microscopic evaluation, kidneys were embedded in paraffin wax. About 5  $\mu$ m sections were stained with hematoxylin-eosin (H-E) before investigation under light microscopy and stained with TUNEL. The other section of tissues were stored at -80°C until assayed.

**Surgery and experimental protocol.** Rats weighed between 200-250 g were used in this study, animals in all groups were anesthetized with an intraperitoneal injection of 80 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar, Pfizer, Groton, CT) and 10 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun; Bayer, Leverkusen, Germany). Rats were placed on a thermal blanket to avoid hypothermia, and under the rib of left abdominal skin was shaved and washed with antiseptic. The dorsolateral incision (2-3 cm) was opened by using sterile scalpel and forceps. Then adipose tissue and kidney were taken out together using a sterile scalpel. The left renal hilus was

dissected and the left renal pedicle (artery and vein) was occluded for 45 min to induce ischemia. 10 ml of warm normal saline was instilled into the peritoneal cavity to help maintain fluid balance during ischemia. When the animals were shown signs of emergence from anesthesia during surgery the rats were anesthetized with an intraperitoneal injection of 40 mg/kg ketamine hydrochloride so anesthesia was allowed to continue. At the end of the ischemic period, reperfusion was established by the removal of the clamp. After the start of the reperfusion, the kidney was placed in the abdominal cavity with the adipose tissue. Atraumatic needle (6-0 number Vicryl) was used to sew of the subcutaneous connective tissue and muscle layers. Then the suture line was washed with antiseptic.

**Experimental groups.** The control group (C: n=7): Animals were not administered melatonin by i.p. injection or ischemia/reperfusion. Ischemia/reperfusion group (I/R: n=7): Animals were not administered melatonin by i.p. injection, but left renal vessels were occluded for 45 min, followed by 24 h reperfusion.

**Melatonin group (M: n=7):** Melatonin (25 mg/kg) were administered by i.p. injection and do, not ischemia/reperfusion. **Melatonin+I/R group (M+I/R: n=7):** in all of the animals, melatonin (25 mg/kg) was administered by i.p. injection 1 h before ischemia then left renal vessels were occluded for 45 min, followed by 24 h reperfusion.

Rats were put at an average ambient temperature of 27°C under a 12 h/12 h light/dark cycle and were fed on a standard rodent diet and filtered tap water.

**Biochemical analysis.** First, the kidney tissues were washed with cold NaCl solution (0.154M) to remove blood contamination and then homogenized in the homogenizer. The preparation procedure was ground in the tissue glass mixer using a rotor formed by a simple electric motor. The homogenization as a tissue blender similar to the typical kitchen blender is used to emulsify and pulverize the tissue (DiAx 900; Heidolph Instruments GmbH&Co KG, Schwabach, Germany) at 1000 U for about 3 min. After centrifugation at 10,000g for about 60 min, the upper clear layer was taken.

**Measurements of superoxide dismutase (SOD).** Superoxide dismutase activity was measured according to the method described by Durak et al [19]. A portion of the homogenate was extracted in ethanol/chloroform mixture (5/3 v/v) to discard the lipid fraction in the activity measurements of total superoxide dismutase. After centrifugation at 10,000g for 60 min, the upper clear layer was removed and used for the analyses. The SOD activity method is based on the measurement of absorbance increase at 560 nm due to the reduction of NBT to NBTH2. One unit of SOD activity was defined as the enzyme protein amount causing 50% inhibition in the NBTH2 reduction rate and the results were recorded in U/mg protein.

**Measurements of catalase activities (CAT).** In the upper clear layer, CAT enzyme activity was measured using the methods described by Aebi et al [20]. The

CAT enzyme activity assay method is based on the measurement of absorbance decrease due to  $H_2O_2$  consumption at 240 nm. The activities of CAT were recorded in IU/mg protein.

Measurements of glutathione S-transferase activities (GST). GST enzyme activity was measured using the method described by Habig et al [21]. The GST activity method is based on the measurement of absorbance increase at 340 nm due to the reduction of the DNPG. The results were expressed in IU/mg protein. The measurements of activity were made using the value of  $\epsilon$  of the DNPG complex ( $\epsilon: 10 \text{ M}^{-1}\text{Cm}^{-1}$ ).

Measurements of malondialdehyde levels (MDA). According to the method defined by Van Ye et al [22], MDA levels are based on the reaction of MDA with thiobarbituric acid (TBA). In the TBA test reaction, MDA and TBA react in acid pH to form a pink pigment with an absorption maximum at 532 nm. Arbitrary values obtained were compared with a series of standard solutions (1,1,3,3-tetra ethoxy propane). Results were expressed as nmol/L. During the experimental period, all procedures were performed at 4 + C.

Histopathologic evaluation. For histological examination, routine paraffin wax embedding procedures were used. The kidney tissues were removed, fixed in 10% formalin and processed by routine histological methods and embedded in paraffin blocks. 5  $\mu\text{m}$  thick paraffin sections were cut from each specimen and were put on poly-L-lysine slides. All sections were stained with hematoxylin-eosin (H&E) and PAS staining to evaluate a morphological overview of the tissue and its structure. The images were captured using an Olympus BX51 microscope and analyzed.

TUNEL immunofluorescence staining. To detect apoptosis within the cells of the kidneys, in situ TdT mediated X-dUTP nicked labeling (TUNEL) reaction to the paraffin sections were applied by using

ApopTag® Fluorescein In Situ Apoptosis Detection Kit (EMD Millipore, Darmstadt, Germany) in accordance with the manufacturer's recommendations. Briefly, serial 5  $\mu\text{m}$  thick paraffin-embedded sections were deparaffinized, rehydrated in graded alcohol and incubated 5 min in phosphate-buffered saline (PBS) at room temperature. Slides were incubated 15 min with proteinase K and washed with distilled water. After the wash, several times in PBS pre-treated with 3% hydrogen peroxide for 10 min. The specimens were incubated with fluorescein-labeled deoxy-UTP at 37°C for 1 hour at a humidity ambient. The nucleus was visualized with 4, 6-diamino-2-phenylindole (DAPI). The images were taken randomly for evaluating the TUNEL-positive cells by using an immunofluorescence microscope (Olympus BX51, Tokyo, Japan).

For quantitative analysis, ten visual fields were randomly photographed for each TUNEL stained section from each experimental group under a microscope at x400 magnification. The number of TUNEL-positive cells nuclei (apoptotic nuclei) was counted with Image J software.

Statistical analyses. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM) 21.0 program was used for statistical analysis. Biochemical parameters between study groups were assessed by using a one-way analysis of variance test (ANOVA) followed by Student-Newman-Keuls multiple comparison tests. The normal distribution of histopathologic parameters was assessed using the Shapiro-Wilk test. Variable of apoptosis parameters were assessed using Kruskal-Wallis analysis followed by Dunn multiple comparison tests.

The results were expressed as mean standard deviation, and statistical significance was set at  $p < 0.05$  for all analyses.

**Results.** The results of these studies are shown in Table 1 and Figure 1.

Table 1

**SOD, CAT and GST activities and MDA levels (Mean  $\pm$  SD) in rat the kidney tissue**

| Groups   | SOD (U/mg pr)         | CAT (IU/mg pr)        | GST (IU/mg pr)        | MDA ( $\mu\text{mol/mg pr}$ ) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Control (C)  | 11.2 $\pm$ 0.36       | 20.4 $\pm$ 6.33       | 2.16 $\pm$ 0.41       | 3.1 $\pm$ 0.12                |
| Ischemia/reperfusion (I/R)                                   | 14.3 $\pm$ 0.99       | 23.8 $\pm$ 10.57      | 4.23 $\pm$ 0.98       | 4.5 $\pm$ 0.23                |
| Melatonin (M)  | 9.89 $\pm$ 0.29       | 19.9 $\pm$ 3.61       | 1.48 $\pm$ 0.43       | 2.1 $\pm$ 0.03                |
| Melatonin+I/R (M+I/R)  | 13.6 $\pm$ 0.36       | 24.3 $\pm$ 11.31      | 3.37 $\pm$ 0.36       | 1.9 $\pm$ 0.25                |
| Statistical evaluation (ANOVA and Student-Newman-Keuls test) |                       |                       |                       |                               |
| Groups   | SOD                   | CAT                   | GST                   | MDA                           |
| C-I/R  | $P < 0.05 \uparrow$   | $p > 0.05$            | $P < 0.05 \uparrow$   | $p > 0.05$                    |
| C-M  | $P < 0.05 \downarrow$ | $p > 0.05$            | $P < 0.05 \downarrow$ | $P < 0.05 \downarrow$         |
| C-(M+I/R)  | $p > 0.05$            | $P < 0.05 \uparrow$   | $P < 0.05 \uparrow$   | $P < 0.05 \downarrow$         |
| I/R-M  | $P < 0.05 \downarrow$ | $P < 0.05 \downarrow$ | $P < 0.05 \downarrow$ | $P < 0.05 \downarrow$         |
| I/R-(M+I/R)  | $p > 0.05$            | $p > 0.05$            | $p > 0.05$            | $P < 0.05 \downarrow$         |
| M-(M+I/R)  | $P < 0.05 \uparrow$   | $P < 0.05 \uparrow$   | $P < 0.05 \uparrow$   | $p > 0.05$                    |

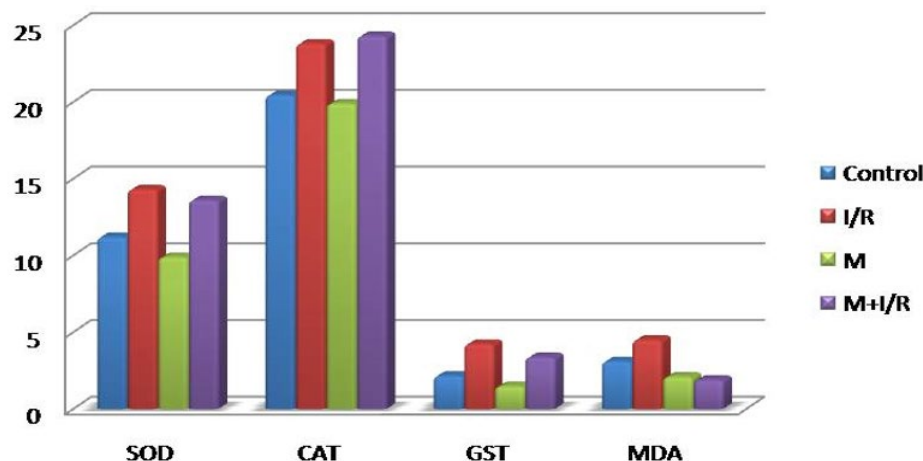


Fig. 1. Control, I/R, M and M+I/R of enzyme activities in rat kidney tissues.

In M group SOD activity was significantly decreased by control while in I/R group it was significantly increased by control ( $p < 0.05$ ). When the groups were compared in terms of CAT enzyme activity, a significant difference was observed.

CAT enzyme activity was significantly higher in the M+I/R group ( $p < 0.05$ ), no statistically significant change was observed in the other groups ( $p > 0.05$ ).

GST enzyme activity was significantly higher in I/R and M+I/R groups compared to group C, the GST activity in group M was significantly lower compared to group C ( $p < 0.05$ ). In addition, the GST in group M was significantly decreased compared to groups I/R and I/R-M.

MDA level was higher in the I/R group compared to the C group ( $p < 0.05$ ). Besides, its level was lower in M+I/R group compared to the group M ( $p > 0.05$ ).

Histologic findings. We examined the role of melatonin in IR-induced renal and tubular damages. In order to investigate the overall structure of kidney tissues, we assessed the histologic sections stained with hematoxylin-eosin. The control and melatonin groups had normal architecture. There was no considerable pathologic alteration in these groups. The histological examination of kidneys obtained from the I/R group had severe renal damage, which included tubular epithelial necrosis of the proximal convoluted tubule, congestion surrounding the tubules and vacuolation involving approximately all tissue fields. The renal histology stained with PAS especially was a significant loss of brush border in epithelial cells of proximal tubules. Tubular injury in M+I/R had a little histological change (Figures 2 and 3).

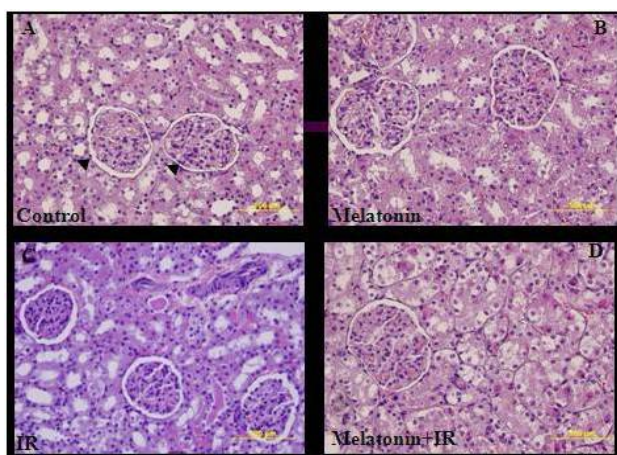


Fig. 2. Light microscopic features of the rat's kidney sections from each group (H&E). (A) The control kidneys had normal architecture. (B) The kidneys in melatonin-treated and non-ischemic groups did not show histological abnormalities (C) The kidney after IR damage showed epithelial necrosis, vacuolization, congestion both interstitial connective tissue and surrounding the tubules (arrows). (D) Effects of melatonin on rat renal IR injury. The melatonin-treated IR injury had less histological abnormalities compared with that observed in kidneys from IR rats (H&E; magnification, x400).

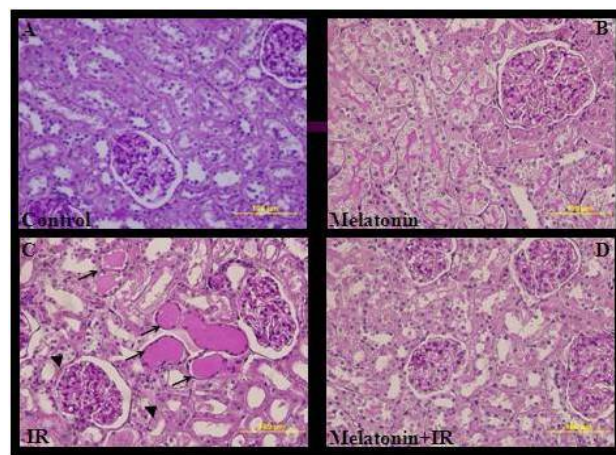


Fig. 3. The Photomicrograph shows PAS-stained sections (A) The proximal tubules have a brush border, whereas the distal tubules have a cleaner, sharper luminal surface. Glomerular basement membrane and brush border of proximal tubule epithelial cells very clear with PAS staining. (B) The kidney of non-ischemic melatonin-treated had nearly the same architecture compared with the control group. (C) Kidney sections obtained from the IR group. Severe damage can be seen as a loss of brush border and cell damage. (D) Tubular injury in melatonin-treated IR injury rats shows decreased/moderate damage. (PAS; magnification, x400).

Melatonin downregulates apoptotic cells. We investigated the influence of melatonin on the I/R of the kidney in rats. The TUNEL method was used to evaluate apoptotic cell count (Figures 4 and 5).

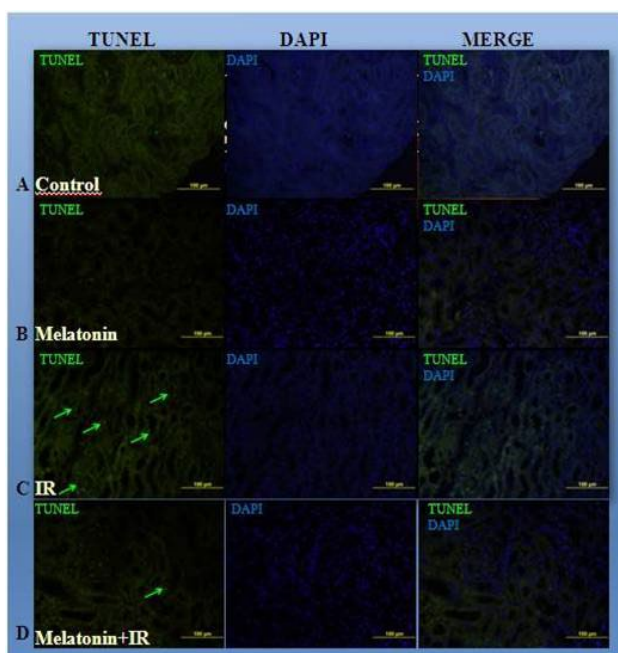


Fig. 4. UNEL+ cells reflective green immunofluorescence. (A) There were only a few TUNEL+ cells in the kidney of the control group. (B) The melatonin-treated group had also less TUNEL+ cells like the control group. (C) It was determined that many apoptotic cells in the tubules both cortex and medulla of IR group. (D) Effects of melatonin on TUNEL+ cells in renal ischemia-reperfusion injury in rats. There was TUNEL+apoptotic cells decreased on section profiles of this group compared with I/R group.

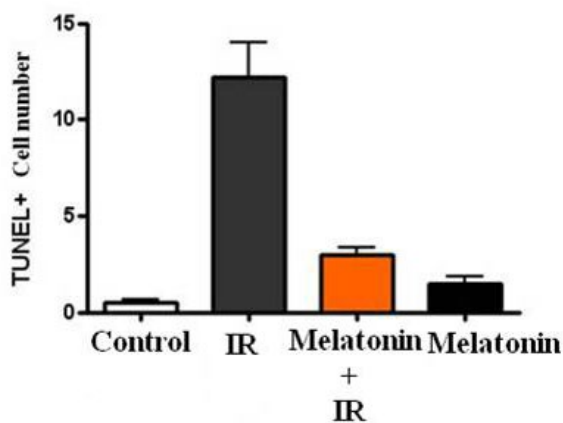


Fig. 5. Graph showing quantification of experimental groups. TUNEL+cell number in kidney tissue of the I/R group was higher compared to the control and other groups.

The number of TUNEL positive cells increased in the I/R compared to the control group. TUNEL positive cell number decreased in M+I/R. But these apoptotic cell number downregulated in the group I/R. Melatonin significantly reduced the renal apoptosis in I/R rats. These groups were indicated that melatonin may protect kidney tissue from apoptosis.

**Discussion.** The most important reason for hypoxia has been ischemia because of arterial or venous blood flow disorders in organ and tissue leading to insufficient perfusion. It is the restoration of blood flow to an organ or tissue. It leads to damage as well as ischemia. caused by the return of blood to the tissue after an ischemia or oxygen deficiency period. The absence of oxygen and nutrients from blood in the course of the ischemic period forms a condition in which the renewal of circulation results in inflammation and oxidative damage through the induction of oxidative stress rather than a renewal of normal function. Occurring rapidly with the introduction of free oxygen radicals and derivatives of molecular oxygen into the cell is one of the reasons why reperfusion injury [23].

The most common cause of acute renal failure is renal ischemia, which causes renal functional degradation through a combination of renal vasoconstriction, renal tubular obstruction, tubular back leakage of glomerular filtrate, and decreased glomerular permeability. It's reported that reactive oxygen species (ROS: O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and OH•) play a crucial role in the pathophysiology of various disease states such as ischemia-reperfusion injury in the last decade.

When a tissue/organ is damaged it produces excessive amounts of superoxide (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). During ischemia and reperfusion overproduction of ROS cause oxidative stress that results in changes in mitochondrial oxidative phosphorylation, depletion of adenosine triphosphate (ATP), an increase in intracellular calcium, and activation of proteases and phosphatases leading to the breakdown of membrane phospholipids and cellular cytoskeleton and loss of cellular integrity [24, 25].

The decrease in renal blood flow and following reperfusion have occurred forms of tissue damage at diverse degrees. SOR plays an important role in I/R injury after renal ischemia [25]. Moreover, it is described that lipid peroxidation levels are increased due to the increase in SOR after reperfusion [26].

Cells have mechanisms to reduce in part or prevent oxidative damage. It is announced that to have become more sensitive with the formation of the tissue damage of ischemic tissue, depending on the oxidant decreases the amount of glutathione during ischemia and accelerated inactivation of enzymes such as CAT, SOD, and GPx and the cells are impacted of rapidly occurring oxygen radicals during reperfusion [27].

Melatonin is a methoxyindole derivative produced by different tissues and organs in mammals such as the retina, bone marrow, gastrointestinal system, kidneys, and skin but predominantly by the pineal gland. Melatonin, which is secreted at the highest level in mammals at night, is considered as a strong antioxidant and the main source of melatonin in the blood is pinealocytes in the central nervous system [28]. Many of its metabolites, as well as melatonin, have proven to be effective antioxidants because their antioxidative properties are synergized with metabolites of free radical scavengers and also act as an effective radical scavenger [29].

Melatonin has been used as an antioxidant for many years and several of its metabolites are also able to protect cells from oxidative damage caused by reactive species and it amplifies the antioxidant capacity of melatonin [30].

In a study in the blood samples and kidney tissues of the rats, Aktöz et al. [31] showed that I/R significantly increased urea, creatinine, and MDA levels, and decreased SOD and CAT activities. It may be due to the response of the kidney tissue to the antioxidant defenses system. In our study histopathological findings of the I/R group confirmed that there was renal impairment by cast formation and tubular necrosis in the tubular epithelium. In the IR+Melatonin group, while MDA levels significantly decreased, SOD activities increased. In the IR+Melatonin group, the level of tubular necrosis and cast formation are significantly decreased than those seen in the I/R group. These results may indicate that melatonin pretreatment protects against biochemical, and morphological damage in renal I/R injury. Our results show that in melatonin-treated groups SOD activity, which was significantly decreased by control while I/R groups were significantly increased by control. While activity was significantly higher in the M+I/R group compared with the C group was not statistically significant. In addition, the I/R group compared to the decrease in M group was statistically significant while the I/R group compared to the decrease in M+I/R group was found to be not statistically significant. When the groups were compared in terms of CAT enzyme activity, a significant difference was observed. While CAT enzyme activity was significantly higher in the M+I/R group compared with the C group no statistically significant change was observed. When groups were compared in terms of kidney tissue MDA levels, while the MDA level was significantly higher in the I/R group compared with the C was not found to be statistically significant. Whereas the MDA level was significantly lower in the M and M+I/R group compared with the C group was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ). In addition, while the M+I/R group was higher compared with the M was not found to be statistically significant. The differences between the biochemical parameters may depend on the duration of the effect of melatonin, dosage of melatonin and I/R time.

Hagar et al. [32] induced renal ischemia for 45 min during which time they performed a right nephrectomy, and allowed animals to reperfuse for 24 h. Induction of renal ischemia-reperfusion resulted in renal dysfunction, as indicated by elevated levels of blood urea nitrogen and serum creatinine. In addition, the renal MDA level was increased. In our study, when groups were compared in terms of MDA levels, a significant difference was observed; the MDA level was higher in the I/R group than in the C group. Lipid peroxidation, as a free radical generating system, has been proposed to be closely related to IR induced tissue injury and MDA is a good indicator of the degree of lipid peroxidation. The levels of MDA are significantly increased by IR, which

reflects increased lipid peroxidation due to increased oxidative stress.

Korkmaz and Kolankaya [33] induced renal ischemia for 45 min during which time they performed a right nephrectomy, and allowed animals to reperfuse for 3 h. In the present experiment, the levels of MDA are significantly increased and GSH activities are significantly decreased. In our study, when groups were compared in terms of kidney tissue MDA levels, the MDA level was significantly lower in the M and M+I/R group compared with the I/R group ( $p < 0.05$ ). GSH enzyme activity was not evaluated in our research.

Şener et al. [34] reported that local treatment with melatonin inhibited the increase in malondialdehyde levels after 2 and 0.5 hr I/R respectively, followed by an additional 12 hr of ischemia. This protocol was been repeated for 3 days by Şener et al. Then in treatment groups, twice a day during reperfusion periods, melatonin was applied 5 mg per rat. Consistent with our findings, the antioxidant effect of the application of melatonin may protect against oxidation of the kidney.

Sinanoglu O et al. [35] were evaluated the preventive role of M and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (VD3) in biochemical and apoptotic events leading to tissue injury and renal dysfunction after I/R. According to the studies, kidneys and blood were obtained for histopathological and biochemical evaluation after reperfusion. M and VD3 had an ameliorative effect on biochemical parameters such as blood urea nitrogen, serum creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and apoptosis in the kidneys against renal I/R injury in rats. Additionally, VD3 combined with M significantly reduced apoptotic and histological alterations when compared with M or VD3 alone. This preventive effect on renal tubular apoptosis was remarkable when M was combined with VD3. In our study, the number of TUNEL-positive cells more increased in the I/R group compared to the C group. In the M group, TUNEL positive cell number was nearly the same with the C group. When groups were compared as statistical analyses, were not differences between C and M groups. In addition, we were observed that there was a significant difference between I/R and C, between I/R and M+I/R and between I/R and M groups ( $p < 0.05$ ).

Ahmadiasl et al. [36] described 45 min of renal pedicle occlusion followed by 24 hr reperfusion. M (10 mg/kg, IP) and erythropoietin (EP) (5000 U/kg, IP) were administered prior to ischemia. They have found that I/R decreased the tissue levels of SOD and CAT. Consistent with this finding, I/R and similar oxidative stress state, ROS accumulation, decrease in antioxidant enzyme activities, and expression, or a combination of both, cause deep injury to cellular components such as proteins, lipids, and DNA. Also, they have found that the levels of CAT and SOD increased by EPO + M which indicates that EPO and M combination treatment stimulates antioxidative enzymes, however, this stimulation was not significant when compared with other treatment groups. We have found that in I/R

groups both SOD and CAT activities, which were significantly increased compared to control. While SOD activity was statistically significant CAT activity was not statistically significant. This difference is that melatonin (25 mg/kg, i.p) was administered 30 min before subjecting rats to I/R and was high dose melatonin. The animals are exposed to short-term and a high dose of melatonin is made acute administration.

Sehajpal et al. [37] described to 40 min of renal pedicle occlusion followed by 24 hr reperfusion. M (4 mg/kg, i.p) was administered 30 min before subjecting rats to I/R. They reported that a significant reduction in renal GST level was observed in I/R group compared with the control group (without M).

Yip et al tested whether combined melatonin (M) and exendin-4 (Ex4) treatment can better preserve glomerular structural integrity after IR injury compared with either alone [38]. They used adult male Sprague Dawley rats (n = 50) were equally divided into sham control, IR, IR-Ex4 (10 µg/kg s.c 30 min after reperfusion and daily for 5 days), I/R+Mel (20 mg/kg i.p. at 30 min postreperfusion) and IR-Ex4-M were euthanized at day 14. Changes in podocyte injury score (PIS) and kidney injury score were highest in I/R group and lowest in sham operated control SC, significantly higher in I/R-Ex4 and IR-Mel groups than in I/R-Ex4-M, and significantly higher in I/R+M group than in I/R-Ex4 group. Immunohistochemical microscopic findings of FSP-1 and WT-1 (two glomerular damage markers), and KIM-1, and snail (two renal tubular damage markers) showed identical patterns, while ZO-1, p-cadherin expressions showed podocin, dystroglycan, fibronectin, and synaptopodin (six glomerular integrity index) showed an inverse pattern in comparison to podocyte injury score PIS among the five groups. They found that combined melatonin–exendin-4 therapy further protected glomerulus from IR injury [38].

Ma et al. first clarified the mechanisms underlying mitochondrial dysfunction during IR and melatonin's protection of mitochondria under this condition. Thereafter, a special focus is placed on the protective actions of melatonin against IR injury in the brain, heart, liver, and others. They reported that increase the potential of melatonin as a therapeutic agent in the future [39].

Panah et. al. concentrated on determining the anti-inflammatory and anti-oxidative effects of melatonin on the complications of I/R. This study was demonstrated that reduction in serum levels of renal function and oxidative stress/inflammatory markers in the melatonin group indicates that melatonin can inhibit I/R outcomes in RTPs through its anti-oxidant and anti-inflammatory properties [40].

This case is the result of oxidative stress after ischemia which is used melatonin the short-term against damaged kidney tissue is thought that is depended on acute injury.

Histopathological changes are confirmed that melatonin has protective effects on IR-induced renal injury. These differences may depend on using a female animal, ischemia/reperfusion period, melatonin doses and the time of administration of melatonin before ischemia.

**In conclusion**, it was shown that the protective effect of melatonin on I/R induced renal injury, mechanism of apoptosis effects and the importance of oxidative stress in apoptosis is related to its antioxidant properties. In the present day, showing the roles of free radicals effects on aging and on various pathologies, especially cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases that brought up the use of antioxidants has accelerated steadily working on this issue. Melatonin is still keeping primacy during comparison with other antioxidants, both it has free radical scavenging ability and wherein increasing antioxidant enzyme activities.

**Conflict of interest statement:** the authors declare no conflict of interest.

**Ethical approval:** all applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

**Author contributions.**

**M. Nisari:** management of the research, collected, analyzed, interpreted the biochemical data and wrote the manuscript.

**A. Yay:** applied the hematoxylin-eosin and tunnel staining procedure, interpreted histological data.

**T. Ertekin:** Ischemia-reperfusion application and interpreted data.

**M. Nisari:** Ischemia-reperfusion application and interpreted data.

**Ö. Al:** Ischemia-reperfusion application and surgery procedure.

**D. Ceylan:** applied the biochemical analysis procedure.

**G. Ö. Önder:** applied the hematoxylin-eosin and tunnel staining procedure

**M. Kavutcu:** idea of the research, applied the biochemical analysis procedure and interpreted biochemical data.

All authors read and approved the final manuscript.

## References:

1. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992; 72: 65-83. doi: 10.1016/S0039-6109(16)45628-8.
2. Charles D. Collard, Simon Gelman. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001;94:1133-8. doi:10.1097/0000542-200106000-00030.
3. Conesa LE, Valero F, Nadal JC et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol.* 2001; 281: 730-73. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R730.

4. *Reiter RJ*. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J*. 1995;9:526-533. doi: 10.1096/fasebj.9.7.7737461
5. *Kurcer Z, Oguz E, Özbilge H, et al*. Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines. *J Pineal Res*. 2007;43:172-78. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00459.x.
6. *Jaeschke H*. The inflammatory response after hepatic ischemia/reperfusion. In J. J. Lemaster, and C. Oliver (Eds.), *Cell Biology of Trauma*. Florida: CRC Press, 1995:127-42.
7. *Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al*. Review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res*. 1995;19:149-65. doi: 10.1111/j.1600-079X.1995.tb00133.x.
8. *Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al*. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc*. 1958;80:2587. doi: 10.1021/ja01543a060.
9. *Cassone VM, Chesworth MJ, Armstrong SM*. Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. *Physiol Behav*. 1986;36:1111-21. doi: 10.1016/0031-9384(86)90488-9.
10. *Altun A, Vardar A, Altun B.U*. Melatonin ve Kardiyovasküler Sistem. *nadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2001;1:283-88.
11. *Yildirim Z, Kotuk M, Erdogan H, et al*. Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *J Pineal Res*. 2006;40:27-33. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00272.x.
12. *Aydoğdu N, Kanter M, Erbaş H, et al*. Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29:089-96.
13. *Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, et al*. Melatonin as a free radical scavenger: Implications for aging and age-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;719:1-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb56817.x
14. *De L Lastra CA, Cabeza J, Motilva V, et al*. Melatonin protects against gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pineal Res*. 1997;23:47-52. doi: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00334.x
15. *Baker GL, Autor AP, Corry RJ*. Effect of allopurinol on kidneys after ischemia and reperfusion. *Curr Surg*. 1985;42:466-69.
16. *Dillon JJ, Grossman SH, Finn WF*. Effect of oxypurinol on renal reperfusion injury in the rat. *Renal Failure*. 1993;15:3745. doi: 10.3109/08860229309065570.
17. *Torras J, Seron D, Herrero I et al*. Renal protective effect of liposomal superoxide dismutase in an experimental warm ischemia model. *Transpl Int*. 1994;7: S472-S475. doi: 10.1111/j.1432-2277.1994.tb01421.x.
18. *Alatas O, Sahin A, Colak O et al*. Beneficial effects of allopurinol on glutathione levels and glutathione peroxidase activity in rat ischaemic acute renal failure. *J Int Med Res*. 1996; 24: 33-39. doi: 10.1177/030006059602400105.
19. *Durak İ, Yurtarlanı Z, Canbolat O et al*. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin. Chim. Acta*. 1993; 214: 103-4. doi: 10.1016/0009-8981(93)90307-p.
20. *Aebi H*. Catalase invitro assay methods. *Methods in Enzymology*. 1984; 105: 121-6. doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
21. *Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB*. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*. 1974;249:7130-9.
22. *Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, et al*. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. *J Surg Res*. 1993; 55: 553-558. doi: 10.1006/jsre.1993.1183.
23. *Akkoç H*. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008; 35 (3): 211-215.
24. *Aydogdu N, Kaymak K, Yalçın Ö*. Sıçanlarda Böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında N-asetilsisteinin etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2005;10:151-155.
25. *Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF*. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest*. 1984;74:1156-64.
26. *Paller MS*. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. *J Invest Med*. 1994; 42:632-639.
27. *Nath KA, Norby SM*. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*. 2000;109: 655-678. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00612-4
28. *Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Reiter RJ*. Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):162-7. doi: 10.2174/157015910792246182.
29. *Y. Zhao, D.-X. Tan, Q. Lei et al*. Melatonin and its potential biological functions in the fruits of sweet cherry. *Journal of Pineal Research*. 2013; (55)1: 79-88. doi: 10.1111/jpi.12044.
30. *Naseem M and Parvez S*. Role of Melatonin in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Review Article *The Scientific World Journal*. 2014; 1-6. doi: 10.1155/2014/586270.
31. *Aktoz T, Aydogdu N, Alagol B, et al*. The protective effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Ren Fail*. 2007; 29(5): 535-42. doi: 10.1080/08860220701391738.
32. *Hagar HH, Abd El Tawab R*. Cysteinyl leukotriene receptor antagonism alleviates renal injury induced

- by ischemia-reperfusion in rats. *J Surg Res.* 2012; 178(1): 25-34. doi: 10.1016/j.jss.2012.02.022.
33. *Korkmaz GG, Uzun H, Cakatay U, Aydin S.* Melatonin ameliorates oxidative damage in hyperglycemia-induced liver injury. *Clin Invest Med.* 2012;35(6): E370-7. doi: 10.25011/cim.v35i6.19209.
34. *Şener G, Sert G, Şehirli AÖ, et al.* Melatonin protects against pressure ulcer-induced oxidative injury of the skin and remote organs in rats. *J Pineal Res.* 2006;40:280-87. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00313.x.
35. *Sinanoglu O, Sezgin G, Ozturk G, et al.* Melatonin with 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against apoptotic ischemia-reperfusion injury in the rat kidney. *Ren Fail.*2012;34(8): 1021-6. doi: 10.3109/0886022X.2012.700887.
36. *Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A.* Combination antioxidant effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Science.*2013; 16: 1209-16.
37. *Sehajpal J, Kaur T, Bhatti M R, and Singh A P.* Role of progesterone in melatonin-mediated protection against acute kidney injury. *Journal of Surgical Research.* 2014;1-7. doi: 10.1016/j.jss.2014.04.025.
38. *Hon-Kan Yip, Chih-Chao Yang, Kuan-Hung Chen, et al.* Combined melatonin and exendin-4 therapy preserves renal ultrastructural integrity after ischemia-reperfusion injury in the male rat. *J. Pineal Res.* 2015; 59:434-447. doi: 10.1111/jpi.12273.
39. *Zhiqiang Ma, Zhenlong Xin, Wencheng Di, Xiaolong Yan, Xiaofei Li, Russel J. Reiter, Yang Yang.* Melatonin and mitochondrial function during ischemia/reperfusion injury. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74:3989-98. doi: 10.1007/s00018-017-2618-6.
40. *Panah et al.* The effect of oral melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in transplant patients: A double-blind, randomized controlled. *Transplant Immunology journal* 2019;1-5. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2019.101241>.



## 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. Korol, N. Stepanova, V. Vasylychenko

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.05

### Arylesterase activity of paraoxonase 1 and intensity of oxidative processes in dialysis patients

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

### Citation:

Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V. Arylesterase activity of paraoxonase 1 and intensity of oxidative processes in the blood of dialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):30-38. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.05

**Abstract.** This study aimed to investigate the arylesterase activity of paraoxonase 1 (PON-1) in patients with end-stage renal disease (ESRD) and its relationship with oxidative stress markers.

**Methods.** We conducted a one-time prospective observational study involving 58 ESRD patients. Among them, there were 20 hemodialyses (HD) patients and 38 patients treated with peritoneal dialysis (PD). The activity of PON-1 in serum was determined spectrophotometrically by the number of phenolic complexes formed using phenylacetate. Besides, spectrophotometrically the concentrations of malondialdehyde, serum concentrations of ceruloplasmin, thiol groups and total peroxidase activity (TPA) of erythrocyte were determined. The reference group consisted of 30 conditionally healthy individuals.

**Results.** The arylesterase activity of the PON-1 in reference group was 6.57 kU/L versus 2.25 kU/L in HD patients and 4.26 kU/L in PD patients ( $p < 0.0001$ ). A direct correlation was found between arylesterase activity of PON-1 and ceruloplasmin concentration ( $p = 0.004$ ), and TPA ( $p = 0.02$ ) in HD patients. The activity of PON-1 in the serum of PD patients was associated with high-density lipoproteins ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** We observed a decrease in the arylesterase activity of PON-1 in ESRD patients compared to the control group. The lowest activity of PON-1 is determined in HD patients. Moreover, the association of the PON-1 activity with a decrease in antioxidant blood markers was found. The enzyme activity in PD patients correlated with increased blood HDL. Further studies involving a larger dialysis cohort of patients are needed to determine the pathogenetic role of PON-1 activity in the development of cardiovascular events in ESRD patients.

**Keywords:** paraoxonase-1, arylesterase, oxidative stress, end-stage renal disease.

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

© L. Korol, N. Stepanova, V. Vasylychenko, 2019.

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

### Article history:

Received November 06, 2019

Received in revised form  
November 19, 2019

Accepted November 21, 2019



© Король Л.В., Степанова Н.М., Васильченко В.С., 2019

УДК 577.112.85:616.61

Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко

## Арилестеразна активність параоксонази-1 та інтенсивність оксидативних процесів у крові діалітичних пацієнтів

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

**Резюме.** Метою роботи було дослідити арилестеразну активність параоксонази 1 (ПОН-1) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V Д стадії та її зв'язок з показниками оксидативного стресу.

**Методи.** Нами було проведено одномоментне проспективне обсерваційне дослідження із залученням 58 хворих на ХХН V Д, серед яких було 20 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 38 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). Активність ПОН-1 у сироватці крові визначали спектрофотометрично за кількістю утворених фенольних комплексів з використанням фенілацетату. Крім того, спектрофотометрично, у крові пацієнтів визначали концентрацію малонового діальдегіду, концентрації церулоплазміну й тіолових груп в сироватці крові та сумарної пероксидазної активності еритроцитів. Референтну групу склали 30 умовно-здорових осіб.

**Результати.** Арилестеразна активність ПОН-1 референтної групи становила 6,57 кУ/л, тоді як у ГД-пацієнтів активність ензиму була знижена на 66% (2,25 кУ/л), у ПД-пацієнтів – на 37% (4,26 кУ/л) ( $p = 0,0001$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між арилестеразною активністю ПОН-1 та вмістом церулоплазміну ( $p = 0,004$ ) і сумарною пероксидазною активністю еритроцитів ( $p = 0,02$ ) у ГД-пацієнтів. Активність ПОН-1 сироватки крові ПД-хворих була асоційована з ліпопротеїдами високої щільності ( $p = 0,0001$ ).

**Висновки.** У хворих на ХХН V Д спостерігається зниження арилестеразної активності ПОН-1 у порівнянні з контролем. Найнижча активність ПОН-1 визначається у ГД-пацієнтів та асоціюється зі зниженням антиоксидантних показників крові. Активність ензиму у ПД-пацієнтів корелює з підвищенням ліпопротеїдів високої щільності крові. Подальші дослідження із залученням більшої діалітичної когорти пацієнтів необхідні для визначення патогенетичної ролі активності ПОН-1 у хворих на ХХН V Д.

**Ключові слова:** параоксоназа-1, арилестераза, оксидативний стрес, хронічна хвороба нирок.

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії, які лікуються діалітичною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [1, 2], що зумовлено численними метаболічними порушеннями, у тому числі дисліпідемією [3-8]. Підвищення інтенсивності оксидативного стресу (ОС) і ферментативних модифікацій циркулюючих ліпідів і ліпопротеїнів, ендотеліальна дисфункція та активація запалення сприяють прискоренню атеросклерозу у хворих на ХХН V Д [3-8]. Разом з тим, нещодавні роботи за участю діалітичної популяції хворих демонструють парадоксальний зв'язок гіперхолестеринемії /дисліпідемії зі зниженням частоти кардіоваскулярної та загальної смертності [9, 10]. Така відмінність від загальної популяції може свідчити, перш за все, про діаліз-індуковані зміни складу та функції ліпопротеїдів крові [11].

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) є не лише ключовим учасником зворотного транспорту холестеролу, але й мають здатність захищати ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) від окислен-

ня [12, 13]. Перекисне окиснення протеїнів у складі ЛПВЩ та ЛПНЩ має місце за розвитку багатьох патологічних станів та є поширеним у хворих на ХХН [14, 15]. Окрім порушення структури ліпідних компонентів для пацієнтів з ХХН характерна і втрата функціональної активності ензимів, пов'язаної з їх метаболізмом. У лабораторній практиці якісний стан ліпопротеїдів визначається за функціональною активністю ензимів, асоційованих з ЛПВЩ, такі як параоксонази (ПОН), глутатіонпероксидаза і ацетилгідролаза тромбоцит-активуючого фактору, які гідролізують продукти окислення фосфоліпідів ЛПНЩ, а лецитин холестерин аденілаттрансфераза і ацетилгідролаза тромбоцит-активуючого фактору ще й беруть участь у видаленні окислених фосфоліпідів з ЛПНЩ [16].

Параоксонази – це сімейство ензимів, що представлене ПОН-1, ПОН-2 і ПОН-3, які мають широку специфічність і каталітичну універсальність [17, 18]. Споріднені ензими ПОН-2 і ПОН-3 були названі за їх еволюційним зв'язком з ПОН-1 [19, 20]. ПОН-1 (ЕС 3.1.8.1) – білок, який кодується геном PON1, розташованим у людей на короткому плечі 7-ї хромосоми. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 355 амінокислот, а молекулярна маса – 39 731. ПОН-1 складається з шести циліндричних  $\beta$ -пропелерних структур, з чотирма  $\beta$ -нитками, стабілізуючими структуру ензиму. ПОН-1 містить три залишки цистеїну в по-

Король Леся Вікторівна  
lesyakorol@meta.ua

ложеннях 42, 284, 353; залишок у положенні 284 має вільну сульфгідрильну групу, що пов'язано із захисною дією даного ензиму [19, 20].

Білкам ПОН властиві різні типи гідролітичної активності, які можна розділити на лактоназну активність (субстрат – гомоцистеїн, тіолактон), арилестеразну активність (субстрат – ароматичні ефіри карбонової кислоти, фенілацетат), органофосфатазну активність (субстрат – фосфорорганічні сполуки, параоксон [21]. Назву «ПОН» білок отримав через здатність каталізувати розщеплення Р-О зв'язку у молекулі параоксону, високотоксична дія якого в організмі обумовлена його властивістю ковалентно зв'язувати холіноестеразу і блокувати її функціональну активність. ПОН-1 є  $\text{Ca}^{2+}$ -залежним ензимом і має два метал-зв'язуючих центри [20, 21]. Один із них, зв'язуючись з іонами кальцію сприяє стабілізації ензиму, інший необхідний для здійснення каталітичної активності білку [21].

ПОН-1 існує у двох формах – вільній і мембрано-зв'язаній. Вміст вільної ПОН-1 в плазмі крові у кілька разів перевершує кількість ензиму в органах і тканинах. Циркулуючі у плазмі в стані, пов'язаному з ЛПВЩ, ПОН-1 запобігає окисленню ліпопротеїнів, зменшує утворення ліпідних пероксидів та знижує ризик розвитку атеросклерозу [1, 15].

Численними клінічними дослідженнями продемонстровано взаємозв'язок між зниженням активності ПОН-1 у сироватці та розвитком ССЗ [17]. Зниження активності ПОН-1 запускає ендотеліальну дисфункцію, викликаючи агрегацію тромбоцитів, адгезію моноцитів та підвищення активності NO-синтази [8, 17, 18]. Зокрема, ПОН-1 каталізує реакції гідролізу окислених компонентів ЛПНЩ, які стимулюють утворення цитокінів та індукують адгезію моноцитів до поверхні ендотеліоцитів [17, 18]. Крім того, ПОН-1 пригнічує окислення ЛПВЩ [19, 22].

За останнє десятиріччя було досягнуто значного прогресу щодо вивчення активності ПОН-1 у пацієнтів з ХХН [6, 7]. Продемонстровано нижчу активність ПОН-1 у хворих на ХХН I-IV стадій, порівняно з діалізною популяцією [6]. Проте, дослідження активності ПОН-1 залежно від модальності ДНЗТ є поодинокими та суперечливими.

**Мета роботи:** дослідити арилестеразну активність ПОН-1 у пацієнтів з ХХН VД стадії та її зв'язок з показниками ОС.

**Пацієнти та методи.** Нами було проведено одномоментне проспективне обсерваційне дослідження із залученням 58 хворих на ХХН VД, серед яких було 20 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 38 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). Середній вік обстежених пацієнтів склав  $46,5 \pm 12,3$  років.

Усі пацієнти лікувались в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Ліцензія – Ме-

дична практика, АЕ № 197294 діє з 06.06.2013 р., Міністерства охорони здоров'я України). Біохімічні дослідження проводились у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України («Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ-223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019 р.)

Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Усі пацієнти надали письмово оформлену інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 5 від 12.06.2018).

Під час дослідження усім хворим виконувалось стандартне обстеження, яке включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. У сироватці крові хворих спектрофотометричним методом визначали арилестеразну активність ПОН-1 за кількістю утворених фенольних сполук з використанням фенілацетату [23], концентрацію вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДАс) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; концентрацію церулоплазміну (ЦПс) за реакцією з парафеніледіаміном дігідрохлоридом; вміст тіолових груп (SHс) та сумарну пероксидазну активність (СПА) еритроцитів за реакцією з індигокарміном. Розраховували сумарну антиоксидантну ємність сироватки крові (АОЄс) [24, 25].

Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: групу I склали 20 пацієнтів з ХХН V стадії, які лікувались методом ГД; групу II – 38 ПД пацієнтів, референтну групу склали 30 практично здорових донорів того ж віку та статі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія). Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом представлені як середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою коефіцієнту Спірмена.

**Результати.** Арилестеразна активність ПОН-1 у референтній групі становила 6,57 кУ/л, тоді як активність ензиму ГД-пацієнтів була знижена на 66%, ПД пацієнтів – на 37% (рис. 1).

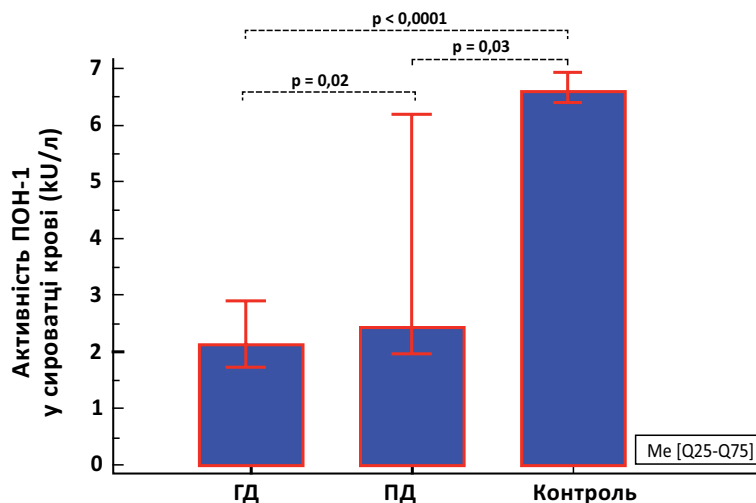


Рис. 1. Арилестеразна активність ПОН-1 умовно-здорових донорів та хворих на ХХН ВД.

Поряд з цим, встановлено, що ПД-пацієнти мали більш атерогенний профіль ліпідного спектру крові ніж ГД-пацієнти (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ліпідного обміну хворих на ХХН ВД залежно від модальності ДНЗТ**

| Показники ліпідного обміну (ммоль/л) | Група I ГД (n=20) | Група II ПД (n=38) | p        |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Загальний холестерин                 | 4,6 [4,03-5,3]    | 5,6 [5,07-6,6]     | < 0,0001 |
| ХС ЛПВЩ                              | 1,11 [0,94-1,23]  | 1,14 [1,0-1,38]    | 0,49     |
| ХС ЛПНЩ                              | 3,06 [2,23-3,4]   | 3,83 [3,2-4,4]     | < 0,0001 |
| ХС ЛПДНЩ                             | 0,56 [0,35-0,83]  | 0,59 [0,42-1,1]    | 0,43     |
| Тригліцериди                         | 1,27 [0,8-1,8]    | 1,4 [1,1-2,2]      | 0,14     |
| ІА                                   | 3,2 [2,5-3,8]     | 4,6 [3,9-5,6]      | < 0,0001 |

Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між активністю ПОН-1 та вмістом ЛПВЩ крові ПД-пацієнтів (рис. 2).

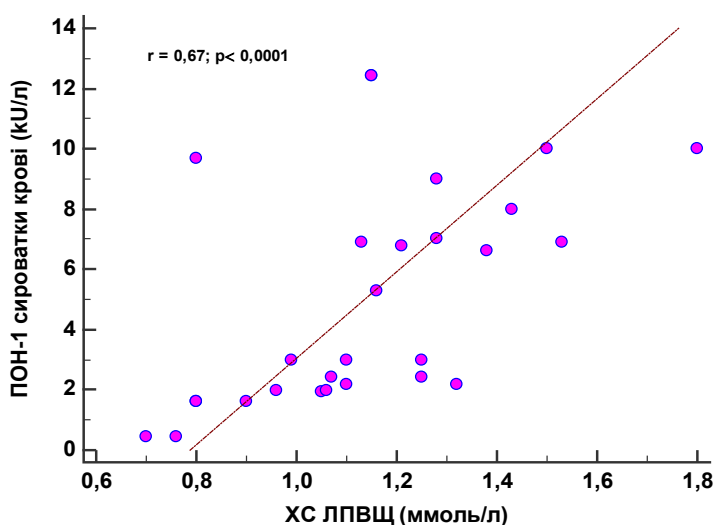


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та концентрацією ЛПВЩ крові ПД-пацієнтів.

За результатами дослідження про-антиоксидантних параметрів крові пацієнтів з ХХН порівняно з показниками референтної групи встановлено зростання продукції МДАс та зниження концентрації SHс в обох групах та ЦП у I групі (табл. 2).

Таблиця 2

## Про-антиоксидантні показники крові пацієнтів з ХХН ВД

| Показник              | Умовно-здорові особи (n = 30) | ХХН ВД            |                  | РГД/ПД   |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|----------|
|                       |                               | ГД (n=20)         | ПД (n = 38)      |          |
| ЦПс, г/л              | 0,2 [0,16-0,25]               | 0,1 [0,07-0,17]*  | 0,17 [0,1-0,26]  | 0,00001  |
| SHс, мМ/л             | 2,218 ± 0,018                 | 1,38 [1,18-1,83]* | 1,86 [1,5-2,01]* | 0,004    |
| СПА е<br>(мккат/г Нб) | 7,622 [7,28-7,96]             | 6,63[5,25-9,0]    | 8,53[7,31-10,41] | 0,02     |
| МДАс<br>(мкмоль/л)    | 128,2 [112-227]               | 179 [115,4-308]*  | 455 [400-577]*   | < 0,0001 |
| АОЄс, ум.од           | 1,05 [0,9-1,27]               | 0,53 [0,46-0,74]  | 0,76 [0,64-1,0]  | < 0,0001 |

Примітки : \* p < 0,05 у порівнянні з контролем

ПД-пацієнти, у порівнянні з ГД, мали статистично значуще вищі концентрації усіх досліджуваних маркерів оксидативних процесів (див. табл. 2).

Аналіз SHс за фракціями визначив достовірно вищий вміст небілкових тіолових груп у ПД-пацієнтів (0,74 [0,57-0,8] проти 0,6 [0,33-0,79] мкмоль/л, p = 0,02) у порівнянні з ГД-хворими (рис. 3).

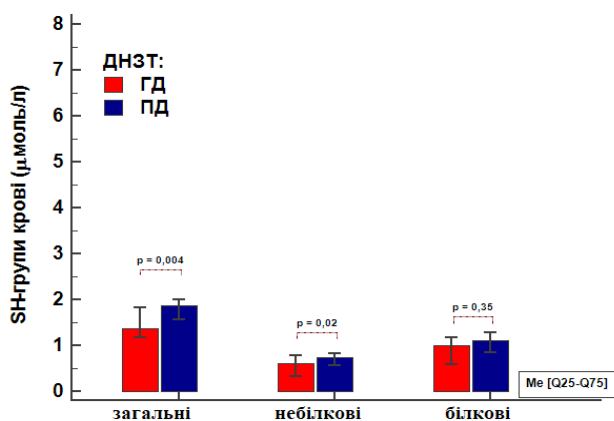


Рис. 3. Фракції тіолових груп у крові пацієнтів з ХХН ВД.

Крім того, нами визначено прямий кореляційний зв'язок активності ПОН-1 з ЦПс (p = 0,04) та СПАе (p = 0,02) хворих на ХХН ВД (рис. 4, 5).

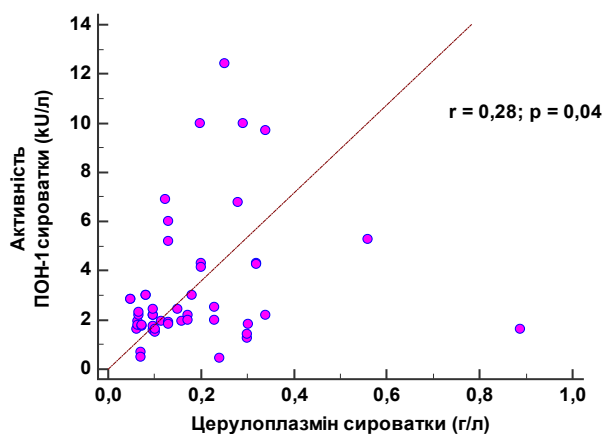


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та церулоплазміном сироватки крові ГД-пацієнтів.

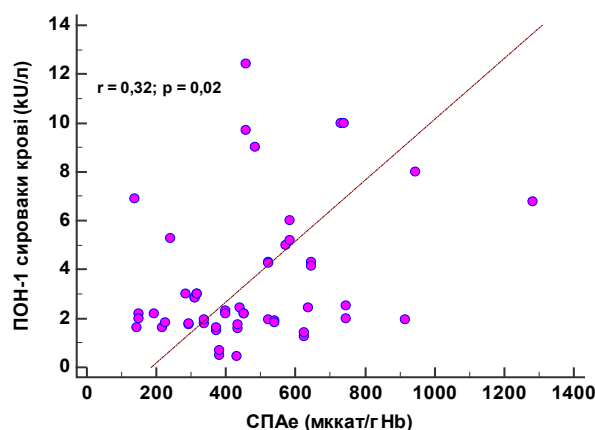


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та сумарною пероксидазною активністю еритроцитів ГД-пацієнтів.

**Обговорення.** Результати нашого дослідження продемонстрували зниження активності ПОН-1 у хворих на ХХН ВД у порівнянні з контролем. Слід зазначити, що у групі ПД-пацієнтів зміни арилестеразної активності ПОН-1 корелювали зі змінами ліпідного спектру крові. Натомість, у ГД-пацієнтів активність ПОН-1 мала прямий кореляційний зв'язок з показниками антиоксидантного захисту в крові. Отже, визначена низька арилестеразна активність ПОН-1 у крові ГД-пацієнтів асоціюється здебільшого з порушенням оксидантно-антиоксидантного балансу крові, недостатністю антиоксидантних факторів захисту та високою інтенсивністю ОС, тоді як у ПД-пацієнтів, у більшій мірі, зумовлена дисліпідемією.

Як відомо, дисліпідемія та ОС є одними з важливих механізмів та загальною рисою, що лежать в основі патогенезу ХХН [25-27]. Антиоксидант-

на роль ПОН-1 полягає у захисті ЛПНЩ і ЛПВЩ від дії окисних сполук [5, 6, 8, 28]. Як відомо, пацієнти з ХХН VД більш чутливі до шкідливого впливу процесів пероксидації, а зниження активності ПОН-1 у сироватці крові сприяє затримці катаболізму окислених фосфоліпідів у ЛПНЩ та окислених макрофагів, що дає більше часу для негативного впливу радикальних ланцюгових реакцій на інактивацію аполіпопротеїнів та білків клітинної мембрани [6]. ПОН-1 здійснює гідроліз ліпідних перекисів, елімінуючи таким чином окиснені ЛПНЩ з бляшкових утворень. Ці захисні властивості, ймовірно, обумовлені здатністю ПОН-1 гідролізувати окислені фосфоліпіди і гідроксиди холестероллінолеату [6, 28]. Надалі окислені продукти видаляються макрофагами, які одночасно перетворюються у пінисті клітини, які заповнені складними ефірами холестерину та накопичуються у вигляді атеросклеротичних бляшок [5, 6, 8, 27]. ПОН-1 інактивує токсичні продукти, які утворюються у результаті окислення ЛПНЩ, стимулюючи відтік холестерину з макрофагів через ЛПВЩ [27]. ПОН-1 також пригнічує диференціювання моноцитів в макрофаги, тим самим обмежуючи процес утворення пінистих клітин і зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок [20, 22, 24].

Отже, зниження активності ПОН-1 сприяє уповільненню даних процесів у пацієнтів з ХХН. До того ж, арилестеразна активність ПОН-1 знижується у двох підкласах (другому і третьому) ЛПВЩ. Відповідно, до зменшення концентрації у крові двох підкласів ЛПВЩ у пацієнтів з ХХН VД, кількісні та якісні зміни часток відбуваються одночасно або поступово [27].

Параоксоназна і арилестеразна активність ензиму позитивно корелює з вмістом холестеролу ЛПВЩ і АроА-1 та негативно – з рівнями загального холестеролу і апопротеїну В [28, 29], що повністю узгоджується з результатами нашого дослідження. Проте відношення вмісту апопротеїну до активності ПОН-1 може бути кращим індикатором рівня атерогенності, ніж відношення вмісту загального холестеролу до холестеролу ЛПВЩ.

Maskness MI зі співавторами, підтверджуючи антиатеросклеротичні властивості ПОН-1, продемонстрували, що ПОН-1 людини гідролізує прозапальний фактор активації медіатора-тромбоцита, який активує моноцити і призводить до їх перетворення в макрофаги [30]. Deakin S на експериментальній моделі підтвердив захисні властивості ПОН-1 у запобіганні процесів окислення, модифікуючи ЛПДНЩ [31]. Таким чином, було продемонстровано, що активність ПОН-1 крові обернено пропорційна ризику атеросклерозу і пов'язаних з ним захворювань [30, 31]. Vains Y. та співавтори встановили, що активність арилестерази і лактонази ПОН-1 нижче за наявності хронічного запалення і додатково знижується під час гострого запального процесу [18].

Результати нашого узгоджуються з висновками A Gugliucci, який продемонстрував зниження активності ПОН-1 крові у ГД-пацієнтів та часткове відновлення активності арилестерази і лактонази шляхом лікування ГД, що може забезпечити захист від ОС і прогресування атеросклерозу [32].

Хоча ПОН-1 каталізує гідроліз численних субстратів: лактонів, тіолактонів, ефірів та фосфотриестерів, включаючи параоксон, а ділянки стикування субстрату навколо активного сайту ПОН-1 відрізняються для кожної основної категорії субстратів [20], проте, чимало дослідників вважають, що основна фізіологічна активність ПОН-1 за ХХН зумовлена здебільшого лактоназною активністю [6-8] та вважають, що саме зниження лактоназної активності ПОН передбачає більш високий ризик майбутніх несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з ХХН [5]. Так, групою вчених за допомогою імуоферментного аналізу було встановлено значне зниження лактоназної активності ПОН-1 у хворих на ХХН, за винятком її II-ї стадії, де не було достовірної різниці ні у зміні активності, ні у кількості білка у порівнянні з контрольними групами [5]. До того ж, впродовж 10-річного спостереження за обраними пацієнтами, саме зниження активності ензиму корелювало з підвищеною смертністю пацієнтів [5].

Оскільки для пацієнтів з ХХН VД характерно підсилення ОС в організмі, який є наслідком надмірної продукції активних форм кисню, паралельно зі зниженням антиоксидантної ємності крові, нами було встановлено, що зниження активності ПОН-1 корелює зі зниженням ЦП, СПАе та АОЄс крові, особливо у групі ГД-пацієнтів (див. табл. 2). Поряд з цим, нами була відмічена кореляція між активністю ПОН-1 та вмістом SH-груп у сироватці крові ГД-пацієнтів (див. рис. 3). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження за участі ГД-пацієнтів, в крові яких також спостерігали зниження арилестеразної активності ПОН-1 та концентрації вільних SH-груп порівняно зі здоровими особами [33]. Знижена концентрація вільних SH-груп у сироватці свідчить про можливе окислення тіолів (Cys284) у ПОН-1. Так, доведено, що єдина вільна SH-група ПОН-1 присутня у Cys284 і пов'язана з активністю ензиму навіть тоді, коли вона не є частиною його активного сайту [34]. В іншому дослідженні за участі ГД-пацієнтів та пацієнтів з ХХН, які отримували терапію супроводу, активність ПОН-1 у сироватці крові позитивно корелювала з білками тіолів та негативно з ліпідними гідропероксидами [35].

У дослідження присвяченому асоціаціям між ліпідним профілем і активністю ПОН-1 у пацієнтів з ХХН VД було встановлено, що концентрація ПОН-1 позитивно асоціюється з ЛПВЩ та Аро А1. Автори дійшли висновку, що різні параметри ліпідного профілю можуть впливати на концентрацію ПОН-1 у сироватці ГД-пацієнтів, що сприяє розвитку ате-

росклерозу [8]. В даному дослідженні, ми також спостерігали залежність між показниками арилестеразної активності ПОН-1 та рівнем ЛПВЩ.

Низька активність ПОН-1 у хворих на ХХН ВД може бути асоційована з підвищенням рівня фосфатів крові. Відомо, що ПОН-1 вперше виявлено завдяки своїй здатності гідролізувати і, отже, детоксифікувати фосфорорганічні сполуки [6]. Ще однією причиною низьких концентрацій ПОН-1 у пацієнтів з ХХН ВД є прямий взаємозв'язок ензиму з кліренсом креатиніну та сечовини під час діалізної сесії [36]. Оскільки, ГД може знизити рівень акролеїну, який є реакційноздатним альдегідом, такі зміни, навіпаки можуть бути пов'язані зі збільшенням активності цього ензиму у сироватці крові [5, 7].

Серцево-судинна смертність та смертність від усіх причин у пацієнтів з ХХН ВД були асоційовані з низькими концентраціями ПОН-1, що дозволило авторам припустити, що низька концентрація ПОН-1 є незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності у ГД-пацієнтів [37, 38]. Крім того, було продемонстровано, що активність цього ензиму може бути пов'язана з розвитком артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентністю та ремоделюванням міокарду [4, 40, 41].

Отже, більшість опублікованих досліджень свідчить, що концентрація ПОН-1 та її активність

(лактоназна, параоксоназна та арилестеразна) є зниженими у пацієнтів з ХХН ВД, що повністю узгоджується з отриманими нами результатами. Зміни підкласів ЛПВЩ та тіолів можуть відігравати провідну роль у зниженні активності ПОН-1.

**Висновки.** У хворих на ХХН ВД спостерігається зниження арилестеразної активності ПОН-1 у порівнянні з контролем. Найнижча активність ПОН-1 визначається у ГД-пацієнтів та асоціюється зі зниженням антиоксидантних показників крові. Активність ензиму у ПД пацієнтів корелює з підвищенням ЛПВЩ крові. Подальші дослідження із залученням більшої діалізної когорти пацієнтів необхідні для визначення патогенетичної ролі ПОН-1 у хворих на ХХН ВД.

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

#### Інформація про внесок кожного учасника:

**Король Л.В.:** аналіз літературних джерел, визначення біохімічних показників та написання статті.

**Степанова Н.М.:** підбір пацієнтів у дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів та літературне редагування.

**Васильченко В.С.:** визначення біохімічних показників.

#### Література (References):

1. *Ku E, Mitsnefes MM.* Cardiovascular disease in young adults with incident ESRD. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(7): 390-1. PMID: 31043718. doi: 10.1038/s41581-019-0154-3
2. *Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E.* Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017. doi: 10.1155/2017/9036450.
3. *Okuturlar Y, Akalin N, Kaptanogullari OH, Guner NT, Yilmaz D, Gedikbasi A et al.* Comparison of serum paraoxonase and arylesterase activities between iron deficiency anemia patients and chronic kidney disease patients with anemia. *Ren Fail* 2016; 38(5):781-6. doi: 10.3109/0886022X.2016.1162080.
4. *Efe TH, Ertem AG, Altunoglu A, Koseoglu C, Erayman A, Bilgin M, et al.* Paraoxonase Levels are Correlated with Impaired Aortic Functions in Patients with Chronic Kidney Disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(1): 75–80. doi: 10.6515/ACS20150429A.
5. *Mohammed CJ, Xie Y, Brewster PS, Ghosh S, Dube P, Sarsour T, et al.* Circulating Lactonase Activity but Not Protein Level of PON-1 Predicts Adverse Outcomes in Subjects with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2019; 8(7). doi: 10.3390/jcm8071034.
6. *Gugliucci A, Kotani K, Kimura S.* Paraoxonase 1 in chronic kidney failure. *Journal of Lipids* 2012. doi: 10.1155/2012/726048.
7. *Suematsu Y, Goto M, Park C, Nunes A, Wang HJ, Streja E, et al.* Association of Serum Paraoxonase/Arylesterase Activity With All-Cause Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 104(10):4848-56. doi: 10.1210/jc.2019-00334
8. *Samouilidou E, Kostopoulos V, Liaouri A, Kioussi E, Vassiliou K, Bountou E, et al.* Association of lipid profile with serum PON1 concentration in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2016; 38(10):1601-6. doi: 10.3109/0886022X.2016.1144031.
9. *Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, Kashyap ML, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Moradi H.* Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):591-602. doi: 10.2215/CJN.08730816.
10. *Lin YC, Lin YC, Chen HH, Chen TW, Hsu CC, Peng CC, Wu MS.* Different effect of hypercholesterolemia on mortality in hemodialysis patients based on coronary artery disease or myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2016 Dec 8;15(1):211. doi: 10.1186/s12944-016-0380-7.
11. *Holzer M, Schilcher G, Curcic S, Trieb M, Ljubojevic S, Stojakovic T, Scharnagl H, Kopecky CM, Rosenkranz AR, Heinemann A, Marsche G.* Dialysis

- Modalities and HDL Composition and Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2267-76. doi: 10.1681/ASN.2014030309.
12. *Lieberman AP, Swanson JA*. High Cholesterol at the Heart of Phagolysosomal Damage. *Cell Metab* 2018; 27(3): 487-8. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.015
  13. *Tall AR, Yvan-Charvet L*. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15: 104-16. doi: 10.1038/nri3793.
  14. *Rasmiena AA, Barlowa CK, Ng TW, Meikle PJ*. High-density lipoprotein efficiently accepts surface but not internal oxidised lipids from oxidised low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(2):69-77. doi: 10.1016/j.bbali.2015.11.002
  15. *Kronenberg F*. HDL in CKD – The Devil Is in the Detail. *J Am Soc Nephrol* 2018, 29: 1356-71. doi: 10.1681/ASN.2017070798.
  16. *Yuksel M, Yildiz A, Tekbas E, Gunduz E, Ekinci A, Bilik MZ, et al*. Paraoxonase and Arylesterase Activities in Dipper and Non-Dipper Prehypertensive Subjects. *Medicine* 2015; 94(17):786. doi: 10.1097/MD.0000000000000786.
  17. *Uçar H, Coşkun M, Şeker T, Koç M, Gökdeniz T, Gözükkara MY*. Oxidative stress and paraoxonase 1 activity predict contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015; 66(4):339-45. doi: 10.1177/0003319714533588.
  18. *Bains Y, Caccavello R, Kotani K, Gugliucci A*. Paraoxonase 1, HDL Subclasses and Post Surgery Acute Inflammation: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2019; 8(6). doi: 10.3390/antiox8060192.
  19. *Shcheglova EV, Laipanova AI, Baikulova MK, Chotchaeva ZK, Rogova SS, Kolesnikov VN, et al*. Genotypes and serum levels of apolipoprotein E and paraoxonase 1 in calcific aortic valve stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10:107-12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-107-112.
  20. *Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG*. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact*. 2016;25(259):51-62. doi: 10.1016/j.cbi.2016.05.03.
  21. *Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H*. The Role of Paraoxonase in Cardiovascular Diseases. *Clin Lab Sci* 2015;45(2):226-33.
  22. *Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al*. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors*. 2019;1-13. doi: 10.1002/biof.1549.
  23. *Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al*. Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Dis Markers* 2013; 35(2):97-103. doi: 10.1155/2013/816189.
  24. *Korol LV, Mygal LYa, Stepanova NM*. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *UkrBiochem J*. 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.09.
  25. *Stepanova N, Korol L, Burdeyna O*. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival (a prospective single-center observational study). *Indian J Nephrol* 2019; 29(5):309-16. doi: 10.4103/ijn.IJN\_242\_18.
  26. *Stepanova N, Burdeyna O*. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664
  27. *Miljkovic M, Stefanovic A, Vekic J, Zeljkovic A, Gojkovic T, Simic-Ogrizovic S, et al*. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem* 2018;60:52-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.006.
  28. *Gordon SM, Remaley AT*. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2017;259:104-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015.
  29. *Ungurianu A, Margina D, Gradinaru D, Bacanu C, Ilie M, Tsitispikoungurianu C, et al*. Lipoprotein redox status evaluation as a marker of cardiovascular disease risk in patients with inflammatory disease. *Mol Med Rep* 2017;15:256-62. doi: 10.3892/mmr.2016.5972.
  30. *Mackness MI, Mackness B, Durrington PN*. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis Supplements* 2002;3(4):49-55. doi: 10.1016/s1567-5688(02)00046-6.
  31. *Deakin S, Moren X, James RW*. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis* 2005;179(1):17-25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.039.
  32. *Gugliucci A, Kinugasa E, Ogata H, Caccavello R, Kimura S*. Activation of paraoxonase 1 after hemodialysis is associated with HDL remodeling and its increase in the HDL2 fraction and VLDL. *Clin Chim Acta* 2014; 430:9-14. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.027.
  33. *Rajkovic MG, Rumora L, Juretic D, Grubisić TZ, Flegar-Mestrić Z, Vrkić H, et al*. Effect of non-genetic factors on paraoxonase 1 activity in patients undergoing hemodialysis. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(18):1375-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.08.024.
  34. *Rozenberg O, Shiner M, Aviram M, Hayek T*. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(11):1951-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.012.

35. Prakash M, Shetty JK, Rao L, Sharma S, Rodrigues A, Prabhu R. Serum paraoxonase activity and protein thiols in chronic renal failure patients. *Indian J Nephrol* 2008;18(1):13–16. doi: 10.4103/0971-4065.41282.
36. Ikeda Y, Suehiro T, Itahara T, Inui Y, Chikazawa H, Inoue M, et al. Human serum paraoxonase concentration predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67(6):358–365 doi: 10.5414/cnp67358.
37. Ayan D, Şeneş M, Çaycı AB, Söylemez S, Eren N, Altuntaş Y, et al. Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolaconase Activities in Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy. *J Med Biochem* 2019; 38(4):481-8. doi: 10.2478/jomb-2019-0014.
38. Saeed SA, Elsharkawy M, Elsaed K, Foda O. Paraoxonase-1 (PON1) activity as a risk factor for atherosclerosis in chronic renal failure patients. *Hemodial Int* 2008; 12(4):471-9. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00311.x.
39. Hammadah MH, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Weber M, Wu Y, Haze SL, et al. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 activity for prediction of adverse outcomes in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(6):748-55. doi: 10.1002/ejhf.777.
40. Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP. Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*. 2016;245:143-54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.021.
41. Kunutsor SK, Kieneker LM, Bakker SJJ, James RW, Dullaart RPF. Incident type 2 diabetes is associated with HDL, but not with its anti-oxidant constituent – paraoxonase-1: The prospective cohort PREVEND study. *Metabolism*. 2017; 73:43-51. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.004.



# 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>

## Research Article

O. B. Susla, Z. I. Litovkina, O. V. Bushtynska

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06

## Structural and functional changes of the heart in patients with diabetic nephropathy undergoing hemodialysis

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### Citation:

Susla OB, Litovkina ZI, Bushtynska OV. Structural and functional changes of the heart in patients with diabetic nephropathy undergoing chronic hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):39-48. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06

**Abstract.** *Systematic analysis of cardiac remodeling peculiarities in patients with V D stage of chronic kidney disease (CKD VD) caused by diabetes mellitus is important both in the stratification of cardiovascular risk and in the choice of adequate treatment strategies.*

*The purpose of the study was to determine the character of structural and functional reconstruction of myocardium in patients with diabetic nephropathy (DN) on maintenance hemodialysis (HD) by identifying left ventricular hypertrophy (LVH), its geometric types, assessment of the severity of heart dysfunction, pulmonary hypertension (PH), as well as determination of frequency of cardiac valve calcification (CVC), development of defects of mitral (MV) and aortic (AV) valves.*

*Materials and methods.* The study included 136 patients on chronic HD (men, 78, age, (53,9±1,0) years, duration of HD, (47,6±4,2) months). Depending on the presence/absence of type 2 diabetes mellitus (DM) with kidney damage, they were divided into two groups: the first one – without DN (n=88); the second one – with DN (n=48). All patients were followed up by standard echocardiography (EchoCG) examination by standard procedure.

*Results.* LVH was diagnosed in 84.6% of patients with CKD VD stage, significantly more often (93.8 vs. 78.4%, p=0.020) in patients with DN, with the incidence of eccentric LVH in the second group being higher (47.9 vs. 28.4%, p=0.023) than in the first one. Prevalence of pseudonormal and restrictive types of LV diastolic dysfunction (62.5 vs. 28.4%, p<0.001), LV systolic dysfunction (27.1 vs. 9.1%, p=0.006) and PH (64.6 vs. 35.2%, p=0.001) were significant in HD patients with DN. CVC was detected in 66.6% of patients with type 2 DM with renal injury with a predominance of calcification of both valves (35.4%) over isolated calcification of MV (MVC) (20.8%) and AV (AVC) (10.4 %). Combined valve calcification in the HD patients of the second group was observed 2.6 times more often (p=0.003) than in the first one. Patients with DN, unlike those without diabetes, were associated with a higher prevalence of stenoses of MV (16.7 vs. 3.4%, p=0.007) and AV (39.6 vs. 15.9%, p=0.004), and insufficiency of MV (66.7 vs. 44.3%, p=0.013) and AV (35.4 vs. 14.8%, p=0.006). The most significant EchoCG parameters that distinguished groups of HD patients with the presence of DN were: left atrial diameter (p<0.001), end-diastolic LV dimension (p<0.001), thickness of interventricular septum (p=0.001), LV myocardial mass index (p=0.001), ratio of transmitral flows in early and late diastole (p=0.009), time of deceleration of early diastolic transmitral blood flow (p<0.001), LV ejection fraction (p=0.009), diameter of the right ventricle (RV) (p=0.003), diameter (p=0.007) and mean pulmonary artery pressure (p<0.001).

*Conclusions.* In patients with CKD VD stage with DN the maladaptive cardiac remodeling with predominance of unfavorable types (eccentric (to a greater extent) and concentric) LV hypertrophy, RV dilatation, PH, expressive of LV diastolic and systolic dysfunction, large-scale combined MVC and AVC occurs, which, in turn, leads to the formation of valve defects, can contribute to the progression of diastolic myocardial stiffness and heart failure.

**Key words:** hemodialysis, diabetic nephropathy, heart remodeling, eccentric left ventricular hypertrophy, cardiac valve calcification, diastolic myocardial stiffness, systolic dysfunction, pulmonary hypertension.

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

© M O. B. Susla, Z. I. Litovkina, O. V. Bushtynska, 2019.

Correspondence should be addressed to Zoryana Litovkina: [zoryalit@gmail.com](mailto:zoryalit@gmail.com)

### Article history:

Received November 06, 2019

Received in revised form

November 28, 2019

Accepted November 28, 2019



© Сусла О. Б., Літовкіна З. І., Буштинська О. В., 2019

УДК: 616.12-091.8-02:616.61-78

Сусла О. Б., Літовкіна З. І., Буштинська О. В.

## Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** Системний аналіз особливостей ремоделювання серця у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії (ХХН VД) діабетичного походження є важливим як у стратифікації кардіоваскулярного ризику, так і виборі адекватних лікувальних стратегій.

**Мета дослідження** – визначення характеру структурно-функціональної перебудови міокарда у пацієнтів із діабетичною нефропатією (ДН) на програмному гемодіалізі (ГД) шляхом ідентифікації гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), її геометричних типів, оцінки виразності серцевих дисфункцій, легеневої гіпертензії (ЛГ), а також встановлення частоти кальцифікації клапанів серця (ККС), розвитку вад мітрального (МК) та аортального (АК) клапанів.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 136 хворих, які перебували на хронічному ГД (чоловіки, 78, вік,  $(53,9 \pm 1,0)$  року, тривалість ГД,  $(47,6 \pm 4,2)$  місяця). Залежно від наявності/відсутності цукрового діабету (ЦД) 2 типу з ураженням нирок їх поділили на дві групи: перша – ДН немає ( $n=88$ ); друга – наявна ДН ( $n=48$ ). Усім пацієнтам за стандартною методикою проведено повне ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження.

**Результати.** ГЛШ діагностовано у 84,6 % хворих на ХХН VД стадії, значуще частіше (93,8 vs. 78,4 %,  $p=0,020$ ) у пацієнтів із ДН, причому частота реєстрації випадків ексцентричної ГЛШ у другій групі була більшою (47,9 vs. 28,4 %,  $p=0,023$ ), ніж у першій. Поширеність псевдонормального і рестриктивного типів діастолічної дисфункції ЛШ (62,5 vs. 28,4 %,  $p<0,001$ ), систолічної дисфункції ЛШ (27,1 vs. 9,1 %,  $p=0,006$ ) та ЛГ (64,6 vs. 35,2 %,  $p=0,001$ ) у ГД-хворих на ДН були значущими. ККС виявлено у 66,6 % хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок із переважанням кальцифікації обох клапанів (35,4 %) над ізольованою кальцифікацією МК (КМК) (20,8 %) та АК (КАК) (10,4 %). Поєднану клапанну кальцифікацію у ГД-пацієнтів другої групи спостерігали у 2,6 рази частіше ( $p=0,003$ ), ніж у першій. Хворі на ДН, на відміну від таких без діабету, асоціювались із значною поширеністю як стенозів МК (16,7 vs. 3,4 %,  $p=0,007$ ) і АК (39,6 vs. 15,9 %,  $p=0,004$ ), так і недостатності МК (66,7 vs. 44,3 %,  $p=0,013$ ) і АК (35,4 vs. 14,8 %,  $p=0,006$ ). Найбільш значущими ЕхоКГ показниками, які відрізняли групи ГД-хворих за наявністю ДН, були: діаметр лівого передсердя ( $p<0,001$ ), кінцевий діастолічний розмір ЛШ ( $p<0,001$ ), товщина міжшлуночкової перегородки ( $p=0,001$ ), індекс маси міокарда ЛШ ( $p=0,001$ ), співвідношення трансмітральних потоків у ранню і пізню діастолу ( $p=0,009$ ), час уповільнення раннього діастолічного трансмітрального кровоплину ( $p<0,001$ ), фракція викиду ЛШ ( $p=0,009$ ), діаметр правого шлуночка (ПШ) ( $p=0,003$ ), діаметр ( $p=0,007$ ) і середній тиск у легеневій артерії ( $p<0,001$ ).

**Висновки.** У хворих на ХХН VД стадії з ДН відбувається дезадаптивне ремоделювання серця з переважанням несприятливих типів (ексцентричного (більшою мірою) та концентричного) гіпертрофії ЛШ, дилатацією ПШ, ЛГ, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ, масштабною поєднаною КМК і КАК, яка, у свою чергу, призводить до формування клапанних вад, може сприяти прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та серцевої недостатності.

**Ключові слова:** гемодіаліз, діабетична нефропатія, ремоделювання серця, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, кальцифікація клапанів серця, діастолічна жорсткість міокарда, систолічна дисфункція, легенева гіпертензія.

**Вступ.** Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне ураження нирок, яке розвивається у 30–40 % хворих на цукровий діабет (ЦД), займає одне з провідних місць у структурі ниркової замісної терапії та асоціюється з дуже високим серцево-судинним ризиком [1]. У вирішенні проблеми кардіоваскулярних ускладнень у разі ХХН мають значення

характерні особливості серцевих, судинних, міопатичних і нейрогуморальних порушень, серед яких надзвичайно важливе місце належить патологічному ремоделюванню міокарда [2]. На сьогодні діабетична кардіоміопатія (ДКМП) розглядається як незалежне серцево-судинне захворювання з багатофакторним патогенезом, мікроваскулярними та вегетативними розладами, порушенням обміну речовин, інтерстиціальним фіброзом [3].

Численними клінічними дослідженнями доведено, що прогресування ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується складною структурно-функціональною перебудовою серця з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), підвищенням

Зоряна Літовкіна  
zoryalit@gmail.com

жорсткості міокарда, виразною діастолічною дисфункцією, раннім розвитком дилатації порожнин серця, зниженням інотропної функції ЛШ [2, 4, 5]. Важливим є й те, що діастолічна жорсткість серцевого м'язу у пацієнтів із ДН може і не залежати від потовщення стінок ЛШ [2].

Очевидно, що під впливом сукупності гемодинамічних, метаболічних, токсичних, діаліз-асоційованих та інших факторів характер подальших змін так званого «діабетичного серця» у хворих на ХХН ВД стадії може бути надто складним і непередбачуваним, відтак – зумовлювати високу частоту розвитку коронарогенних катастроф, порушень серцевого ритму, цереброваскулярних подій, застійної серцевої недостатності (СН) і кардіоваскулярної смертності.

Згідно з аналізом даних літератури, процеси ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, вивчено недостатньо. Зокрема, ідентифікацію геометричних варіантів ГЛШ у хворих на ХХН ВД стадії з ДН, на відміну від недіалізних пацієнтів [4, 5], проведено у поодиноких дослідженнях [6, 7], причому дані про переважаючий тип ГЛШ відрізнялись. Характер діастолічної дисфункції ЛШ у ГД-хворих на ДН висвітлено в окремих працях [8, 9], а повідомлення щодо систолічної дисфункції ЛШ у таких пацієнтів неоднозначні [9]. Не вдається за цих умов добре відстежити зв'язок ДН із формуванням легеневої гіпертензії (ЛГ), змінами правого шлуночка (ПШ) [10]. Неабиякий вплив на структуру і функцію міокарда, внутрішньосерцеву гемодинаміку у хворих на ХХН ВД стадії справляє кальцифікація клапанів серця (ККС) [11], проте дані щодо особливостей ураження мітрального (МК) та аортального (АК) клапанів, формування їх порушень, у разі ДН неповні й дискусабельні [12, 13].

Таким чином, нечисленність, фрагментарність та розрізненість досліджень із проблеми ремоделювання серця у ГД-хворих на ДН обґрунтували необхідність виконання даної роботи, її актуальність і мету.

**Мета роботи:** визначити характер структурно-функціональної перебудови міокарда у пацієнтів із ДН, які лікуються ГД шляхом ідентифікації ГЛШ, її геометричних типів, оцінки виразності серцевих дисфункцій, ЛГ, а також встановлення частоти ККС, розвитку вад МК та АК.

**Матеріал та методи.** До обсерваційного одномоментного (поперечного) дослідження було включено 136 хворих на ХХН ВД стадії, яких лікували програмним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської університетської лікарні. Чоловіків було 78, жінок – 58. Середній вік хворих становив  $(53,9 \pm 1,0)$  років, тривалість ГД –  $(47,6 \pm 4,2)$  місяців. Пацієнтів із ДН було 35,3 %, із хронічним гломерулонефритом – 32,4 %, із хронічним пієлонефритом – 14,0 %, із полікістозом нирок – 5,1 %, із гіпертензивною нефропатією – 4,4 %, з іншими – 8,8 %.

Під час виконання дослідження дотримано правила безпеки пацієнтів, збережено їх права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми, які відповідають основним положенням GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. зі змінами (2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Критеріями виключення хворих із дослідження вважалися ЦД 1 типу, вік <18 років, тривалість лікування ГД <6 місяців,  $eKt/V < 1,4$ , гострий та перенесений (до 6 місяців) інфаркт міокарда чи інсульт, рівень гемоглобіну <80 г/л, обструктивні хвороби легень, тяжка патологія печінки, психічні розлади, відсутність згоди на участь у дослідженні.

Згідно з дизайном дослідження, залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу з ураженням нирок усіх ГД-пацієнтів поділили на дві групи: перша – ДН немає ( $n=88$ ); друга – наявна ДН ( $n=48$ ). Тривалість ЦД у хворих із ДН становила  $(174,7 \pm 7,1)$  місяця.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.02.2016 р. № 89, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН. ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечену дозу діалізу (коефіцієнт  $Kt/V$ ) розраховували за формулою натурального логарифму (Daugirdas J.T., 1993).

Усім хворим проводили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження на ультразвуковому сканері “Аloka SSD 2000” (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями [14]. Застосовували 2D-режим, М-режим із стандартних доступів, доплер-ЕхоКГ (кольорова доплер-ЕхоКГ, імпульсно-хвильова і постійно-хвильова доплер-ЕхоКГ). Вимірювали діаметр кореня аорти (Ао, діаметр, см), максимальний розмір порожнин лівого передсердя (ЛП) (ЛП, діаметр, см) та ПШ (ПШ, діаметр, см), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП, см) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ, см) в діастолу, кінцевий діастолічний розмір (КДР, см) ЛШ. Вираховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ,  $г/м^2$ ) як відношення ММЛШ (розрахованою за формулою Penn Convention) до площі поверхні тіла. Гіпертрофію ЛШ діагностували у разі ІММЛШ  $115 г/м^2$  і більше у чоловіків та  $95 г/м^2$  у жінок.

Відносну товщину стінки (ВТС) вираховували за формулою:  $BTC = \frac{MШП + 3СЛШ}{КДР ЛШ}$ . Нормальною геометрією ЛШ вважали  $BTC < 0,42$  при нормальному ІММЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) діагностували при  $BTC \geq 0,42$  і нормальному ІММЛШ, концентричну гіпертрофію ЛШ (КГЛШ) – при  $BTC \geq 0,42$  і збільшеному ІММЛШ, ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГЛШ) – при  $BTC < 0,42$  і збільшеному ІММЛШ. Систолічну дисфункцію ЛШ діагностували у разі фракції викиду (ФВ) менше 50%, яку визначали за Simpson. Дослідження діастолічної функції ЛШ проводили за стандартною методикою у дуплекс-режимі шляхом аналізу трансмітрального кровоплину. Визначали максимальну швидкість хвилі у ранню (Е, м/с) та пізню (А, м/с) діастолу, їх співвідношення (Е/А), час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, с), час ізоволіумічного розслаблення ЛШ (IVRT, с). Діастолічну дисфункцію ЛШ класифікували як тип порушення релаксації, псевдонормальний та рестриктивний [15]. ЛГ діагностували у разі середньоготиску у легеневій артерії (ЛА) 25 мм рт. ст. і більше, який визначали за часом прискорення потоку на клапані ЛА [16]. Вимірювали також діаметр ЛА, який виражали в см.

Структуру МК та АК оцінювали на парастернальному зображенні по короткій і довгій осі та характеризували як норму, ущільнення та кальцифікацію. ККС встановлювали у разі реєстрації ділянки підвищеної ехогенності з акустичною тінню на одній чи більше стулках АК та/або МК, або мітральному кільці. За наявності приклапанної регургітації діагностували недостатність МК та АК, водночас їх стеноз за зменшенням площі відкриття клапана і підвищення на ньому градієнта тиску [16, 17].

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA®

Version 10.0 компанії “StatSoft, Inc.” (США). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах,  $\chi^2$ -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні помилки ( $M \pm m$ ), якісних бінарних – відсотки (%). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Гіпертрофію ЛШ діагностовано у 115 (84,6 %) хворих на ХХН VD стадії, які перебували на хронічному ГД. КГЛШ виявлено у 66 випадках, ЕГЛШ – у 48, КРЛШ – у 11. У 11 пацієнтів була нормальна геометрія ЛШ (рис. 1).

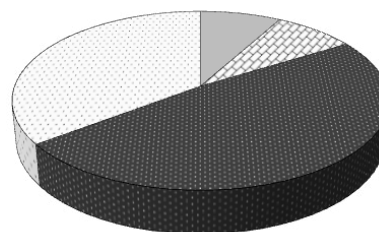


Рис. 1. Типи геометрії ЛШ у хворих на ХХН VD стадії.

Характерним було те, що ГЛШ у ГД-хворих на ДН реєстрували значуще частіше (у 1,19 раза) порівняно з особами без діабету, причому механізми гіпертрофії відбувались переважно за рахунок формування ексцентричного її типу, що підтверджувалось динамікою ЕхоКГ показників, які визначають структурне ремоделювання ЛШ (рис. 2, табл. 1). Так, ІММЛШ, КДР, МШП, ЗСЛШ у пацієнтів другої групи перевищували аналогічні показники у першій – на 16,7, 8,5, 7 і 3,5 % відповідно.

Рис. 2. Частота ГЛШ у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Таблиця 1

## Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/ відсутності ДН (М±m)

| Показник                | ДН           |               | Z    | p      |
|-------------------------|--------------|---------------|------|--------|
|                         | немає (n=88) | наявна (n=48) |      |        |
| Ао, діаметр, см         | 3,76±0,03    | 3,83±0,03     | 1,97 | 0,048  |
| ЛП, діаметр, см         | 4,10±0,06    | 4,46±0,09     | 3,37 | <0,001 |
| КДР, см                 | 5,19±0,06    | 5,63±0,09     | 3,89 | <0,001 |
| МШП, см                 | 1,15±0,02    | 1,23±0,02     | 3,21 | 0,001  |
| ЗСЛШ, см                | 1,13±0,02    | 1,17±0,01     | 2,08 | 0,038  |
| ВТС                     | 0,44±0,01    | 0,43±0,01     | 1,31 | 0,191  |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> | 155,0±5,3    | 181,0±7,2     | 3,20 | 0,001  |
| ФВ, %                   | 55,7±0,7     | 52,3±1,0      | 2,63 | 0,008  |
| Е/А                     | 1,04 ± 0,05  | 1,30±0,08     | 2,61 | 0,009  |
| IVRT, мс                | 108,7±3,5    | 92,7±4,4      | 2,48 | 0,013  |
| DT, мс                  | 209,1±4,6    | 182,0±5,4     | 3,76 | <0,001 |
| ПШ, діаметр, см         | 2,47±0,04    | 2,80±0,09     | 3,02 | 0,003  |
| ЛА, діаметр, см         | 2,59±0,06    | 2,83±0,08     | 2,72 | 0,007  |
| ЛА, тиск, мм рт. ст.    | 24,6±0,8     | 29,6±1,2      | 3,46 | <0,001 |

Систолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано лише у 21 (15,4%) хворих на ХХН ВД стадії; частка осіб із ФВ <50% у разі ДН була значуще (27,1 vs. 9,1%;  $s^2=7,70$ ,  $p=0,006$ ) більшою від таких без ЦД. Діастолічну дисфункцію ЛШ встановлено у 121 (89%) хворих на програмному ГД, частіше у другій групі (100 vs. 83 %;  $\chi^2=9,20$ ,  $p=0,002$ ), ніж у першій.

Поширеність прогностично несприятливих (псевдонормального і рестриктивного) варіантів діастолічної дисфункції у ГД-пацієнтів із ДН була більшою (62,5 vs. 28,4%;  $s^2=14,99$ ,  $p<0,001$ ), а частота релаксаційного типу – дещо меншою порівняно з особами без діабету (рис. 3).

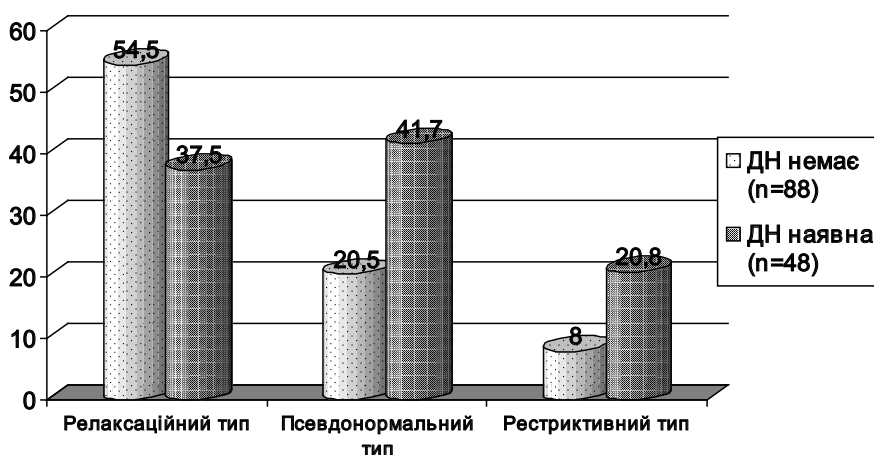


Рис. 3. Типи діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Дані трансмітрального кровоплину та глобальної функції ЛШ, представлені в таблиці 1, продемонстрували суттєво нижчі значення IVRT, DT та ФВ, вищі – Е/А у ГД-хворих із ДН. Важливим було й те, що діаметри ЛП та Ао у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок переважали (на 8,8 і 1,9 %) аналогічні показники у пацієнтів без ДН.

Нами визначено, що частота ЛГ у хворих на ХХН ВД стадії з ураженням нирок була значуще

(64,6 vs. 35,2 %;  $s^2=10,79$ ,  $p=0,001$ ) більшою відносно осіб без ЦД, що супроводжувалось вищими середніми значеннями тиску у ЛА, діаметра ЛА та розміру порожнини ПШ (див. табл. 1).

Особливо цікавими, на наш погляд, були дані щодо поширеності ККС, стану МК та АК, розвитку вад серця у ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ДН. Зміни МК та АК у зазначених хворих на ХХН ВД стадії наведено на рис. 4 та 5. Частота

як кальцифікації МК (КМК), так і кальцифікації АК (КАК) у хворих другої групи, на відміну від пер-

шої, була значущою, а кількість осіб із нормальною структурою МК та АК у разі ДН – меншою.

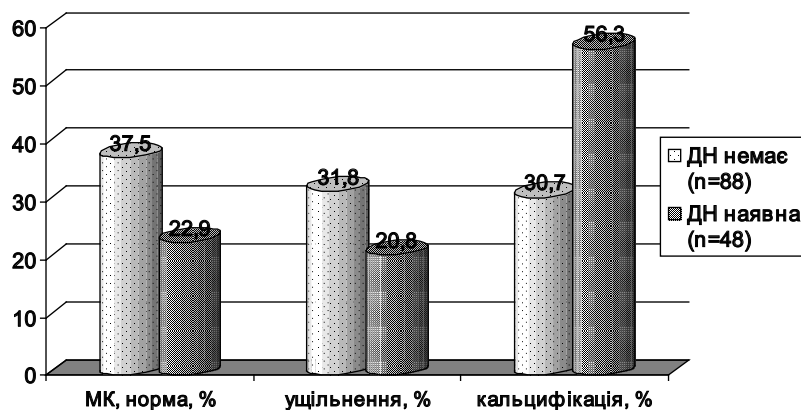


Рис. 4. Стан МК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

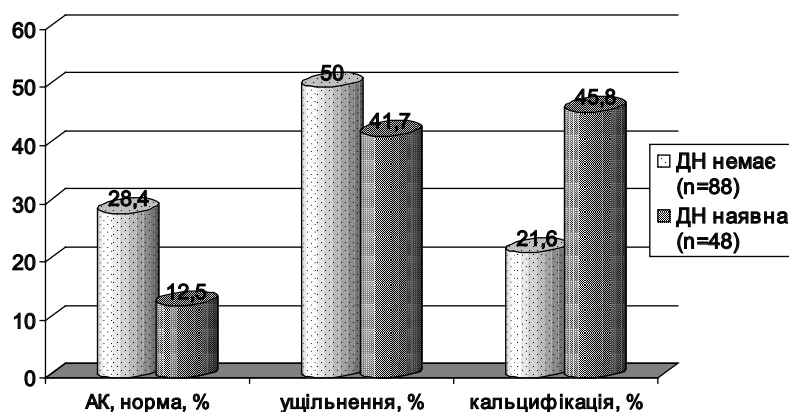


Рис. 5. Стан АК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

ККС діагностовано у 66 (48,5 %) хворих, які перебували на хронічному ГД: ізольовану КМК – у 25

(18,4 %) випадках, ізольовану КАК – у 12 (8,8 %), обох клапанів – у 29 (21,3 %). Характерним було те, що частота КМК+КАК значуще не відрізнялась від КМК, але була більшою від поширеності КАК (у 2,42 раза;  $\chi^2=8,30$ ,  $p=0,004$ ). Частота КМК у хворих на ХХН ВД стадії перевищувала поширеність КАК (у 2,09 раза;  $\chi^2=5,29$ ,  $p=0,022$ ). ККС виявлено у 66,6 % хворих на ЦД 2 типу з уражен-

ням нирок із переважанням поєднаної клапанної кальцифікації над ізольованою КМК (35,4 vs. 20,8 %;  $\chi^2=2,52$ ,  $p=0,112$ ) та, особливо, КАК (35,4 vs. 10,4 %;  $\chi^2=8,49$ ,  $p=0,004$ ). Варто відзначити, що КМК+КАК у ГД-пацієнтів другої групи спостерігали значуще частіше (у 2,60 раза), ніж у першій, водночас частота КМК чи КАК у хворих, які відрізнялись наявністю ДН, була подібною (рис. 6).

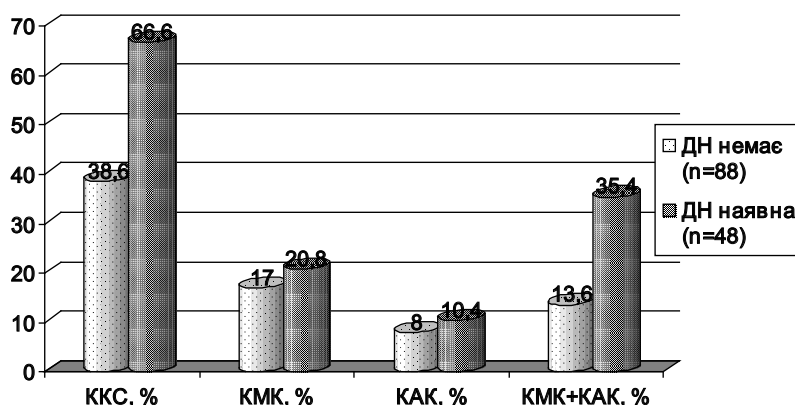


Рис. 6. Частота ККС у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Дані, представлені в таблиці 2, вказують на значущу залежність ДН із формуванням вад АК та МК у хворих на ХХН ВД стадії. Поширеність стенотичних уражень АК та МК у ГД-пацієнтів із ЦД 2 типу була у 2,49 і 4,91 раза більшою відносно осіб без діабету, а прикляпанної регургітації – у 2,39 і 1,51 раза відповідно.

Таблиця 2

**Поширеність вад МК та АК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН**

| Показник              | ДН           |               | с2   | р     |
|-----------------------|--------------|---------------|------|-------|
|                       | немає (n=88) | наявна (n=48) |      |       |
| Стеноз АК, n/%        | 14/15,9      | 19/39,6       | 8,41 | 0,004 |
| Стеноз МК, n/%        | 3/3,4        | 8/16,7        | 7,34 | 0,007 |
| Недостатність АК, n/% | 13/14,8      | 17/35,4       | 7,70 | 0,006 |
| Недостатність МК, n/% | 39/44,3      | 32/66,7       | 6,22 | 0,013 |

**Обговорення.** Отримані результати дослідження свідчать про дезадаптивний характер ремоделювання серця у хворих на ХХН ВД стадії з ДН, який визначається формуванням несприятливих (ексцентричного та концентричного) типів гіпертрофії ЛШ, дилатацією ПШ, ЛГ, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ, поширеною поєднаною КМК і КАК, яка, у свою чергу, призводить до формування вад серця, а також може сприяти прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та розвитку СН.

Вважається, що ГЛШ – це процес адаптивної перебудови серця, який компенсує посилену його роботу, спричинену як гемодинамічними (передта/або післянавантаженням) механізмами, так і впливом цілої низки метаболічних, нейрогуморальних та інших факторів [18]. У разі перевантаження тиском формується, як правило, КГЛШ, перевантаження об'ємом – ЕГЛШ, причому в першому випадку саркомери в міокарді розташовуються переважно паралельно, в другому – поздовжньо [19, 20]. Відбувається прискорений синтез міокардіальних білків, збільшення кількості саркомерів, фібробластів, колагену, що, в кінцевому підсумку, призводить до розвитку міокардіального фіброзу, порушення діастолічної комплаєнтності та насосної функції серця, зниження коронарного резерву, підвищення ризику фатальних аритмій [18, 20].

Відповідно до наших даних, які кореспондуються з [6], внесок ЕГЛШ у процеси ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН є вагомим. Можливо, в паралельних механізмах гіпертрофії та дилатації ЛШ у разі ЦД 2 типу з ураженням нирок бере участь сукупність чинників, пов'язаних із гіпергідратацією, анемією, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, активністю окисного стресу і запалення, ендотеліальною дисфункцією, накопиченням уремичних токсинів, артеріальною жорсткістю, кальцифікацією вінцевих артерій і міокардіального матриксу, погіршенням парасимпатичної активності з розвитком ДКМП [2, 6, 18, 21, 22]. Цікавим є те, що, згідно з результатами дослідження CONTRAST [23], ЕГЛШ у хворих на

програмному ГД тісно корелює з попередньо існуючими кардіоваскулярними захворюваннями, постійно підвищеним серцевим викидом, а також поширеністю КАК, яка призводить до збільшення тиску наповнення та діаметра ЛШ, при відсутності жодного зв'язку з показниками гідратаційного статусу. З іншого боку, нещодавно показано [24] суттєве поєднання ДН із віком, високою частотою реєстрації ІХС, СН та аритмій у ГД-пацієнтів, що підтверджує цю тезу. Більше того, збільшення ступеня жорсткості аорти, асоційованої з судинною кальцифікацією, у хворих на ХХН ВД стадії супроводжується значущим збільшенням порожнини ЛШ і потовщенням його стінок [25], а КДР ЛШ, як доведено, є незалежним предиктором загальної смертності у зазначеній популяції [26]. Важливим є й те, що характерними ознаками ДКМП є: розвиток «мікросудинної» стенокардії, структурна перебудова коронарних артерій, наявність значної кількості гібернованих, апоптично й некротично змінених кардіоміоцитів, руйнування міофібрил і ураження мітохондрій [3, 27].

Встановлений нами вперше масштабний і системний характер ККС із значною поширеністю вад МК і АК у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, дозволяє сьогодні стверджувати, що у разі ДН клапанна кальцифікація найімовірніше є наслідком прогресування атеросклеротичного процесу. Вважається, що ККС є сурогатним маркером судинних захворювань і виразності атеросклерозу, незалежним предиктором загальної і кардіоваскулярної смертності у хворих на ХХН [12, 28, 29]. Очевидно, що за умов ДН висока частота поєднаної КМК і КАК у ГД-пацієнтів зумовлена домінуючим впливом традиційних факторів ризику кардіоваскулярної кальцифікації, а саме віку, АГ, дисліпідемії, над нетрадиційними, зокрема порушеннями фосфорно-кальцієвого метаболізму, вторинного гіперпаратиреозу та діалізного стажу [24]. Водночас наводяться й протилежні дані [30]. На наш погляд, у механізмах формування і прогресування клапанної кальцифікації у ГД-хворих на ДН важливу роль може відіграва-

ти запально-індуковане пошкодження ендотелію з розвитком дефіциту оксиду азоту (NO) та маніфестацією атеросклерозу [21], що підтверджується збільшенням діаметра Ао, товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій [31] і перекликається з [32]. Важливим є й те, що наявність ЦД є доведеним предиктором КМК [13] та КАК [33] у хворих на програмному ГД та перитонеальному діалізі відповідно, причому як мітральна, так і аортальна кальцифікація у разі ХХН ВД стадії нерідко тісно асоційована зі збільшенням порожнин лівих камер серця, ІММЛШ, прогресуванням діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ, відтак – зростанням смертності та клінічно значущої ІХС [23, 34]. Варто відзначити, що величина ЛП є інтегральним критерієм, який опосередковано віддзеркалює діастолічну функцію ЛШ [35].

Окрім ККС, розвитку гемодинамічно значущих клапанних порушень, прогресування діастолічної жорсткості і ригідності ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН, очевидно, зумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів, надлишковим ростом неміоцитарного компонента, інтерстиціальним фіброзом в умовах його патологічного дезадаптивного ремоделювання, причому загибель гібернованих клітин міокарда сприяє трансформації діастолічної дисфункції ЛШ у систолічну [2, 27]. Отримані результати певною мірою узгоджуються з [8, 9].

Ознаки ЛГ у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, можуть бути пов'язані як із клапанною кальцифікацією, підвищеним тиском у малому колі кровообігу [13], так і з міждіалізною гіперволемією, порушенням метаболізму в системі NO, хронічним запаленням і пошкодженням ендотелію [36, 37, 38], що призводить до структурних перетворень ЛА та ПШ. Характерним є те, що внесок ЦД у механізми ЛГ у хворих на ХХН ВД стадії суттєвий [10].

Таким чином, співіснування та синергізм ГЛШ і судинної кальцифікації [18], зокрема ККС, з подальшим патологічним ремоделюванням міокарда, розвитком клапанних і серцевих дисфункцій, ЛГ можуть визначати несприятливий прогноз у ГД-хворих на ДН – високий ризик смерті та кардіоваскулярних подій.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, вивчення особливостей ремоделювання

серця у разі ДН проведено в одному ГД-центрі на відносно малому обсягу вибірки. По-друге, ми оцінювали характер діастолічної дисфункції ЛШ без урахування пікових швидкостей мітрального кільця у ранню і пізню діастолу, виміряних за допомогою тканинного доплера. Крім того, застосування у дослідженні ЕхоКГ, а не комп'ютерної томографії, не дозволило нам кількісно визначити інтенсивність ККС. Незважаючи на обмеження, отримані результати демонструють чіткий зв'язок діабетичного ураження нирок із виразними структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на ХХН ВД стадії та спонукають до проведення подальших багатоцентрових досліджень. Обсервація триває, покликана для проспективної оцінки процесів ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН під впливом різних лікувальних програм.

#### Висновки:

Для пацієнтів із ДН на програмному ГД характерним є формування ЕГЛШ (47,9 %) та КГЛШ (45,8 %), прогресування діастолічної дисфункції ЛШ із переважанням псевдонормального (41,7 %) та рестриктивного (20,8 %) типів, систолічної дисфункції ЛШ (27,1 %), а також дилатація ПШ, структурне ремоделювання ЛА та висока частота ЛГ (64,6 %).

Поширеність ККС у разі ДН та ХХН ВД стадії складає 66,6 %, причому частіше (у третини хворих) визначається поєднана КМК і КАК, ніж ізольована кальцифікація; розвиток стенозів і недостатності серцевих клапанів тісно асоційований із наявністю ЦД 2 типу з ураженням нирок.

Складний і дезадаптивний характер ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН вимагає дослідження гемодинамічних і негемодинамічних факторів ризику формування і прогресування патологічних порушень його структури і функції.

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

#### Інформація про внесок кожного учасника:

**О. Б. Сула:** концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків.

**З. І. Літовкіна:** аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

**О. В. Буштинська:** аналіз літературних джерел, підготовка статті до друку.

#### Література (References):

1. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable disease. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
2. *Topchii I, Denisenko V, Kirienko O, Semenovych P, Yakimenko Yu, Mazii V, et al.* Relationship of the condition of the myocardium with infringements the calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetic nephropathy. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2017;2(54):27-32. doi: 10.31450/ukrjnd.2(54).2017.06 [In Ukrainian].
3. *Belchina Yu, Sokolova L.* L-arginine in the treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic cardiomyopathy. *Endokrynologia.* 2018;1(23):60-64 [In Russian].
4. *Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G.* Impact of type 2 diabetes on left ven-

- tricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2011;25(3):144-151. doi: 10.1038/jhh.2010.96.
5. *Maiello M, Zito A, Carbonara S, Ciccone MM, Palmiero P.* Left ventricular mass, geometry and function in diabetic patients affected by coronary artery disease. *J Diabetes Complications.* 2017;31(10):1533-1537. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2017.06.014.
  6. *Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukukda T, Okino K, Yamamoto N, et al.* Possible involvement of TNF-alpha in left ventricular remodeling in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2003;16(5):641-649.
  7. *Suslova O, Zubeeva G, Kuzmenko U, Kharlamova O, Suslova A, Monakhova L, et al.* Left ventricular myocardial remodeling in patients with end-stage chronic renal disease corrected by program hemodialysis. *Sovrem Technol Med.* 2014;6(4):160-166.
  8. *Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R.* Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):457-462.
  9. *Hung KC, Lee CH, Chen CC, Chu CM, Wang CY, Hsieh IC, et al.* Advanced left ventricular diastolic dysfunction in uremic patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Circ J.* 2012;(76)10:2380-2385. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0471.
  10. *He Y, Wang Y, Luo X, Ke J, Du Y, Li M.* Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1889-1897. doi: 10.1007/s11255-015-1119-5.
  11. *Matsuo H, Dohi K, Machida H, Takeuchi H, Aoki T, Nishimura H, et al.* Echocardiographic assessment of cardiac structural and functional abnormalities in patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis. *Circ J.* 2018;82(2):586-595. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0393.
  12. *Rossi A, Targher G, Zoppini G, Ciccoira M, Bonapace S, Negri C, et al.* Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1781-86. doi: 10.2337/dc12-0134.
  13. *Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Coskun Y, Nacar AB, et al.* Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(2):129-134.
  14. *Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong, A, Ernande L, et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
  15. *Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
  16. *Vylkenskikh U, Kruk Y.* Spravochnyk po ekhokardiyohrafiy: perevod s nemetskoho. M.: Med Lyt; 2008. 240 s. [In Russian].
  17. *Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
  18. *Hwang HS, Cho JS, Hong YA, Chang YK, Kim SY, Shin SJ, et al.* Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: interrelationship and clinical impacts. *Int J Med Sci.* 2018;15(6):557-563. doi: 10.7150/ijms.23700.
  19. *Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB.* How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(4):389-395. doi: 10.5152/akd.2014.5115.
  20. *Papademetriou V.* Geometric patterns of left ventricular hypertrophy: Is geometry alone to be blamed? *Hellenic J Cardiol.* 2017;58(2):143-145. doi: 10.1016/j.hjc.2017.05.010.
  21. *Susla O.* Activity of chronic inflammation and endothelial damage in patients with cardiac valve calcification in dialysis-dependent chronic kidney disease. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2014;4(44):59-64 [In Ukrainian].
  22. *Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, et al.* Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2532-2538. doi: 10.1093/ndt/gfh361.
  23. *Nubé MJ, Hoekstra T, Doganer V, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel M, et al.* Left ventricular geometric patterns in end-stage kidney disease: Determinants and course over time. *Hemodial Int.* 2018;22 (3):359-368. doi: 10.1111/hdi.12644.
  24. *Susla O, Litovkina Z.* Metabolic factors of cardiovascular risk in patients with diabetic nephropathy who undergo programmed hemodialysis. *Visnyk naukovykh doslidzen.* 2018;4(93):55-60. doi: 10.11603/2415-8798.2018.4.9813 [In Ukrainian].
  25. *Zapolski T, Wysokiński A, Janicka L, Grzebalska A, Ksiażek A.* Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(3):111-118.

26. *Inoue T, Ogawa T, Iwabuchi Y, Otsuka K, Nitta K.* Left ventricular end-diastolic diameter is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(2):134-141. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01048.x.
27. *Kyyak YuH., Kyyak HYu, Barnett OYu.* Specifics of diabetic cardiomyopathy in the cases of concomitant cardiovascular diseases: clinical and ultrastructural examinations. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 2016;5:33-38. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751 [In Ukrainian].
28. *Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P.* Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2012;25(2):211-218. doi: 10.5301/JN.2011.8446.
29. *Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al.* Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):429-438.
30. *Gowiska I, Grochowski J, Mayszko J.* Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(7-8):404-412.
31. *Susla O, Litovkina Z, Gozhenko A, Shved M, Danyliv S.* Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *CardioNephrology* 2019, March 12-14, Rome, Italy, Abstract.
32. *Karakitsos D, De Groot E, Patrianakos AP, Parthenakis F, Boletis J, Karabinis A, et al.* Adiponectin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease and co-morbid diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):340-347. doi: 10.1159/000094403.
33. *Wang C1, Jiang L, Feng S, Shi Y, Shen H, Shi X, et al.* Risk factor analysis of calcification in aortic and mitral valves in maintenance peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):488-495. doi: 10.1159/000355729.
34. *Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al.* Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):348-354. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.033.
35. *Kocinaj D, Gashi M, Berisa M, Kor a H, Berisha M, Ramadani N.* Echocardiographic assesment of left atrial size in patients with end-stage renal disease. *Cardiovascular J Afr.* 2009;20(3):183-186.
36. *Sise ME, Courtwright AM, Channick RN.* Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):682-692. doi: 10.1038/ki.2013.186.
37. *Yu TM, Chen YH, Hsu JY, Sun CS, Chuang YW, Chen CH, et al.* Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. 2009;24(6):1946-1951. doi: 10.1093/ndt/gfn751.
38. *Dudar I, Driianska V, Hryhorieva Ye.* Interleukin 10, body mass index and serum albumin in chronic kidney disease stage 5D patients. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2013;4(40):30-33 [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(40).2013.04.



## 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

I. Dudar<sup>1</sup>, I. Mykhaloiko<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07

### The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease

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

<sup>2</sup>SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

### Citation:

Dudar I., Mykhaloiko I. The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):49-55. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07

### Article history:

Received June 24, 2019

Received in revised form  
July 14, 2019

Accepted July 21, 2019

**Abstract.** *Chronic kidney disease (CKD) has become a global public health problem because of its high prevalence and the accompanying increase in the risk of end-stage renal disease, cardiovascular disease, and premature death. At present there is a number of experimental and clinical data that show that one of the important mechanisms of the pathogenesis of CKD is a violation of the blood coagulation system (hemostasis) both locally in the kidneys and with the capture of the microcirculatory channel of other organs, therefore an important task for specialists in the nephrology, as well as doctors of other specialties is understanding the functioning of the system of hemostasis in normal and in various kidney diseases and the correction of this pathology with drugs.*

*There are several types of haemostasis disorders that may occur in CKD: disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), arterial and venous thrombosis and bleeding.*

*In this review, we tried to determine the place of the DIC in the development and progress of the CKD and to assess the prospects for further research.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, hemostasis, intravascular coagulation syndrome, thrombosis.*

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

© I. Dudar, I. Mykhaloiko, 2019.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: [iralisn@gmail.com](mailto:iralisn@gmail.com)



© Дудар І. О., Михалойко І. С., 2019

УДК 616-092.12-61

І.О. Дудар<sup>1</sup>, І.С. Михалойко<sup>2</sup>

## Роль гемостазіологічних порушень в прогресуванні хронічної хвороби нирок

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

<sup>2</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

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

В даний час отримано ряд експериментальних і клінічних даних, які показують, що одним з важливих механізмів патогенезу ХХН є порушення в системі згортання крові (гемостазу) як місцево в нирках, так і з захопленням мікроциркуляторного русла інших органів, тому важливим завданням для фахівців в галузі нефрології, а також лікарів інших спеціальностей є розуміння функціонування системи гемостазу в нормі, при різних захворюваннях нирок і корекція даної патології лікарськими препаратами.

Розрізняють декілька типів порушень гемостазу, які можуть виникати при ХХН: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), артеріальні і венозні тромбози та кровотечі.

У цьому огляді ми спробували визначити місце ДВЗ-синдрому у розвитку і прогресуванні ХХН і оцінити перспективи подальших досліджень.

**Ключові слова.** Хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, гемостаз, синдром внутрішньосудинного зсідання крові, тромбоз.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невідпінно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. Основна причина, – застосовувані технології не дозволяють ефективно превентувати розвиток ХХН та зупинити її прогресування [1].

Багато питань подальшого розвитку ХХН не до кінця з'ясовані – це шляхи прогресування даної патології, причини виникнення резистентності до терапії та ін. Це спонукає до визначення нових ланок патогенезу ХХН, прогностичних маркерів для розробки більш ефективних, індивідуалізованих методів лікування [2].

В даний час отримано ряд експериментальних і клінічних даних, які показують, що одним з важливих механізмів патогенезу ХХН є порушення в системі згортання крові (гемостазу) як місцево в нирках, так і з захопленням мікроциркуляторного русла інших органів, тому важливим завданням для фахівців в галузі нефрології, а також лікарів інших спеціальностей є розуміння функціонування системи гемостазу в нормі, при різних захворюваннях нирок і корекція даної патології лікарськими препаратами [3].

Розрізняють декілька типів порушень гемостазу, які можуть виникати при ХХН: синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ-синдром), артеріальні і венозні тромбози та кровотечі [4].

В 2001 р. Міжнародне Товариство з Тромбозу та Гемостазу «International Society of Thrombosis and Haemostasis» (ISTH) запропонувало визначення ДВЗ-синдрому: «ДВЗ – набутий синдром, що характеризується внутрішньосудинною активацією коагуляції без специфічної локалізації і виникає з різних причин. Він може досить серйозно пошкодити мікроциркуляторне русло і призвести до дисфункції органів» [5].

ДВЗ-синдром зустрічається у 9-19 % госпіталізованих пацієнтів, і в 45-78 % призводить до їх смертності [6].

Сьогодні одночасно існують такі поняття, як компенсований, субкомпенсований і декомпенсований, гострий, підгострий, хронічний, явний, прихований, лабораторний, клінічний, генералізований і локальний ДВЗ-синдром, перед-ДВЗ-синдром тощо [7].

ISTH виділяє явний (overt) і прихований (nonovert) ДВЗ-синдром. Зрозуміло, що рання діагностика прихованого ДВЗ-синдрому є більш корисною, оскільки процес є ще зворотнім і контролюваним [8].

На сьогодні існують три шкали, які застосовуються для діагностики ДВЗ-синдрому: шкала International Society of Thrombosis and Haemostasis

Михалойко Ірина Степанівна  
e-mail: iralisn@gmail.com

(ISTH), шкала Japanese Ministry of Health and Welfare (JMWH), шкала Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) [9, 10]. Їх порівняння ми наводимо в таблиці 1.

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика діагностичних шкал ДВЗ-синдрому

|  | Шкала ISTH  | Шкала JMWH   | Шкала JAAM   |
|--|---|--|--|
| Наявність клінічного захворювання, яке може призвести до розвитку ДВЗ-синдрому | Основний критерій                                     | 1 бал  | Основний критерій  |
| Наявність клінічних симптомів  | Не враховується                                       | Кровтеча-1 бал, недостатність якогось органу – 1 бал             | Синдром системної запальної відповіді $\geq 3$ – 1 бал               |
| К-сть тромбоцитів ( $10^9$ /л)   | 50-100 – 1 бал<br><50 – 2 бали                        | 80-120 – 1 бал<br>50-80 – 2 бали<br><50 – 2 бали                 | 80-120 або > 30% зниження – 1 бал<br><80 або > 50% зниження – 2 бали |
| Фібрин залежні маркери   | Помірно збільшені – 2 бали, значно збільшені – 3 бали | ПДФ (мкг/мл)<br>10-20 – 1 бал<br>20-40 – 2 бали<br>> 40 – 3 бали | ПДФ (мкг/мл)<br>10-25 – 1 бал<br>> 25 – 3 бали                       |
| Фібриноген   | < 1 – 1 бал   | 1-1.5 – 1 бал  | Не використовується  |
| ПЧ   | Подовжений<br>3-6 с – 1 бал<br>> 6 – 2 бали           | ПІ<br>1.25-1.67 – 1 бал<br>> 1.67 – 2 бали                       | ПІ<br>$\geq 1.2$ – 1 бал   |
| Діагноз ДВЗ-синдром  | $\geq 5$ балів  | $\geq 7$ балів   | $\geq 4$ балам   |

Примітки: ПДФ-продукти деградації фібрину; ПЧ-протромбіновий час; ПІ-протромбінний індекс.

За шкалою ISTH оцінка  $\geq 5$  балів свідчить за явний ДВЗ-синдром, <5 балів може свідчити за прихований ДВЗ-синдром, проте не підтверджує його. Діагностична точність шкали ISTH була підтверджена багатьма дослідженнями [11].

Проте всі ці діагностичні шкали свідчать здебільшого про явний ДВЗ-синдром. Діагностичних критеріїв та маркерів для прихованого ДВЗ-синдрому, який відбувається локально і може не значно змінювати показники коагулограми крові немає [12].

Також розрізняють гострий та хронічний ДВЗ-синдром. Гострий ДВЗ - це стан коагулопатії, при якій надлишок тромбіну генерується до високого ступеня, що призводить до генералізованого відкладення тромбів фібрину в мікроциркуляторному руслі [13].

Хронічний ДВЗ-синдром розвивається, коли організм піддається впливу меншої кількості тромбіну протягом тривалих періодів (наприклад, злоякісні утворення, метастази, васкуліти, аневризми, цукровий діабет). При хронічному ДВЗ-синдромі фактори згортання крові та тромбоцити хоч і споживаються, але не так активно, як при гострому ДВЗ-синдромі, і організм здатний частково їх компенсувати. Крім того, ПДФ все ще ефективно очищаються печінкою. При хронічному ДВЗ-синдромі немає ніяких симптомів, ПЧ може бути лише тро-

хи подовженим або нормальними, кількість тромбоцитів, як правило лише незначно зменшується, що значно утруднює його лабораторну діагностику [12, 14].

За фазами виділяють 4 стадії ДВЗ-синдрому: 1-ша – гіперкоагуляція і агрегація тромбоцитів; 2-га – перехідна - від гіпернормо- до гіпокоагуляції з прогресуванням коагулопатії споживання; 3-тя стадія – глибока гіпокоагуляція з споживанням факторів аж до афібриногенемії; 4-та стадія залишкових явищ чи відновлення [15].

Деякі автори вважають, що чотири стадії може мати лише гостре ДВЗ крові, а всі інші його форми мають лише I (гіперкоагуляційну) стадію. Пояснюють це тим, що при хронічному ДВЗ-синдромі роками може спостерігатися гіперкоагуляція без виснаження факторів згортання і розвитку коагулопатії споживання [16].

У закордонній літературі розрізняють також перед-ДВЗ-синдром, що відповідає періоду, коли ще відсутнє внутрішньосудинне зсідання крові, але уже наявні певні зміни гемостазу, які у подальшому можуть зумовити його появу. Діагностика цих змін була б безумовно корисною з метою профілактики ДВЗ-синдрому [17].

Роль системи гемостазу в розвитку і прогресуванні гломерулонефритів. Хронічні гломерулонефрити (ХГН) – гетерогенна група генетичноде-

термінованих захворювань, для яких характерна наявність імунологічних та клініко-морфологічних ознак запалення, пов'язаних, перш за все, з ураженням клубочків нирок [18].

Рядом досліджень встановлено, що в процесі імунного запалення в клубочках нирки відзначається локальна активація системи гемостазу, пов'язана зі стимулюючим впливом ряду цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи на судинно-тромбоцитарний гемостаз, плазмову ланку коагуляції і фібринолізу [19].

Існують два механізми активації процесу зсідання крові: зовнішній і внутрішній. Нещодавно був встановлений третій механізм – через систему фагоцитарних мононуклеарів. Механізм активації гемостазу через моноцити вкрай важливий для локального впливу на мікроциркуляцію в вогнищі запалення і деструкцію тканин і не допускає розповсюдження вогнища по всьому організму. Це пояснює механізм локальної активації системи гемостазу при ХГН [20].

Порушення згортання крові призводить до змін мікроциркуляції в капілярах клубочків, що погіршує функцію нирок, а поступова трансформація фібрину в гіалін – до склерозування ниркової тканини. У міру прогресування захворювання до патологічного процесу залучаються і інші відділи нефрона з можливим розвитком надалі ниркової недостатності. Все вищесказане свідчить про значну роль системи гемостазу у визначенні ступеня тяжкості і прогнозуванні течії ХГН [20].

При ГН фактори зовнішнього і внутрішнього середовища організму здатні індукувати додаткову внутрішньосудинну активацію системи гемостазу і можуть привести до генералізації ДВЗ-синдрому. До екзогенних факторів у нефрологічних хворих відносяться в першу чергу інфекції, бактеріальні або вірусні, які часто ускладнюють перебіг важкого ГН, лікування препаратами, що підвищують тромбогенний потенціал крові (в тому числі і кортикостероїдами) і знижують її протизсідальний потенціал, катетеризація судин, установка артеріо-венозного шунта для проведення ГД. Основним ендogenous чинником, що сприяє розвитку ДВЗ-синдрому у хворих з ГН є висока активність ниркового процесу, яка визначається виразністю імунного запалення в клубочках нирки. Також генералізації ДВЗ-синдрому при ГН сприяє приєднання нефротичного синдрому (НС) і хронічної ниркової недостатності (ХНН) [21, 22].

У клінічному перебігу НС, який часто супроводжує ГН добре відомі гіперкоагуляційні стани і тромбози, як часті ускладнення. Відомі деякі фактори, які сприяють порушенню коагуляційного стану при НС, хоча всі причини не зрозумілі. Багатофакторний патогенез гіперагрегації тромбоцитів пов'язаний з гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією, високим рівнем ліпопротеїдів низької щільності та гіперфібриногенемією [23, 24].

Безумовно, важливим фактором розвитку ДВЗ у хворих з НС є втрата з сечею АТ-III, протеїнів С і S через їх низьку ММ. Тромбоемболічні ускладнення спостерігаються при рівнях АТ III на 75% нижче норми і рівню сироваткового альбуміну нижче 20 г/л [25]. Фібриноген – це білок, який не фільтрується клубочками хворих з НС через його розмір. Через посилений печінковий синтез, рівні фібриногену збільшуються, що сприяє механізму гіперкоагуляції, забезпечуючи більшу кількість субстрату для утворення фібрину і посилює тромбоцитарну гіперагрегацію [26].

Ряд досліджень показують, що мезангіопроліферативний ГН і хвороба мінімальних змін мають більш високий ризик тромбоемболії, ніж інші нефропатії. Інші ж, що хворі з мембранозною нефропатією є групою з найбільшим ризиком для розвитку тромбоемболії. Частота тромбозів в цій групі може досягати 37 %, в той час як на інші морфологічні типи припадає близько 24 % (мембрано-проліферативний гломерулонефрит, хвороба мінімальних змін та ФСГС) [27]. Більш високий ризик тромботичних подій був продемонстрований протягом перших 6 місяців діагностики НС, а у відношенні застосовуваних препаратів стероїд-чутливий НС мав нижчий ризик тромбоемболії ніж стероїд-резистентний НС [23].

Слід підкреслити, що реальну частоту тромботичних подій в клінічному перебігу НС важко встановити, частково через можливі помилкові діагнози і частково через те, що більшість досліджень досліджували тромбоз тільки ниркових вен [24].

Згідно ретроспективного аналізу великого когортного дослідження (2012) гіпоальбумінемія була єдиним незалежним предиктором тромбозу у хворих на ГН, при цьому спостерігалось 2,13-кратне підвищення ризику тромбозу для кожного граму зниження сироваткового альбуміну [25].

На сьогодні надзвичайно мало робіт щодо вивчення гемостазіологічних порушень при ХГН без важкого НС, не встановлена роль цих порушень в прогресуванні ХГН, розвитку ускладнень, і, безумовно, їх діагностика сприятиме оптимізації лікування даних хворих і профілактиці розвитку у них великих тромботичних подій.

Гемостазіологічні порушення при діабетичній нефропатії. Змінам системи гемостазу в генезі мікроциркуляторних порушень при ЦД в останні роки надається все більшого значення [28]. Генералізований характер судинних порушень при ЦД, ранній розвиток і прогресування діабетичних мікроангіопатій при наявності у хворих ДВЗ крові та достовірний прямий кореляційний зв'язок між вираженістю мікроангіопатій і ступенем коагуляційних порушень - вагомі докази того, що в патогенезі змін дрібних судин при ЦД чи не основну роль відіграє ДВЗ-синдром [29]. Дослідники доводять, що саме цей синдром визначає появу і прогресування ангіопатій. А деякі автори взагалі визначають мі-

кроангіопатії як генералізоване тромбоутворення у дрібних судинах [30].

Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне ураження судин нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликowego або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія якого характеризується розвитком ниркової недостатності. Для ДН патогномонічним є зменшення кількості або повне зникнення перичитів, які володіють здатністю регулювати тонус судин і товщину базальної мембрани. Порушення їхньої функції призводить до розширення просвіту капілярів, гемостазу, зміни проникності мембрани судин [29, 31].

Відомо, що при ЦД справджуються всі умови, необхідні для початку внутрішньосудинної коагуляції: сповільнення кровотоку, пошкодження судинних стінок та перевага згортальних систем над протизгортальними (тріада Вірхова) [32].

На сьогодні доведено, що дисфункція судинного ендотелію, яка є фактором ризику розвитку ДВЗ-синдрому, визначає швидкість прогресування ДН та тяжкість її клінічних проявів [30].

При ДН найчастіше виникає хронічна форма ДВЗ-синдрому, яка може протікати з тривалою гіперкоагуляцією і рецидивуючими тромбозами. Як зазначалось вище діагностика саме цієї форми ДВЗ-синдрому є утрудненою [3].

Лікувальні заходи, спрямовані на ліквідацію ДВЗ крові, безумовно є обов'язковими у хворих з ДН і повинні ґрунтуватися на глибокому знанні патогенезу ДВЗ-синдрому при ЦД [29].

Зміни в системі гемостазу при порушенні функціональної здатності нирок. Безумовно, у пацієнтів з нирковою недостатністю підвищується ризик виникнення ДВЗ-синдрому та венотромбозів. За даними проспективного рандомізованого дослідження ризик виникнення тромботичних подій в 1,6 раз вищий вже при ХХН III-IV стадії і прогресивно зростає при ХХН V стадії і у хворих, які лікуються нирково-замісною терапією [33].

Підвищений ризик розвитку тромбозу у пацієнтів з нирковою недостатністю пов'язаний з наступними змінами в коагуляційному каскаді:

- збільшення рівнів фібриногену, тканинного фактора, факторів VIIa, VIIa, D-димерів, протромбінового фрагмента;
- активування комплексу протеїну C, комплексу тромбін-антитромбін;
- зниження активності антитромбіну III [4].

Підвищена агрегація тромбоцитів відзначається у пацієнтів на діалізі (пов'язано з гіпоальбумінемією) і у уремічних пацієнтів (зниження рівнів L-аргініну і оксиду азоту (NO)). У хворих з нирковою недостатністю фіксуються підвищені рівні фосфатидилсерина на поверхні тромбоцитів за рахунок активації каспаз-3 [34]. Можна наступним чином уявити роль порушень гемостазу в прогресуванні ХНН. Азотемія призводить до пошкодження ендотелію судин, що запускає цілий каскад патологічних

реакцій. Підвищується рівень фактора Віленбрана, що призводить до підвищення агрегації тромбоцитів і їх складу [35]. В результаті пошкодження ендотелію судин виділяється АДФ і колаген, які сприяють вивільненню і активації пластинчастих, а також плазмових факторів зсідання, підвищенню агрегації тромбоцитів. Це сприяє вивільненню тромбіну, гіперкоагуляції, появи фібрин-мономерних комплексів, активації фібринолізу і розвитку ДВЗ-синдрому. Очевидно, що дані системні порушення гемостазу і реології крові, також відбуваються в капілярах ниркових клубочків. Це сприяє редукції капілярного русла і погіршує функцію нирок в вигляді зниження ШКФ. В результаті розвивається склерозування клубочків з клінікою термінальної ниркової недостатності [18, 20].

Наведене вище демонструє, що локальний і / або дисемінований ДВЗ-синдром супроводжує будь-який етап ХХН - від їх дебюту до термінальної стадії, впливає на клінічну картину і результат захворювання, може стати безпосередньою причиною смерті хворого. У зв'язку з цим знання особливостей патогенезу, клініки, лабораторної діагностики ДВЗ-синдрому при захворюваннях нирок допоможе ефективному лікуванню цієї численної категорії хворих [36].

Локальні, внутрішньониркові зміни гемостазу при нефропатіях до цих пір не достатньо вивчені. Невідомо, наскільки зміни системи гемостазу в загальному кровотоці при нефропатіях відповідають цим же процесам в судинному руслі самих нирок. Вся ж діагностика і терапія коагулологічних розладів при захворюваннях нирок заснована на вивченні показників коагулограми загального кровотоку.

Виходячи з того, що в здоровому організмі немає відповідності між локальним і загальним гемостазом, можна вважати наявність невідповідності і при захворюваннях нирок.

Для покращення лікування і уповільнення прогресування ХХН важливо діагностувати локальну приховану гіперкоагуляцію, яка практично не змінює показники загальної коагулограми крові [9].

У зв'язку з тим, що нирки виділяють в кров і сечу прокоагулянти, антикоагулянти і фібринолітичні речовини, безсумнівно при нефропатіях змінюються гемостатичні властивості не тільки крові, але і сечі [37].

Показано, що імунологічний статус сечі змінюється раніше, ніж крові. У цьому бачиться ідея діагностувати захворювання нирок на самому початковому його прояві. Чи є подібні закономірності в зміні коагуляційного балансу сечі, поки що сказати важко [2].

Таким чином, покращення діагностики хронічного локального ДВЗ-синдрому і пошук взаємозв'язків з прогресуванням ХХН залишаються областю сучасних досліджень. Розуміння характеру і вираженості змін показників систе-

ми гемостазу дозволить своєчасно застосовувати терапію антиагрегантами і антикоагулянтами, тим самим впливаючи на перебіг і прогресування ХХН.

Безумовно необхідні проспективні рандомізовані випробування з великою кількістю учасників для уточнення взаємозв'язків між ДВЗ-синдромом та розвитком і прогресуванням ХХН.

### Література (References):

1. *Kolesnyk M.* Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019;1(61):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01.
2. *Suarez-Alvarez B, Liapis H, Anders H.* Links between coagulation, inflammation, regeneration, and fibrosis in kidney pathology. *Laboratory Investigation.* 2016; 96:378–390. doi: 10.1038/labinvest.2015.164.
3. *Jalal D, Chonchol M, Targher G.* Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36(1): 34-40. doi: 10.1055/s-0030-1248722.
4. *Pavord S, Myers B.* Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001.
5. *Taylor F, Toh C, Hoots W, Wada H, Levi M.* Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–30.
6. *Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al.* A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34:625-631. doi: 10.1097/01.CCM.0000202209.42491.38.
7. *Levi M, van der Poll T.* A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:874-880. doi: 10.1055/s-0034-1395155.
8. *Singh N, Pati H, Tyagi S.* Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to D-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2017;23(5):460-465. doi:10.1177/1076029615615959.
9. *Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al.* Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thrombos Haemost.* 2013;11:761-767. doi: 10.1111/jth.12155.
10. *Bakhtiari K, Meijers J, de Jonge E, et al.* Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416-2421.
11. *Wada H, Hatada T, Okamoto K, et al.* Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol.* 2010;85(9):691-694. doi: 10.1002/ajh.21783.
12. *Papageorgiou Ch, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2018;24:8-28. doi: 10.1177/1076029618806424.
13. *Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al.* Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC Subcommittee: expert consensus for the treatment of DIC in Japan. *Thromb Res.* 2010;125(1):6-11. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.
14. *Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, et al.* Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153-160. doi: 10.1177/1076029615591169.
15. *Boral B, Williams D, Boral L.* Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146:670-680. doi:10.1093/AJCP/AQW195.
16. *Singh B, Hanson A, Alhurani R.* Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): a population-based study. *Chest.* 2013;143:1235-1242. doi: 10.1378/chest.12-2112.
17. *Levi M, van der Poll T.* Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl):26–34. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
18. *Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al.* Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29–40. doi: 10.1093/ndt/gft209.
19. *Wu Y.* Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb J.* 2015;13:17. doi: 10.1186/s12959-015-0048-y
20. *Molino D, de Lucia D, Gaspare de Santo N.* Coagulation disorders in uremia. *Semin. Nephrol.* 2006;26:46-51. doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.06.011.
21. *Salem H, Whitworth J, Koutts J.* Hypercoagulation in glomerulonephritis. *British Medical Journal.* 1981;282:2083-2085.
22. *Margetic S.* Inflammation and haemostasis. *Biochemia Medica.* 2012:49–62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
23. *Singhal R, Brimble K.* Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology

- and clinical management. *Thromb Res.* 2006; 118: 397–407. doi: 10.1016/j.thromres.2005.03.030.
24. *Kerlin B, Ayoob R, Smoyer W.* Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome—Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 513–520. doi: 10.2215/CJN.10131011.
  25. *Sextona M, Clarkson M, Mazura W, Planta J.* Serum D-Dimer Concentrations in Nephrotic Syndrome Track with Albuminuria, Not Estimated Glomerular Filtration Rate. *Am J Nephrol.* 2012;36:554–560. doi: 10.1159/000345475.
  26. *Rabelink T, Zwaginga J, Koomans H.* Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int.* 1994; 46:287–296.
  27. *Radhakrishnan J.* Venous thromboembolism and membranous nephropathy: so what's new? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:3–4. doi: 10.2215/CJN.11791111.
  28. *Domingueti C, Foscolo R, Reis J, Campos F, et al.* Association of Haemostatic and Inflammatory Biomarkers with Nephropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research.* 2016; Article ID 2315260:8. doi:10.1155/2016/2315260.
  29. *Goldberg R.* Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94:3171–3182. doi: 10.1210/jc.2008-2534.
  30. *Cheng H, Harris R.* Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;4(1): 22–33. doi: 10.2174/1871529x14666140401110841.
  31. *Gnudi L.* Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association.* *Eur. Renal.* 2012; 27(7):2642–9. doi: 10.1093/ndt/gfs121.
  32. *Sahakyan B, Klein K, Lee K, Tsai M.* Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology.* 2010;162:1101–1105. doi: 10.1530/EJE-10-0049.
  33. *Parikh A, Spencer F, Lessard D, et al.* Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a populationbased perspective. *Am. J. Kidney Dis.* 2011;58:746–755. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.021.
  34. *Folsom A, Lutsey P, Astor B et al.* Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25: 3296–3301. doi: 10.1093/ndt/gfq179.
  35. *Hughes S, Szeki I, Nash M, Thachil J.* Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442–449. doi: 10.1093/ckj/sfu080.
  36. *Ocak G, Verduijn M, Vossen C, et al.* Chronic kidney disease stages 1–3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2428–2435. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04048.x.
  37. *Kitamoto Y, Arizono K, Fukui H, Tomita K, Kitamura H, Taguma Y, et al.* Urinary Thrombin: A Novel Marker of Glomerular Inflammation for the Diagnosis of Crescentic Glomerulonephritis (Prospective Observational Study). *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118704. doi:10.1371/journal.pone.0118704.



## 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

N.G. Aleksieieva

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.08

### Advantages of expanded hemodialysis (HDx) over standard hemodialysis

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

Citation:

Aleksieieva N. Advantages of expanded hemodialysis (HDx) over standard hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):56-61. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.08

**Abstract.** *Chronic kidney disease leads to the accumulation of a wide range of uremic toxins. Negative effects of uremic toxins are most likely due to the combined effects of many uremic solutes, including small molecules, middle molecules, and soluble protein-linked substances. Large and medium-sized molecules are directly associated with chronic inflammation and adverse effects, including major cardiovascular risks and consequently poor prognosis.*

*Recent advances in chemical composition and new production techniques led to improved biocompatibility and selective permeability of dialysis membranes. Specifically, the creation of a new class of membranes provided the possibility to improve the clearance of medium to high molecular weight (MW) solutes (i.e. uremic toxins in the range of 5–50 kDa).*

*The new HDx therapy (expanded HD) is the next evolution in hemodialysis, as it effectively targets the removal of large middle molecules. The HDx therapy is enabled by the THERANOVA dialyzer featuring an innovative membrane that combines a higher permeability than regular high-flux dialyzers with effective selectivity for large proteins.*

*Expanded hemodialysis is an advanced therapy targeting large and medium-sized molecules that are currently not possible to remove by modern dialysis methods including traditional hemodialysis (HD) and hemodiafiltration (HDF). HDx became possible due to THERANOVA, a new dialyzer with an innovative membrane. The THERANOVA-based HDx provides a great new opportunity for dialysis patients, providing unique high-efficiency hemodialysis with the usage of already available infrastructure and standard HD workflows.*

**Keywords:** *dialysis membranes, expanded hemodialysis, THERANOVA, HDx, uraemic toxins, haemodiafiltration.*

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

© N.G. Aleksieieva, 2019.

Correspondence should be addressed to Nataliia Aleksieieva: [redialis@ukr.net](mailto:redialis@ukr.net)

#### Article history:

Received May 20, 2019

Received in revised form  
October 07, 2019

Accepted October 10, 2019



© Алексеева Н. Г., 2019

УДК 616.61-085.38-073.27

Н.Г. Алексеева

## Переваги розширеного гемодіалізу (HDx) перед стандартним гемодіалізом

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м.Київ

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) призводить до накопичення широкого спектру уремічних токсинів, негативні ефекти яких, ймовірно, обумовлені комбінованим впливом їх розмаїття, що включає малі молекули, середні молекули й розчинені речовини, зв'язані з білками. Накопичення саме великих середніх молекул в організмі хворого на діалізі призводить до хронічного запалення і відповідно підвищених серцево-судинних ризиків та, як наслідок, несприятливого прогнозу.

Останні досягнення у технології виробництва діалізних мембран призвели до поліпшення їх біосумісності й селективності щодо великих середніх молекул за рахунок розробки нової хімічної складової мембрани та особливої тришарової структури із збільшеним діаметром пор. Інноваційна щодо видалення крупних середніх молекул високопроникна діалізна мембрана діалізатору THERANOVA, дозволила впровадити якісно новий вид діалізної терапії у світову нефрологічну практику – розширений гемодіаліз (HDx) / (pГД).

Таким чином, HDx став черговою еволюцією діалізної терапії, оскільки ефективно спрямований на видалення тих середніх молекул, які не видалялися раніше сучасними методами діалізу, включаючи як традиційний гемодіаліз (ГД), так і гемодіафільтрацію (ГДФ).

**Ключові слова:** діалізні мембрани, розширений гемодіаліз, HDx, pГД, THERANOVA, великі середні молекули, гемодіафільтрація.

Лікування хронічної хвороби нирок V стадії (ХХН V ст.) є серйозною проблемою в усьому світі. На даний час хворі на ХХН V ст., що лікуються гемодіалізом, переважно отримують низькопоточний гемодіаліз (LF-HD), високопоточний (HF-HD) або гемодіафільтрацію (HDF). Однак, очищення від середніх та великих молекул, що входять до складу відомого переліку уремічних токсинів, залишається недостатнім при LF-HD, HF-HD, HDF і on-line HDF [1]. Таким чином, виникла гостра необхідність поліпшення гемодіалізних технологій й структурної складової виробництва витратних матеріалів для ГД, а саме: розробка таких мембран, що видаляли би високомолекулярні сполуки, збільшували кліренс уремічних токсинів та в практичному застосуванні не викликали значної втрати альбуміну.

Першим етапом цього процесу було створення апаратури з системами ультрафільтрації (УФ), що забезпечили можливість широкого застосування HF-мембран. Завдяки високій гідралічній проникності й більшому розміру пор, HF-

мембрани краще виводять середні молекули при високопоточному гемодіалізі [2, 3]. Подальший науково-технологічний пошук та еволюція діалізних технологій призвели до створення мембран для високооб'ємної ГДФ [4], які є більш ефективними, ніж звичайні HF-мембрани, але й разом з тим призводять до збільшених втрат альбуміну. За цих обставин, розчинені речовини з високою MW, такі як цитокіни, міоглобін або вільні легкі ланцюги (FLC) є основними мішенями для їх видалення.

Необхідно окреслити основні три категорії небілково-зв'язаних уремічних розчинених речовин, які накопичуються при ХХН (Таблиця 1):

1. Малі молекули < 500 Да (ефективне видалення шляхом дифузії)
2. Звичайні середні молекули 500 – 15000 Да (обмеженість видалення шляхом дифузії компенсується застосуванням конвекції)
3. Великі середні молекули 15 000 – 60 000 Да (для ефективного видалення потрібні мембрани з більш високою проникністю)

Алексеева Наталія Григорівна  
redialis@ukr.net

Таблиця 1

**Спектр уремічних токсинів в залежності від молекулярної маси та відповідних клінічних ефектів**

|                           |                                      |  |  |
|---------------------------|--------------------------------------|--|--|
| 60 Да<br>125 Да<br>461 Да | Сечовина<br>Креатинін<br>-ліпотропін | Загальна уремічна токсичність                    | Малі молекули<br>< 500 Да                    |
| 1 200 Да                  | -2-мікроглобулін                     | Амілоїдоз<br>Карпальний тунельний синдром        | Звичайні середні молекули<br>500 – 15 000 Да |
| 16 000 Да                 | Лептин                               | Зниження апетиту                                 | Великі середні молекули<br>> 15000 Да        |
| 18 000 Да                 | Мікроглобулін                        | Оксидативний стрес<br>Мітохондріальна дисфункція |  |
| 23 000 Да                 | Капа вільні легкі ланцюги            | Множинна токсичність                             |  |
| 25 000 Да                 | Інтерлейкін-6                        | Запалення  |  |
| 27 000 Да                 | Гепсидин                             | Анемія   |  |
| 43 000 Да                 | Пентраксін-3                         | ЦРБ  |  |
| 45 000 Да                 | Лямбда вільні легкі ланцюги          | Кардіо-васкулярний компонент запалення           |  |
| 51 000 Да                 | TNF-                                 | Сепсис, запалення                                |  |
| 68 000 Да                 | Альбумін                             | Зв'язування токсину                              | Життєво важливі білки                        |

Науковці намагалися знайти зв'язок між наявністю уремічних токсинів з розмірами молекул в діапазоні 5 000 – 50 000 Да, які адекватно не видаляються методиками поточного гемодіалізу, та такими ускладненнями, як анемія, ураження скелетної системи, полінейропатія та діаліз-асоційований амілоїдоз у пацієнтів з адекватними показниками сечовини та Kt/V [5-7]. Було виявлено класичні та нові молекулярні сполуки, що вносили вагомий вклад у рівень загальної уремії [5, 6, 8]. Зокрема, високі рівні паратиреоїдного гормону, фактору росту фібробластів-23, остеокластину, остеопротегерину та інші задіяні молекули у кістковому та кальцій-фосфорному метаболізмі, асоціювалися з остеодистрофією. Гепсидин і білки, що інгібують кістковий мозок і еритропоєз викликали уремічну анемію. Гомоцистеїн і медіатори запалення корелювали з прискореним прогресуванням атеросклерозу й серцево-судинними ускладненнями. Підвищений рівень лептину призводив до значного зниження апетиту. Нещодавно лямбда вільні легкі ланцюги ( $\lambda$ -FLCs – 22 000 Да) і капа вільні легкі ланцюги ( $\kappa$ -FLCs – 42 000 Да) також були ідентифіковані як токсичні молекули у уремічних хворих [5].

Класичні HF-мембрани ефективно видаляють невеликі та деякі середні молекули, але не ефективні щодо великих середніх молекул. При використанні мембран для високооб'ємної ГДФ, найважливішою детермінантою є видалення бета-2 мікроглобуліну ( $\beta$ -2M) [6, 7, 9, 10]. Проведені дослідження окреслили можливості застосування ГДФ, як техніки, що дає змогу максимально використовувати пропускну здатність таких мембран [1, 6, 9].

Проте великі середні молекули, напряду асоційовані із хронічним запаленням та кардіоваскулярними подіями (рис. 1), довгий час залишалися недосягнутими мішенями щодо їх ефективного видалення.

З метою ефективного видалення зазначених уремічних токсинів і підвищення селективної проникності мембрани, нещодавно була розроблена тришарова мембрана із збільшеним розміром пор, що визначена як мембрана з середньою точкою відсікання (middle cut-off, MCO) [8, 11], яка забезпечує видалення молекул більшого розміру [12]. Діалізна терапія з використанням такої технології отримала назву розширений гемодіаліз (HDx) / (pГД) [13].

Розширений гемодіаліз – це вдосконалена діалізна терапія, націлена на видалення великих середніх молекул, які на сьогодні не виводяться сучасними методами діалізу, включаючи традиційний ГД і ГДФ. HDx став можливим завдяки THERANOVA – новому діалізатору з інноваційною мембраною [13]. HDx на основі THERANOVA уявляє собою варіант діалізної терапії для пацієнтів, які потребують високої якості лікування та, разом з тим, має ефективні показники економіки бюджетного ресурсу, що витрачається на високоякісну діалізну терапію, за рахунок відсутності необхідності у додатковій підготовці значного обсягу води для проведення ГДФ.

В Таблиці 2 представлено діалізні мембрани за радіусом пор [12].

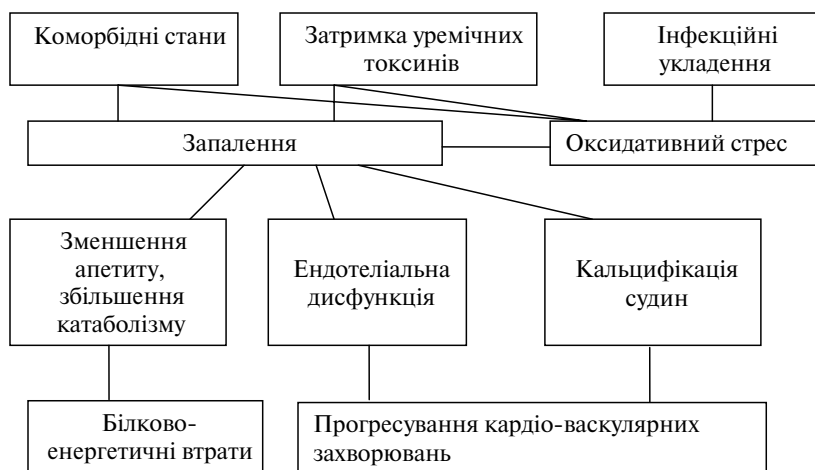


Рис. 1. Взаємозв'язок середніх молекул з ризиком запалення та кардіоваскулярними подіями.

Таблиця 2

**Радіуси пор та логарифмічне значення утримання (LRV) при різних типах мембран**

| Тип мембрани                               | Радіус пор [нм] | LRV       |
|--|-----------------|-----------|
| Низькопоточна                              | -               | 2,8 ± 0,2 |
| Високопоточна                              | 2,68 ± 0,02     | 3,3 ± 0,2 |
| Мембрана для розширеного гемодіалізу (HDx) | 3,5 ± 0,3       | 3,5 ± 0,2 |

Структура мембрани THERANOVA є асиметричною і має три окремих шари (рис. 2).

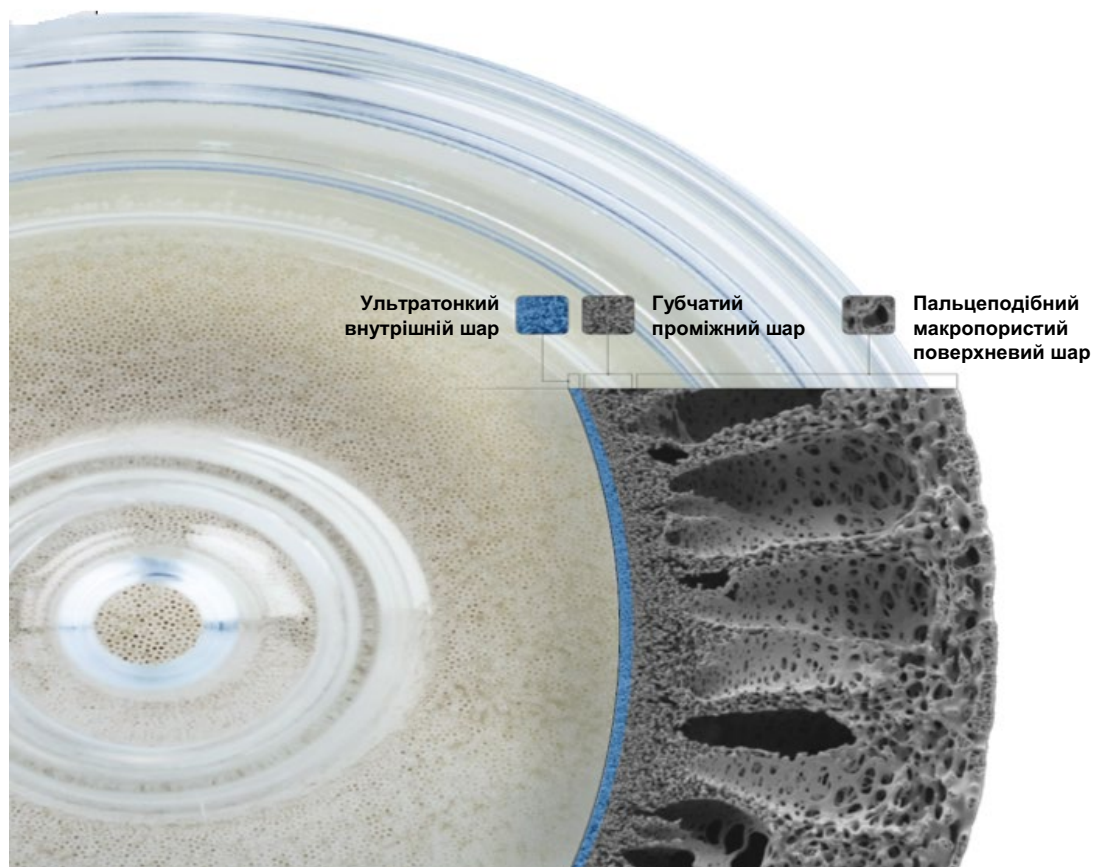


Рис. 2. Пошарова будова мембрани THERANOVA.

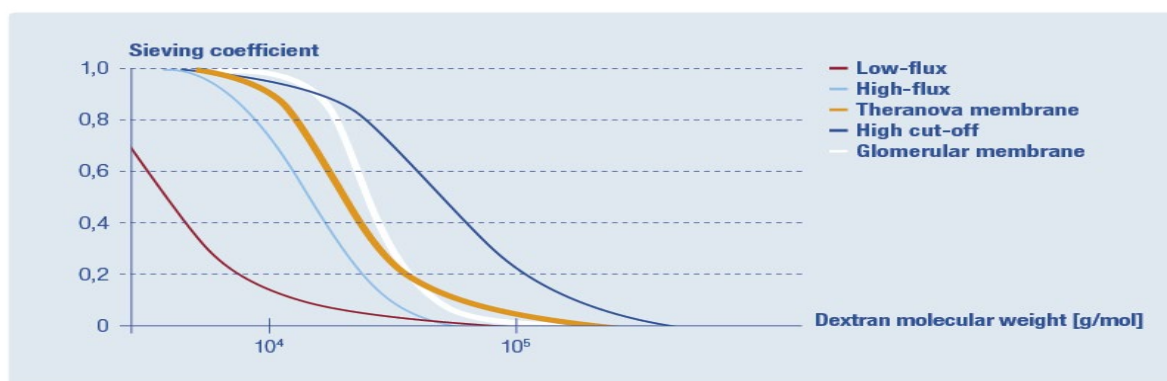
Гладка поверхня поверхневого шару, що контактує з кров'ю, містить гідрофобні / гідрофільні мікродомени, що дозволяє мінімізувати взаємодію з компонентами крові, зменшує адсорбцію білка і клітинну взаємодію, забезпечуючи менші ризики тромбоутворення.

Адсорбційні властивості мембрани THERANOVA забезпечують той же рівень затримки ендотоксинів, як і інші стандартні діалізні мембрани. Незважаючи на свою більш високу проникність, мембрана THERANOVA представляє собою безпечний і ефективний бар'єр для екзотоксинів. Вона сумісна із стандартними розчинами і не вимагає додаткового контролю якості води.

Внутрішній діаметр мембрани THERANOVA значно зменшений з метою підвищення внутрішньої фільтрації вздовж мембрани, що сприяє високій ефективності видалення великих середніх молекул [13].

Таким чином, інноваційна конструкція мембрани і діалізатору поєднує в собі як високу проникність для середніх молекул та ефективну селективність, так і посилену внутрішню фільтрацію.

Завдяки своїй унікальній тришаровій конструкції з переплетеними асиметричними волокнами в мембрані та збільшеному діаметру пор, діалізатор THERANOVA наближується ще на крок до структури нативної нирки (рис. 3).



#### A STEP CLOSER TO THE NATURAL KIDNEY

By expanding the range of solutes removed in dialysis, while retaining selectivity towards albumin and other essential proteins, the THERANOVA dialyzer is coming a step closer to the natural kidney.<sup>14,15</sup>

Рис. 3. Видалення середніх молекул при різних типах мембран.

За результатами даних, що отримані за умов використання різних високопоточних діалізаторів при різних режимах розведення (пост- та пре-дилюція з різними конвективними обсягами), застосування HDx забезпечує мінімальне видалення альбуміну у порівнянні з ГДФ-межами виведення альбуміну під час однієї сесії (рис. 4).

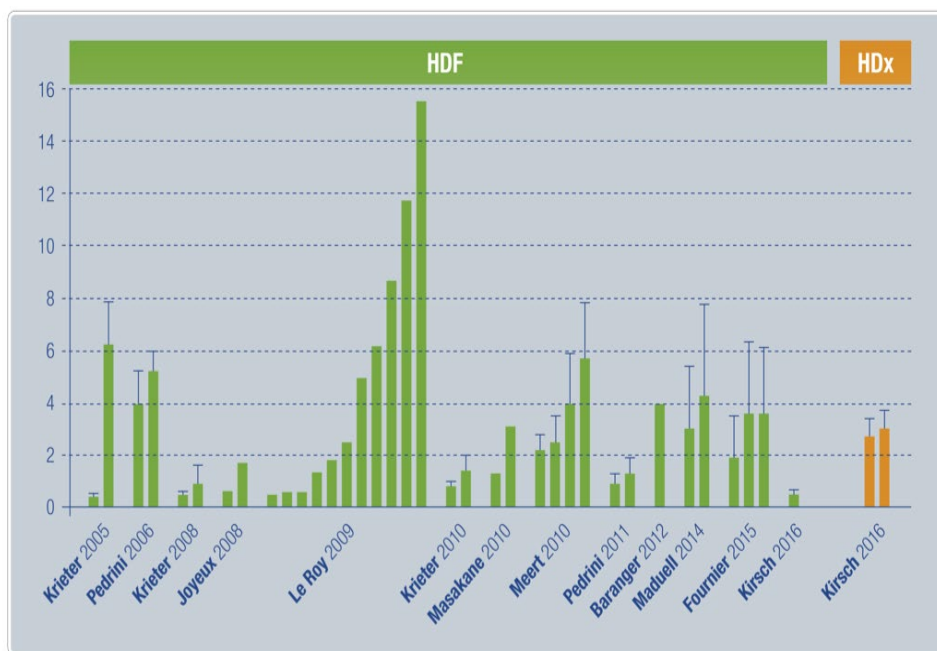


Рис 4. Дані по виведенню альбуміну при ГДФ (комерційно доступні діалізатори) і HDx (Theranova).

**Висновки:**

1. За рахунок створення інноваційної мембрани діалізатору THERANOVA, впроваджено новий метод діалітичної терапії – розширений гемодіаліз (HDx), що забезпечує краще інтрадіалізне видалення великих середніх молекул, ніж при звичайному ГД та ГДФ при однакових швидкостях кровотоку.
2. HDx дозволяє економити бюджетні кошти через уникнення додаткових експлуатаційних

витрат, пов'язаних з широкозастосованою в Україні процедурою ГДФ, призначення якої найчастіше немає достатнього клінічного обґрунтування. При застосуванні HDx відсутня необхідність у спеціальних ультрафільтрах для ГДФ, підготовці додаткових обсягів води і концентратів, а сама технологія процедури відповідає звичайному ГД.

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

**Література (References):**

1. *Chapdelaine I, et al.* Optimization of the convection volume in online post-dilution hemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J* (2015);8:191-8. doi: 10.1093/ckj/sfv003.
2. *Ronco C.* Hemodiafiltration: evolution of a technique towards better dialysis care. *Contrib Nephrol* 2011; 168: 19–27. doi: 10.1159/000321741.
3. *Ronco C, Crepaldi C, Brendolan A et al.* Evolution of synthetic membranes for blood purification: the case of the Polyflux family. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7): vii10–vii20 doi: 10.1093/ndt/gfg1073.
4. *Ward RA.* Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2421–2430. doi: 10.1681/ASN.2005010070.
5. *Jankowska M., Cobo G., Lindholm B. et al.* Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib. Nephrol.* 2017;191:58-71. doi: 10.1159/000479256.
6. *Navarro V, Carmen MC, Torregrosa E, Simon V, et al.* *Am. J. Kidney Dis.* 2002;40:582-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.34918.
7. *Zickler D., Schindler R., Willy K. et al.* Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients- a randomized controlled clinical trial // *PLoS One.* 2017;12. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
8. *Yu X.* The evolving patterns of uremia: unmet clinical needs in dialysis. *Contrib Nephrol* 2017;191:1-7 doi: 10.1159/000479251.
9. *Hutchison C.A., Wolley M.* The rationale for expanded hemodialysis therapy (HDx). *Contrib. Nephrol.* 2017;191:142-152. doi: 10.1159/000479262.
10. *Bourguignon C, Chenine L, Bargnoux AS, Leray-Moragues H, Canaud B, Cristol JP, Morena M.* Hemodiafiltration improves free light chain removal and normalizes  $\kappa/\lambda$  ratio in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2016 Apr;29(2):251-257. doi: 10.1007/s40620-015-0207-z.
11. *Ronco C., Marchionna N., Brendolan A., Neri M., Lorenzina A., Martinez Rueda A.* Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;33(3):iii41-iii47. doi: 10.1093/ndt/gfy202.
12. *Hulko M, et al.* Dialysis membrane pore size does not determine LPS retention. ERA-EDTA 2015, Abstract FP516.
13. *Baxter.* Data on file. THERANOVA Limited Controlled Distribution Report 2016 [Internet]. Available from: [https://renalcare.baxter.com/sites/g/files/ebysai1471/files/2019-01/EUMP-MG209-16-0038\\_Theranova\\_LCD\\_FINAL.pdf](https://renalcare.baxter.com/sites/g/files/ebysai1471/files/2019-01/EUMP-MG209-16-0038_Theranova_LCD_FINAL.pdf).

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

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

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

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

**Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням**

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

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

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

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

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

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

**УДК** розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

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

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

**Подяка.** 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.**

## Шановні колеги!

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

Всесвітній день нирки відзначається щорічно з 2006 року з ініціативи Міжнародного товариства нефрологів та Міжнародного співтовариства нефрологічних федерацій та дає можливість підвищити інформованість політиків, лікарів, громадських діячів і населення про небезпеку, яку несуть хвороби нирок, та про проблеми людей, які живуть з цими хворобами.

У 2020 році Всесвітній день нирки буде проводитися в Україні десятий раз під девізом «Здорові нирки: профілактика, рання діагностика, доступність спеціалізованої медичної допомоги» («Kidney Health for Everyone Everywhere – from Prevention to Detection and Equitable Access to Care»).

**Конференція, присвячена Всесвітньому Дню нирки, розпочне роботу 12 березня 2020 року у м. Києві о 10.00 годині. Місце проведення буде повідомлено додатково.**

Основні проблеми, які будуть висвітлені під час проведення конференції:

1. Розповсюдженість ХХН у дорослих та дітей в Україні та у світі.
2. Фактори ризику уражень нирок: обізнаність населення та медичних працівників.
3. Профілактика, скринінг та лікування ХХН у дорослих та дітей.
4. Роль медичних працівників в ранньому виявленні та зниженні розповсюдженості ХХН в групах високого ризику.
5. Роль місцевих та Національних органів охорони здоров'я в боротьбі з епідемією ХХН.

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

У разі необхідності отримання персонального запрошення звертайтеся, будь ласка, за телефоном +38 067 791 30 69 Шіфріс Ірина Михайлівна, e-mail: [shifris777@gmail.com](mailto:shifris777@gmail.com) або +38 044 225 93 86 Козлюк Надія Іванівна,

[e-mail:org-metod@inephrology.kiev.ua](mailto:org-metod@inephrology.kiev.ua)

З повагою,

Президент Української асоціації нефрологів  
та фахівців з трансплантації нирки

М. Колесник

