

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

- A CASE OF ALCOHOL-RELATED EMPHYSEMATOUS CYSTITIS**
A. Sancı, E. Aydoğ, M.C. Karaburun, E. Süer (Turkey) 3
- ILLCIT PENILE AUGMENTATION: A SHORT REVIEW IN A SINGLE INSTITUTION**
Muhammad Izzuddin Hamzan, Mohamad Jeremi Jeffrey,
Ahmad Sukari Halim (Malaysia) 7

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- CYTOKINES AND SLPI PROFILES IN CHILDREN
AND ADULTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS**
M. Kolesnyk, V. Driianska, N. Stepanova, O. Lavrenchuk,
I. Bagdasarova, T. Poroshina, V. Holod (Ukraine) 13
- TECHNETIUM-99M-MIBI-SPECT FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSIS**
M. Kuru, Z. Talat, M. S. Sağır, Ç. Demirdağ (Turkey) 20
- СЕЧОВА КИСЛОТА ТА РИЗИК ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ
НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ: ПОПЕРЕДНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ПОТОЧНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО
ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**
М. Колесник, Н. Степанова, Л. Снісар, Л. Лебідь, В. Непомнящий, С. Савченко (Україна) 29
- ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
ЕПІФІЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ ЗАЛЕЖНО
ВІД КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ**
В.Є. Кондратюк, А.С. Петрова (Україна) 36

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- ПОЧКИ И МИКРОБИОТА**
Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Е.В. Авдеева (Україна) 48
- ОПТИМАЛЬНИЙ ДИЗАЙН ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СТАБІЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ
СИСТЕМИ ВОДООЧИЩЕННЯ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ/ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ**
Б. В. Ткачук, В. М. Лісовий, М. О. Колесник, Е. І. Сокол,
Р. С. Томашевський, Н. Я. Котулевич, Л. В. Михайлюк (Україна) 58

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 65



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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (65) 2020

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор:	Колесник Микола Олексійович	
Заступник головного редактора:	Степанова Наталя Михайлівна	
Відповідальний секретар:	Козлюк Надія Іванівна	
Редакційна колегія:	Гуревич Костянтин Якович	Мартинюк Лілія Петрівна
	Драннік Георгій Миколайович	Томіліна Наталя Аркадіївна
	Дрянська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
	Дудар Ірина Олексіївна	William G. Couser
	Зуб Лілія Олексіївна	R.T. Krediet
	Король Леся Вікторівна	F.P. Schena
	Лісовий Володимир Миколайович	Robert W. Schrier
	Майданнік Віталій Григорович	

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

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

Журнал внесено до категорії «Б» переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 28.12.2019 №1643)

Репозитарне зберігання та представлення журналу на порталі "Наукова періодика України" Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського

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),
- 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 № 1 від 24.01.2020 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 02.02.2020. **Підписано до друку** 16.02.2020
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 160220

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», 2020



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
 ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS
PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (65) 2020

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:

Mykola Kolesnyk

Deputy Editor:

Natalia Stepanova

Executive secretary:

Nadia Kozlyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich
Georgy Drannik
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Liliia Zub
Lesya Korol
Volodymyr Lisovyi
Vitaly Maidannyk

Lilia Martyniuk
Natalia Tomilina
Svitlana Fomina
William G. Couser
R.T. Krediet
F.P. Schena
Robert W. Schrier

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 is included in the category “B” of the list of scientific professional editions of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine from December 28, 2019 №1643)

Journal's repository storage and presentation in the portal “Scientific Periodicals of Ukraine” by the Vernadsky National Library of Ukraine

Journal indexing:

- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- 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 № 1 from January 24, 2020).

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 February 02, 2020. **Signed to print** February 16, 2020.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 160220

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, 2020



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Clinical case Reports

A. Sancı, E. Aydoğ, M.C. Karaburun, E. Süer

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.01

A case of alcohol-related emphysematous cystitis

Ankara University, Faculty of Medicine

Citation:

A. Sancı, E. Aydoğ, M.C. Karaburun, E. Süer. A case of alcohol-related emphysematous cystitis. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.01

Abstract. *Emphysematous cystitis (EC) is a very rare urinary tract infectious disease that can be fatal if not treated. In general, it frequently occurs in diabetic women and is thought to be associated with gas-producing bacteria. Type 2 diabetes mellitus, immunosuppression, drugs (mostly steroids), neurogenic bladder and instrumentation are the major risk factors of this type of infection.*

We present a case of emphysematous cystitis in a 53-year-old male, in which the patient does not have any classical risk factors associated with EC other than alcohol consumption. To the best of our knowledge, the only case in the literature where this type of infection develops without a classical risk factor and negative urine culture. It is also one of the rare EC cases that may be associated with alcohol use.

Article history:

Received November 14, 2019

Received in revised form
November 26, 2019

Accepted December 04, 2019

Keywords: emphysematous cystitis, alcohol, infection, infectious disease, urinary tract.

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

© A. Sancı, E. Aydoğ, M.C. Karaburun, E. Süer, 2020.

Correspondence should be addressed to Adem Sancı: dr.adem88@hotmail.com



© Санчі А., Айдог Е., Карабурун М. С., Сюер Е., 2020.

УДК: 616.62-002

А. Санчі, Е. Айдог, М.С. Карабурун, Е. Сюер

Випадок алкогольного емфізематозного циститу

Медичний факультет університету Анкари

Резюме. Емфізематозний цистит (ЕЦ) є рідкісним інфекційним захворюванням сечового міхура, яке може призвести до летального випадку. ЕЦ часто діагностується у жінок з діабетом. Цукровий діабет другого типу, імуносупресія, лікарські засоби (переважно стероїди), нейрогенний сечовий міхур та інструментальні маніпуляції є основними факторами ризику ЕЦ.

Ми представляємо випадок емфізематозного циститу у 53-річного чоловіка, у якого немає класичних факторів ризику ЕЦ, крім вживання алкоголю. Наскільки нам відомо, це перший описаний у науковій літературі випадок, без наявності класичних факторів ризику та негативним культуральним дослідженням сечі. На нашу думку, це один з рідкісних випадків ЕЦ, який може бути пов'язаний із вживанням алкоголю.

Ключові слова: емфізематозний цистит, алкоголь, інфекція, сечовивідні шляхи.

Introduction. Emphysematous cystitis (EC) is a rare urinary tract infection that typically presents with an air-fluid level in bladder resulting from air accumulation in the bladder wall and lumen [1]. This type of infection is most common among over 65 age in the geriatric population although it can affect people all of the ages. Type 2 diabetes mellitus, immunosuppression, drugs (mostly steroids), neurogenic bladder and instrumentation are the major risk factors of this type of infection [2]. The clinical presentation varies from being asymptomatic to having painful urination, dysuria, hematuria, fever, abdominal pain, urosepsis and, unfortunately, it can be fatal if not treated. The most common isolated pathogens are gas-forming bacteria such as *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci*, and *Staphylococcus aureus* [3, 4]. The first imaging modality for EC diagnosis is urinary system ultrasonography (USG). As a diagnostic tool, a computed tomography (CT) of the abdomen is superior to plain USG and urinary system graphy because it clarifies the extent and location of the gas collection and diagnoses other pathologies that may coexist [4, 5].

The purpose of the work was to report a rare medical case to increase clinical awareness.

Methods. This article is a case report and the data used are reviewed retrospectively. In our case, the patient was 53 years old male. He was a chronic alcohol user and his only comorbidity was hypertension. The patient was admitted to our polyclinic with painful urination with the sudden occurrence and no other symp-

toms.: The patient had no pathological sign on physical examination. The laboratory tests: his serum biochemical parameters were normal, the Prostate-specific antigen level was 0,78 and urinalysis was positive for red blood cells and nitrite. Urine culture was negative for bacteria and fungi. Post voiding residual urine and peak flow were 58 and 24 respectively. Urinary system USG: there was a clear image of intramural and intraluminal gas (Fig.1).

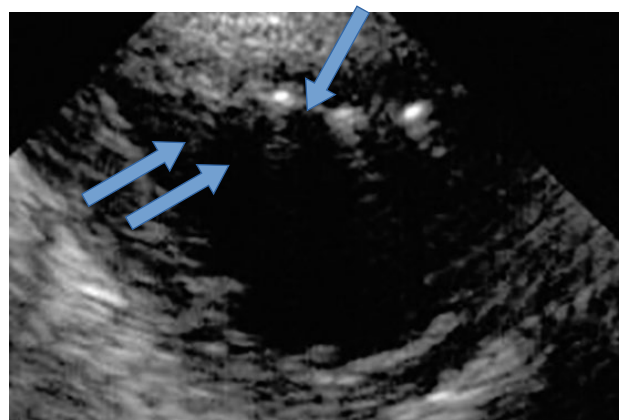


Fig. 1. USG Scan of the patients: intramural and intraluminal gas in the bladder.

The patient had no urological operation for any symptom and had no risk factors for this type of infection. His previous urine cultures were negative twice before being admitted to our hospital.

An abdominopelvic computed tomography was performed in order not to miss any coexisting pathology as the patient had no risk factors for this type of infection. Abdominopelvic computed tomography reported as the patient had only EC, and no other abdominal pathology such as bowel perforation, enterovesical fistulas, diverticulosis, Crohn disease or rectosigmoid colonic carcinoma (Fig. 2).

Adem Sancı
dr.adem88@hotmail.com

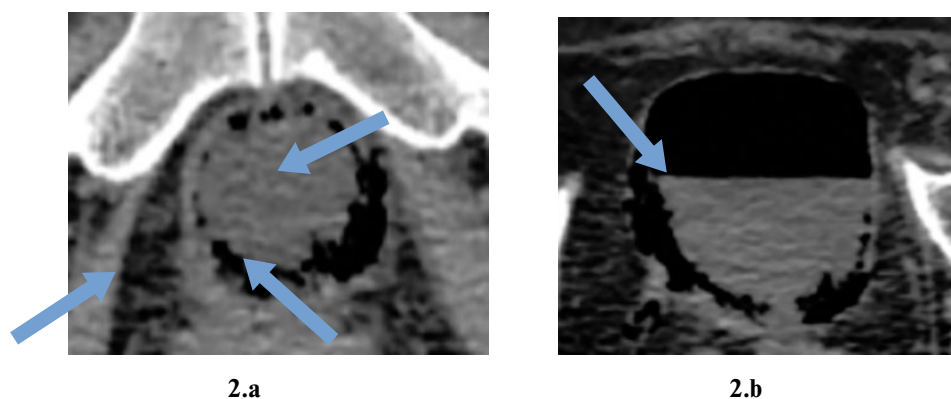


Fig. 2. The bladder CT: Gas surrounding the bladder (2a); Air-Fluid level (2b).

The patient was consulted on infectious diseases and immunology departments. The suggestion was not to use antibiotics as urine culture was negative. The patient was treated symptomatically, prescribed an antimuscarinic agent and 550 mg oral naproxen sodium once per day. A single dose of 40 mg intramuscular prednisolone injection was used to cease the progression of inflammation. We advised the patient not to take alcohol during the rest of the treatment.

Results. After 1 week of medical treatment, the patient came to our polyclinic for control. His lower urinary tract symptoms have resolved. He was appointed for another control for radiological evaluation.

After 2 months of medical treatment, the patient came to our polyclinic for his second control. We performed urinary system ultrasonography and found that the patient had a complete recovery of gas accumulation as an air-fluid level in the bladder lumen and wall were absent. The only remaining radiological pathology was minimal bladder wall thickening (Fig. 3).

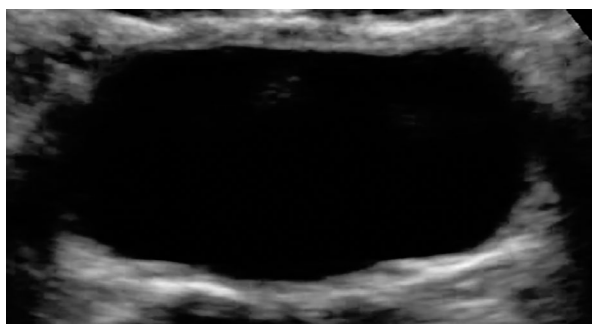


Fig. 3. The control USG in 2 months of treatment.

Discussion. EC is an uncommon urinary tract infection that was first reported in a human body in 1961 [6] and characterized as the presence of gas in the bladder wall or bladder lumen. EC is common in especially >65 age population, other known risk factors are female gender and type 2 diabetes mellitus in patients [5]. Most of the time, gas-forming bacteria like *E. coli* or *K. pneumoniae* are isolated in the urine cultures. According to Yoshimatsu et al; among their patients with EC, 52.2 % of the patients were male with the average age of 76.3 years [7]. Among them, there were 88.2 % of patients

with positive urine cultures (in 47.8 % of samples *E. coli* was isolated) [7]. 87 % of these patients had type 2 diabetes mellitus and other urological disorders [7].

Rarely EC can occur after prostate biopsy, renal transplant, hysterectomy, colectomy, hemodialysis, rectum resection, chemotherapy [8]. EC symptoms and signs are similar to classical cystitis without emphysema which includes irritative voiding symptoms, abdominal pain, hematuria, fever, nausea, vomiting, pneumaturia, painful urination, urinary retention, and urosepsis [4, 8].

In our case, the patient was a non-diabetic middle-aged man with none of the risk factors mentioned above and had overall good health status. We could not clearly identify the etiology of the infection in this patient because he had no gas-producing bacteria in the urine culture and there were no known risk factors but alcohol consumption.

A single dose of intramuscular prednol, followed by a daily NSAID tablet and antimuscarinic has resolved his symptoms in one week, and all radiological evidence was absent in two months. Since the only etiological factor of this patient is alcohol consumption, this suggests that removal of this single risk factor might have improved the prognosis.

To the best of our knowledge, the only case in the literature where this type of infection develops without a classical risk factor and negative urine culture is this one [9]. It is also one of the rare EC cases that may be associated with alcohol use. Alcohol metabolism is known to modulate the cellular response to LPS in the liver and independently generate endogenous inflammatory inducers. Thus, both alcohol and LPS act simultaneously to influence the inflammatory response in the liver and other organs, including bladder [10, 11]. Aasems Jacob et al. and M. Al-Assiri et al. identified the alcohol-related EC in a patient with pancreatitis. In their study, the simultaneous effect of alcohol on multiple organs was observed [12, 13].

Conclusions. We suggest that EC can occur in the absence of gas-producing bacteria, without any classical risk factors, and may initially manifest itself as mild lower urinary tract symptoms such as painful urination in our case.

On clinical approach, even if there are no other known risk factors for EC in patients with chronic alcohol consumption and suddenly occurring irritative lower urinary tract symptoms, EC is one of the most important diseases that should be kept in mind as it can be fatal if not treated early and properly.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interests.

References:

1. *Bailey H.* Cystitis emphysematosa: 19 cases with intraluminal and interstitial collections of gas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961;86:850–62.
2. *Quint HJ, Drach GW, Rappaport WD, Hofmann CJ.* Emphysematous Cystitis: A Review of the Spectrum of Disease. *J Urol* 1992;147:134–7. doi: [10.1016/S0022-5347\(17\)37160-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37160-4).
3. *Bobba RK, Arsura EL, Sarna PS, Sawh AK.* Emphysematous cystitis: an unusual disease of the Genito-Urinary system suspected on imaging. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004 Oct 5;3:20. doi: [10.1186/1476-0711-3-20](https://doi.org/10.1186/1476-0711-3-20).
4. *Grupper M, Kravtsov A, Potasman I.* Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:47–53. doi: [10.1097/MD.0b013e3180307c3a](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3180307c3a)
5. *Mikell JL, Herr K, Barron BJ.* Unusual case of emphysematous cystitis seen on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2013;38:e143–5. doi: [10.1097/RLU.0b013e318263927a](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318263927a).
6. *Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, et al.* Emphysematous cystitis; a review of 135 cases. *BUJ Int* 2007, 100(1):17–20. doi: [10.1111/j.1464-410X.2007.06930.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06930.x)
7. *Yoshimatsu Y, Takai T, Abe Y, Nakagawa T.* The Presence of Venous Gas Does Not Affect the Prognosis in Emphysematous Cystitis. *Intern Med.* 2017;56(6):637–640. doi: [10.2169/internalmedicine.56.7601](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7601).
8. *Hashimoto T, Namiki K, Tanaka A, Shimodaira K, Gondo T, Tachibana M.* Emphysematous cystitis following a transrectal needle guided biopsy of the prostate. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 26;12:322. doi: [10.1186/1471-2334-12-322](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-322).
9. *Sharma R, Mitra SK, Choudhary A, Majee P.* Emphysematous cystitis-gas in bladder: a rare urological emergency. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 23;2015. pii: [bcr2015210836](https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210836). doi: [10.1136/bcr-2015-210836](https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210836).
10. *H Joe Wang, Samir Zakhari, and M Katherine Jung.* Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol.* 2010 Mar 21; 16(11): 1304–13. doi: [10.3748/wjg.v16.i11.1304](https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1304).
11. *Mandrekar P, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G.* The opposite effects of acute and chronic alcohol on lipopolysaccharide-induced inflammation are linked to IRAK-M in human monocytes. *J Immunol.* 2009 Jul 15;183(2):1320–7. doi: [10.4049/jimmunol.0803206](https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803206).
12. *Jacob A, Alagusundaramoorthy SS, Verma I, Bodala D.* Unusual association of emphysematous cystitis and chronic alcoholism. *BMJ Case Rep.* 2017 Mar 16;2017:bcr2017219594. doi: [10.1136/bcr-2017-219594](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219594).
13. *Al-Assiri M, Chan P.* Incidental discovery of emphysematous cystitis with rapid resolution in a patient presenting with acute pancreatitis. *ScientificWorldJournal.* 2004 Sep 30;4:881–4. doi: [10.1100/tsw.2004.138](https://doi.org/10.1100/tsw.2004.138).

Contribution:

A. Sancı: concept, design, writing manuscript;

E. Aydoğ: data collection and analysis;

M. C. Karaburun: literature search;

E. Süer: supervising, analysis and interpretation.



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

**Muhammad Izzuddin Hamzan, Mohamad Jeremi Jeffrey,
Ahmad Sukari Halim**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.02

Illicit Penile Augmentation: A Short Review in a Single Institution

Hospital Universiti Sains Malaysia and School of Medical Sciences,
Universiti Sains Malaysia

Citation:

Hamzan MI, Jeffrey MJ, Halim AS. Illicit Penile Augmentation: A Short Review in a Single Institution. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):7-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.02

Abstract. *Illicit penile augmentation is thought to be a common practice in Southeast Asia. This article aimed to explore the demographics of the patient who had illicit penile augmentation, its complications, surgical methods employed for removal as well as the long-term outcome following treatment, specifically on sexual satisfaction.*

Method. *Records of patients with a penile foreign body to the Reconstructive Science Unit were retrieved. Demographics, presenting symptoms, surgical methods and outcomes were recorded and analyzed.*

Results. *A total of 14 patients was identified. The median age at implantation and duration is 36 years old and 48 months respectively. The penile subdermal injection was the sole method utilized with the use of liquid silicone in 7 patients. Constant pain, painful erection, and discomfort were common symptoms (42.8%). All patients underwent surgical excision followed with either native (penile skin) full-thickness skin graft (FTSG), distant donor FTSG or primary closure. Five out of 7 patients report improved sexual satisfaction post-surgery.*

Conclusion. *This report demonstrated two groups of men with distinct age, duration of implant and possibly differing motivation for penile augmentation. The various complications presented stem from inflammation and scarring. Distant FTSG donor has a superior take rate compared to native FTSG. Long term outcome following treatment on sexual well-being is generally good. Illicit penile augmentation is generally unsafe, however, a large-scale study is required to establish the prevalence of the practice.*

Keywords: *penile augmentation, silicone injection, penile foreign body.*

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

© M. I. Hamzan, M. J. Jeffrey, A. S. Halim, 2020.

Correspondence should be addressed to Ahmad Sukari Halim: ashalim@usm.my

Article history:

Received December 23, 2019

Received in revised form

January 09, 2020

Accepted January 14, 2020



© Хамзан М. І., Джефрі М. Д., Халім А. С., 2020

УДК: 616.66

М. Хамзан, М. Джефрі, А. Халім

Незаконне збільшення статевого члена: досвід одного центру

Лікарня та Школа медичних наук Університету Малайзії

Резюме. *Вважається, що незаконне збільшення статевого члена є звичайною практикою в Південно-Східній Азії. Ця стаття мала на меті вивчити демографічні показники пацієнтів з незаконним збільшенням статевого члена, його ускладнення, хірургічні методи, які використовувались для видалення, а також довгострокові результати лікування, зокрема щодо сексуального задоволення.*

Методи. *До дослідження включено медичну документацію 14 пацієнтів з чужорідним тілом статевого члена, які перебували на лікуванні у відділенні реконструктивної хірургії. Демографічні показники, клінічні симптоми, хірургічні методи лікування та його результати, були проаналізовані.*

Результати. *Середній вік пацієнтів на момент імплантації склав 36 років, тривалість постімплантаційного періоду становила 48 місяців. Підшкірна ін'єкція силікону була використана у 7 пацієнтів, 6 пацієнтів не освідомлені, який матеріал був імплантований. Дискомфорт, постійний біль та болючість під час ерекції були загальними симптомами у 42,8% пацієнтів. Усім пацієнтам було проведено хірургічне висічення з наступною нативною (шкіра статевого члена) або ненативною трансплантацією шкіри, первинним закриттям. Після операції 5/7 пацієнтів повідомили про покращення сексуальне задоволення.*

Висновки. *У цьому повідомленні продемонстровано дві групи чоловіків різного віку, тривалістю постімплантаційного періоду та, можливо, різною мотивацією до збільшення статевого члена. Описані ускладнення є наслідком запалення та рубців. Довгостроковий результат після лікування статевого самопочуття був задовільним. Незаконне збільшення статевого члена, як правило, небезпечно, однак для встановлення поширеності цієї практики потрібні масштабні дослідження.*

Ключові слова: збільшення статевого члена, введення силікону, чужорідне тіло.

Introduction. Despite the general notion that the practice is common, the actual prevalence of men who underwent illicit penile augmentation is unknown. Published prevalence rate are taken mostly from studies involving a highly specific group of men [1] (e.g. prisoners, patients in STD clinics, drug abusers), hence does not reflect the population in general. These men are usually made known to healthcare when they present with the resultant complications. Considering the amount of published paper, the practice appears to dominate in Southeast Asia (90%) [2]. The lack of data concerning illicit penile augmentation is apparent locally in Malaysia, as the literature review yielded 4 case reports with a total of 5 patients [3–6].

The practice varies in its methodology according to region. More common locally, subdermal injection of various liquids is performed either to increase the penile girth or to create a firm irregular surface. It is more often than not performed by unqualified personnel in a non-sterile setting, utilizing non-medical grade materials and instruments.

While there are no reports on the long-term outcome following surgical treatment for complications arising from illicit penile augmentation, studies have demonstrated generally good sexual satisfaction in adults who have undergone a similar degree of surgical dissection of the penis in childhood [7]. Numerous encouraging factors have been defined in diverse cultures [2] (e.g. sexual enhancement, bringing luck, group association, a symbol of potency), however, none have been reported in the general Malaysian population.

This article aimed to explore the demographics of the patient who had illicit penile augmentation, its complications, surgical methods employed for removal as well as the long-term outcome following treatment, specifically on sexual satisfaction.

Methods. Records of all patients presented with a penile foreign body to the Reconstructive Science Unit, Hospital Universiti Sains Malaysia from the year 2000 to 2018 was retrieved. Information pertaining to demographics, as well as the various aspect of augmentation was recorded in a proforma. Patients were contacted by telephone, and with explicit verbal consent, were interviewed to assess outcomes following treatment. No specific tools were used to assess sexual satisfaction; patients were asked if they were satisfied with their sexual well-being after implantation and after its removal.

The resulting data were then analyzed using Microsoft Excel version 16.17.

Results. A total of 14 patients presented with complications following illicit penile augmentation from the year 2000 to 2018 (Table 1).

Professor Dr Ahmad Sukari Halim
ashalim@usm.my

Table 1

Background of patients presenting with complications following penile augmentation

	Median (Lowest, Highest)	Mean
Age at Presentation, years (min, max)	50 (27,65)	47.5
Age at Implantation, years (min, max)	36 (15,56)	37.0
Duration of Implantation, months	48 (8, 600)	95.7

One patient had a documented long-term follow-up. Six patients were contactable for an over-the-phone interview. When the patients are divided into groups according to the presence or non-presence of co-morbidities, the age distribution follows the expected pat-

tern whereby younger patients tend to be in the healthy group and older patients tend to be in the morbid group. However, it is interesting to see that between these 2 groups, the median duration of implantation is markedly different (Table 2).

Table 2

Duration of implantation between healthy and morbid patients

	Healthy Patients	Morbid Patients
Median Age at Implantation, years (min, max)	30 (21,56)	48 (15,55)
Median Duration of Implantation, months (min, max)	12 (8,120)	72 (48,600)

All patients in this series had a subdermal injection of various materials for penile augmentation. In half of the cases (7 cases), liquid silicone was used

for augmentation. Collagen was used in a single case and 6 patients did not know what material was used (Fig. 1).

IMPLANTED MATERIAL

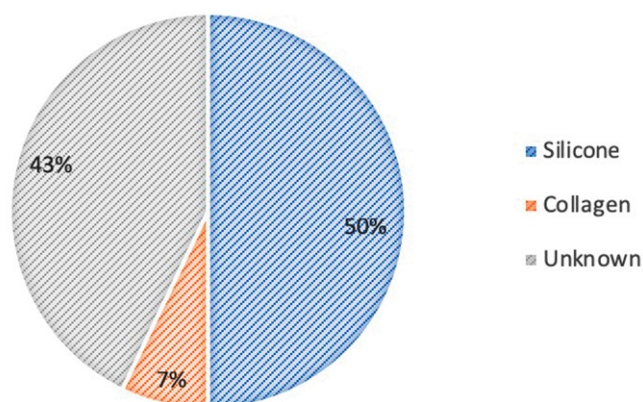


Fig. 1. The material used for penile implantation.

Forty-three percent [6] of the patients complained of either constant pain, painful erection or discomfort. Ulceration and anatomical distortion were reported in 21% [3] of patients. Migration of injected material and

scarring each was reported by one patient. Two patients presented with no symptoms, one seeks removal due to partner discomfort, and another due to religious view (Table 3).

Table 3

Complication Rates

Symptoms Following Implantation	% (No. of Cases)
Constant Pain	42.8% (6)
Painful Erection	42.8% (6)
Discomfort	42.8% (6)
Penile Ulceration	21.4% (3)
Anatomical Distortion	21.4% (3)
Extensive Scarring	14.2% (2)
Implant Migration	7.1% (1)
Pain Ejaculation	7.1% (1)
Erect Length shortening	7.1% (1)
Partner Discomfort	7.1% (1)

All patients underwent surgical removal of the offending material. Ten patients had their wound closed with native (penile) skin full-thickness graft (FTSG) (Table 4).

Table 4

Surgical Methods and Complication Rates

Excision in combination with:	Post-operative complication
Native skin full-thickness graft (10 patients)	Graft failure in 50% (5)
Distant skin full-thickness graft (2 patients)	Nil
Primary closure (2 patients)	Nil

Two patients had FTSG harvested from a distant donor site (inguinal region). Remaining 2 patients had their wound closed primarily. Fifty percent [5] of native FTSG was complicated with graft failure, of which, 2 patients require repeat surgery with FTSG harvested from a distant donor site. One patient required repeat excision of remaining injected material. One patient developed hematoma following excision requiring surgical exploration.

Eleven patients underwent penile augmentation with the expectation of having a larger penis. Two patients underwent augmentation to enhance sexual experience and in one patient, to reduce wrinkles over penile skin. Five out of 7 patients claimed improved sexual satisfaction after the excision of the injected material. One patient complained of erectile dysfunction immediately following excision, and another reported pre-mature ejaculation due to allodynia over the grafted area causing performance anxiety.

Discussion. When sorted into the presence of comorbidities or none, the patients in this series form two

very distinct groups of men, especially when a comparison is made on the mean duration of implantation. While it is expected that patients with no co-morbidities tend to be of a younger age, the mean duration of implantation is significantly shorter than those in the middle-aged and older men with co-morbidities. One explanation for the contrasting duration of implantation is that, in the background of a conservative culture and lack of formal sexual education, adventurous young men may seek penile augmentation out from misperceptions induced via various means. As the outcome of the augmentation was unsatisfactory, these men seek early surgical intervention.

While most of the literature [2] including this review described a younger age group at which penile augmentation was performed, this series also captures a group of morbid men who had it done in their middle-age and older; likely due to different reason. As erectile dysfunction is communal in aging Malaysian men with co-morbidities [8], these men may have a certain degree of erectile dysfunction. The avoidance

to express this concern – a subject of embarrassment, to their physicians, may have led these men to undergo illicit penile augmentation with the pretext of “penile enhancement” to self-treat their condition.

The prevalence of the practice could not be determined in this review as it consists of patients who presented themselves to the healthcare service and therefore does not represent the general population. This review likely only reveals the tip of the iceberg of men who have had illicit penile augmentation, either with or without complications. A large-scale screening program for illicit penile augmentation will not only gauge the prevalence of the practice accurately, but it will also open up the possibility to explore the motivation and concerns of these men while addressing the concerns and curb this unsafe practice.

The wide range of complications observed in this series stems from common pathophysiology; inflammation and the scarring that it ensues. While silicone, the material used in 50% of the patients in this series, is non-toxic, inert and non-immunogenic, these features are only seen in a highly purified form [9]. Additives in the injected silicone, as well as other materials used in illicit penile augmentation, triggers an intense inflammatory response that facilitates its breakdown and removal from the body. Apart from its cardinal signs, this intense inflammatory response causes surrounding tissue damage, leading to skin ulcerations. In its further persistence following acute inflammation, a dense fibrous capsule is formed by fibroblasts around the foreign body, causing significant scarring of the surrounding tissue. This then leads to distortion and shortening of the penis as well as painful erection. The role of highly purified, liquid injectable silicone (LIS) in penile augmentation, however, cannot be discounted. Yacobi et al [10] in 2007 has demonstrated in 324 subjects, that when performed by trained personnel, medical-grade LIS can be applied for penile girth augmentation without any complications in the first 20 months. It is however by far the only literature that supports its use, and the long-term outcome has yet so far remained unknown.

While the placement of incisions and exact technique of excision varies between patients in this series, the principles of the surgery remain the same; removal of the offending material and scar tissue, resurfacing of ulcerated skin and closure of wound while maintaining normal penile anatomy. Extensive dissection of scar tissue and injected materials frequently devitalize the overlying skin. This devitalized skin is then used as a full-thickness skin graft (native FTSG) for wound closure. However, half of the native FTSG in this series did not take (5 patients). Two of which required second surgery with FTSG harvested from a distant donor site. The poor take rate of native FTSG may be due to that its normal histology has been distorted by scarring due to prior inflammatory insult and lost its normal

blood supply architecture, preventing it to take by the means of plasmatic imbibition and capillary inosculation. It is therefore recommended, from the results of this study, to harvest a distant FTSG, if required for wound closure, instead of converting the overlying penile skin into FTSG which may have been scarred by chronic inflammation.

Five out of 7 our patients reported satisfactory outcomes following surgery. This is defined by being able to perform sexual intercourse satisfactorily, with adequate erection and free from pain. One patient reported having erectile dysfunction following surgery – this particular morbid and elderly patient presented with no symptoms, requesting for excision of the injected material due to religious belief. There is a likelihood that in this patient, the perceived penile erection prior to removal was a result of the augmentation itself, and that he may have erectile dysfunction long before the surgery (see discussion on demographics). A second patient reported allodynia over the grafted portion of the penis, causing premature ejaculation. This could be treated non-invasively with desensitization therapy. With further follow-up, the concerns brought upon by the two dissatisfied patients can potentially be addressed, and therefore surgical removal of the injected material, followed with wound closure either primarily or with FTSG harvested from the distant donor site is recommended for patients who present with complications following illicit penile augmentation.

Conclusions. This series demonstrated two groups of men with distinct age, duration of implant and possibly differing motivation for penile augmentation. The various complications presented stem from inflammation and scarring. Distant FTSG donor has a superior take rate as compared to native FTSG. Long term outcome following treatment on sexual well-being is generally good. This series adds to the body of evidence that illicit penile augmentation is generally unsafe. However, a large-scale screening study is required to ascertain the prevalence of the practice.

Declaration of patient consent. The authors certify that they have obtained all appropriate patient consent forms. Names and initials will not be published and due efforts will be made to conceal their identity, but anonymity cannot be guaranteed.

Financial support and sponsorship. There are no financial support and sponsorship directly or indirectly.

Conflicts of interest. There are no conflicts of interest.

Contribution. All authors contributed to the design and concept of the research, preparing and writing the manuscript and analyzing, reviewing and approving the write-up.

References:

1. *Stankov O, Ivanovski O, Popov Z.* Artificial penile bodies—from Kama Sutra to modern times. *J Sex Med.* 2009; doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01230.x.
2. *Fischer N, Hauser S, Brede O, Fisang C, Müller S.* Implantation of artificial penile nodules—A review of literature. *J Sex Med.* 2010;7(11):3565–71. doi:10.1111/j.17436109.2009.01659.x.
3. *Majedah S, Hanafiah M, Awang MK.* MRI findings of penile paraffinoma. *BMJ Case Rep.* 2014;2014(C):2–3. doi: 10.1136/bcr-2014-205448.
4. *Inn FX, Imran FH, Ali MF, Rizwana IH, Zulkifi Z.* Penile augmentation with resultant foreign material granuloma and sequalae. *Malaysian J Med Sci.* 2012;19(4):82–4.
5. *Singh M, Singh V, Lei CM.* Penile Paraffinoma. *Med J Malaysia.* 2015;70(6):361–2.
6. *Hamzah AA, Shakir Bathusha M, Nor M, Rahman G, Khan AH.* Penile Siliconoma: Complication of Unregulated Penile Augmentation with Foreign Material. *Int J Surg Res.* 2015;2015(1):1–3. doi:10.5923/j.surgery.20150401.01
7. *Wilcox D, Snodgrass W.* Long-term outcome following hypospadias repair. *World J Urol.* 2006 Aug;24(3):240–3. doi:10.1007/s00345-006-0059-1
8. *Khoo EM, Tan HM, Low WY.* Erectile dysfunction and comorbidities in aging men: An urban cross-sectional study in Malaysia. *J Sex Med.* 2008;5(12):2925–34. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00988.x
9. *Silberstein J, Downs T, Goldstein I.* Penile injection with silicone: Case report and review of the literature. *J Sex Med.* 2008;5(9):2231–7. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00911.x
10. *Yacobi Y, Tsivian A, Grinberg R, Kessler O.* Short-term results of incremental penile girth enhancement using liquid injectable silicone: Words of praise for a change. *Asian J Androl.* 2007 May;9(3):408–13. doi: 10.1111/j.1745-7262.2007.00262.x



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

**M. Kolesnyk, V. Driianska, N. Stepanova, O. Lavrenchuk,
I. Bagdasarova, T. Poroshina, V. Holod**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.03

Cytokines and SLPI profiles in children and adults with urinary tract infections

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

Citation:

Kolesnyk M, Driianska V, Stepanova N, Lavrenchuk O, Bagdasarova I, Poroshina T, Holod V. Cytokines and SLPI profiles in children and adults with urinary tract infection. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):13-19. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.03

Abstract. *Pro- and anti-inflammatory cytokines, SLPI and NGAL are involved in anti-infectious immunity. Studies of these indicators' role in patients with urinary tract infections (UTIs) may determine their significance as diagnostic and prognostic markers in the case of pyelonephritis and cystitis.*

The objective of our study was to investigate plasma and urine cytokines and SLPI levels in patients with UTIs, determine the features in children and adults.

Materials and methods. ELISA method and related test systems – «Immunotech», «Diaclon» (France); «DRG» (Germany), «Hycult biotechnology» ((Netherlands) were used to study blood cytokine levels in 118 adults and 67 children, SLPI levels in the blood and urine in 59 and 58, respectively. NGAL serum levels of 26 adults with acute pyelonephritis (AP) and 30 adults with chronic pyelonephritis (ChP) were studied using «Human lipocalin-2 / NGAL ELIZA» (Biovendor, Czech Republik) for NGAL. Comparison groups included 10 healthy donors and 11 patients with acute kidney injury (AKI).

Results. The study showed an increase in pro- (IL-1, -17, -18, -23, TNF- α , MCP-1) and anti-inflammatory cytokines (IL-17, TGF- β), SLPI, NGAL in patients with UTI, some features in the case of chronic cystitis (ChC), AP and ChP. In adults, TNF- α in the blood and urine, IL-17 in the blood was higher in the case of ChC than ChP. The analysis showed a significant increase in all studied indicators' levels for AP and ChP in children and adults. The average MCP-1 level in patients with AP was significantly higher than ChP, whereas TNF- α did not differ. In adults, IL-18 and IL-23 were highest in the case of AP, and TGF- β was the highest in the case of ChP. MCP-1, IL-23 levels in the blood of adults were higher than in children in the case of AP, and TNF- α - in the case of ChP. SLPI is involved in the AP pathogenesis and ChP exacerbation. High SLPI levels have been determined in serum and urine (NGAL in the blood) in patients with pyelonephritis (NGAL - AP) who can be used, as well as cytokines, as additional diagnostic and prognostic markers.

Conclusions. High levels of TNF- α , MCP-1, and IL-23 in the blood of adults and children confirm their important role in both AP and ChP, but MCP-1 can be considered as an AP predictor/ ChP exacerbation. According to the studied cytokines, adults have a more significant immune response. The SLPI level is an additional feature for diagnosing and monitoring the course of pyelonephritis and cystitis.

Keywords: urinary tract infections, pyelonephritis, cytokines, secretory leukocyte protease inhibitor.

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

© M. Kolesnyk, V. Driianska, N. Stepanova, O. Lavrenchuk, I. Bagdasarova, T. Poroshina, V. Holod, 2020.

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianskaya@gmail.com

Article history:

Received March 04, 2019

Received in revised form
November 19, 2019

Accepted December 02, 2019



© Колесник М. О., Дріянська В. Є., Степанова Н. М., Лавренчук О. В.,
Багдасарова І. В., Порошина Т. В., Холод В. В., 2020

УДК 612.017:616.61-002.3

М. О. Колесник, В. Є. Дріянська, Н. М. Степанова, О. В. Лавренчук,
І. В. Багдасарова, Т. В. Порошина, В. В. Холод

Профіль цитокінів і SLPI у дітей і дорослих з інфекцією сечової системи

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

Резюме. Про- і протизапальні цитокіни, SLPI і NGAL беруть участь в протийнфекційному імунітеті. Дослідження ролі цих показників у хворих на інфекції сечової системи (ІСС) можуть визначити їх значення в якості діагностичних та прогностичних маркерів у разі пієлонефриту і циститу.

Метою роботи було дослідити концентрацію цитокінів і SLPI у крові і сечі пацієнтів з ІСС, визначити особливостей у дітей та дорослих.

Матеріали і методи. Імуноферментний метод ELISA і відповідні тест-системи - «Immunotech», «Diaclon» (Франція); «DRG» (Німеччина), «Hycult biotechnology» (Нідерланди) були використані для вивчення рівнів цитокінів в крові у 118 дорослих і 67 дітей, рівнів SLPI в крові і сечі відповідно, у 59 і 58. Були вивчені рівні NGAL в сироватці крові 26 дорослих з гострим (ГП) і 30 – хронічним пієлонефритом (ХП) з використанням «Human lipocalin-2 / NGAL ELIZA» (Biovendor, Чехія) для NGAL, групи порівняння – 10 здорових донорів і 11 пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН).

Результати. Дослідження показало збільшення рівня про- (IL-1, -17, -18, -23, TNF- α , MCP-1) і протизапальних цитокінів (IL-17, TGF- β), SLPI, NGAL у пацієнтів з ІСС, деякі особливості у разі хронічного циститу (ХЦ), ГП та ХП. У дорослих TNF- α в крові і сечі, IL-17 в крові був вище у разі ХЦ, ніж ХП. Аналіз показав достовірне збільшення рівнів всіх вивчених показників при ГП і ХП у дітей і дорослих. Середній рівень MCP-1 у пацієнтів з ГП достовірно вище, ніж ХП, тоді як TNF- α не відрізняються. У дорослих IL-18 і IL-23 були найвищими у разі ГП, а TGF- β - ХП. Рівні MCP-1, IL-23 в крові у дорослих були вище, ніж у дітей у разі ГП, а TNF- α - ХП. SLPI бере участь в патогенезі ГП та загострення ХП. Високий рівень SLPI встановлений в сироватці і сечі (NGAL в крові) у пацієнтів з пієлонефритом (NGAL - ГП), які можуть бути використані, як і цитокіни, в якості додаткових діагностичних і прогностичних маркерів.

Висновки. Високий рівень TNF- α , MCP-1 і IL-23 в крові у дорослих і дітей підтверджує їх важливу роль як при АР, так і при ПП, але MCP-1 можна розглядати як предиктор ГП/загострення ХП. За даними вивчених цитокінів, у дорослих відзначений більш виражений імунну відповідь. Рівень SLPI є додатковою ознакою для діагностики і стеження за динамікою перебігу пієлонефриту і циститу.

Ключові слова: інфекції сечової системи, пієлонефрит, цитокіни, секреторний інгібітор лейкопротеаз.

Background: Cytokines are key factors in the pathological process, including the urinary system diseases [1-3]. The urinary tract mucous membrane contains numerous protective effector molecules, including antimicrobial peptides and protease inhibitors, such as secretory leukocyte inhibitors (SLPIs), produced by mucous cells, macrophages and neutrophils, which help protect against elastases that are secreted by activated neutrophils and have antibacterial anti-inflammatory properties [5-6]. Plasma and urine cytokines and SLPI levels in patients with chronic urinary tract infections, including cystitis and pyelonephritis, can play a significant role in the disease pathogenesis.

Animal tests have shown that NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is one of the earliest

proteins that are induced in the kidney during ischemic or nephrotoxic stress. It can take part in antibacterial protection due to binding to bacterial siderophores. NGAL is produced by immunocompetent cells, tubule cells, hepatocytes, etc.

The **objective** of our study was to investigate the cytokines and SLPI levels' features as urinary tract infections' (UTIs) immunogenesis participants in children (average age 7.4 ± 0.6) and adults (average age 36.5 ± 8.2); serum NGAL levels in patients with acute (AP) and chronic pyelonephritis (ChP) and their correlation with pro-inflammatory TNF- α .

Methods: IL-1 β , -17, -18, -23, TNF- α , MCP-1, TGF- β levels in the peripheral blood of 12 adult patients with chronic cystitis - group 1 (gr), 55 patients with chronic pyelonephritis (2 gr) and 51 patients with acute pyelonephritis (3 gr) were determined by ELISA using SunRise TouchScreen ("Immunotech", "Diaclon" (France); "DRG" (Germany). Blood and urine SLPI levels were determined in 12 patients of 1 gr, 30 - 2 gr and 17 - 3 gr using "Hycult biotechnology" for Human SLPI (Netherlands).

Victoria Driianska

victoriadriyanskaya@gmail.com

MCP-1, IL-23, TNF- α peripheral blood levels were evaluated in 35 children with chronic pyelonephritis (2nd gr) and in 32 children with acute pyelonephritis (3rd gr). Blood and urine SLPI levels were assessed in 26 children with ChP in remission (group I) and in 12 patients with ChP in the acute stage (group II), as well as in 20 patients with AP (group III). Normal levels of cytokines and SLPI were determined by examining 25 healthy adults and 10 children.

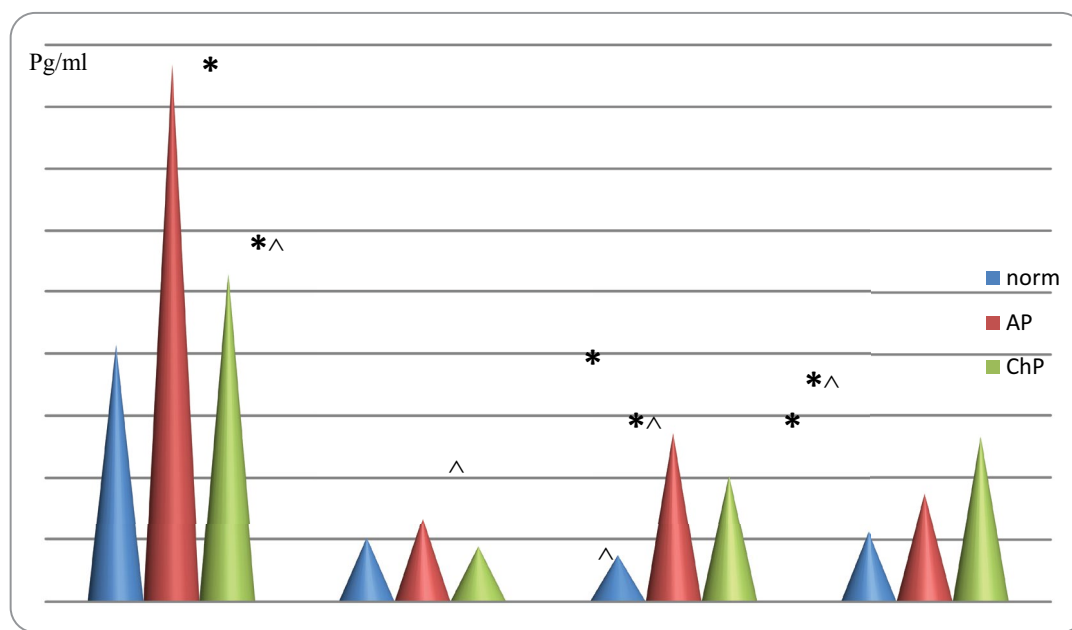
There were studied the NGAL levels in the blood serum of 26 adults with acute (group 1) and 30 with chronic pyelonephritis (group 2). As the control group was used 10 healthy donors and 11 patients with acute kidney injury (AKI) prerenal, renal and postrenal genesis in the oliguric stage and diuresis restoration stage (polyuric). It was used ELIZA and "Human lipocalin-2/NGAL ELIZA" (Biovendor, Czech Republik) for NGAL. Statistical analysis was performed with SPSS for windows 11,0 software package.

Serum NGAL levels were studied in 26 adults with acute (group 1) and 30 with chronic pyelonephritis (group 2). As a control group, we examined 10 healthy

donors and 11 patients with acute kidney injury (AKI) of prerenal, renal and postrenal genesis in the oliguria stage and the diuresis (polyuria) restoration stage. ELIZA and "Human lipocalin-2 / NGAL ELIZA" (Biovendor, Czech Republik) for NGAL were used to determine NGAL. Statistical analysis was performed using SPSS for the Windows 11.0 software package.

Results: Patients with chronic UTIs in both groups showed a high level of cytokines compared to normal healthy donors ($p < 0.05$). Serum TNF- α levels were higher in group 1 - 119.6 ± 6.5 compared with group 2 - 86.5 ± 2.0 pg/ml ($p < 0.05$), urine levels in the 1st group exceeded levels in the 2nd group in 3 times ($p < 0.001$). Serum IL-17 levels were also higher in the 1st group - 145.5 ± 2.0 versus 113.7 ± 3.1 in the 2nd group ($p < 0.05$). IL-1, MCP-1, TGF- β did not differ between group 1 and group 2 ($P > 0.05$), although they exceeded normal levels.

When comparing group 2 and group 3, MCP-1 ($p < 0.001$), IL-18 ($p = 0.038$) and IL-23 ($p = 0.028$) were the highest in the acute process and TGF- β - in case of ChP ($p = 0.004$) (fig. 1).



* - the difference with the norm is significant; ^ - 2-3 gr difference is significant.

Fig. 1. Median levels of pro (MCP-1, IL-18, IL-23) and anti-inflammatory (TGF- β) cytokines in the serum of patients with acute and chronic pyelonephritis.

The individual analysis showed that the MCP-1 level was higher than 350 pg/ml in 74% of patients with AP, while in 4.8% ($p < 0.001$) of patients with ChP exacerbation.

The difference between group 2 and group 3 in the IL-1 ($p = 0.774$), TNF- α ($p = 0.269$) and IL-17 ($p = 0.905$) median levels is not significant (Table 1).

Table 1

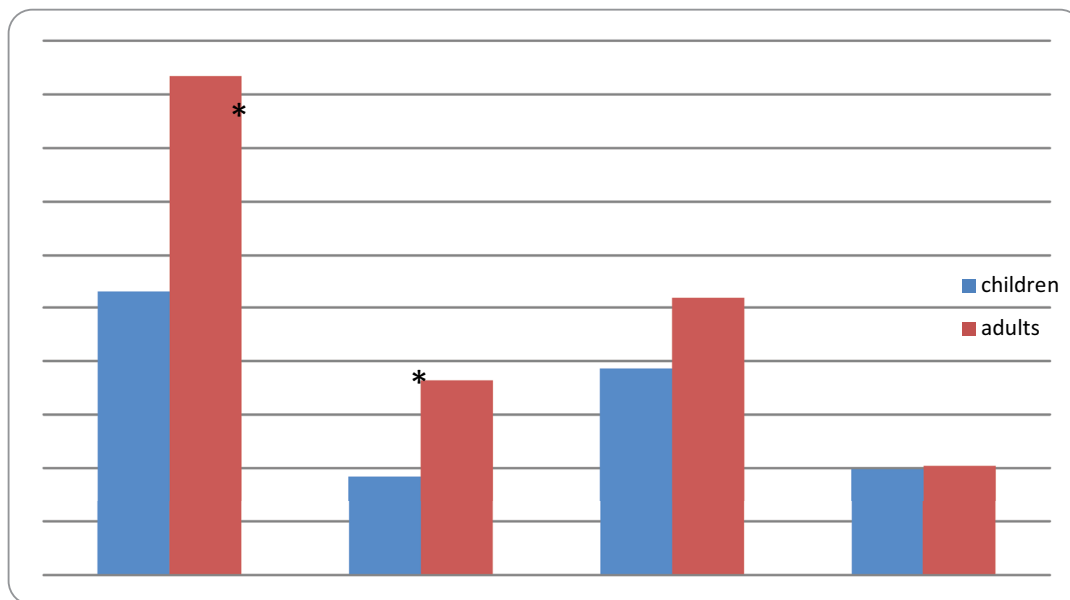
Median serum cytokine levels in patients and healthy donors

Indication (pg/ml)	Healthy donors	Patients with AP	Patients with ChP	P 3-2	P 4-2	P 3-4
IL-1	94.4 \pm 8.1	210.2 \pm 31.0	124.1 \pm 4.4	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.774$
TNF- α	22.4 [19.0; 24.0]	56.1 [35.3; 95.6]	73.9 [57.4; 92.3]	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.269$
IL-17	68.2 [37.9; 90.9]	121.3 [94.2; 163.5]	114.2 [89.2; 37.9]	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.905$

In children with AP, MCP-1 significantly exceeded the level with ChP ($p = 0.002$), whereas for TNF- α ($p = 0.562$) and IL-23 ($p = 0.339$), this difference was not significant.

It was important to conduct a comparative analysis of indicators in children and adults, noting that there

were no differences between healthy people of these age groups. Studies have shown higher levels of MCP-1 ($p < 0.001$) and IL-23 ($p = 0.039$) in adults with AP; there was no significant difference depending on age with ChP - respectively, $p = 0.758$ and $p = 0.805$ (Fig. 2); the mean values of TNF- α in these groups do not differ ($p \geq 0.05$).

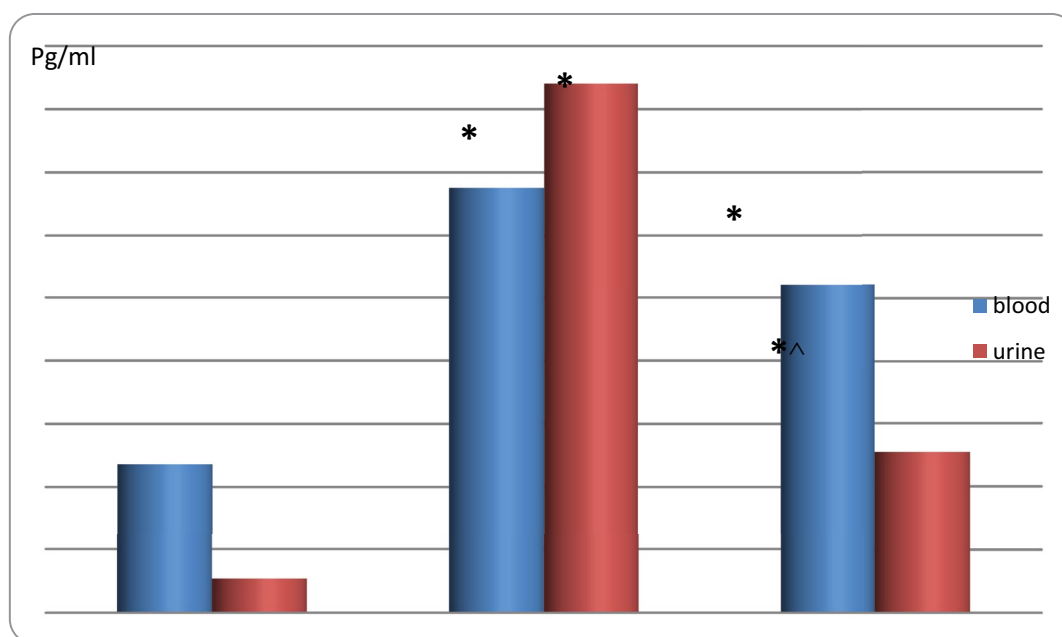


* - AP-ChP differences are significant

Fig. 2. Median serum levels of MCP-1 and IL-23 in children and adults with AP and ChP

The SLPI level in the urine of adults from group 1 was higher (4171 ± 225 pg/ml) than in group 2 (1857 ± 203) ($p < 0.05$). Serum SLPI levels of group 1 ($2052 + 378$) and group 2 ($2240 + 178$) were higher than normal (1181 ± 76) (Fig. 3), but did not differ between groups ($P > 0.05$).

The SLPI level was significantly increased in both forms of pyelonephritis ($p < 0.001$), but these values in the urine with AP were significantly higher (in 2.5 times, $p < 0.001$) than in the case of ChP; in these patients' blood, an upward trend was revealed ($p = 0.066$) (Fig. 3).



* - The difference with the norm is significant; ^ - difference 2-3 gr is significant

Fig. 3. Median serum SLPI levels in adults with AP and ChP compared with healthy donors

Statistically significant differences were noted between the SLPI concentration in children with AP (3454.7 [2911.0; 3740.9] in the blood and 150.7 [55.7; 316.0] in the urine) and ChP (3263, 9 [2395, 9; 3483.3] in the blood and 81.8 [40.0; 194.0] in the urine); and

also when comparing values during exacerbation (3235.3 [2314.8; 3554.9] and 178, 6 [48.8; 449.7]) and in remission (3397.5 [2677.3; 3421.3] and 81.0 [36.4; 170.7]) in patients with chronic kidney inflammation (Table 2).

Table 2

Serum and urine SLPI levels (pg/ml) in healthy children and patients of I-III groups

Groups		Mediana (pg/ml)	25%	75%	Min.	Max.
I gr	blood	3397,5*	2677,3	3421,3	2395,9	4012,7
	urine	81,0*	36,4	170,7	0,7	453,2
II gr	blood	3235,3*	2314,8	3554,9	1099,5	4327,5
	urine	178,6*	48,8	449,7	26,8	750,8
III gr	blood	3454,7*	2911	3740,9	1099,5	4327,5
	urine	150,7*	55,7	316	24,6	750,8
Healthy donors	blood	1741	1618	1874	929,6	1966
	urine	35,6	23,5	40,8	13,8	45,1

* $p \leq 0,05$ with N, p_{I-II} , p_{II-III} , $p_{I-III} \geq 0,05$

There is a correlation between the SLPI concentration and the number of lymphocytes in the peripheral blood ($p < 0,05$) in patients with AP ($r_K = 0,605$) and with ChP in the acute stage. A correlation was found between SLPI levels in blood and IL-17, TGF- β (Tau = 0,527, $p = 0,03$) in adults of 2nd group; other relations in all groups between IL-1 β , -18, -23, TNF- α , MCP-1, as well as in all groups in children between pro-inflammatory IL-23 and MCP-1 and SLPI were not significant ($p > 0,05$).

The median NGAL level exceeded the norm by 1.5 times in 56 adult patients with kidney infection: 17.8 [14.4; 22.4] and 13.2 [10.7; 18.4] ng / ml ($p = 0,032$). In group 3, NGAL was significantly higher than normal - 21.2 [13.3; 23.8] ($p = 0,027$), and in the 2nd group there was only a tendency to increase - 17.6 [14.4; 20.0] ng / ml ($p = 0,072$). There was no significant difference between the two groups ($p = 0,223$). Compared to the group with acute kidney injury (AKI), NGAL levels were lower in comparison with patients not only from the 2nd group ($p = 0,006$) but from the 3rd group ($p = 0,010$), too. There was no correlation between the NGAL and TNF- α levels in any group ($p > 0,05$).

Discussion. It is known that the inflammation process is regulated by two types of biologically active substances, some initiate and support inflammation, others reduce the severity of the process. In the early inflammatory process stages, the cytokine complex provides a common mechanism of process progression, which does not depend on the damaging agent nature [1, 4, 7]. Within a few hours after exposure to pathogens, tissue macrophages trigger the synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , etc.) in the focus of inflammation. They are the cause of many local and systemic changes in the acute inflammatory response develop-

ment. A complex of local protective responses is activated under their action, involving almost all types of inflammatory effector cells to eliminate the pathogen and restore the damaged tissue integrity [7]. Therefore, the results of pro (IL-1, TNF- α , MCP-1 IL-17, and IL-23) and anti-inflammatory (TGF- β , IL-17) cytokine analysis are of scientific and practical interest.

Our studies showed that TNF- α in the blood and urine, IL-17 in the blood was higher in patients with chronic cystitis compared with patients with kidney inflammation. High levels of SLPI (> 3200 pg/ml) in urine were detected in the presence of cystitis. That is, cytokines and SLPIs play an important role in the bladder mucosa immunity and antibacterial immunity while the urinary system chronic infections.

We showed a significant increase in the median levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , MCP-1 and IL-23 in the blood of patients with AP and ChP, both adults and children. The MCP-1 (also IL-23 in adults) level with AP is significantly higher than with ChP, while TNF- α is not different.

This can be explained by the known MCP-1 biological effects and its role in inflammation. So, MCP-1 is one of the key chemokines that regulate monocyte/macrophage migration and infiltration. It is produced by many types of cells, including, in addition to monocytes and macrophages, mast cells, T and B lymphocytes, osteo- and fibroblasts, astro- and melanocytes, stellate liver cells, endothelial cells, renal epithelium, mesangial cells, etc. MCP-1 synthesis is induced by lipopolysaccharides, interleukins (-1, -4, -6), TNF- α , IFN- γ [8]. High production of MCP-1, as well as other pro-inflammatory mediators, promotes the development of cell apoptosis, necrosis and the inflammation progression [9].

High levels of TNF- α , MCP-1 and IL-23 in the blood in adults and children confirm their important role in both AP and ChP, but MCP-1 can be considered as an indicator of acute / exacerbation of chronic pyelonephritis [10, 11].

High production of pro-inflammatory mediators is a normal immune system response to bacterial antigens, but the investigated cytokines can exacerbate the pathogenic effect by stimulating the profibrogenic TGF- β secretion (this growth factor was highest in patients with ChP). Nephrosclerosis development is influenced by cell apoptosis, which can be an additional risk factor for immunodeficiency development, as well as renal failure in chronic inflammation [5, 7, 9]. According to the investigated cytokines, a more evident immune response is observed in adults.

The study showed that serum SLPIs were higher in patients compared to normal and the highest in group 3, with a significant difference from patients in group 1 and group 2, whose indications were above normal but not different from each other ($P \geq 0.05$). Patient urinary SLPI was also higher than normal. High levels of SLPI in the urine confirm the diagnosis of cystitis and play an important role in the bladder mucosa immune response.

In recent years, it has been of interest to study such an indicator as NGAL, an increase in which in the blood and urine correlates with early renal dysfunction. NGAL is produced by immunocompetent cells, hepatocytes, renal tubule cells, and others with ischemic or

nephrotoxic stress, and can also participate in protection against bacterial infections by interacting with microbial siderophores [12].

Conclusions. Our investigation showed that serum NGAL levels were highest in patients with AP. This fact may confirm that renal dysfunction is more severe in acute kidney inflammation (not associated with high levels of TNF- α). Despite lower serum NGAL levels compared with acute renal failure, these data can be used as additional markers of the renal dysfunction severity in patients with pyelonephritis.

Disclosure Statement. The authors declare no conflict of interest

Authors contributions.

M. Kolesnyk: management of the research.

V. Driianska: analyzed and interpreted the immunologic data, was a major contributor in writing the manuscript.

N. Stepanova: analyzed and interpreted the data of patients.

O. Lavrenchuk: analyzed and interpreted the immunological data of children.

I. Bagdasarova: analyzed and interpreted the clinical data of children.

T. Poroshina: performed the immunological examination (SLPI, NGAL) in the blood samples.

V. Holod: performed the immunological examination (cytokines) in the blood samples.

References:

1. *Korenkov D.G., Pavlov A.L.* Cytokines in the diagnosis of the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. *Herald Urology*. 2017; 5(3): 14-21. [In Russian]. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-14-21.
2. *Nurtudinova G.M.* Urovni provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh khronicheskim pielonefritom i ikh izmeneniya pri kompleksnoi terapii s primeneniem immunomodulyatora likopida [dissertation]. Ufa; 2004. [In Russian]. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/urovni-provospalitelnykh-tsitokinov-u-bolnyh-hronicheskim-pielonefritom-i-ikh-izmeneniya-pri-kompleksnoy-terapii-s-primeneniem-ixzz5gNptUhaI>.
3. *Kudryasheva I.P., Ospel'nikova T.P., Ershov F.I.* Dinamika pokazatelei tsitokinovogo profilya pri khronicheskoy pielonefrite. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2012. 4: 39-41. [In Russian]. Available from: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Dinamika-pokazatelei-citokinovogo-profilya-pri-hronicheskoy-pielonefrite.html>.
4. *Nickavar A., Safaeian B., Valavi E.* Evaluation and Comparison of Urinary Cytokines for the Diagnosis of Acute Pyelonephritis. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016. 4(4): 1-4. DOI:10.5812/pedinfect.38877.
5. *Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS.* The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1139-49. doi: 10.1007/s00467-013-2513-9.
6. *Scherberich J.E., Hartinger A.* Impact of Toll-like receptor signalling on urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):9-14. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.032.
7. *Serebrennikova S.* The influence of cytokines on the cells of the focus of inflammation. *Problems and Prospects of Modern Science*. 2009;2(1):1-4. [In Russian]. <http://tele-conf.ru/sborniki-nauchnyih-trudov/sbornik-nauchnyih-trudov-problemyi-i-perspektivy-iv-sovremennoy-nauki-2009-god-tom-2-vyipusk-1.html>.
8. *Schekotova A.* Monocytic chemottractant protein-1, phagocytosis, markers of endothelial dysfunction and fibrosis in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Modern problems of science and education*. 2011;5:17-23. [In Russian].
9. *Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jun;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027.

10. *Gaïseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN, Rudenko MIu, Lavrenchuk OV, Stepanova NM, et al.* Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava*. 2013;(6):32-7. [In Russian].
11. *Stepanova NM, Driianska VE, Korol LV, Mihal LYa, Savchenko VS.* The effects of gut indigenous microbiota on intensity of oxidative stress and the cytokine immunity in women with recurrent pyelonephritis. *Medicni perspektivi*. 2018;18(XXIII/1;part1):129-135. doi.: 10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127251.
12. *Velkov V.* NGAL (Lipokalin-2) - “renal troponin”, an early marker of acute kidney damage: importance for nephrology and cardiac surgery. *Lab. diagnostics*. 2012;1(59):42-57. [In Russian].



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. Kuru¹, Z. Talat², M. S. Sağer³, Ç. Demirdağ³

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.04

Technetium-99m-MIBI-SPECT for prostate cancer diagnosis

¹Yeditepe University Medical Faculty Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

²Gayrettepe Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey

³Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul, Turkey

Citation:

Kuru M, Talat Z, Sağer MS, Demirdağ Ç. Technetium-99m-MIBI-SPECT for prostate cancer diagnosis. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):20-28. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.04

Abstract. *The gold standard method for prostate cancer diagnosis is a transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. The detection rate of prostate cancer using the biopsy is approximately 25-30%. A non-invasive method Technetium-99m methoxyisobutyl-isonitrile single-photon emission computed tomography (technetium-99m-MIBI-SPECT) could be used in prostate cancer detected.*

The study aimed to try to show that Tc99m-MIBI-SPECT, which is performed as a non-invasive method before biopsy in patients with prostate biopsy indication, may prevent unnecessary biopsy among these patients.

Methods. *Fifty-six patients who were admitted to our clinic for any lower urinary tract symptoms or routine control and who had a digital rectal examination or PSA value indication for prostate biopsy were included in this retrospective study. Technetium-99m-MIBI-SPECT our patients before the biopsy was performed, radiopharmaceutical uptake by the intensity and localization of the prostate was detected. Technetium-99m-MIBI-SPECT localization and intensity of involvement by prostate biopsy results were evaluated by nuclear medicine specialists.*

Results. *The patients' age and PSA level were 62.8 (31-78) years and 11.3 (2.5-100) ng/ml, respectively. Prostate cancer was detected in 27/56 (48.2%) patients. The suspicious diagnosis in technetium-99m-MIBI-SPECT images was observed in 36/56 (64.3%) patients, but prostate cancer was detected in 20 of them only. The sensitivity and specificity of technetium-99m-MIBI-SPECT were 74% and 45%, respectively. The positive and negative predictive values were 55% and 45% respectively. The diagnostic value of technetium-99m-MIBI-SPECT methods was considered as 58%.*

Conclusion: *The technetium-99m-MIBI-SPECT method in this study had low sensitivity and specificity for prostate cancer diagnosis. Therefore, we came to the conclusion that technetium-99m-MIBI-SPECT cannot be an alternative diagnostic method.*

Key words: *diagnostic method, prostate cancer, technetium-99m-MIBI-SPECT, prostate biopsy.*

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

© M. Kuru, Z. Talat, M. S. Sağer, Ç. Demirdağ, 2020.

Correspondence should be addressed to Murat Kuru drmuratkuru@yahoo.com

Article history:

Received December 27, 2019

Received in revised form

January 07, 2020

Accepted January 24, 2020



© Куру М., Талат З., Сагер М. С., Демірдаг С., 2020

УДК: 616.65-006-073.756.8

М. Куру¹, З. Талат², М. С. Сагер³, С. Демірдаг³

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія у діагностиці раку передміхурової залози

¹Медичний факультет університету Єдітепе, кафедра урології, Стамбул, Туреччина²Флоренс Найтінгейл Гайреттепе клініка, Стамбул, Туреччина³Медичний факультет Стамбульського університету Серрахапаша, Туреччина

Резюме. Золотим стандартним діагностики раку передміхурової залози вважається трансректальна біопсія простати. Частота діагностики раку передміхурової залози за допомогою біопсії становить приблизно 25-30%. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) була запропонована у якості альтернативного методу діагностики.

Метою дослідження було визначити діагностичну значущість ОФЕКТ у пацієнтів із показаннями до біопсії простати.

Методи. До цього ретроспективного дослідження було включено п'ятдесят шість пацієнтів з симптомами нижніх сечовивідних шляхів або підвищенням PSA, що було показанням до біопсії простати. ОФЕКТ з використанням Технецію-99m проводили до біопсії простати. Фахівці ядерної медицини оцінювали локалізацію радіофармацевтичного препарату та інтенсивність залучення.

Результати. Вік пацієнтів та рівень PSA склали 62,8 (31-78) років та 11,3 (2,5-100) нг/мл, відповідно. Рак передміхурової залози був виявлений у 27/56 (48,2%) пацієнтів. За допомогою ОФЕКТ діагноз раку був встановлений у 36/56 (64,3%) пацієнтів, проте підтверджений лише у 20 з них. Чутливість та специфічність ОФЕКТ склали 74% та 45%, відповідно. Позитивна та негативна прогностична значущість склали відповідно 55% та 45%. Діагностична цінність ОФЕКТ у діагностиці раку простати складала 58%.

Висновки. ОФЕКТ продемонстрував низьку діагностичну значущість та не може бути альтернативним методом діагностики раку передміхурової залози.

Ключові слова: рак передміхурової залози, діагностика, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, біопсія простати.

Introduction. According to the United States data, prostate cancer is the first in the male population with a rate of 29% among new cases of cancer each year. It is the second most common cause of cancer deaths after lung cancer with 9%. The lifetime risk of prostate cancer is high with 16.8% [1]. The incidence in Turkey was reported to be 19 per 100,000 according to 2009 data [2]. The incidence of prostate cancer has risen by about 1.7% since 1995, while the mortality rate has continued to decline by 4% per year since 1994. This situation is attributed to the increase in early diagnosis and treatment [3].

The risk of having prostate cancer is 30-50% in autopsy studies of men over 50 who die for any reason and reaches 80% over 80 years of age [4].

Geographical factors are an important reason for the emergence and progression of prostate cancer. The difference in the region of residence changes the

risk significantly. In addition, the presence of prostate cancer in first-degree relatives causes the incidence to be higher than other types of cancer (such as lung, colorectal, breast) [5].

The diagnosis of prostate cancer generally presents with 5 different clinical conditions: 1) during the mass screening studies, 2) as a result of an examination, 3) biopsies performed on patients who go to the doctor for any urinary complaints (manifest prostate cancer), 4) in case of incidental detection of TUR-P operation due to BPH (incidental prostate cancer), 5) as a result of investigating the primary tumor of patients with metastatic cancer and in the case of autopsy in latent subjects [6].

Today, digital rectal examination (DRE), serum prostate-specific antigen (PSA) level, transrectal ultrasonography (TRUS) and biopsy (TRUS-Bx) are the main tools to detect prostate cancer in the early period. However, because of their low specificity, the search for more specific imaging techniques in the diagnosis of prostate cancer continues. The exact uptake mechanism of Tc99m-MIBI (2-methoxy isobutyl isonitrile) is unknown, but Tc99m-MIBI passes through cellular and mitochondrial membranes with passive diffusion depending on the electronegative membrane potential and lipophilicity. Therefore, it can only accumulate in the intact cell [7, 8].

Murat Kuru
drmuratkuru@yahoo.com

Tc99m-MIBI-SPECT has previously been studied especially in lung cancer and endocrine cancers (thyroid, parathyroid). However, it has found its place in studies on coronary artery diseases.

The success rate of prostate biopsy is about 25-30% in different studies. Therefore, a prostate biopsy is negative in approximately 70% of patients.

The study aimed to try to show that Tc99m-MIBI-SPECT, which is performed as a non-invasive method before biopsy in patients with prostate biopsy indication, may prevent unnecessary biopsy among these patients.

Methods. This retrospective study performed after obtaining Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee approval. Informed written consent was taken from all included patients.

Fifty-six patients who were admitted to our clinic for any lower urinary tract symptoms or routine control and who had a digital rectal examination or PSA value indication for prostate biopsy were included in the study. None of the patients had been previously diagnosed with prostate cancer.

Before the biopsy, Tc99m-MIBI-SPECT was performed to determine the involvement and localization of the radiopharmaceutical agent by the prostate. The severity of involvement was determined by scoring between 0-4 (Table 1).

and late SPECT imaging was performed in 120 minutes. SPECT imaging was obtained using the POSITRON branded Nucline SPRIT MODEL DH (Dual Head) gamma camera.

It is programmed in 64 * 64 * 16 matrix size and LEHR (Low Energy High Resolution) collimator is used. The zoom factor is set to full field. SPECT images were taken with 128 images and 20 seconds per frame and 3600 rotations in the bladder region. Images were performed when the bladder was full in the 15th minute and the bladder was empty in the 120th minute. The same shooting parameters were used for the 15th minute and 120th-minute images.

The images were processed using the interview XP program. First of all, SPECT images were checked in terms of motion artifact with the help of a sonogram. The projection data were reconstructed by applying the back-projection method. During this process, the MOSEM MAMMA subfilter was applied to the raw images in order to improve the image quality and minimize the noise artifacts. The cut off value was 0.25 and the order value was 10. The images obtained as a result of the process were examined in 3D and evaluated comparatively in transverse, sagittal and coronal sections.

Urine culture was performed before the biopsy and the patients with positive urine culture were given appropriate antibiotic treatment according to culture antibiogram. TRUS-guided prostate biopsy was performed in patients with a sterile control urine culture. Ciprofloxacin prophylaxis was started in patients who had a negative urine culture 1 day before biopsy.

Patients receiving any of the antiaggregant/anti-thrombotic treatments that increased the tendency to bleed for cardiovascular or neurological reasons were consulted with the necessary clinic. Antiaggregant / antithrombotic therapy was discontinued and alternatively, low molecular weight heparin was given. Prothrombin time, aPTT and INR were followed up and biopsies were performed for patients who were not at risk for bleeding.

Transrectal ultrasound with a biplanar 7.5MHz probe was used. The patients were examined in the left lateral decubitus position, while the knees and hips were bent at 90 degrees and the prostate gland was examined in the sagittal and transverse axis. Total prostate volume (PV) was calculated in all cases with prostate ellipse formula ($\text{volum} = 0.52 * \text{length} * \text{width} * \text{height}$). Local anesthesia was provided to the periprostatic area by transrectal ultrasound-guided lidocaine injection before the biopsy.

The patients underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. The biopsy was taken from 12 foci as standard in 32 patients with prostate volume below 40 cc, and 13-20 biopsies were taken from 9 patients with prostate volume above 40 cc. Twenty-eight saturation biopsies, including the transitional zone, were obtained from 12 patients who had previously undergone prostate biopsy and had no evidence of prostate cancer. Six focal biopsies were obtained from 3 patients

Table 1

Tc99m-MIBI uptake severity

The scores	Definitions
0	No involvement
1	Very Low
2	Low
3	Medium
4	High

Tc99m-MIBI-SPECT images were evaluated for the right, left and bilateral prostate gland in terms of localization of involvement. Technetium-99m methoxy-isobutyl isonitrile (Tc-99m MIBI, Sestamibi) is a lipophilic monovalent cation used primarily in myocardial perfusion studies. Due to the negative and lipid structure of membrane potentials, it passes through the plasma and mitochondrial membranes by passive diffusion and is kept in the mitochondria significantly within the cell. Tc-99m MIBI is not metabolized in vivo and 27% is excreted in the urinary tract in 24 hours and 37% in the fecal route in 48 hours. In our study, radiopharmaceuticals labeled with the Tc-99m-linked MIBI kit, which can also be used as a tumor agent, were used. Although it varies according to weight, an average of 20 mCi Tc-99m MIBI was given intravenously. Early SPECT imaging was performed after 15 minutes

with total PSA values above 15 ng/mL and with stiffness or nodules in the digital rectal examination.

Rectal examination, prostate biopsy results and Tc99m-MIBI-SPECT results were evaluated together. Length, localization, number of foci and Gleason score of the foci diagnosed with prostate cancer were recorded. In Tc99m-MIBI-SPECT, localization and severity of involvement of the radiopharmaceutical agent by the prostate gland were evaluated.

After the examination, the patients were divided into three groups according to PSA values. The first group consisted of patients with PSA values of 4 ng/ml and below, the second group consisted of patients with PSA values between 4-10 ng/ml, and the third group consisted of patients with PSA values above 10 ng/ml.

For the statistical analysis, we used the nonparametric Mann-Whitney test and ROC analysis. Categorical variables were expressed as proportions, and chi-square tests were used for comparison of 2 groups. McNemar's test was used for paired nominal data.

Results. Tc99m-MIBI-SPECT was performed in 59 patients with prostate biopsy indication. However, 56 patients underwent prostate biopsy as planned. The remaining 3 patients could not undergo prostate biopsy due to patient-related reasons and these patients were excluded from the study. Mean patient age and PSA values were 62.8 and 11.3 ng/ml, respectively. Prostate biopsy revealed prostate cancer in 27 of 56 patients and Tc99m-MIBI-SPECT was positive in 36 patients (Table 2).

Table 2

Demographic characteristics of the patients

Total number of patients	56
Number of patients with prostate cancer	27
Tc99m-MIBI-SPECT (+) number of patients	36
Average age	62.8 years (31-78 years)
PSA level	11.3 ng / ml (2.5-> 100)
The number of biopsy focuses	15.8 (6-28)

Of the 27 patients with prostate cancer, 9 were in the low, 15 were in the middle and 3 were in the high-risk group. Patient risk groups are defined as follows.

Low-risk group; T1-T2a, Gleason score 2-6 and PSA <10 patients Moderate risk group; Patients with T2b-T2c or Gleason score 7 or PSA 10-20 High-risk

group; T3 or Gleason score was accepted as 8-10 or PSA > 20 patients.

Tc99m-MIBI-SPECT results were positive in 20 of 27 patients with prostate cancer. Radical prostatectomy (RP) was performed in 11 of 27 patients with prostate cancer (Table 3).

Table 3

Characteristics of Patients with Prostate Cancer

	Low-Risk Group	Medium Risk Group	High-Risk Group
Number of patients	9	15	3
Average PSA	5.32 (3.5-6.9) ng/ml	9.68 (3-18.5) ng/ml	> 73 (19.9-> 100) ng/ml
Number of patients (+)Tc99m-MIBI SPECT	7	12	1
Number of patients undergoing RP	5	6	0
Average age	64.6 (51-76)	64.4 (54-78)	64 (58-70)

Tc99m- MIBI-SPECT results were positive in 9 of 11 patients with RP. Two of the patients with prostate cancer have refused treatment, and one patient is not available, so it is not known what the condition is. Of the remaining 13 patients, 6 received primary radiotherapy (RT), 3 received hormonotherapy (HT) + RT and 4 received Active Surveillance.

Twenty-seven patients with prostate cancer were divided into two groups as low-risk and medium-high-risk groups, since the high-risk group was low. Tc99m-MIBI-SPECT results were compared for these two groups and it was found to be statistically significantly low compatible in the low-risk group ($p = 0.011$). There was no statistically significant accordance in the moderate-high risk group ($p = 0.273$).

The characteristics of Tc99m-MIBI-SPECT (+) patients and their distribution according to risk groups are summarized in Table 4.

Table 4

Characteristics of Tc99m-MIBI-SPECT (+) Patients

	Low-Risk Group	Medium Risk Group	High-Risk Group	Adenoma
Number of Patients	7	12	1	16
Mean PSA	4,9 (3,5-6)	10,8 (4-18,5)	>100	7,99 (3-34)
Mean Age	63,8 (51-76)	64,6 (54-78)	70	62,6 (49-75)

There was no statistically significant difference between the mean age of the risk groups for this study group ($p = 0.705$).

Patients' Tc99m-MIBI-SPECT and TRUS-Bx were recorded separately for right, left and bilateral

prostate gland involvement localization. Cases with negative results in both methods were recorded as 'no features'. According to Mc-Nemar test which is one of the statistical analysis methods, the results are as in the table (Table-5).

Table 5

The results of Tc99m-MIBI-SPECT and TRUS-Bx methods according to the localization

		TRUS-Bx		Localization		Total
		No Features	Right	Left	Bilaterally	
Tc99m-MIBI-SPECT localization	No Features	13	1	1	5	20
	Right	10	4	1	4	19
	Left	2	0	6	2	10
	Bilaterally	4	2	0	1	7
Total		29	7	8	12	56

Statistical analysis: In this study, the p-value was statistically significantly different from '0 ($p = 0.005$). There was also low accordance between the two tests (kappa value = 0.207).

Mann-Whitney U test was applied statistically in Tc99m-MIBI-SPECT positive and negative cases according to PSA values and there was no significant difference ($p: 0.527$). TRUS-Bx and Tc99m-MIBI-SPECT test results were found to be statistically sig-

nificant ($p = 0.029$) low compatible (Kappa value = 0.219) in the group with $4 < PSA \leq 10$. In the other two groups, the accordance of TRUS-Bx and Tc99m-MIBI-SPECT test results was statistically insignificant. PSA values of Tc99m-MIBI-SPECT positive and negative cases and the distribution and statistical results of the patients according to the specified groups are presented in two separate tables (Table 6, 7).

Table 6

PSA Values of Cases with Positive and Negative Tc99m-MIBI-SPECT

Tc99m-MIBI-SPECT		N	Mean Rank	Sum of Ranks
	,00	20	26,65	533,00
PSA level	1,00	36	29,53	1063,00
	Total	56		

Table 7

Distribution of Patients by PSA Groups

PSA Groups		TRUS-Bx-Localization				Total
		No Features	Right	Left	Bilaterally	
Tc99m-MIBI-SPECT- ≤ 4 localization	No Features	2		0	1	3
	Right	1		0	0	1
	Left	0		1	1	2
	Bilaterally	2		0	0	2
	Total	5		1	2	8

Table 7 continuation

PSA Groups		TRUS-Bx-Localization				Total
		No Features	Right	Left	Bilaterally	
Tc99m-MIBI-SPECT- >4-≤10 localization	No Features	9	1	1	2	13
	Right	8	4	0	2	14
	Left	2	0	3	0	5
	Bilaterally	1	1	0	0	2
	Total	20	6	4	4	34
Tc99m-MIBI-SPECT- >10 localization	No Features	2	0	0	2	4
	Right	1	0	1	2	4
	Left	0	0	2	1	3
	Bilaterally	1	1	0	1	3
	Total	4	1	3	6	14

According to Tc99m-MIBI-SPECT technique, there was no statistically significant difference between focal length ($p = 0.758$) and tumor length ($p = 0.161$) (Table 8).

Table 8

Tc99m-MIBI-SPECT Results by Tumor and Focal Lengths

Tc99m-MIBI SPECT	N	Mean Rank	Sum of Ranks
,00	20	29,40	588,00
Length of Focus 1,00	36	28,00	1008,00
Total	56		
,00	20	24,70	494,00
Length of Tumor 1,00	36	30,61	1102,00
Total	56		

The sensitivity of the Tc99m-MIBI-SPECT method was 74% and the specificity was 45% according to the data of this study group, which was evaluated as the gold standard of TRUS- Bx. Positive predictive value was 55% and negative predictive value was 45% (Table 9).

Table 9

Tc99m-MIBI-SPECT and TRUS-Bx results

	TRUS- Bx (+)	TRUS-Bx. (-)	Total
SPECT (+)	20	16	36
SPECT (-)	7	13	20
Total	27	29	56

The correct diagnosis rate of Tc99m-MIBI-SPECT method was 58%.

There was low accordance (Kappa value = 0.187) between the two tests, but this accordance was statistically insignificant ($p = 0.140$).

Discussion. In our study, we tried to find an alternative to prostate biopsy and a less invasive method compared to biopsy in order to detect prostate cancer and reduce recurrent biopsies. For this purpose, we used the Tc99m-MIBI-SPECT method. When we look at the studies in the literature, we see that this issue has been popular especially in the last 5 years. Most of the studies have been performed on the staging of prostate cancer and the evaluation of metastases.

In a study on SPECT/CT, Aparici et al compared SPECT/MDCT (16 sections) and SPECT/CT (low dose) methods for prostate cancer staging using the ¹¹¹In-capromab pentetide agent targeting the intracellular epitope of prostate-specific membrane antigen (PSMA). 38 patients with prostate cancer were included in the study and 21 of these patients underwent SPECT/MDCT and 17 of them underwent SPECT/CT. Lymph node positivity rates of SPECT/MDCT and SPECT/CT methods which were proved by lymph node pathology were as follows; 38.1% and 11.8%, respectively. Accordingly, for the purpose of staging prostate cancer, SPECT/MDCT was significantly more useful without changing the result [9].

Another study with Tc99m-MIBI Wakasugi et al., which included 99 patients in different cancer types with bone metastases, compared the conventional bone scans and Tc99m-MIBI scans [10]. Eleven patients with prostate cancer were included in this study. A total of 373 lesions were detected by both methods in all patients. In order to confirm these lesions, at least one of the plain X-ray, MRI, and bone marrow cytological examination methods were used except Tc99m-HMDP and Tc99m-MIBI methods. In addition, long-term follow-up of Tc99m-HMDP and progressive lesions were evaluated by confirmation methods [10]. Thus, 334 of 373 lesions were accepted as positive. Tc99m-MIBI detected 284 lesions and its sensitivity was calculated as 85%. Tc99m-HMDP detected 218 lesions and its sensitivity was 65.3%. Tc99m-MIBI had higher sensitivity and specificity in evaluating bone and marrow metastasis compared to Tc99m-HMDP [10].

By Shen G et al; Meta-analysis of twenty-seven studies using C-PET, MR, bone SPECT, and bone scintigraphy methods was performed to evaluate bone metastases in patients with prostate cancer. The results of the analysis were evaluated in two different ways: patient and lesion based. According to this, the sensitivity of MRI was higher than other methods in the patient-based study (97%). However, in the lesion-based study, it can be said that Choline- PET/CT is more useful in the evaluation of metastasis than other methods [11].

Most of the studies on Tc99m-MIBI-SPECT, as mentioned before, constitute the evaluation of bone or lymph node metastases in prostate cancer. A related case has also been reported in the literature. The 81-year-old male patient was admitted to the hospital with bilateral cervical painful lymphadenopathy. A case reported from Japan was screened with Tc99m-MIBI and mediastinal, hilar LAP was detected. Biopsy of mediastinal LAP revealed prostate cancer [12].

In order to make the diagnosis of prostate cancer, in other words, malignant-benign tissue distinction in the prostate gland is a major part of the studies performed by MR techniques. For this purpose, PET/CT and SPECT/CT with different radiopharmaceuticals were used, but as in our study, no other studies applied the SPECT method using the Tc99m-MIBI agent.

Watanabe H et al in his study 11 C-PET, 18 FDG-PET and Gadolinium MRI methods were compared in order to diagnose prostate cancer [13]. The study included 43 patients with suspected prostate cancer. Twenty-six patients were diagnosed as prostate cancer histopathologically. Imaging methods were applied to each patient. The images were evaluated retrospectively by the nuclear medicine specialist and the genitourinary radiologist.

As a result, the sensitivity of MR, C-PET and FDG-PET methods was 88%, 73%, and 31%, respectively; their accuracy was 88%, 67%, and 53%. According to the results of this study, we can say that MRI is more useful for differentiating malignant-benign tissue in the prostate gland [13].

In a study conducted at Ufuk University in 2011, the efficacy of perfusion CT to differentiate benign-malignant tissue in bladder and prostate cancer patients was investigated. In this study, permeability (PS), blood volume (BV), blood flow (BF) and mean transit time (MTT) of malignant pathologies and normal tissues of the prostate and bladder were obtained as perfusion parameters. BF, BV, and PS values were higher in benign and malignant tissues than normal tissues. When the mean perfusion values of the malignant and benign tissues were compared; perfusion values were significantly higher in patients with malignant masses except for MTT. This result suggests that perfusion parameters can be used to differentiate benign- malignant prostate and bladder except mean transit time [14].

In the study conducted at Firat University in 2010; the patients underwent pelvic dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI (DWI) with a preliminary diagnosis of prostate cancer. The aim of this study was to investigate the contribution of DWI to the diagnosis of malignant-benign differentiation of pathological lesions detected in these patients. Transrectal ultrasonography (TRUS) guided biopsy revealed normal prostate tissue in 11 cases, prostatitis in 9 cases and prostate adenocarcinoma in 30 cases and imaging results of these 3 groups were compared. ADC (Apparent Diffusion Coefficient) values of the patients with prostatitis were higher than the ADC values of the patients with prostate cancer and the difference was statistically significant ($p = 0.002$). No statistically significant difference was observed between the ADC values of the tissues with prostatitis and the ADC values of the normal prostate tissue ($p = 0.919$). As a result; diffusion MRI can provide significant contributions in the differentiation of cancerous tissue from benign prostate tissue and prostatitis in the prostate gland as a functional imaging method [15].

In a similar study from Atatürk University; diffusion MR findings and prostate biopsy results were compared between benign and malignant lesions of the prostate gland. Forty-four patients with suspected prostate cancer who were scheduled for TRUS-Bx were included in the study and 14 focal biopsies including the transitional zone were taken. According to biopsy results, 508 (82.5%) benign and 108 (17.5%) malignant out of 616 foci were reported. The sensitivity, specificity and positive predictive value of diffusion-weighted pelvic MRI were 91.7%, 86.6%, 60%, and 97.7%, respectively. When the areas outside of ADC mapping are ignored, we can say that diffusion-weighted pelvic MRI is an effective method to differentiate malignant lesions of the prostate with high sensitivity and specificity [16].

In a study conducted by Hildo et al. 8 patients diagnosed with prostate cancer by biopsy received 99mTechnetium-HYNIC (tricine/TPPTS) -Aca-Bombesin (7-14) (99mTc-HABBN) scintigraphy and SPECT/CT. In this study; high-affinity binding of bombesin peptide to high secreted gastrin-releasing

peptide receptor (GRPR) was utilized in patients with prostate cancer. GRPR was found to be sufficiently high in 8 patients [17].

In another study conducted before; In patients with prostate cancer, the ^{99m}Tc -HABBN agent had high metabolic stability in vitro but low metabolic stability in vivo. Therefore, ^{99m}Tc -HABBN SPECT/CT and scintigraphy could not obtain significant images in detecting prostate cancer [18].

In our study, the ^{99m}Tc -MIBI-SPECT method was used to detect prostate cancer. ^{99m}Tc -MIBI-SPECT results and prostate biopsy results of 56 patients who were scheduled for prostate biopsy were compared. Prostate biopsy was accepted as the gold standard. ^{99m}Tc -MIBI-SPECT has a sensitivity of 74%, a specificity of 45%, a positive predictive value of 55% and a negative predictive value of 45%. The diagnosis rate of ^{99m}Tc -MIBI-SPECT method was 58%.

There was a weak correlation between TRUS-Bx and ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (Kappa Value = 0.187), but this correlation was insignificant statistically. ($p = 0.140$) However, when the positive results of prostate biopsy and ^{99m}Tc -MIBI-SPECT were classified as right, left, bilateral and evaluated with negative results of both tests, the p -value was found to be statistically different from '0' ($p = 0.005$). There was low concordance between the two tests (Kappa value = 0.207).

However, in the group with $4 < \text{PSA} \leq 10$, TRUS-Bx and ^{99m}Tc -MIBI-SPECT test results were found to be statistically significantly low concordant ($p = 0.029$) (Kappa value = 0.219).

Also TRUS-Bx. and ^{99m}Tc -MIBI-SPECT results were statistically significant in the low-risk group, but both tests were found to be low concordant ($p = 0.011$).

As a result of all these studies, we can say that the ^{99m}Tc -MIBI agent is associated with the diagnosis and

staging of prostate cancer. The fact that ^{99m}Tc -MIBI-SPECT is not an alternative to TRUS-Bx according to our study, current studies and information. However, ^{99m}Tc -MIBI-SPECT can be promising in selected patients, – especially $4 < \text{PSA} \leq 10$ – who are clinically suspected of prostate cancer and require re-biopsy, although the prostate biopsy result is negative. For this purpose, controlled studies involving more patient numbers and applying combined techniques such as adding MDCT to ^{99m}Tc -MIBI-SPECT are needed in light of the above studies.

Conclusion. The ^{99m}Tc -MIBI-SPECT technique is not a substitute for prostate biopsy, although there is low concordance between ^{99m}Tc -MIBI-SPECT and TRUS-Bx. The sensitivity and specificity of ^{99m}Tc -MIBI-SPECT method were 74% and 45%, respectively. The positive predictive value was 55% and the negative predictive value was 45%. The correct diagnosis rate of ^{99m}Tc -MIBI-SPECT method was 58%.

More beneficial results can be achieved by increasing the number of patients and applying combined techniques.

Author Contributions.

M. Kuru: management of the research, collected, analyzed, data analysis and interpretation, writing the manuscript;

Z. Talat: Concept, supervision, data analysis and interpretation;

M. S. Sağer: Consultation, literature search, data analysis and interpretation;

Ç. Demirdağ: Critical review, supervision.

Conflict of interest. No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support. The authors expressed no financial support for this study.

References:

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1): 10-29. doi:10.3322/caac.20138
2. Divrik R. Türkiye'de prostat kanseri insides [Internet]; 2008. Available from: www.uroonkoloji.org/files/prostat.pdf. [In Turkish].
3. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol.* 2004;(172):13-17.
4. Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1995;(45):8-30.
5. Mai PL, Garceau AO, Graubard BI, Dunn M, McNeel TS, Gonsalves L, Gail MH, Greene MH, Willis GB, Wideroff L. Confirmation of family cancer history reported in a population-based survey. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(10):788-97. doi: 10.1093/jnci/djr114.
6. Dillioğlu Ö, Çevik İ, Üroonkoloji 1: Ankara, Ertem Basım Yayın, 2007; 610-630. [In Turkish].
7. Piwnica-Worms D, Kronouge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation.* 1990;82(5):1826-38. doi: 10.1161/01.cir.82.5.1826
8. Mousa SA, Williams SJ, Sand H. Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart. *J Nucl Med* 1987 28(8):1351-7.
9. Aparici CM, Carlson D, Nguyen N, Hawkins RA, Seo Y. Combined SPECT and Multidetector CT for Prostate Cancer Evaluations. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;2(1):48-54.
10. Wakasugi S, Noguti A, Katuda T, Hashizume T, Hasegawa Y. Potential of ^{99m}Tc -MIBI for Detecting Bone Marrow Metastases. *J Nucl Med.* 2002;43(5):596-602.

11. *Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z.* Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503-13. doi: 10.1007/s00256-014-1903-9.
12. *Ikekubo K, Hino M, Ito H, Ohtsuka H, Saiki Y.* A case report of distant lymph nodes metastases from prostate cancer imaged with 201Tl and 99mTc-MIBI. *Kaku Igaku.* 2003;40(4):439-43.
13. *Watanabe HI, Kanematsu M, Kondo H, Kako N, Yamamoto N, Yamada T, et al.* Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(5):1151-6. doi: 10.1002/jmri.22157.
14. *Fatih Kantarcı, Deniz Çebi Olgun, Atilla Süleyman Dikici.* Radiological methods that aid in the diagnosis of bladder cancer. *Üroonkoloji Bülteni* 2013; 12(1):54-57 [In Turkish].
15. *Esen M, Kocakoç E.* Prostat kanseri tanısında difüzyon ağırlıklı MR ve dinamik kontrastlı MR'ın yeri. *Fırat Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Radyoloji Anabilim Dalı* 2010. [In Turkish]. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
16. *Karataş D, Bakır Z.* Prostat glandı benign ve malign lezyonları ayırımında difüzyon MR bulguları ile prostat biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması. *Atatürk Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Radyoloji Anabilim Dalı* 2012. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
17. *Ananias HJ, Yu Z, Hoving HD, Rosati S, Dierckx RA, Wang F, et al.* Application of (99m)Technetium-HYNIC(tricine/TPPTS)-Aca-Bombesin(7-14) SPECT/CT in prostate cancer patients: a first-in-man study. *Nucl Med Biol.* 2013; 40(7):933-8. doi: 0.1016/j.nucmedbio.2013.05.009
18. *Ananias HJ, Yu Z, Dierckx RA, Wiele C, Helfrich W, Wang F, Yan Y, Chen X, Jong IJ, Elsinga PH.* 99mTechnetium-HYNIC(tricine/TPPTS)-Aca-Bombesin(7-14) as a Targeted Imaging Agent with MicroSPECT in a PC-3 Prostate Cancer Xenograft Model. *Mol Pharm.* 2011;8(4):1165-73. doi: 10.1021/mp200014h.



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. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Snisar, L. Lebid, V. Nepomnyaschii, S. Savchenko

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05

Uric acid and the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients with nephrotic syndrome: preliminary results of an ongoing single-center prospective study

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

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Nepomnyaschii V, Savchenko S. Uric acid and the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients with nephrotic syndrome: preliminary results of an ongoing single-center prospective study. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):29-35. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05

Abstract. *The current study aimed to evaluate whether serum uric acid (SUA) level is associated with the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients (PGN) with nephrotic syndrome.*

Methods. *During 2019, 38 patients with newly-diagnosed PGN and the nephrotic syndrome were prospectively considered for the study which is a fragment of the ongoing study "To evaluate the effect of oxalates and urates metabolism on the evolution of renal diseases".*

In addition to routine clinical and laboratory examination, the concentration of serum (SUA) and urine uric acid was determined. According to the CKD-EPI formula, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated. Hyperuricemia was considered to be a uric acid concentration $\geq 420 \mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) in men and $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) in women.

All patients enrolled in the study underwent a lifetime renal biopsy under ultrasound.

Results. *There were 26/38 (68.4%) men and 12/38 (31.6%) women. The patients' age ranged from 18 to 69 years and averaged 37 [28-48] years. The CKD duration at the time of hospitalization and carrying out the kidney biopsy was 11.0 [5,2-37,4] months.*

Hyperuricemia was defined in 14/38 (37%) patients. SUA had an inverse correlation with the patients' GFR ($r = -0.44$; $p = 0.003$). Uraturia level was associated with the chronic changes' grade on the kidney biopsy specimens ($r = 0.66$; $p < 0.00013$).

A multivariate logistic analysis (adjustment for albumin, serum creatinine, total blood protein, daily proteinuria, patient age, and hypertension) SUA had an effect on the GFR level (OR 19.2 (95% CI 1.8; 209.5), $\chi^2 = 8.4$; $p = 0.003$).

Conclusions. *Hyperuricemia was observed in 37% of PGN patients with nephrotic syndrome and was an independent risk factor for CKD progression. Recruitment of patients continues to complete the statistical analysis and confirm our hypothesis. Patient recruitment is still ongoing to finalize the statistical analyses and to confirm our hypothesis.*

Keywords: *glomerulonephritis, nephrotic syndrome, serum uric acid, glomerular filtration rate, progression..*

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

© Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Nepomnyaschii V, Savchenko S, 2020.

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

Article history:

Received December 04, 2019

Received in revised form

December 29, 2019

Accepted January 05, 2020



© Колесник М. О., Степанова Н. М., Снісар Л. М., Лебідь Л. О., Непомнящий В. М., Савченко С. М., 2020
УДК: 616.611-002:616.61-008.6]-052:616.633.857.5

М. Колесник, Н. Степанова, Л. Снісар, Л. Лебідь, В. Непомнящий, С. Савченко

Сечова кислота та ризик порушення функції нирок у хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом: попередні результати поточного одноцентрового проспективного дослідження

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

Резюме. Метою дослідження було оцінити, чи асоційована концентрація сечової кислоти сироватки крові з ризиком зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворих на гломерулонефрит (ГН) з нефротичним синдромом.

Пацієнти та методи. Матеріалом для цієї публікації стали результати обстеження 38 пацієнтів з вперше діагностованим ГН та нефротичним синдромом, які були залучені до обсерваційного проспективного дослідження протягом 2019 року і є фрагментом поточного дослідження «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології».

Окрім рутинного клініко-лабораторного обстеження в усіх пацієнтів визначали концентрацію сечової кислоти (СК) у крові та сечі, за формулою СКД-ЕРІ розраховували ШКФ (мл/хв/1,73 м²). Гіперурикемію вважали концентрацію сечової кислоти ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у чоловіків та ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок.

Крім того, усім включеним у дослідження пацієнтам було виконано прижиттєву пункційну біопсію нирки під контролем УЗД.

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів було 26/38 (68,4%) чоловіків та 12/38 (31,6%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 69 років та у середньому становив 37 [28-48] років. Середня тривалість ХХН на час госпіталізації та проведення пункційної біопсії нирки склала 11,0 [5,2-37,4] місяців.

Гіперурикемія визначена у 14/38 (37 %) пацієнтів. Концентрація СК сироватки мала зворотний кореляційний зв'язок зі ШКФ пацієнтів ($r = -0,44$; $p = 0,003$). Рівень уратурії достовірно залежав від ступеню хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біоптатів нирок ($r = 0,66$; $p < 0,00013$).

Багатофакторний логістичний аналіз, до якого були включені і класичні фактори ризику прогресування ХХН у хворих на ГН (альбумін та креатинін сироватки, загальний білок крові, рівень добової протеїнурії, вік пацієнтів і артеріальна гіпертензія) підтвердив достовірність отриманих результатів, а саме: гіперурикемія незалежно асоціювалась з прогресуванням ХХН (ВШ 19,2 (95% ДІ 1,8; 209,5), $\chi^2 = 8,4$; $p = 0,003$).

Висновки. Гіперурикемія спостерігається у 37 % хворих на ГН з нефротичним синдромом та є незалежним фактором ризику прогресування ХХН. Набір пацієнтів триває для завершення статистичного аналізу та підтвердження нашої гіпотези.

Ключові слова: гломерулонефрит, нефротичний синдром, сечова кислота крові, швидкість клубочкової фільтрації, прогресування.

Вступ. Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом катаболізму екзогенних (дієтичних) та ендогенних (нуклеїнових кислот) пуринів, які складають дві третини від загальної кількості СК в організмі [1, 2]. Загалом в організмі здорової людини міститься близько 1100 мг СК, 2/3 якої виводиться з сечею [1-3]. Фізіологічною вважають концентрацію СК у сироватці крові 270–420 мкмоль/л для чоловіків та 180–340 мкмоль/л для жінок [1, 2, 4].

В організмі людини СК виконує дві основні функції: разом з аміаком і сечовиною СК відіграє важливу роль у виведенні азотистих сполук [1, 2, 4] та є потужним антиоксидантом, який забезпечує нейтралізацію більше половини вільних радикалів сироватки крові [4]. Разом з тим, незважаючи на свої корисні

функції, гіперурикемія асоційована з запаленням, ендотеліальною дисфункцією та оксидативним стресом, що може бути причиною несприятливих клінічних подій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) [5]. Кристали СК мають прозапальні властивості і можуть сприяти персистенції хронічного запалення, яке є складовою прогресування ХХН [6, 7].

Зв'язок між підвищеною концентрацією СК сироватки крові та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) був продемонстрований численними епідеміологічними та клінічними дослідженнями [8-13]. Більше того, у науковій літературі активно обговорюється роль гіперурикемії у розвитку та прогресуванні ХХН [14-18]. І, хоча значна кількість досліджень свідчить, що підвищення СК сироватки пацієнтів з ХХН, щонайменше, асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [14, 17], інші роботи не продемонстрували впливу гіперурикемії на прогресування ХХН [15, 19]. Крім того, існує лише кілька досліджень, присвячених впливу гіперурикемії на функцію нирок у пацієнтів з гломерулонефритом (ГН),

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

більшість з яких присвячена імуноглобулін А (IgA) нефропатії [18, 20, 21].

Тобто, на сьогодні не існує єдиної думки щодо ролі гіперурикемії у прогресуванні ХХН загалом та ГН, зокрема. Залишається відкритим питання: чи є гіперурикемія наслідком зниження ШКФ або ж є і фактором ризику прогресування ХХН залежно від стадії хвороби?

Метою дослідження було оцінити чи асоційована концентрація СК сироватки крові з ризиком зниження ШКФ у хворих на ГН з нефротичним синдромом.

Пацієнти та методи. Матеріалом для цієї публікації стали результати обстеження 38 пацієнтів з вперше діагнованим ГН та нефротичним синдромом, які були залучені до обсерваційного проспективного дослідження протягом 2019 року і є фрагментом поточного дослідження «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології». Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Концентрацію СК у крові та сечі пацієнтів визначали стандартним методом за допомогою біохімічного аналізатору «Flexo junior» (Нідерланди). Гіперурикемією вважали концентрацію сечової кислоти ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у чоловіків та ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок.

ШКФ (мл/хв/1,73 м²) була розрахована за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [22].

Рутино, в усіх пацієнтів визначали вміст гемоглобіну (Hb), глюкози, альбуміну, електролітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, гемоглобіну та ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЦ) й високої (ХС ЛПВЦ) щільності, тригліцериди (ТГ); розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПНЦ) (ТГ X 2,22 / 5) та індекс атерогенності (ІА) (ЗХС-ХС ЛПВЦ / ХС ЛПВЦ).

У сечі пацієнтів досліджували концентрації білку, сечовини, креатиніну та кальцію. Усі біохімічні показники визначали за допомогою автоматичного аналізатора «Flexo junior» (Нідерланди). Гематологічні показники крові досліджували за допомогою «АВХ Micros-60» (Франція). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Усім включеним у дослідження пацієнтам було виконано прижиттєву пункційну біопсію нирки під контролем УЗД. Гістологічну оцінку проводив один патоморфолог, якому були невідомі клінічні дані пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми «MedCalc» [23] з

урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні або тест Крускала-Валліса.

Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) та/або Кедаллом (τ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Відносний ризик (ВР) та відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували з використанням логістичної регресії. Залежність одного показника від значень інших визначали за допомогою однофакторного регресійного аналізу. Для оцінки значущості рівняння регресії використовували F-тест Фішера (F).

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів було 26/38 (68,4%) чоловіків та 12/38 (31,6%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 69 років та у середньому становив 37 [28-48] років. Середня тривалість ХХН на час госпіталізації та проведення пункційної біопсії нирки склала 11,0 [5,2-37,4] місяців. Клінічну характеристику хворих продано у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження пацієнтів

Чоловіки (%)	68,4
Жінки (%)	31,6
Вік (роки)	37 [28-48]
Тривалість ХХН (місяці)	11,0 [5,2-37,4]
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	122,5 [120-130]
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	80 [70-82]
Добова протеїнурія (г/л)	5,03 [3,6-8,07]
ІМТ (кг/м ²)	22,95 [20,04-37,4]
Діурез (мл)	1501±897
Нь (г/л)	105 [99-121]
ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	66,7±29,1
Загальний білок крові (г/л)	50,8 [43,3-60]
Холестерин (ммоль/л)	8,5 [6,1-11,8]
Альбумін (г/л)	37,2 [25,7-35,9]
Глюкоза (г/л)	5,7 [5,1-6,8]
Лікування (%):	
глюкокортикостероїди	44,7%
ІАПФ	50%
Циклофосфамід / циклоспорин А	56,2%

Найчастішою морфологічною формою ГН був фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), який діагностовано у 18/38 (47,4%) пацієнтів, нефропатію мінімальних змін (НМЗ) визначено у 8/38 (21%) хворих, мембранопроліферативний ГН – у 6/38 (15,8%) пацієнтів, мембранозну нефропатію – у 6/38 (15,8%) хворих на ГН.

Гіперурикемія визначена у 14/38 (37%) пацієнтів та статистично значущо відрізнялась за частотою залежно від стадії ХХН ($p = 0,01$). Так, підвищену концентрацію СК діагностовано у 100% хворих на ХХН V, у 75% пацієнтів з ХХН IV, 40% з ХХН III та у 15% хворих на ХХН II стадії (рис. 1).

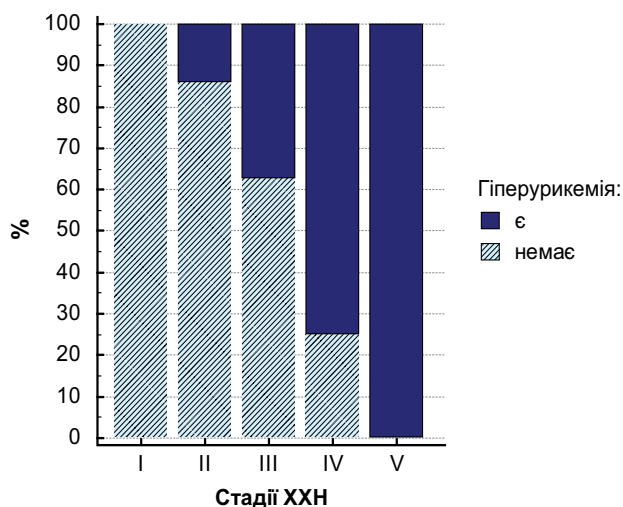


Рис. 1. Частота визначення гіперурикемії залежно від стадії ХХН ($p = 0,01$ Kruskal-Wallis test).

Крім того, концентрація СК сироватки мала зворотний кореляційний зв'язок зі ШКФ пацієнтів (рис. 2).

ШКФ хворих з гіперурикемією на час діагностики ГН складала $37 \pm 19,8$ мл/хв/1,73м², тоді як у пацієнтів з нормальною концентрацією СК сироватки – $79,2 \pm 25,2$ мл/хв/1,73м² ($p < 0,0001$) (рис 3).

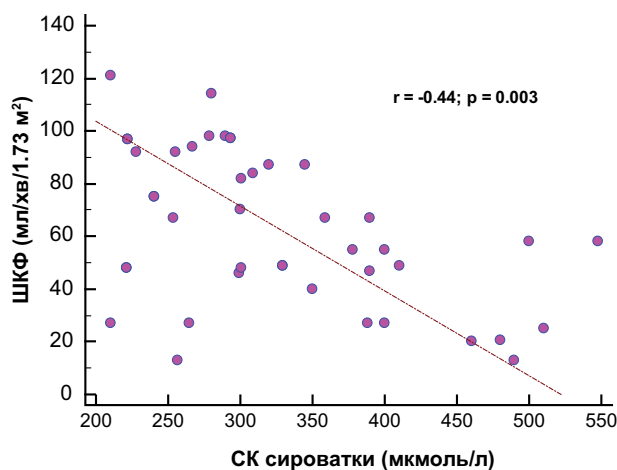


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між ШКФ та концентрацією СК сироватки хворих на ГН.

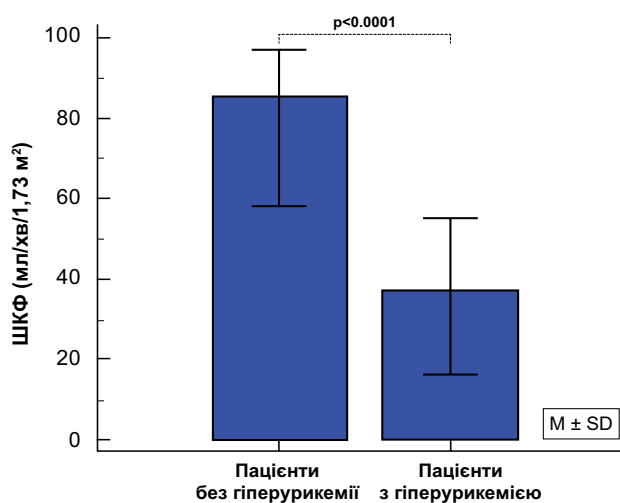


Рис. 3. ШКФ хворих на ГН з нефротичним синдромом на час виконання біопсії нирки залежно від наявності гіперурикемії.

Нами не встановлено взаємозв'язку СК сироватки з добовою протеїнурією ($r = 0,23$; $p = 0,17$). Проте, гіперурикемія у хворих на ГН, як і у загальній популяції, асоціювалась з ожирінням, дисліпідемією, підвищенням артеріального тиску та фосфором сироватки (табл. 2).

Таблиця 2

Взаємозв'язок концентрації СК крові та сечі з клініко-лабораторними показниками хворих на ГН

Показник	Урикемія (мкмоль/л)	Урикурія (мг/д)
Вага (кг)	$r = 0,48$ $p = 0,004$	
ІМТ (кг/м ²)	$r = 0,87$ $p = 0,0001$	
САТ (мм рт ст)	$r = 0,36$ $p = 0,02$	
ДАТ (мм рт ст)	$r = 0,3$ $p = 0,02$	$r = -0,36$ $p = 0,05$

Продовження таблиці 2

Показник	Урикемія (мкмоль/л)	Урикурія (мг/д)
Нв (г/л)		r = 0,33 p = 0,03
АСТ (ммоль/л)		r = 0,49 p = 0,001
Ступінь хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біопатів нирок		r = -0,71 p < 0,0001
Р сироватки (ммоль/л)	r = 0,38 p = 0,001	
Тривалість ХХН (міс.)		r = 0,41 p = 0,009
Загальний холестерин (ммоль/л)	r = 0,31 p = 0,05	r = -0,46 p = 0,0007
Тригліцериди (ммоль/л)	r = 0,47 p = 0,008	
ЛПДНЩ (ммоль/л)	r = 0,65 p = 0,005	

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, Нв – гемоглобін, АСТ – аспаратамінотрансфераза, Р – фосфор, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності.

Чим вищою була екскреція урату з сечею, тим нижчим був діастолічний тиск пацієнтів, холестерин крові та ступінь хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біоптату нирок. Прямий кореляційний зв'язок урикурії визначено з гемоглобіном крові та тривалістю ХХН.

Більше того, за даними регресійного аналізу встановлено, що рівень уратурії достовірно залежав від індексу хронізації гістологічних змін ниркового біоптату (рис. 3).

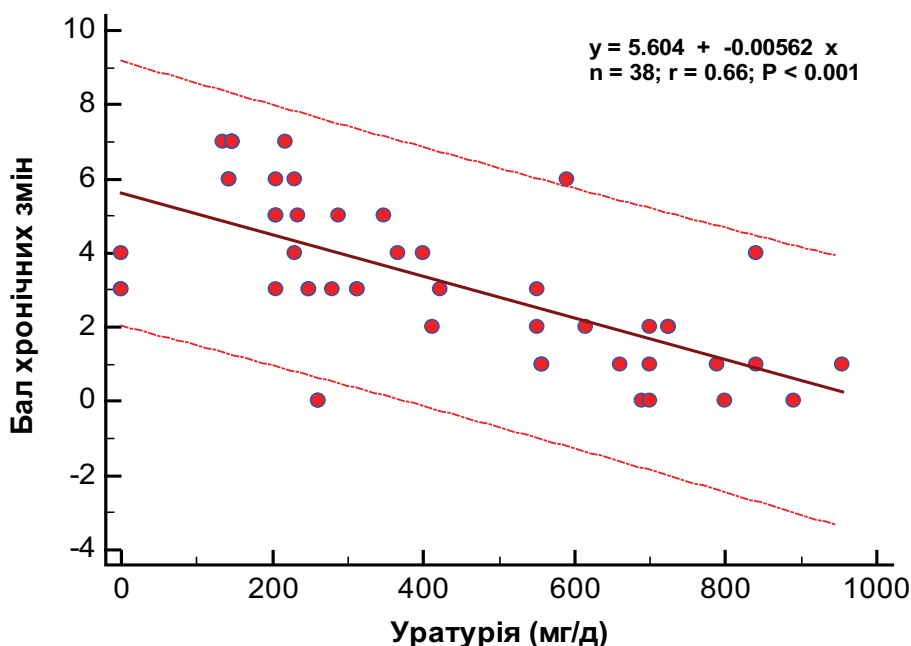


Рис. 3. Регресійна залежність уратурії від балу хронічних змін за результатами гістологічної оцінки ниркового біоптату.

Результати однофакторного логістичного регресійного аналізу продемонстрували статистично значущий вплив гіперурикемії на зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² у хворих на ГН з нефротичним синдромом: ВШ 24,0 (95% ДІ 2,4; 242,3), $\chi^2 = 11,2$; p = 0,0009.

Багатофакторний логістичний аналіз, до якого були включені і класичні фактори ризику прогресу-

вання ХХН у хворих на ГН (альбумін та креатинін сироватки, загальний білок крові, рівень добової протеїнурії, вік пацієнтів і артеріальна гіпертензія) підтвердив достовірність отриманих результатів, а саме: гіперурикемія незалежно асоціювалась з прогресуванням ХХН (ВШ 19,2 (95% ДІ 1,8; 209,5), $\chi^2 = 8,4$; p = 0,003).

Обговорення. Гіпотеза можливого впливу СК на прогресування ХХН була запропонована майже сторіччя тому, але була занадто поспішно відхилена на початку восьмидесятих років [24, 25]. Останнім часом були проведені багаточисельні експериментальні та клінічні дослідження щодо ролі СК у виникненні та прогресуванні ХХН [1, 3, 16, 24-26]. Тим не менш, причинно-наслідковий зв'язок між концентрацією СК та прогресуванням ХХН залишається дискусійним.

Наше дослідження сфокусовано на пацієнтах з первинним ГН та нефротичним синдромом. Основним питанням дослідження було чи є гіперурикемія незалежним фактором ризику зниження ШКФ за наявності нефротичного синдрому? Отримані результати підтверджують низку попередніх досліджень щодо асоціації гіперурикемії з ризиком прогресування ХХН [14, 17] та суперечать протилежним висновкам [15, 19]. Слід наголосити, що усі зазначені дослідження проведені за участю загальної популяції хворих на ХХН і лише поодинокі роботи присвячені впливу гіперурикемії на прогресування ХХН у хворих на ГН [27].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, у якому продемонстровано, що підвищена концентрація СК сироватки є незалежним фактором ризику зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² за наявності нефротичного синдрому. У досліджуваній когорті ми визначили, що гіперурикемія майже у 20 разів підвищує ризик прогресування ХХН, навіть після поправки на альбумінемію, креатинінемію, загальну протеїнемію, добову протеїнурію, вік пацієнтів та артеріальну гіпертензію.

У нашому дослідженні гіперурикемія була визначена у 37% пацієнтів, що повністю узгоджується з даними Shulei Fan зі співавторами, які визначили підвищення СК крові у 38% хворих на ГН [27]. Більше того, авторами продемонстровано асоціацію між гіперурикемією у хворих на ГН та сегментарним гломерулосклерозом за даними біопсії нирки [27]. Ідентичні результати були отримані і за нашими попередніми даними, а саме зворотній зв'язок екскреції СК з сечею зі ступенем хронічних змін за результатами гістологічної оцінки ниркового біоптату. Слід зазначити, що робота Shulei Fan [27] є єдиним на сьогодні опублікованим дослідженням щодо ролі гіперурикемії у хворих на ГН, яке включало не тільки хворих на ІgA нефропатію.

У своєму ретроспективному повздовжньому дослідженні за участю 739 пацієнтів з ХХН різної етіології, Ching-Wei Tsai зі співавторами продемонстрували більш вагомий вплив гіперурикемії на ризик зниження функції нирок у хворих без протеїнурії, порівняно з пацієнтами з протеїнурією [14]. На відміну від даних Ching-Wei Tsai, нами не визначено взаємозв'язку між концентраціями СК сироватки та протеїнурією, що може бути обумовлено незначною вибіркою пацієнтів.

Наше дослідження має певні обмеження. Перш за все, через малу кількість залучених до аналізу пацієнтів отримані результати слід трактувати обережно. Адекватна кількість пацієнтів та подальше спостереження за ними може надати більш якісну наукову інформацію. Крім того, досліджена когорта була неоднорідною та включала хворих з ХХН I-V стадій на час діагностики ГН. Тим не менш, отримані нами результати надають корисну інформацію для подальших контрольованих досліджень щодо визначення впливу гіперурикемії на прогресування ХХН у хворих на ГН з нефротичним синдромом.

Висновки. Гіперурикемія спостерігається у 37% хворих на ГН з нефротичним синдромом та є незалежним фактором ризику прогресування ХХН. Отримані нами дані надають попередні докази того, що гіперурикемія у пацієнтів з ГН та нефротичним синдромом може бути потенційною терапевтичною цілью первинної профілактики ХХН.

Набір пацієнтів триває для завершення статистичного аналізу та підтвердження нашої гіпотези.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

М. Колесник: концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою;

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

Л. Снісар: спостереження та лікування хворих, формування бази даних;

Л. Лебідь: збір та формування бази даних;

В. Непом'ящий: патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу пацієнтів;

С. Савченко: виконання лабораторних досліджень.

Література (References):

1. Murea, M, Tucker, BM. The physiology of uric acid and the impact of end-stage kidney disease and dialysis. *Semin Dial.* 2019; 32: 47– 57. doi: 10.1111/sdi.12735
2. Lipkowitz MS. Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179-88. doi: 10.1007/s11926-012-0240-z.
3. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-1306.
4. Kand'ar R, Zakova P, Muzakova V. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clin Chim Acta.* 2006; 365(1–2): 249-256. doi: 10.1016/j.cca.2005.09.002

5. *Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ.* The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759-66. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535
6. *Rock KL, Kataoka H, Lai JJ.* Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(1):13-23. doi: 10.1038/nrrheum.2012.143.
7. *Rosin DL, Okusa MD.* Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):416-25. doi: 10.1681/ASN.2010040430.
8. *von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, Pitt B, Dickstein K, et al.* Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1144-51.
9. *Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z.* Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 254:193-199. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
10. *Cheong E., Ryu S., Lee J. Y. et al.* Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study. *J Hypertens.* 2017. Vol. 35(Suppl 1). P. 3-9. doi: 10.1038/s41598-018-22997-0.
11. *Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L.* Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):289-297. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456463.
12. *Srivastava A., Kaze A. D., McMullan C. J., Isakova T., Waikar S. S.* Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018. Mar. Vol. 71(3). P. 362-370. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
13. *Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO.* Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):537-548. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.004.
14. *Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C (2017)* Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS ONE* 12(1): e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393.
15. *Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V.* Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):796-803. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
16. *Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F, Group MS.* Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Experimental gerontology.* 2008;43(4):347–52. doi: 10.1016/j.exger.2008.01.006.
17. *Tseng WC, Chen YT, Lin YP, Ou SM, Yang CY, Lin CH, Tarng DC;* Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. Hyperuricemia Predicts an Early Decline in Renal Function among Older People: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep.* 2019 Jan 30;9(1):980. doi: 10.1038/s41598-018-37529-z.
18. *Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, Shinzawa M, Hasuike Y, Nagatoya K, Yamauchi A, Hayashi T, Kuragano T, Moriyama T, Isaka Y, Nakanishi T.* Serum Uric Acid Level Predicts Progression of IgA Nephropathy in Females but Not in Males. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0160828. doi: 10.1371/journal.pone.0160828.
19. *Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JJ, Dekker FW,* group P-s. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC nephrology.* 2014;15:91. doi: 10.1186/1471-2369-15-91.
20. *Zhou J, Chen Y, Liu Y, Shi S, Li X, Wang S, Zhang H.* Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2014 Jan 14;15:11. doi: 10.1186/1471-2369-15-11.
21. *Kim SJ, Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY.* Hyperuricemia as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2012 Sep;31(3):186-91. doi: 10.1016/j.krcp.2012.07.003.
22. *Stevens P. E., Levin A.* Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
23. MedCalc Statistical Software version 19.1. (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).
24. *Bellomo G.* Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol.* 2013 May 6;2(2):17-25. doi: 10.5527/wjn.v2.i2.17.
25. *Gertler, M. M., Garn, S. M. & Levine, S. A.* Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1951;34(6):1421-1431. doi: 10.7326/0003-4819-34-6-1421.
26. *Stepanova N, Burdeyna O, Snisar L.* Hyperuricemia is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2019; 34(1):i242. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP587.
27. *Fan S, Zhang P, Wang AY, Wang X, Wang L, Li G, Hong D.* Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrol.* 2019 Mar 18;20(1):95. doi: 10.1186/s12882-019-1275-4.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research Article

V. Kondratiuk, A. Petrova

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.06

Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Citation:

Kondratiuk V, Petrova A. Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):36-47. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.06

Abstract. Current scientific studies' results have shown the relationship between the epiphysis functional state and the kidneys function. However, the impaired of the epiphysis melatonin-forming function (MFE) in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD) is a poorly understood issue.

Methods. 130 HD patients (50% of men) were examined in this study. Based on the melatonin level, the patients were allocated into 2 groups: group I included 110 HD patients with impaired MFE and group II consisted of 20 HD patients with preserved MFE. 20 healthy individuals were included in the control group.

Results. The melatonin level was significantly lower in HD patients compared to the control group at daytime and night ($p < 0.001$). MFE disorder were diagnosed in 84.6% HD patients. The group I patients had significantly higher BMI ($p = 0.01$), waist volume ($p = 0.04$), duration of HD treatment ($p = 0.01$) and arterial pressure ($p < 0.001$) compared with the second group. Moreover, the increased level of C-reactive protein ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.05$), triglycerides ($p < 0.05$) and a lower serum albumin level ($p < 0.01$) were observed in the patients of group I compared with the second one. The melatonin levels at daytime and night were significantly correlated with the patients' age ($r = -0.42$; $p < 0.001$ and $r = -0.40$; $p < 0.001$), HD treatment duration ($r = -0.64$; $p < 0.001$ and $r = -0.65$; $p < 0.001$), BMI ($r = -0.22$; $p = 0.006$ and $r = -0.33$; $p < 0.001$) and arterial pressure ($r = -0.66$; $p < 0.001$ and $r = -0.84$; $p < 0.001$). In addition, albumin, hemoglobin and serum uric acid concentration were associated with the melatonin level.

Conclusions. The violation of MFE was diagnosed in 84.6% of HD patients and determined by the duration of the dialysis treatment, the blood pressure, body weight, hemoglobin level, the degree of impaired protein and purine metabolism.

Key words: melatonin, melatonin-forming function, chronic kidney disease, hemodialysis.

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

© Kondratiuk V., Petrova A., 2020.

Correspondence should be addressed to Anna Petrova: anna2311doc@ukr.net

Article history:

Received December 23, 2019

Received in revised form/

January 17, 2020

Accepted January 24, 2020



© Кондратюк В. Є., Петрова А. С., 2020

УДК: 616.61–085.38–073.27–053–037

В.Є. Кондратюк, А.С. Петрова

Характеристика порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються методом гемодіалізу залежно від клініко-демографічних показників

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Результати наукових досліджень демонструють наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфізу та функцією нирок. Проте, порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які лікуються методом гемодіалізу (ГД) є маловивченим питанням.

Мета: дослідити МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії: ГД залежно від клініко – демографічних показників.

Методи. Обстежено 130 ГД пацієнтів (50 % чоловіків). На підставі концентрації мелатоніну у слині, пацієнти були розподілені на дві групи: група I – 110 хворих з порушеною МФЕ, група II – 20 пацієнтів з нормальною МФЕ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Результати. У ГД пацієнтів, у порівнянні з групою контролю, рівень мелатоніну був достовірно нижчим як у денний, так і більш значно у нічний періоду ($p < 0,001$). Порушення МФЕ виявлено у 84,6% ГД пацієнтів. У пацієнтів I групи діагностовано статистично значущо вищі ІМТ ($p < 0,01$), об'єм талії ($p = 0,04$), тривалість лікування ГД ($p < 0,01$), та артеріальний тиск ($p < 0,001$). В результатах лабораторних досліджень пацієнтів з порушеною МФЕ звертає увагу підвищена концентрація С-реактивного білку крові ($p < 0,001$), загального холестерину ($p < 0,05$), тригліцеридів ($p < 0,05$) та нижчий рівень альбуміну ($p < 0,01$) у порівнянні з хворими без порушення МФЕ.

Встановлено кореляційний зв'язок денного та нічного рівня мелатоніну з віком пацієнтів ($r = -0,40$; $p < 0,001$ та $r = -0,42$; $p < 0,001$), тривалістю лікування ГД ($r = -0,64$; $p < 0,001$ та $r = -0,65$; $p < 0,001$, ІМТ ($r = -0,22$; $p = 0,006$ та $r = -0,33$; $p < 0,001$) та артеріальним тиском ($r = -0,66$; $p < 0,001$ та $r = -0,84$; $p < 0,001$). Крім того, рівень мелатоніну асоціювався з альбуміном, гемоглобіном та сечовою кислотою сироватки.

Висновки. Для ГД пацієнтів притаманне часте порушення МФЕ (84,6 %), яке є більш вираженим у нічний час та детермінується тривалістю ГД, рівнем артеріального тиску, масою тіла, рівнем гемоглобіну, ступенем порушення білкового та пуринового обміну.

Ключові слова: мелатонін, мелатонінутворювальна функція епіфізу, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз.

Вступ. За останні 10 років у світі спостерігається збільшення кількості хворих, які лікуються методами нирково-замісної терапії (НЗТ) на 70% [1]. Розвиток та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) часто асоціюється з погіршенням якості життя (ЯЖ) та супроводжується несприятливими змінами у психологічній, фізичній та соціальній сферах життя пацієнтів. Залучення більш досконалих технологій НЗТ дає можливість подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ХХН [2]. Проте пошук нових способів лікування, поліпшення ЯЖ і прогнозу хворих на ХХН залишається актуальним питанням сучасної нефрології.

Сьогодні все більшу увагу науковців привертають дослідження присвячені регуляторній ролі мелатоніну (МТ) у біологічних функціях хворих із різною патологією [3, 4]. Ключова роль МТ визначається тим, що ритмам його продукції підпорядковані всі ендogenous ритми організму. Єдиним

джерелом МТ у людей, що виконує роль фоторегулятора циркадних біоритмів усього організму, є епіфіз [5, 6]. МТ є гормоном епіфізу, що виконує нейроендокринно-імунну координацію сигналів біологічних процесів в організмі на молекулярному рівні. Доведено, що фізіологічними властивостями МТ є антиоксидантний, імуномодельючий, антистресорний та антигіпертензивний ефекти [7, 8].

У пацієнтів на ХХН, так як і у інших хронічних пацієнтів спостерігається сезонна та добова періодичність клінічної симптоматики, що представлено порушенням сну, більш частим сечовипусканням в ранішні години, ніктурією. Все вище перераховане може свідчити про взаємозв'язок функціональних змін епіфізу з формуванням та прогресуванням ХХН. Біоритми ренальних функцій є відображенням етапів розвитку патологічних процесів в нирках, чим глибші порушення хроноритмів, тим сильніший прояв патологічних процесів [9].

Факторами, що впливають на синтез МТ при ХХН, вважають порушення бета-адренорецепторноопосередкованої реактивності, що інгібує розщеплення N-acetyltransferase (NAT) та призводить до збільшення синтезу МТ. Постійна уремія хворих з термінальною нирковою недостатністю детермінує розвиток денної сонливості, що призводить до по-

Петрова Анна
anna2311doc@ukr.net

рушення ритму сон– неспання, та має несприятливий вплив на синтез МТ [10, 11]. Результати експериментальних і клінічних наукових досліджень довели, що введення екзогенного МТ призводить до зниження осмолярності сечі, концентрації іонів натрію, калію, збільшенню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Адаже під впливом МТ відбувається зменшення пошкодження паренхіматозних клітин та фіброзу, простежується зниження рівня протеїнурії [12-15].

Проте на сьогодні існує багато невирішених питань щодо особливостей синтезу МТ у хворих на гемодіалізі (ГД) залежно від часу доби, причини ХХН, тривалості гемодіалізу, віку та статі пацієнтів, що безсумнівно, потребує подальшого дослідження та обговорення.

Мета роботи: дослідити мелатонінутворювальну функцію епіфізу (МФЕ) у хворих на ХХН ГД ст., які лікуються методом гемодіалізу залежно від клініко-демографічних показників.

Матеріал та методи. З метою клінічної оцінки МФЕ обстежено 130 ГД пацієнтів (чоловіків – 65, жінок – 65), які знаходилися на лікуванні в умовах комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр нефрології та діалізу». Середня тривалість діалітичного лікування становила 11 [6; 13] років. Швидкість потоку крові становила 250-300 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500 мл/хв. Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження 25-50 МО/кг, підтримувальна 10-25 МО/кг/год.) Усі сеанси гемодіалізу виконано на артеріовенозній фістулі, діалітичний час складав 12 год/тиждень.

20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок) склали контрольну групу.

Критеріями виключення з дослідження були: вік молодше 18 років, тривалість НЗТ менше 3 місяців, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), рівень гемоглобіну < 70 г/л, гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж останніх 3 місяців, онкологічні захворювання, трансплантація нирки в анамнезі, гостра та хронічна печінкова недостатність, незгода пацієнта на участь в дослідженні, порушення психічного стану.

Усім пацієнтам визначали рівень креатиніну для розрахунку ШКФ, сироваткові рівні загального

кальцію, фосфору, гемоглобіну крові, альбуміну, загального білка, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, паратгормону, загального заліза, феритину, трансферину, %TSAT, рівень натрію, калію, сечової кислоти, С-реактивного білку та денний і нічний рівні МТ.

Концентрацію МТ визначали імуноферментним методом з використанням набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Збір проводили у денний та нічний час, переважно у весняно-літній період, з мінімальним освітленням 30 lx. Використовували нестимульовану слину, яку збирали у капсулу типу Епіндорф у об'ємі 1 мл, що негайно заморожувалась та зберігалась за температури -20 °С.

Офісне вимірювання артеріального тиску (АТ) проводили, до, впродовж та після сеансу ГД з аналізом систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ). За цільовий рівень артеріального тиску приймали середній АТ ≤135/85 мм. рт. ст. вранці і ввечері протягом 6 недіалітичних днів у двотижневий період.

Кожному пацієнту визначали двохпульсовий Kt/V за Daugirdas (DPV Kt/V), що складав 1,44 [1,42; 1,46].

Усі хворі отримували стандартну антигіпертензивну терапію.

Протягом виконання роботи дотримані принципи біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень. Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. Неперервні дані представлені медіаною та міжквартильним розмахом (Me [Q25 - Q75]), категоріальні – виражені у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використовували критерій Ст'юдента, за невідповідності закону нормального розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методами Пірсона (r) та Спірмена залежно від розподілу показників.

Демографічні дані та клінічна характеристика включених у дослідження хворих продемонстровані у таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна та демографічна характеристика ГД пацієнтів

Показник	Пацієнти (n=130)
Вік, роки	58,5 [43; 66]
ІМТ, кг/м ²	21,3 [20,1; 22,3]
Об'єм талії, см	88 [79; 92]
Офісний середній САТ, мм рт ст	150 [140; 160]

Продовження таблиці 1

Показник	Пацієнти (n=130)
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [80; 92]
Гемоглобін, г/л	85 [77; 92]
Феритин, нг/мл	311,4 [172,6; 505,4]
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]
СРБ (г/л)	17 [8; 23]
Сечова кислота, ммоль/л	399 [372; 428]
Альбумін (г/л)	35 [32; 37]
iПТГ (пг/мл)	530 [313; 614]
Р (ммоль/л)	1,88 [1,55; 2,03]
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,25]

Скорочення: ІМТ-індекс маси тіла, САТ-систолический артеріальний тиск, ДАТ-діастолічний артеріальний тиск, ЗХ – загальний холестерин, СРБ - С-реактивний білок, Р – фосфор, Ca²⁺ – кальцій, iПТГ-інтактний паратгормон.

Серед обстежених пацієнтів, превалювали (39%) пацієнти середнього віку (44-60 роки), частка пацієнтів раннього періоду старості або похилого віку (60-75 роки) склала 32%, найменшу чисельність склали пацієнти активного або молодого віку (25-44 роки) 29%.

Результати. У ГД пацієнтів, у порівнянні з практично здоровими особами, виявлено статистично значуще зниження МФЕ, що представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

Циркадні ритми мелатоніну обстежених груп

Рівень мелатоніну, пг/мл	Хворі на ХХН 5 ГД ст. (n=130)	Практично здорові особи (n=20)	p
Денний час	1,9 [1,5; 2,9]	3,85 [3,55; 4,15]	<0,001
Нічний час	20,1 [18,2; 37,5]	126,85 [102,15; 135,85]	<0,001

Отримані дані співпадають з результатами інших клінічних досліджень, в яких продемонстровано негативний вплив порушення нирок на МФЕ [16, 17].

Окрім МФЕ пацієнти обох груп достовірно відрізнялися за середніми значеннями САТ, ДАТ, гемоглобіну, феритину, сатурації трансферину, ТГ, СРБ, сечової кислоти, альбуміну, iПТГ, фосфору та іонізованого кальцію крові (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-демографічна характеристика включених у дослідження осіб

Показник	ГД пацієнти (n=130)	Група контролю (n=20)	p
Вік, роки	58,5 [43; 66]	56 [45; 63]	0,6
ІМТ, кг/м ²	21,3 [20,1; 22,3]	22,5 [20,42; 23,86]	0,1
Об'єм талії, см	88 [79; 92]	80 [77,5; 88]	0,02
Офісний САТ, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [116; 128]	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	90 [80; 92]	80 [73; 80]	<0,001
Гемоглобін, г/л	85 [77; 92]	134 [129; 136]	<0,001
Феритин	311,4 [172,6; 505,4]	73,25 [62,85; 112,4]	<0,001
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]	38,92 [34,6; 44,1]	<0,001
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]	4,25 [3,85; 4,65]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]	1,16 [0,89; 1,25]	<0,001
СРБ (г/л)	17 [8; 23]	5 [3; 6,5]	<0,001
Сечова кислота, ммоль/л	399 [372; 428]	282,5 [246; 298]	<0,001
Альбумін (г/л)	35 [32; 37]	40 [38,5; 42,5]	<0,001

Продовження таблиці 3

Показник	ГД пацієнти (n=130)	Група контролю (n=20)	p
iПТГ (пг/мл)	530 [313; 614]	32,5 [21; 44]	<0,001
P (ммоль/л)	1,88 [1,55; 2,03]	1,03 [0,93; 1,14]	<0,001
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,25]	2,4 [2,3; 2,4]	<0,001

Незважаючи на менш виражені порушення МФЕ, рівень МТ у контрольній групі мав зворотній кореляційний зв'язок з віком ($r = -0,58$; $p < 0,05$), що свідчить про вік-залежний характер порушень МФЕ. Аналіз нічного рівня МТ виявив його зворотній кореляційний зв'язок з рівнем сечової кислоти ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та прямий – з рівнем

гемоглобіном ($r = 0,59$; $p < 0,05$), що підтверджує наукові дані щодо властивостей МТ.

Серед нозологічної основи ХХН домінували гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія. Загальний нозологічний розподіл усіх обстежених пацієнтів представлений на рис. 1.

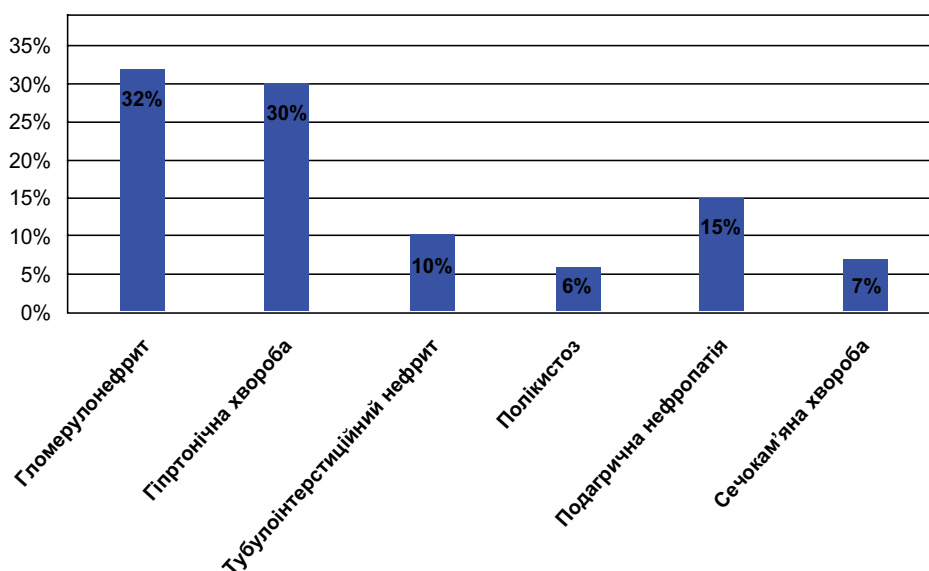


Рис. 1. Розподіл обстежених пацієнтів за нозологічною основою ХХН.

Розподіл хворих на НЗТ за віком проводився згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Серед пацієнтів переважали пацієнти

середнього та похилого (або ранній період старості) віку (рис. 2.).

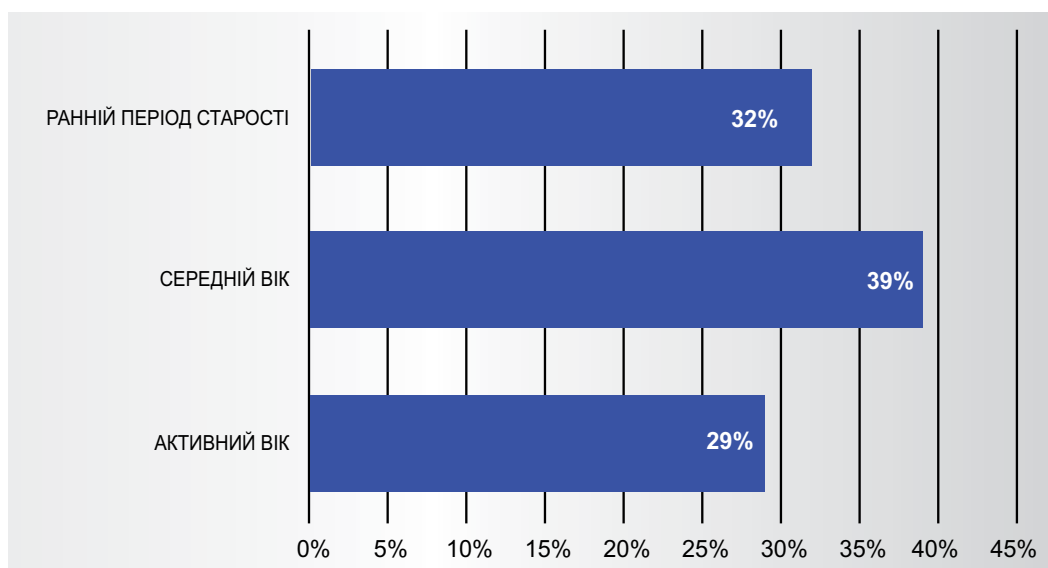


Рис. 2. Розподіл ГД хворих за віком

За добовим профілем мелатоніну виявлено, що хворі основної групи порівняно з хворими групи II мали достовірно нижчий рівень МТ у сні: більш виражений у нічний період (на 82,4%), ніж у денний (на 41,9 %), що наведено у таблиці 4.

Таблиця 4

Циркадні ритми мелатоніну у обстежених групах хворих

Рівень МТ	Референтні значення	Одиниці виміру	II група (n = 20)	I група, (n=110)	p
Денний	<4,9	пг/мл	3,1 [2,6; 3,5]	1,8 [1,5; 2,5]	<0,001
Нічний	52,3 – 149	пг/мл	111,0 [97,3;130]	19,5 [17,8;29,7]	<0,001

Хворі з порушеною МФЕ порівняно з хворими II групи мали достовірно більший ІМТ (p < 0,01) і об'єм талії (p = 0,04), хоча ці показники знаходились у межах нормальних значень. Хворі I групи мали більшу тривалість лікування ГД (p < 0,01) та вищий рівень САТ (p < 0,001) і ДАТ (p < 0,001). Результати лабораторного обстеження засвідчили вищий рівень СРБ (p < 0,001), ЗХ (p < 0,05), ТГ (p < 0,05) та нижчий рівень альбуміну (p < 0,01) у пацієнтів I групи (табл. 5).

Таблиця 5

Клініко-демографічна характеристика ГД пацієнтів а

Показник	I група, (n=110)	II група (n = 20)	p
Стать ч, абс., (%)	57 (52%)	8 (40%)	0,04
Вік, роки	59 [43; 67]	54 [48,5; 61,5]	0,13
Тривалість лікування ГД, роки	11,5 [6; 14]	7,5 [4,5; 11]	0,01
Стаж АГ	14,5 [8; 17]	10 [6; 14]	0,04
eKt/V	1,44 [1,42; 1,46]	1,42 [1,42; 1,44]	0,04
ІМТ, кг/м ²	21,43 [20,3; 22,8]	20 [19,84; 21,21]	0,01
Об'єм талії, см	89 [80; 93]	80 [77,5; 90]	0,04
«Суха» вага, кг	66,5 [58; 75]	57 [53,5; 68,5]	0,04
Міждіалізна прибавка ваги, кг	3 [2,7; 3,2]	3,1 [2,85; 3,25]	0,19
Офісний середній САТ, мм рт ст	158 [142; 162]	134 [130; 137]	<0,001
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [80; 96]	80 [70; 87]	<0,001
Гемоглобін, г/л	85 [76; 92]	85,5 [80,5; 94]	0,3
Сатурація трансферину, %	32 [22,6; 36,3]	32,35 [27,94; 36,05]	0,9
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4 [3,11; 5,7]	3,37 [2,37; 5,26]	0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,56 [1,25; 1,78]	1,3 [1,2; 1,4]	0,05
СРБ (г/л)	18 [12; 24]	5,5 [4,5; 8]	<0,001
Сечова кислота, ммоль/л	400 [357; 427]	399 [388; 434]	0,96
Альбумін (г/л)	34 [32; 37]	36 [35; 37]	0,006
iПТГ (пг/мл)	550 [325; 621]	510 [243; 581]	0,26
P (ммоль/л)	1,88 [1,57; 2,03]	1,78 [1,46; 2,11]	0,46
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,23]	2,17 [2,04; 2,29]	0,4
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,1 [4,8; 5,4]	5,05 [4,85; 5,25]	0,55

Порівняльний аналіз показників калію, кальцію, фосфору, паратгормону, сатурації трансферину та пуринового обміну у двох групах достовірних розбіжностей не виявив.

Серед етіологічних причин ХХН пацієнтів I групи превалювали гіпертензивна нефропатія та гломерулонефрит, у меншій мірі полікістоз та сечокам'яна хвороба, що представлено на рис. 3.



Рис. 3. Розподіл хворих I групи за нозологічною основою ХХН.

Найвищі рівні нічного МТ спостерігалися у пацієнтів на гломерулонефрит (табл. 6).

Таблиця 6

Циркадні ритми МТ пацієнтів основної групи залежно від нозології

Нозологія ХХН	Рівень МТ	
	Денний рівень, пг/мл	Нічний рівень, пг/мл
Гіпертензивна нефропатія	1,6 [1,3;1,8] *#	17,95 [17,1;19,4] #
Гломерулонефрит	2,7 [1,9;3,2] \$&	29,8 [19,3; 37,5] \$
Подагрична нефропатія	1,65 [1,3;2,4]	20,1 [19,3; 30,8]
Полікістоз	1,9 [1,6;2,1]	19,2 [19,2; 32,2]
Сечокам'яна хвороба	1,3 [1,2;1,7]	18,4 [17,3;20,6]
Тубулоінтерстиційний нефрит	1,9 [1,8;2,5]	19,5 [17,3; 29,7]

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на тубулоінтерстиційний нефрит;
 2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на гломерулонефрит;
 3. \$ – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на сечокам'яну хворобу;
 4. & – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на подагричну нефропатію.

Під час аналізу порушень МФЕ залежно від статі виявлені найнижчі рівні денного та тенденція до зниження нічного рівня МТ у жінок, у порівнянні з чоловіками ($p < 0,05$ та $p = 0,06$ відповідно) (табл. 7).

Таблиця 7

Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від статі

Показник	Чоловіки (n=57)	Жінки (n=53)	p
Денний рівень, пг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	1,7 [1,4; 2,1]	0,03
Нічний рівень, пг/мл	20,1 [18,4; 32,8]	19,3 [17,3; 21,3]	0,06

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи залежно від віку. Виявлено, що хворі похилого віку порівняно з групою пацієнтів активного віку мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний, так і в денний час (табл. 8).

Таблиця 8

Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від віку

Рівні мелатоніну	Активний вік, (n=34)	Середній вік, (n=36)	Ранній період старості, (n=40)
Денний, пг/мл	2,25 [1,7; 3,2]	1,85 [1,55; 2,9] *	1,55 [1,3; 1,9] * #
Нічний, пг/мл	28,75 [19,3; 37,5]	20,1 [17,1; 31,2] *	18,7 [17,4; 19,5] * #

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими активного віку;
 2. # – $p < 0,01$ у порівнянні з хворими середнього віку.

Для подальшого аналізу залежно від стажу діалізного лікування, пацієнтів було розподілено на 3 групи:

- 1 група (n = 24) - лікування ГД від 1 до 5 р.,
- 2 група (n = 20) - лікування ГД від 5 до 10 р.,
- 3 група (n = 66) - лікування ГД більше 10 р.

Слід зазначити, що у пацієнтів 3 групи рівень денного МТ у слині нижчий за його рівень у інших групах. Порівняльний аналіз результатів рівнів МТ між I та II групами продемонстрував достовірно вищі рівні гормону 1-ї групи, як у денний так і у нічний час, що представлено у таблиці 9.

Таблиця 9

Циркадні ритми МТ основної групи залежно від тривалості ГД лікування

Рівні мелатоніну	1 група (n = 24)	2 група (n = 20)	3 група (n = 66)
Денний рівень, пг/мл	3,15 [2,8; 3,45]	2,1 [1,8; 2,65] *	1,55 [1,3; 1,8] * #
Нічний рівень, пг/мл	33,35 [30,6; 38,2]	28,75 [19,15; 36,2] *	18,4 [17,2; 19,5] * #

Примітки (тут і в табл. 10) :

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи;

Крім того, аналіз залежно від тривалості ГД визначив достовірну різницю між групами за стажем АГ до початку ГД лікування, рівнями офісно-

го САТ, гемоглобіну, ЗХ, ТГ, сечовою кислотою та фосфором, що представлено у таблиці 10.

Таблиця 10

Клінічна характеристика хворих залежно від тривалості НЗТ

Показник	I група, (n = 24)	II група, (n = 20)	III група, (n = 66)
Стаж АГ, роки	6 [5; 6]	9,5 [8; 11] *	16 [15; 17] * #
eKt/V	1,43 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]
ІМТ, кг/м ²	21,3 [20,42; 21,79]	20,8 [19,9; 22,4]	21,52 [20,48; 25,39]
Офісний середній САТ, мм рт ст	141 [138; 148]	140 [139; 160]	160 [158; 166] * #
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [89; 90]	90 [80; 90]	90 [90; 98]
Гемоглобін, г/л	89 [79,5; 92]	87 [77,5; 93,5]	82,5 [75; 89] *
Сатурація трансферину, %	28,84 [23,3; 35,77]	33,2 [27,8; 37,2]	31,96 [21,7; 36,23]
ЗХ, ммоль/л	3,65 [2,86; 5,55]	3,32 [2,86; 5,12] *	4,88 [3,38; 5,8] * #
ТГ, ммоль/л	1,47 [1,16; 1,7]	1,35 [1,2; 1,58] *	1,58 [1,35; 1,93] #
СРБ (г/л)	15 [7; 21,5]	17,5 [10,5; 21]	19 [14; 24]
Сечова кислота, ммоль/л	393,5 [344,5; 403,5]	398 [330; 408,5]	408,5 [381; 472] *
Альбумін (г/л)	35 [33,3; 38]	34 [31,5; 36,5]	34 [31; 36]
iПТГ (пг/мл)	568,2 [285,6; 756,6]	545,5 [414; 704,6]	532,5 [290,8; 593]
P (ммоль/л)	2 [1,85; 2,33]	1,85 [1,52; 2,07] *	1,87 [1,53; 1,98] *
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,12 [1,72; 2,33]	2,15 [1,99; 2,34]	2,12 [2; 2,21]
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,25 [5,05; 5,63]	5,1 [4,65; 5,41]	5,1 [4,6; 5,4]

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у ГД хворих, нами проведений аналіз взаємозв'язку рівня МТ слини з клініко-демографічними показниками. Визначено, що рівень

МТ у слині знижується з віком пацієнтів, як у нічний ($r = -0,42$; $p < 0,001$), так і денний період доби ($r = -0,40$; $p < 0,001$) (рис. 4.).

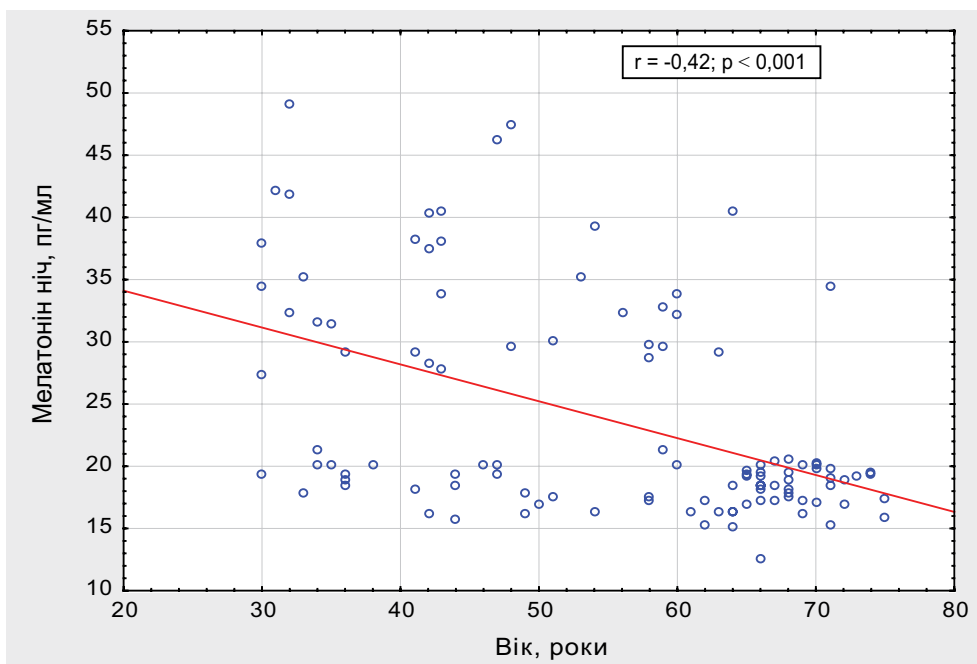


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між МТ слини у нічний період та віком хворих.

Встановлено, що тривалість лікування ГД має зворотній кореляційний зв'язок з рівнями МТ у денний ($r = -0,64$; $p < 0,001$) та у нічний пе-

ріод ($r = -0,65$; $p < 0,001$), що відображає погіршення МФЕ зі збільшенням «стажу» ГД хворих (рис. 5.).

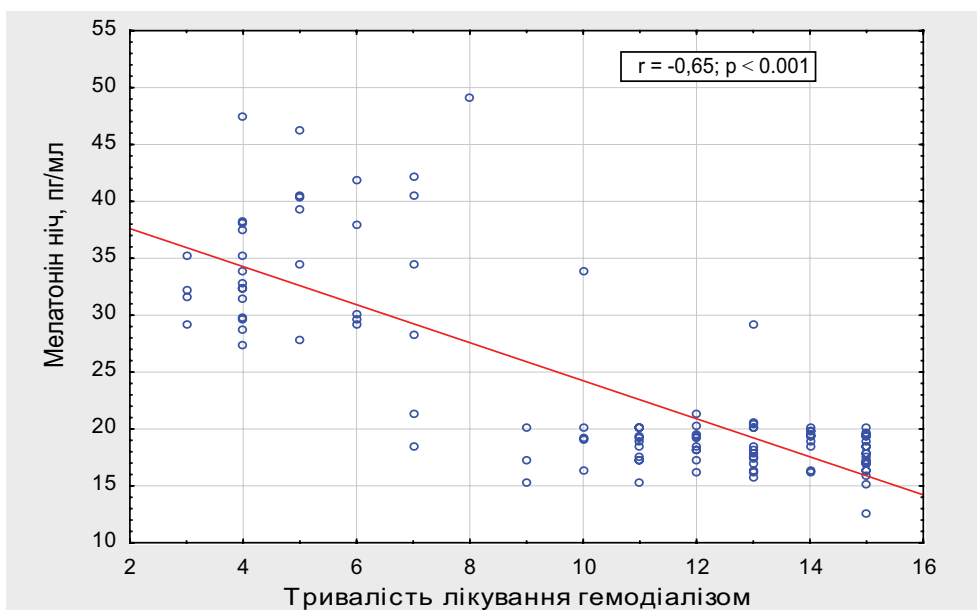


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ у нічний період та стажем ГД.

Кореляційний аналіз підтверджує, що збільшення ІМТ та об'єм талії у ГД хворих поєднується зі зменшенням рівня МТ у нічний ($r = -0,33$; $p < 0,001$) та денний час ($r = -0,22$; $p = 0,006$). Це може бути пов'язано з впливом МТ на цикл сон-неспанання з подальшим збільшенням маси тіла на тлі зменшення тривалості сну. Крім того, визна-

чено прямий кореляційний зв'язок МТ слини у денний та нічний періоди з альбуміном сироватки ($r = 0,23$; $p = 0,02$ та $r = 0,30$; $p = 0,02$), гемоглобіном крові ($r = 0,19$; $p = 0,02$ та $r = 0,28$; $p = 0,02$) та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем САТ у денний ($r = -0,66$; $p < 0,001$) та нічний період ($r = -0,84$; $p < 0,001$), що подано на рис. 6.

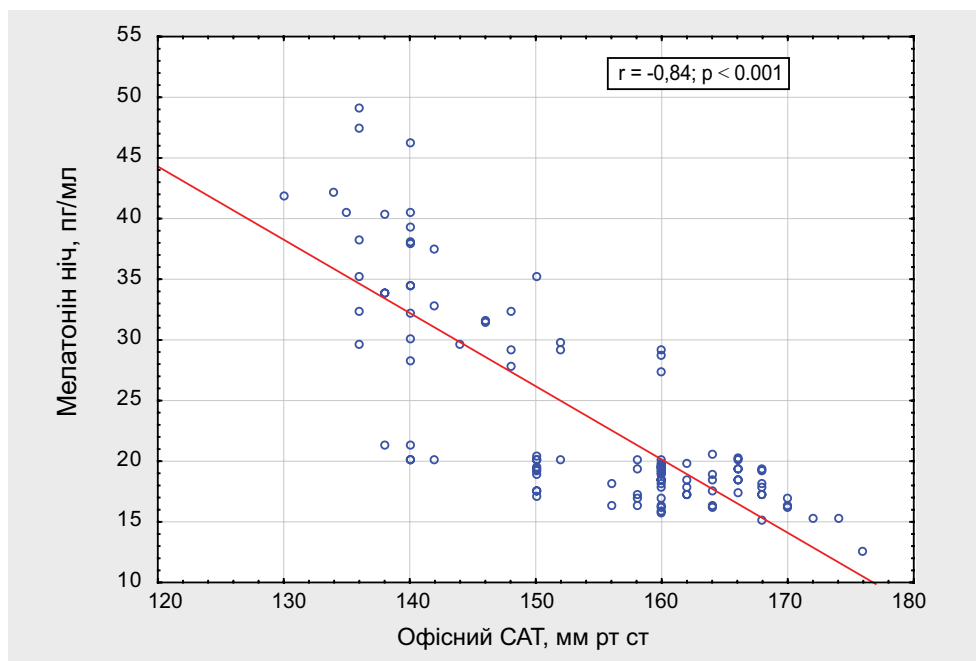


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у нічний період та САТ ГД пацієнтів.

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МТ та сечовою кислотою сироватки (день $r = -0,18$; $p = 0,005$; ніч $r = -0,31$; $p < 0,001$) можна пояснити негативним впливом гіперурикемії на окислювальний стрес і протекторну властивість МТ [7].

Обговорення. Результати проведеного дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважної більшості ГД хворих, які досягають свого максимуму зі зростанням тривалості лікування НЗТ. Нами визначені зв'язки між рівнем МТ та ІМТ, віком пацієнтів, тривалістю лікування НЗТ і артеріальною гіпертензією, рівнем сечової кислоти, альбуміну та гемоглобіну.

Виявлений взаємозв'язок МТ з ІМТ ГД пацієнтів знаходить своє відображення в результатах інших клінічних досліджень, що демонструють негативний вплив зменшення тривалості сну на розвиток ожиріння [18, 19]. Результати включали дані 30 досліджень в яких брало участь 634 511 осіб. Ризик ожиріння під час короткої тривалості сну склав 1,55 (95% ДІ 1,43-1,68); $p < 0,0001$). Регресійний аналіз підтвердив, що скорочення тривалості сну у дорослих на 1 годину призводить до збільшення ІМТ на 0,35 kg/m^2 [18, 19].

Встановлений нами зворотній кореляційний зв'язок між МТ та рівнем САТ підтверджується експериментальними дослідженнями, у яких пінеалектомія призводить до стійкого підвищення АТ, рівень якого знижується до нормальних цифр після екзогенного введення МТ [19]. Результати низки досліджень демонструють, що недостатність синтезу МТ супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшенням фібринолітичної активності крові, підвищенням

судинного тону, що сприяє формуванню кардіо-васкулярних ускладнень [17].

Плейотропна фізіологічна дія МТ впливає на численні патофізіологічні механізми пов'язані з ХХН [16]. Протягом останніх років була запропонована гіпотеза щодо взаємозв'язку дисрегуляції метаболізму МТ з дефіцитом ендogenous еритропоетину, що може пояснювати зв'язок порушення МФЕ зі зниженням рівню гемоглобіну та розвитком анемії у хворих на НЗТ. Доведено, що МТ володіє антигіпертензивними, протизапальними та антиапоптичними властивостями. У експериментальних дослідженнях продемонстрований вплив МТ на зменшення окислювального навантаження, зменшення хронічного запалення та швидкості апоптозу клітин [7, 20-23]. Ці ефекти тісно пов'язані зі зниженням протеїнурії та пошкодженням паренхіматозних клітин. У хворих на ХХН хроніобіологічна дія МТ знижує окислювальне навантаження та покращує метаболізм заліза. В інших роботах продемонстрований регулюючий вплив МТ на ШКФ [20, 21].

Оцінюючи взаємозв'язки клініко-демографічних показників із рівнем МТ в організмі, можна припустити, що його корекція може впливати на покращення ЯЖ ГД пацієнтів та вимагає більш детального подальшого вивчення й окремого аналізу.

Висновки. Для ГД хворих притаманне часте порушення мелатонінотворювальної функції епіфізу (84,6%), яке є більш вираженим у нічний час та детермінується тривалістю лікування гемодіалізом, рівнем артеріального тиску, масою тіла, рівнем гемоглобіну, ступенем порушення білкового та пуринового обміну.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

В. Є. Кондратюк: концепція та дизайн дослідження.

А. С. Петрова: пошук літератури, збір матеріалу, відбір хворих, статистична обробка даних, написання статті.

Література (References):

1. Dudar I.O., Palamar B.I., Krasiuk E.K., Petrova A.S. Poshyrenist KhKhN VD stadii u sviti ta v Ukraini. *Zdorovia Ukrainy*. 2015; 3–4: 10–12 [In Ukrainian].
2. Smirnov A.V. Zamestitel'naja pochechnaja terapija. *Nefrologija*. 2011; 1: 33–46. [In Russian].
3. Byjean A. Boutin. How Can Molecular Pharmacology Help Understand the Multiple Actions of Melatonin: 20 Years of Research and Trends. November 21st 2018: 13–21. doi: 10.5772/intechopen.79524. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14(4):293–300. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158.
4. Jihwan Myung, Mei-Yi Wu, Chun-Ya Lee, Amalia Ridla Rahim, Vuong Hung Truong, Dean Wu, et al. Contributes to Timekeeping by the Master Circadian Clock. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2765. doi: 10.3390/ijms20112765.
5. Takeuchi S, Nawashiro H. Circadian rhythms of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir*. 2011;153(5):1153. doi: 10.1007/s00701-011-0951-3.
6. Vasil'eva I. A., Petrova N. N. Sovremennye podhody k psihologicheskoy reabilitacii bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'ju: Posobie dlja vrachej. – SPb., 2010; 92–94 [In Russian].
7. Ishigaki S, Ohashi N, Matsuyama T. Melatonin ameliorates intrarenal renin–angiotensin system in a 5/6 nephrectomy rat model. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017; 22(3): 539–549. doi: 10.1007/s10157-017-1505-7.
8. Peng W., Lei M., Zhang J., Zhang Y. The protective effect of melatonin on the in vitro development of yak embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury. *Cambridge University Press*. 2019; 27(3): 118–125. doi: <https://doi.org/10.1017/S0967199418000412>.
9. Bulyk R. E. Uchastie peptidov shishkovidnoj zhelezy v obespechenii funkcij fotoperiodicheskoy sistemy golovnogogo mozga i pochek (obzor literatury i sobstvennye issledovanija). *Bukovins'kij medicnij vicnik*. 2012; 16(3):67–71 [In Russian].
10. Jos Cipolla-Neto, Fernanda Gaspar do Amaral. Melatonin as a Hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39(6): 990–1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
11. Kaladze NN., Slobodjan EI., Govdajluk AL. Jepifizarnyj gormon melatonin i hronicheskaja bolezn' pochek (obzor literatury i sobstvennye issledovanija). *Zhurnal Zdorov'e rebenka*. 2015; 2 (61): 183–188. [In Russian].
12. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14(4):293–300. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158.
13. Koch B.C.P., van der Putten K., Van Someren J. W. et al. Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of chronic kidney disease (CREAM study). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25(2):513–519. doi: 10.1093/ndt/gfp493.
14. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016; 5(3): 224–232. doi: <https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v5.i3.224>.
15. Russcher M, Nagtegaal JE, Nurmohamed SA, Koch BC, van der Westerlaken MM, van Someren EJ, et al. The effects of kidney transplantation on sleep, melatonin, circadian rhythm and quality of life in kidney transplant recipients and living donors. *Nephron* 2015;129: 6–15. doi: 10.1159/000369308.
16. Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ et al. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). *Curr Pharm Des*. 2015; 21(7):936–49. doi: 10.2174/1381612820666140929092929.
17. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of medicine*. 2010; 42(4): 276–285. doi: 10.3109/07853890903485748.
18. Loloie S, Sepidarkish M, Heydarian A, Tahvilian N, Khazdouz M, Heshmati J, et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019; 13(3):1901–1910. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.
19. Mohammadi-Sartang M., Ghorbani M., Mazloom Z. Meta-analyses: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1943–1954. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003>.

20. *Zisapel N.* New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(16): 3190-3199. doi: 10.1111/bph.14116.
21. *Jermaine G. Johnston, David M. Pollock.* Circadian regulation of renal function. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018; 119: 93-107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.018.
22. *Maarman GJ, Andrew BM, Blackhurst DM, Ojuka EO.* Melatonin protects against uric acid-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and triglyceride accumulation in C2C12 myotubes. *American Physiological Society* 2017; 122(4):1003-1010. doi: 10.1152/japplphysiol.00873.2016.
23. *Marije Russcher, Inks Chaves, Karolina Lech, Birgit C. P. Koch, J. Elsbeth Nagtegaal, Kira F. Dorsman, et al.* An observational study on disturbed peripheral circadian rhythms in hemodialysis patients *Journal Chronobiology International. The Journal of Biological and Medical Rhythm.* 2015; 32(6): 848-857. doi: 10.3109/07420528.2015.1048868.



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

Zh. Semydotska, I. Chernyakova, O. Avdeyeva

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.07

Kidneys and microbiota

Kharkiv National Medical University

Citation:

Semydotska Zh., Chernyakova I. Avdeyeva O. Kidneys and microbiota. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):48-57. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.07

Article history:

Received October 27, 2019

Received in revised form

November 03, 2019

Accepted November 14, 2019

Summary. *The review article analyzes the results of studies of the bi-directional relationship of the intestinal microbiota and kidneys, the so-called colorenal interactive axis of interaction. The intestinal microbiota is considered as a kind of organ that influences the brain, cardiovascular and immune systems, as well as the kidneys of the "host". Short-chain fatty acids (SCFA) formed in the colon as the result of microbial metabolism from plant components of dietary fiber and acting as ligands for the olfactory receptor, paired G-proteins in the kidneys are recognized as the markers of this symbiosis. With the help of modern omics technologies, the development of dysbiosis taking into account patients with chronic kidney disease (CKD) has been proved, which leads to the accumulation of precursors of uremic toxins, a decrease in the production of SCFA, which have nephroprotective properties and play a key role in energy homeostasis.*

Changes in the composition of the intestinal microbiota in CKD, an increase in the content of uremic toxins in the intestinal lumen contribute to the appearance of the "leaky" intestinal barrier syndrome, the movement of bacteria from the intestine into the general circulation, the development of systemic inflammation, oxidative stress, comorbidity, the progression of CKD, and an increase in mortality. Diets with restriction of protein and potassium quotas, violation of nutritional status lead to the development of dysbiosis in CKD. A decrease in the diet of vegetables and fruit causes the expansion of bacteria producing uricase and urease, which are enzymes in the formation of uremic toxins and reduce the number and variety of bacteria producing short-chain fatty acids. Potential targeted effects on the axis of "intestinal microbiota - chronic kidney disease" are being discussed: the use of a diet enriched in plant fibers, heat-treated, then chilled potatoes and rice as prebiotics (sources of resistant starch), nuts, plant seeds, and pro-, pre-, synbiotics, fecal transplantation. Most of the proposed interventions in the structure and functions of the microbiota are not dangerous, side effects are minimal.

Keywords: *intestinal microbiota, dysbiosis, kidneys, uremic toxins, bi-directional interaction, targeted therapy.*

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

© Semydotska Zh., Chernyakova I. Avdeyeva O., 2020.

Correspondence should be addressed to Zhanna Semydotska: vade_mecum2001@yahoo.com



© Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Авдеева Е. В., 2020

УДК: 616.61:616.34-008.87

Ж.Д. Семидоцкая, И.А.Чернякова, Е.В.Авдеева

Почки и микробиота

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. В обзорной статье анализируются результаты исследований двунаправленной связи кишечной микробиоты и почек, т.н. колоренальной интерактивной оси взаимодействия. Кишечная микробиота рассматривается как своеобразный орган, взаимодействующий с мозгом, сердечно - сосудистой, иммунной системами, почками «хозяина». В качестве маркеров этого симбиоза признаны короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся в толстом кишечнике в результате микробного метаболизма из растительных компонентов пищевых волокон и выступающие в качестве лигандов для ольфакторного рецептора, парных G-протеинов в почках. С помощью современных «омикс» - технологий доказано развитие дисбиоза у пациентов, страдающих ХБП, что приводит к накоплению прекурсоров уремических токсинов (УТ), уменьшению продукции КЦЖК, которые обладают нефропротективными свойствами, играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе.

Изменения состава кишечной микробиоты при ХБП, увеличение содержания УТ в просвете кишечника способствуют появлению синдрома «протекающего» кишечного барьера, перемещению бактерий из кишечника в общее кровообращение, развитию системного воспаления, оксидативного стресса, коморбидности, прогрессированию ХБП, увеличению смертности. К развитию дисбиоза при ХБП приводят диеты с ограничением квоты протеинов и калия, нарушение нутритивного статуса. Уменьшение в пищевом рационе овощей и фруктов вызывает экспансию бактерий, продуцирующих уриказу и уреазу, которые являются энзимами при образовании УТ и уменьшают количество и разнообразие бактерий, продуцирующих КЦЖК. Обсуждаются потенциальные возможности таргетного влияния на ось «кишечная микробиота- ХБП»: использование диеты, обогащённой растительными волокнами, термически обработанных, затем охлаждённых картофеля и риса в качестве пребиотиков (источники резистентного крахмала), орехов, семян растений, про- пре- синбиотиков, фекальная трансплантация. Большинство предлагаемых вмешательств в структуру и функции микробиоты не опасны, побочные эффекты минимальны.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, почки, уремические токсины, двунаправленное взаимодействие, таргетная терапия.

В последние пять лет изучение микробиоты, связей этого своеобразного самостоятельного органа живых организмов со всеми органами, системами «хозяина», участие микробиоты в патогенезе, развитии, прогрессировании различных болезней стало мейнстримом современных наук о жизни.

Появление новой парадигмы обусловлено достижениями современных биотехнологий: секвенирование генома, формирование «омикс» – технологий – геномики, метагеномики, метаболомики, протеомики, интерактомики. Использование новейших вычислительных технологий, биоинформатики, теории безмасштабных сетей для изучения огромного массива биологических данных, полученных с помощью этих достижений, привели к возникновению системной биологии, смены парадигмы в медицине от редукционизма к холизму.

Получены новые сведения о живых существах, микроорганизмах, которые прошли с человеком сложный длительный путь коэволюции, стали важнейшим фактором, определяющие существование

человечества и его будущее как вида [1]. Микроорганизмы в биологических системах общаются и координируют своё поведение с помощью секреции сигнальных молекул: олигопептидов у Gr+ бактерий, N-ацетилгомосеринов у Gr- микроорганизмов, которые выступают в качестве «слов» в языке бактерий, т.н. «чувство кворума», QS [2, 3].

Обсуждаются возможности использования молекулярных механизмов QS для таргетной антимикробной терапии, разрабатываются стратегии, направленные на подавление QS патогенных бактерий [4, 5].

Микробиота выполняет важнейшие для хозяина функции: защищает от патогенов, участвует в иммунных и метаболических реакциях, обеспечивает всасывание питательных веществ, печёночно-кишечный круговорот половых гормонов, солей, жёлчных кислот, участвует в метаболизме липидов, эссенциальных кислот, обеспечивает хозяина ионами двухвалентного железа, кальцием, витаминами B, D, K, инактивирует токсические продукты. Бифидо- и лактобактерии формируют антибактериальный потенциал, секретирова кислоты, спирты, лизоцим, ингибируют метаболизм патогенов и выделение ими токсинов. Результатом антагонистических отношений нормальной микрофлоры с

Семидоцкая Жанна Дмитриевна
vade_mecum2001@yahoo.com

патогенами является антиинфекционный барьерный эффект.

Динамическое многовидовое сообщество бактерий, вирусов, грибов, археев, простейших, называемое микробиотой, вносит в организм человека колоссальное количество клеток и генов, значительно более многочисленных, чем располагает хозяин, и оказывает интенсивное воздействие на гомеостаз хозяина, необходимое для поддержания его здоровья [6]. Дисбиоз способствует развитию инфекций, реакций гиперчувствительности, аутоиммунных процессов, хронического воспаления, рака. Обсуждается роль особенностей питания и применения антибиотиков в возникновении дисбиоза, потенциальные возможности эубиотиков для восстановления эубиоза.

Совокупность генов микроорганизмов носит название «микробиом», совокупность геномов вирусов, грибов, простейших предлагается обозначать терминами «виром», «фунгом», «протозойный геном». Совокупность клеток хозяина и микробиоты предлагается именовать холобионтом [7], а совокупность их генов называть «хологеномом» [8]. Хологеном рассматривается как «единица естественного отбора при эволюции». Эти понятия определяют современное развитие интегративной холистической медицины. Микробиота кишечника демонстрирует не только огромное видовое разнообразие, но и взаимный синергизм с организмом хозяина, зависимость от его генетики, пола, возраста, иммунной системы, антропометрии, места обитания, особенностей питания, состояния здоровья в целом, лечения и пр. В настоящее время описаны тесные связи («оси») между микробиотой и головным мозгом, костным мозгом, почками хозяина, участие микробиоты в регуляции артериального давления (АД) хозяина, совместное функционирование микробиоты и этих органов как единого целого, холобионта [9]. Показана роль микробиоты в этиологии и патогенезе ожирения, колита, воспалительных болезней, метаболического синдрома, АГ, болезней печени и почек.

Интенсивно изучается роль микробиоты в регуляции АД в контексте возможного терапевтического влияния пробиотиков [10, 11], лечения АГ фекальной трансплантацией. Перспективы этого подхода нуждаются в дальнейшем изучении [12]. Механизм влияния микробиоты кишечника на АГ связывается с тем, что микробиота является центральным узлом взаимодействия с многочисленными органами макробионта, которые соединяются с узлом «осями» взаимодействия. Основную роль при этом играет ось «кишечник – мозг – костный мозг» [13].

Обсуждаются различные звенья влияния микробиоты на АД. Одним из основных компонентов этой сложной сети являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), Short-Chain fatty acids (SCFA), предельные одноосновные карбоновые

кислоты, имеющие не более 6 атомов углерода и образующиеся в толстом кишечнике в результате микробного метаболизма [14, 15]. Микробиота в толстом кишечнике ферментирует растительные пищевые волокна, при этом образуются КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат), которые повышают синтез простагландинов, влияют на тонус гладкой мускулатуры и способствуют снижению АД. КЦЖК признаются в качестве маркеров симбиоза микробиоты, населяющей толстую кишку, и макробионта – хозяина, являются лигандами для рецепторов, сопряженных с парными G-протеинами (Gpr 43 и 41) и для ольфакторного рецептора в почках.

В различных структурно-функциональных отделах почек обнаружена экспрессия как самих «обонятельных» рецепторов, так и компонентов обонятельно-сигнальной системы: «обонятельная» аденилат-циклаза и «обонятельный» G- белок [16]. В почке экспрессируются 13 генов различных «обонятельных» рецепторов (Olf178, Gpr41, Gpr43, OR51E1, OR11H7и др), играющие роль в регуляции АД через секрецию ренина, влияющая на СКФ в ответ на изменения содержания КЦЖК в крови, которые продуцируются микробиотой. Olf178 находится на разветвлениях почечной артерии и приносящей артериоле ЮГА, а также в гладкомышечных клетках периферических сосудов, его активация способствует высвобождению ренина [17], повышению АД. Парные Gpr41 и Gpr 43 локализируются в эндотелии малых резистивных сосудов, пропионатный лиганд индуцирует вазодилатацию этих сосудов и снижение АД. Противоположное влияние активации этих рецепторов на уровень АД выявлено в экспериментальных исследованиях на мышах. Olf178 обнаружен также в скелетной мускулатуре, в коже и в диафрагме.

В толстой кишке высвобождаются другие микробные метаболиты, обладающие кардиоваскулярными эффектами, в частности, 11Hydrogen sulphide, вызывающий вазодилатацию и гипотензию, индол и сывороточный индоксил – сульфат, ассоциирующиеся с болезнями сосудов. Получены данные о том, что рецептор Olf1393 участвует в реабсорбции глюкозы проксимальными канальцами почек в качестве модулятора функций котранспортера натрия – глюкозы в почечном проксимальном канальце Sgta1. Обсуждаются гипотезы о связи дефектов «обонятельных» сигнальных систем с развитием патологических синдромов «почки и цилиопатии» – синдромов Барде-Бидля, Жубера, Меккеля, синдрома Фанкони, ассоциированного с приёмом вальпроата. Изучаются возможности таргетного воздействия на эти дефекты, формируется интерактивная ось «кишечник – почки – сердечно-сосудистая система» [18, 19]. Отмечены ассоциация сывороточного индоксил-сульфата с прогрессированием почечной недостаточности [20] и увеличением смертности при хронической болезни по-

чек (ХБП) [21], влияние микробиоты кишечника на осложнения после трансплантации почки [22], «перекрёстный разговор» кишечная микробиота – почки при остром повреждении почек и ХБП [23]. Обнаружено уменьшение продукции КЦЖК кишечной микробиотой при программном гемодиализе [24].

С помощью современных методов исследования, «омикс»-технологий получены убедительные доказательства развития дисбиоза у пациентов, страдающих ХБП [25, 26]. Изучение экологического разнообразия микробного сообщества, согласно индексам альфа-разнообразия Шеннона, показало, что по сравнению со здоровыми лицами, при ХБП на уровне типа увеличено количество протеобактерий, снижено количество фирмикут и актинобактерий, на уровне семейства отмечено увеличение энтеро-и коринобактерий, на уровне рода возрастает количество энтерококков и кластридий. При ХБП доказан повышенный риск прогрессирования болезни при снижении экспрессии генов, связанных с метаболизмом холина, бетаина, L-карнитина, триметиламина-N-оксида (ТМАО) [27].

Накопление уремических токсинов (УТ), ТМАО, p-cresil sulphate (PCS), indoxil sulphate (IS), Indole-3-acetic acid (IAA) является результатом повышенного поступления в кишечник нутриентов, модифицирующих микробиоту, повышающих количество бактерий, которые участвуют в продуцировании УТ. Основной детерминантой уровня ТМАО является почечная функция, однако, не выявлено различий в составе микробиоты при низком и высоком уровне СКФ. Дисбиоз приводит к аномалиям метаболизма холина, бетаина, L-карнитина и значительному повышению уровня ТМАО, который способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза, накоплению уремических токсинов в крови пациентов с терминальной стадией ХБП [28].

Стабильная и разнообразная микробиота необходима для поддержания гомеостаза хозяина, иммунных функций слизистой кишечника. Превотеллы, розебурии, руминококки, копрококки принадлежащие к филофункциональному ядру кишечной микробиоты, продуцируют КЦЖК, бутират, которые поддерживают кишечные барьерные функции, снижают воспаление, улучшают моторику толстой кишки. Диеты с ограничением калия, протеинов у диализных больных способствуют развитию дисбиоза.

Почки выступают в качестве органа-мишени при патологии кишечника воспалительного генеза, функциональных нарушениях (синдром раздражённого кишечника), при этом у части пациентов диарея прекращается после трансплантации фекальных масс здорового человека. Показана генетическая взаимосвязь патологии кишечника и ХБП, наличие общих патогенетических механиз-

мов: появление дисбиоза, модуляция иммунного и воспалительного ответа, обмена витамина D и пр. С воспалительными болезнями кишечника связывается патогенез амилоидоза, тубуло-интерстициального нефрита, инфекции мочевыводящих путей [29]. Показана роль дисбиоза кишечника в развитии диареи после трансплантации почки, при этом обнаружено уменьшение разнообразия и численности 13 родов комменсалов (*Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Bacteroides*). Эти бактерии расщепляют сложные углеводы (глюкозу, фруктозу, пектин), вырабатывают КЦЖК, необходимые для нормального функционирования толстого кишечника и принимающие участие в регуляции АД. Имеются наблюдения о прекращении диареи после трансплантации почки при использовании фекальных масс здорового человека.

В последние десятилетия с помощью метода метагеномного секвенирования фекалий получены данные, свидетельствующие о том, что микробиота играет решающую роль в поддержании гомеостаза хозяина путём модуляции иммунитета через синтез витаминов, биотрансформацию конъюгированных жёлчных кислот, деградацию пищевых оксалатов. Гены бактерий вовлекаются в энергетический метаболизм, синтез протеинов, извлечение энергии из неусвояемых хозяином углеводов [30, 31]. Кроме того, влияние микробиоты на иммунную систему осуществляется через увеличение экспрессии IgA в пейеровых бляшках [32] и участие КЦЖК в дифференцировании Т-клеток [33].

Углеводы и белки в кишечнике составляют основные питательные ресурсы, которые поступают в кишечник без предварительного метаболизма, при этом ферментация этих ингредиентов является основным способом получения энергии бактериями. Кишечный микробный гликобиом важен для кодирования специфических ферментов, метаболизирующих неусвояемые углеводы (резистентный, «устойчивый» крахмал, RS), генерирования полезных продуктов за счёт увеличения количества КЦЖК, и получения «хозяином» большего количества энергии. Ацетат, пропионат, бутират являются вторичными продуктами углеводной ферментации, которые играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе, в эксперименте защищают почки от повреждения, обладают противовоспалительным действием, предотвращают развитие аутоиммунного ответа. Метаболизм неусвояемых хозяином белков микробиотой приводит к образованию потенциально токсичных конечных продуктов, амиака, тиолов, фенолов, индолов.

Повышение содержания мочевины и мочевой кислоты в просвете кишечника способствует увеличению видов бактерий, склонных к образованию уремических токсинов, в основном, семейства *Pseudomonaceae*, при этом повышается внутрипросветный pH, развивается дисбаланс кишечного гомеостаза, кишечные расстройства. Уремические

токсины способствуют развитию кальциноза, фиброзирующих процессов в почках, анемии, дисфункции адипоцитов с развитием инсулинорезистентности, угнетению иммунной системы.

Клинические исследования обнаружили возникновение ребиоза при использовании пре- и пробиотиков, энтеросорбентов [34, 35]. В последнее время связь между почками и микробиотой называют колоренальной осью [36].

Изменения состава кишечной микробиоты при ХБП приводит к усилению ферментации кишечных белков до *p*-крезол сульфата и индоксил-сульфата, развитию синдрома «протекающего» кишечного барьера, перемещению бактерий из просвета кишечника в общее кровообращение, развитию системного воспаления. Индоксил-сульфат после всасывания доставляется переносчиком органических катионов из крови в эпителий проксимальных канальцев почек, усугубляя их повреждение, повышает экспрессию гена PAI-1, ингибитора активатора плазминогена, ускоряющего прогрессирование ХПН [37]. *P*-крезол превращается в кишечнике в крезол, или фенол, уровень его снижается на малобелковой диете в додиализном периоде. У больных на гемодиализе высокий уровень *p*-крезола служит предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых болезней, увеличение летальности от ХБП. Микробиота усиленно продуцирует *p*-крезол при лечении антибиотиками, психомиметиками, некоторыми травяными сборами, при курении, что свидетельствует о развитии дисбиоза под влиянием этих и многих других факторов.

Нарушение разнообразия микробиоты, дисбиоз, влияет на широкий спектр внеклеточных осложнений при ХБП и связан с частотой возникновения воспалительных заболеваний через нарушение метаболизма тканей, функций иммунной системы, кишечника, мозга, печени и почек. Уремические токсины, образующиеся в кишечнике, играют ключевую роль в развитии системного воспаления, оксидативного стресса, прогрессировании болезни и смертности пациентов с конечной стадией ХБП, получающих программный гемодиализ. Терапия гемодиализом сопровождалась снижением уровня СРБ у 46% пациентов, значительным повышением противовоспалительного IL-10 (у 71%), снижением IL-2 (у 27%), IL-17 (у 15%), IS (у 30), *p*-CS (у 50% пациентов) [38]. Исследование качества жизни с помощью международного общего опросника SF-36 показало значительное улучшение психофизического состояния обследованных пациентов. В двойном ослепленном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании не выявлено влияния пробиотика на уремические токсины IS, *p*-cresil sulphate, показатели оксидативного стресса, высокочувствительного СРБ [39].

Роль кишечной микробиоты в развитии уремического синдрома интенсивно изучается с 70-

лет прошлого века. Дисбиоз при ХБП сопровождается развитием почечного повреждения, способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, резистентности к инсулину, прогрессированию АГ [40]. Результатами дисбиоза могут быть локальные и системные поражения почек.

При дисбиозе образуется повышенное количество *p*-крезола, что способствует прогрессированию ХПН. Показано снижение содержания *p*-крезола в крови при лечении пробиотиками, а также в процессе гемодиализа (ГД). С токсическим влиянием *p*-крезола связывается возникновение кишечных расстройств, зуда кожи, полинейропатии.

В результате избыточного количества и увеличения площади расселения популяции микробов в ЖКТ при уремии, избыточного употребления хозяином некоторых питательных веществ, образуются специфические уремические токсины с нефротоксическим потенциалом, усиливается образование из холина алифатических аминов – диметиламина (ДМА) и триметиламина (ТМА), а также их предшественников, в частности, N-оксид-триметиламина (ТМАО). После трансплантации почки содержание полиаминов в сыворотке крови уменьшается в 3-5 раз [37]. Экспериментальные и клинические исследования, геномные и негеномные, подтвердили развитие дисбиоза при ХБП [27]. Специфические уремические токсины (ТМАО, *p*-крезол сульфат (PCS), *p*-крезол глюконид (PCG), индоксил-сульфат (IS), индол-3 ацетоуксусной кислоты (IA), вит. К и др), которые являются результатом деятельности микробиоты, способствуют прогрессированию ХБП. Накопление уремических токсинов рассматривается как ключевой фактор, влияющий на последствия ХБП при СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Уровень циркулирующих эндотоксинов, продуцируемых Гр-бактериями, коррелирует с выраженностью системного воспаления при ХБП в отсутствие инфекции.

PCS синтезируется кишечными анаэробными бактериями из аминокислот тирозина и фенилаланина, в норме экскретируется путём тубулярной секреции с помощью специальных транспортёров с мочой, накапливается в крови при ХБП, обладает провоспалительными эффектами. *P*-крезол ассоциируется с увеличением смертности, сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессированием ХБП, вызывает фиброз, воспаление, снижает содержание нефропротективных факторов, синтезируемых микробиотой.

PCG снижает функцию мембранного транспортёра (MRPU) клеток проксимальных канальцев, обладает профибротическим эффектом. Бактериальная триптофаназа в кишечнике конвертирует пищевой триптофан в индол, который в печени метаболизируется в молекулы, экскретируемые проксимальными канальцами почек. IS напрямую взаимодействует с макрофагами и эндотелиаль-

ными клетками, ускоряет развитие атеросклероза, активирует нуклеарный фактор, белок NF- κ B, повреждает подоциты, повышает экспрессию генов, вызывающих тубуло-интерстициальный фиброз, кальциноз сосудов, эндотелиальную дисфункцию, снижает продукцию эритропоэтина. IA способствует прогрессированию ХПН, вызывая гломерулосклероз, тубуло-интерстициальный фиброз, оксидативный стресс.

PCS, IS и IA являются малыми молекулами, для которых характерно высокое связывание с белком. 90-95% этих уремических токсинов находятся в кровотоке в виде протеин – связанных молекул (PBUTs), которые участвуют в развитии многочисленных патологических эффектов при ХБП и плохо удаляются во время программного гемодиализа [41, 42, 43]. Для удаления PBUTs из общего кровотока предлагается преддиализное введение в артериальный сегмент диализатора конкурента связывания альбумина – ибупрофена, а также длительное использование в диете триптофана. При этом обнаружено значительное снижение уровней IS, PCS в сыворотке крови, увеличение их клиренса, содержание мочевины и креатинина не изменялось.

ТМАО, один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, сильный прогностический маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, положительно коррелирует с риском смертности, вызывает тубуло-интерстициальный фиброз. Уровень этого уремического токсина, вырабатываемый микробиотой, повышен при ХБП.

Полиамины синтезируются микробиотой из их прекурсора – аминокислот. Полиамины играют регуляторную роль в клеточной дисфункции и росте, ингибируют эритропоэтин, снижают ответ организма на гормоны.

Ограничение в пищевом рационе овощей и фруктов у пациентов на программном гемодиализе с целью предупреждения гиперкалиемии вызывает дисбиоз, значительную экспансию бактерий, содержащих уриказу и уреазу, которые являются энзимами при образовании р-крезола, индола, уменьшение количества и разнообразия бактерий, продуцирующих КЦЖК. Обсуждаются новые потенциальные терапевтические возможности таргетного влияния на ось кишечная микробиота – ХБП целенаправленными диетарными воздействиями, модифицированием микробиоты кишечника путём увеличения количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК, подавлением роста микробов, образующих уремические токсины [44]. Бутират, продуцируемый анаэробами ЖКТ, является мощным источником энергии для эпителиоцитов кишечника хозяина. Превентивного действия пробиотиков при этом не обнаружено. Показано, что синбиотики снижают уровень PCS и не влияют на продукцию IS. Получены данные о положительном влиянии на оксидативный стресс, воспаление

при ХБП диеты, обогащённой растительными волокнами [45, 46]. Предлагается использование Lubiprostone, синтетического производного простагландинов, который активирует хлористые каналы в кишечнике, снижая содержание IS, ТМАО. В красном вине, оливковом масле, семенах винограда обнаружен ингибитор ТМАО, структурный аналог холина.

Понимание специфических изменений микробиоты при ХБП, факторов, которые могут влиять на эти изменения, могут помочь в разработке новых направленных вмешательств, восстанавливающих эубиоз и обладающих нефропротекторными влияниями. В последние годы отмечены серьёзные изменения в пищевых предпочтениях населения («вестернизация»): растительные волокна, фрукты и овощи заменяются жирами, легко усвояемыми углеводами, что негативно отражается на функционировании микробиоты. Для профилактики дисбиоза предлагается увеличение квоты зелёных овощей в пище, использование L-карнитина, снижение пищевых прекурсоров нефротоксических токсинов, повышение количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК в качестве нефропротекторов. Исследуется также качественное и количественное модифицирование микробиоты пре- и про-синбиотиками. Изучаются возможности генетических манипуляций с кишечной микробиотой. Показано негативное влияние на микробиоту низкопротеиновой диеты с эссенциальными аминокислотами и кетокислотами. Обсуждаются перспективы использования в диете т.н. резистентного крахмала (РК, RS), устойчивого к процессам пищеварения в тонком кишечнике. Обогащённая РК диета способствует проникновению растительных полисахаридов в дистальный кишечник и разрушению резидентными сахаролитическими бактериями с образованием КЦЖК, играющих ключевую роль в энергетическом гомеостазе, в сохранении здоровья хозяина, а также уменьшению продуктов гниения при ферментации белков, в профилактике системного и локального воспаления. Определённое значение придаётся средиземноморской диете, обогащённой фруктами, овощами, цельными зерновыми, рыбой [40], рекомендуются орехи, семена растений, оливковое масло. Термически обработанные и затем охлаждённые картофель и рис являются пребиотиками как источники РК, фрукты и ягоды – как источники растительных волокон для питания 90% бактериальных клеток. Кишечная микробиота превращает РК в КЦЖК [47]. Выявление изменений микробных сообществ, вызванных различиями конечных продуктов ферментации крахмала, рассматривается как ключевой шаг на пути к рациональному дизайну продуктов, содержащих РК. Структура крахмалов влияет на структурно-функциональные отношения и экологическую последовательность микробиома.

У диализных пациентов использование диуретиков, агрессивной ультрафильтрации вызывает ишемию кишечника и повышение проницаемости интестинального эпителиального барьера, что способствует проникновению эндотоксинов, микробных фрагментов и других продуктов в системный кровоток [45]. У диализных и недиазисных пациентов с терминальной ХПН выявлены нарушения QS, а также дефекты врождённого иммунного ответа кишечной микробиоты при её повреждении. Пептидогликаны, естественные компоненты бактериальной стенки, являются потенциальными модуляторами иммунной функции, в определённой степени влияют на исходы трансплантации [48].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования, геномные и негеномные, подтверждают связь аномальной композиции микробиоты с ХБП, причём, эта связь представляется двунаправленной. Дисбиоз кишечной микробиоты приводит к снижению продукции потенциально нефропротекторных метаболитов (КЦЖК, вит. К и др.), повышает проницаемость кишечной стенки и продукцию нефротоксических уремиических токсинов, что сопровождается прогрессированием ХБП. В тоже время, диетические ограничения, ассоциированные с ХБП, низкопротеиновые диеты с эссенциальными аминокислотами, кетокислотами, ограничение калия, наличие в диете прекурсоров УТ способствуют развитию и прогрессированию дисбиоза. Нарушение нутритивного статуса обнаружено более, чем у 50% пациентов, страдающих ХБП ВД стадии, которые лечатся постоянным амбулаторным диализом, состояние питания рассматривается как один из независимых прогностических факторов болезни, коморбидности и смертности. [49, 50]. Обсуждаются перспективы использования пребиотика, резистентного крахмала, который может быть использован в качестве диетической стратегии для уменьшения активности воспаления, выраженности оксидативного стресса и снижения уровня индол-сульфата в плазме крови [39].

Разрабатывается «микробиом-центрическая теория ХБП», согласно которой адаптивные изменения кишечной микробиоты являются причиной осложнений на поздних стадиях ХБП [31]. В полости рта и кишечнике найдены «бляшко-ассоциированные» бактерии. Повышение уровня индол-сульфата в сыворотке крови способствует развитию аортальных кальцификатов и увеличению смертности при ХБП.

Стабильная и разнообразная микробиота необходима для обеспечения физиологических процессов организма хозяина и сохранности нормальных иммунных функций слизистой кишечника. Иммунная система хозяина должна сохранять толерантность к комменсальной микрофлоре и реагировать на патогенную. Здоровая микробио-

та – неотъемлемая часть «воспитания» иммунной системы хозяина.

Вмешательства в структуру, функции микробиоты будут развиваться в ближайшие годы, важно, чтобы они не были разрушительными. Уникальность микробиоты в том, что большинство потенциальных вмешательств не опасны, а побочные их эффекты минимальны. Ось «мозг-кишечник-почка» связывает мозг и сигналы от кишечника и почек через иммунную систему и микробные метаболиты. Потенциальной терапевтической стратегией при ХБП в качестве таргетной мишени может использоваться микробиота путём включения диетической интервенции, про-, пре-синбиотики, ТФМ и модуляцию метаболизма [51, 52], а также влияние на микробиоту через Quorum sensing.

Выводы. Экспериментальные и клинические исследования, в том числе многоцентровые рандомизированные, геномные и негеномные, подтверждают наличие двунаправленных связей между кишечной микробиотой и почками, колоректальной осью взаимодействия.

Кишечный дисбиоз следует рассматривать не только в качестве клинического синдрома, связанного с дисбалансом кишечной микрофлоры, но и как причинный или пусковой фактор развития хронического воспалительного процесса у больных с заболеваниями почек.

Микробиом-центрическая теория прогрессирования ХБП, развития ОПП, утверждает, что адаптивные изменения кишечной микробиоты могут являться причиной осложнений в поздних стадиях ХБП, возникновения ОПП, а также быть одной из причин развития коморбидных болезней (АГ, ИБС, СН, СД-типа 2, ожирение) и рассматривается в качестве потенциальной таргетной мишени в лечении ХБП, а также коморбидных с ХБП состояний.

Уремические токсины, продуцируемые микробиотой, активно участвуют в развитии системного воспаления, оксидативного стресса, способствуют прогрессированию ХБП.

Дисбиоз, вызываемый ХБП, является одной из причин развития коморбидных болезней (АГ, ИБС, СН, СД типа 2, ожирение).

Изложенное выше свидетельствует о необходимости учитывать состояние микробиоценоза кишечника в клиническом течении почечного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого участника.

Семидоцкая Ж.Д.: идея и руководство работой, обзор и анализ литературных источников;

Чернякова И.А.: обзор и анализ литературных источников;

Авдеева Е.В.: обзор и анализ литературных источников, оформление статьи к публикации;

Литература (References):

1. Mayer E. The Mind-Gut Connection: How the Hidden Conversation Within Our Bodies Impacts Our Mood, Our Choices, and Our Overall Health. Moscow: Press ANF; 2018 p. [In Russian].
2. Remy B, Mion S, Pleuer L, Elias M, Chabriere E, Daude D. Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 203. doi.org/103389/ fpharm.2018/00203.
3. Kchmel IA, Metlitskaya AZ. Quorum sensing regulacija jekspressii genov – perspektivnaja mishen' dlja sozdaniya lekarstv protiv patogennosti bakterij. *Molekul. Biologija.* 2006;40:195-210. [In Russian].
4. Grandlelement C, Tanniers M, Morena S, Dessaux Y, Faure D. Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol. Rev.* 2016; 40(1): 86-116. https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038
5. Fetzner S. Quorum quenching enzymes. *J. Biootechnol.* 2015;201:2-14. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.09.001
6. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol.* 2018; Aug 15; 9: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830
7. Margulis L, Fester R. Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis. Cambridge, MA: The MIT Press; 1991. 470 p.
8. Rosenberg E. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. *Environ. Microbiol.* 2009;11(12):2952-9. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01995.x
9. Galla S, Chakraborty S., Meli B, Vijay-Kumar M, Joe B. Microbial-host interactions and hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32:224-33. doi: 10.1152/physiol.00003.2017.
10. Drapkina OM. Rol' kischechnoj mikrobioty v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij i metabolicheskogo sindroma. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2018;14(4):567-74. [In Russian].
11. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017; 5(1):14-25. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
12. Orenstein R, Griesbach CL, DiBaise JK. Moving fecal microbiota transplantation into the mainstream. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:589-98. doi: 10.1177/0884533613497516.
13. Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, Razada MK. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. *Circ.Res.* 2016; 118:1327-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307709.
14. Pluznick J, Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19(4):2539. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5.
15. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;622: 57-72. doi: 10.1079/PNS2002207.
16. Mineev VN, Pfejfer AA. Jektopicheskie «renal'nye» receptory. *Nefrologija.* 2019;23(1):32-6. https // doi. Org/10.24884/1561- 6274-2019 – 23- 1-32-36. [In Russian].
17. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals pays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:4410-15. doi: 101073/pnas.1215927110
18. Lukichjov BG, Rumjancev ASH, Akimenko V. Mikrobiota kischechnika i hronicheskaja bolezn' pochek. *Soobshhenie pervoe. Nefrologija.* 2018;22(4): 57-73. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73. [In Russian].
19. Lukichjov BG, Rumjancev ASH, Panina IJu, Akimenko V. Mikrobiota kischechnika i hronicheskaja bolezn' pochek. *Soobshhenie vtoroe. Nefrologija.* 2019;23(1):18-31. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31. [In Russian].
20. Miyasaki T, Ise M, Hirata M, Endo K, Ito Y, Seo H, et al. Indoxyl sulphate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. *Kidney Int.* 1997;63: 5211-4.
21. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4:1551-8. https://doi.org/10.2215/CJN.03980609.
22. Lee JR, Hamady L, Lozupone C, Toussaint NS, Ling L, Pamer E, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study *Transplantation.* 2014;98:697-705.
23. Noel S, Martiuna-Lingua MN, Bandapalle S, Pluznick J, Hamad AR, Peterson DA, et al. Intestinal microbiota – kidney cross-talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* 2014;127:139-43.
24. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of

- short-chain fatty acid- producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014; 39(3):230-7. doi:10.1159/000360010. Epub 2014 Mar 8.
25. *Morgan XC, Huttenhower C.* Meta «omic» analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterol.* 2014;146(6):1437-48.
26. *Xu J, Ma B, Su X, Huang Sh, Xu X, Zhou X, et al.* Emerging Trends for Microbiome Analysis: from Single - Cell Functional Imaging to Microbiome Big Data. *Engineering.* 2017;3(1):66-70. <https://doi.org/10.1016/J.Engl.2017.01/020>.
27. *Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia- Iquacel C, Fernandez-Fernandez B, et al.* Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel).* 2018; 10(7):300. doi:org/10.3390/toxins10070300.
28. *Sivkov FV, Sinjuhin VN, Arzumanov SV, Stecjuk EA, Korobova TA.* Uremicheskie toksiny v krovi bol'nyh s terminal'noj stadij pochechnoj nedostatochnosti pri disbioze kishechnika. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. 2014;2:94-7. [In Russian].
29. *Dorofeev AJe, Rudenko NN, Derkach IA, Chechula JuV.* Zabolevanija kishechnika i pochki. *Gastrojenterologija.* 2015;3(57):101-5. [In Russian].
30. *Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D.* Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017 Jan; 179:24-37. doi: 10.1016/ trsl.2016.04.007.
31. *Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Rai DS.* Role of Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am. J. Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):483-98. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027.
32. *Macferson AJ, Uhr T.* Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004; 303:1662-5. doi:10.1126/science.1091334.
33. *Smith M, Kelly C, Alm E.* How to regulate faecal transplants. *Nature.* 2014;606:290-1.
34. *Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, Camara NOS.* The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney disease: The role of short - chain fatty acids. *Pharmacol. Res.* 2019 Mar;141:366-77. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.019.
35. *Lau WL, Savoij J, Nakata MB, Vasiri ND.* Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin. Sci (Lond).* 2018 Mar 9;132(5):509-22. doi:10.1042/CS20171107.
36. *Ghajarzadeh-Wurzner A, Berney M, Teta D, Genton L, Pruijm M.* Gut microbiota and kidney diseases: dangerous liaisons ? *Rev. Med. Suisse.* 2018;14(595):422-5.
37. *Ermolenko VM, Mihajlova NA, Batjerdjenje S.* Uremicheskij sindrom i uremicheskie toksiny. *Nefrologija i dializ.* 2008;10(3-4):182-8. [In Russian].
38. *Marzocco S, Faceli G, Di Micco L, Autore G, Adesso S, Dal Piaz F et al.* Supplementation of Short-Chain Fatty Acid, Sodium Propionate, in Patients on Maintenance Hemodialysis: Beneficial Effects on Inflammatory Parameters and Gut-Derived Uremic Toxins, A Pilot Study (PLAN Study). *J. Clin. Med.* 2018 Sep 30; 7(10):pii: E315. doi: 10.3390/jcm7100315.
39. *Borges NA, Carmo FL, Stocler - Pinto MB, de Brito JS, Dolenga CJ, et al.* Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double - blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J. Ren. Nutr.* 2018 Jan;28(1):28-36. doi:10.1053/jrn.2017.06.010.
40. *Felizardo RJ, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, Camara NOS.* The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clin. Transl. Immunology.* 2016 Jun10;5(6):e86. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.36>.
41. *Maheshwari V, Thijssen St, Tao X, Fuertinger DH, Kappel F, Kotanko P.* In silico comparison of protein-bound uremic toxin removal by hemodialysis, hemodiafiltration, membrane adsorption, and binding competition. *Sci Rep.* 2019;9:909. doi:10.1038/s41598-018-37195.
42. *Jourde - Chiehe N, Dou L, Cerini C, Dignat George F, Vanholder R, Brunet P.* Protein-bound toxins - update 2009. *Semin. Dial.* 2009;22:334-9.
43. *Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Broun J, et al.* Removal of Protein-Bound Uremic Toxins during Hemodialysis Using a Binding Competitor. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019 Mar.7; 14(3):394-402. doi:10.2215/CIN.05240418.
44. *Vitetta L, Gobe G.* Uremia and chronic kidney disease: The role of the gut microflora and therapies with pro-and prebiotics. *Mol. Nutr. fud Res.* 2013;57: 824-32.
45. *Vaziri ND, Suematsu Y, Shimomura A, Vasiri ND.* Uremic toxins and gut microbiome. *Nihon Jinzo Gakkai Sh.* 2017;59(4):535-44.
46. *Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH et al.* High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014 Dec9; 9(12):e114881. doi:10.1371/journal.pone.0114881.
47. *Warren FJ, Fukuma NM, Mikkelsen D, Flanagan BM, Williams BA, Lisle AT, et al.* Food Starch Structure Impacts Gut Microbiome Composition. *mSphere.* 2018 May16;3(3):pii.e00086-18. doi: 10.1128/mSphere.00086-18.

48. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Taur Y, Jeng RR, Toussaint NC, et al. Gut microota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. PLoS. 2005 Mar 27;10(3):e0122399. doi: 10.1371/journal.pone.0122399.
49. Dudar I, Shymova A, Shifris I, Malasaev M. Factors associated with nutritional status in peritoneal dialysis patients. Ukr. J. Nephrol. Dial. 2018; 4(60):19-27. doi:10.31450/ukrjnd.4(60).2018.03.
50. Naeeni A, Poostiyan N, Teimouri Z, Mortasavi M, Soqhrati M, Poostiyan E. Assessment of Severity of Malnutrition in Peritoneal Dialysis Patients via Malnutrition. Adv. Biomed. Res. 2017; July 6:128. doi:10.4103/abr.abr 554-13.
51. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut – kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2018 Jul;14(7):442-56. doi:10.1038/s41581-018-0018-2.
52. Ajtbaev KF, Murkamilov IT, Kaliev RR. Hronicheskaja bolezn' pochek: patofiziologicheskaja rol' disbioza kishechnika i renoprotektivnaja jeffektivnost' vmeshatel'stv po ego moduljacii. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2016; 22(3):157-62. doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-157-162. [In Russian].



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

**B. Tkachuk^{1,2}, V. Lisovyi², M. Kolesnyk³, E. Sokol¹,
R. Tomashevskiy¹, N. Kotulevych², L. Mykhailiuk²**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.08

Optimal design and ensuring the stable functioning the pretreatment systems and obtaining high-quality permeate for HD/HDF

¹Department of Industrial and Biomedical Electronics, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv

²Communal non-profit enterprise of Kharkiv regional council «Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology n. a. V. I. Shapoval», Kharkiv

³SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Tkachuk B, Lisovyi V, Kolesnyk M, Sokol E, Tomashevskiy R, Kotulevych N, Mykhailiuk L. Optimal design and ensuring the stable functioning the pretreatment systems and obtaining high-quality permeate for HD/HDF. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):58-64. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.08

Article history:

Received December 27, 2019

Received in revised form

January 05, 2020

Accepted January 14, 2020

Abstract. Since 2011, at the Department of Industrial and Biomedical Electronics, NTU "KHPI" together with KNPE of KRC "RMCCUN n. a. V. I. Shapoval" with the participation of State Institute "Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" is carrying out research aimed at improving patient safety the hemodialysis (HD) or hemodiafiltration (HDF) procedure. Especially prepared water ensures the safety and quality of the HD or HDF procedure. For the carrying-out, one HD session is necessary more than 150 liters of permeate. Poor quality permeates causes various complications, even can lead to fatal consequences. Therefore a constantly guaranteed qualitative permeate is an important component of safe HD or HDF.

Key words: hemodialysis, water treatment system, reverse osmosis, permeate, standards, of quality filtration.

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

© B. Tkachuk, V. Lisovyi, M. Kolesnyk, E. Sokol, R. Tomashevskiy, N. Kotulevych, L. Mykhailiuk, 2020.

Correspondence should be addressed to Bogdan Tkachuk: bog.tkachuk@gmail.com



© Ткачук Б. В.,² Лісовий В. М., Колесник М. О., Сокол Е. І., Томашевський Р. С.,
Котулевич Н. Я., Михайлюк Л. В., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27: 628.16

Б. В. Ткачук^{1,2}, В. М. Лісовий², М. О. Колесник³, Е. І. Сокол¹,
Р. С. Томашевський¹, Н. Я. Котулевич², Л. В. Михайлюк²

Оптимальний дизайн та забезпечення стабільного функціонування системи водоочищення для гемодіалізу/гемодіафільтрації

¹Кафедра промислової та біомедичної електроніки, Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», Харків

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала, Харків

³Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ

Резюме. З 2011 року на кафедрі «Промислова та біомедична електроніка» НТУ «ХПИ» спільно з КНП ХОР «ОМКЦУН ім. В.І. Шаповала» за участі ДУ «Інститут нефрології НАМН України» виконуються дослідження з підвищення безпеки лікування методами гемодіалізу (ГД) та гемодіафільтрації (ГДФ). Спеціально підготована якісна вода або пермеат є важливим фактором, який визначає належну безпеку лікування. Для виконання однієї сесії ГД витрачається більше 150 літрів пермеату. Неякісний пермеат може бути причиною різноманітних ускладнень і навіть летальних наслідків. Таким чином, постійно гарантований якісний пермеат є важливою складовою безпечної ГД, а тим більше ГДФ.

Ключові слова: гемодіаліз, гемодіафільтрація, система водоочищення, зворотний осмос, пермеат, стандарти якості, фільтрація.

ВСТУП

Виробники обладнання для ГД/ГДФ як правило пропонують власні системи водоочищення, однак інколи користуються послугами інших компаній [1, 2]. Система водоочищення повинна продукувати пермеат, який відповідає рекомендаціям Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) [3], європейської фармакопеї (ph.Eur) [4] стандартів ISO 9000 European Directorate for Quality of Medicine (EDQM) [5].

Недотримання цих стандартів може бути причиною багатьох ускладнень і навіть фатальних наслідків. Таким чином, гарантоване забезпечення якісним пермеатом у кожному відділенні є важливою складовою безпечної ГД/ГДФ лікування.

Мета роботи: на основі аналізу існуючих стандартів, наукових публікацій та багаторічної практичної діяльності з розробки та експлуатації систем водоочищення для ГД/ГДФ, запропонувати рекомендації щодо їх дизайну проектування, вибору складових експлуатації для забезпечення стабільного отримання якісного пермеату.

1. Дизайн системи приготування води для ГД/ГДФ

Перед визначенням необхідних складових системи водоочищення слід обрати відповідне примі-

щення для її монтажу. Оздоблювальні матеріали повинні бути пожегобезпечними та придатними для багаторазових дезінфекцій. Водопостачання, каналізація, електропостачання, вентиляція та міцність міжповерхового перекриття повинні відповідати вимогам ДБН та виробника системи водоочищення. Якість водопровідної води має відповідати ДСанПіН 2.2.4-171-10 [6].

Пермеат готується з водопровідної води за допомогою декількох послідовно з'єднаних елементів, які здатні усувати шкідливі речовини. Рекомендована схема побудови системи водоочищення наведена на рис. 1.

1.1. Вхідний вузол. Система водоочищення для ГД розпочинається після вхідних вентилів водопроводу. Монтаж слід виконувати ХПВХ трубами, оскільки у цих трубах найнижчий рівень росту бактерій. На їх внутрішній поверхні не формуються мінеральні відкладення, бактеріальна біоплівка. Діаметр труб, фітингов та іншої арматури обирають залежно від номінальної продуктивності зворотного осмосу (за продуктивності менше 1250 л/год - діаметр 25 мм, якщо більше – 32 мм) [7]. Каналізація повинна монтуватись ПВХ трубами з максимально можливим діаметром. На ввіді зливної труби необхідно встановити водяний затвор для запобігання потрапляння каналізаційних газів до приміщення. Крім того, під'єднання кожної одиниці обладнання до дренажної труби має бути виконане з дотриманням п'яти сантиметрового повітряного розриву, для недопущення зворотної бактеріальної контамінації з каналізації.

Ткачук Богдан Володимирович
bog.tkachuk@gmail.com

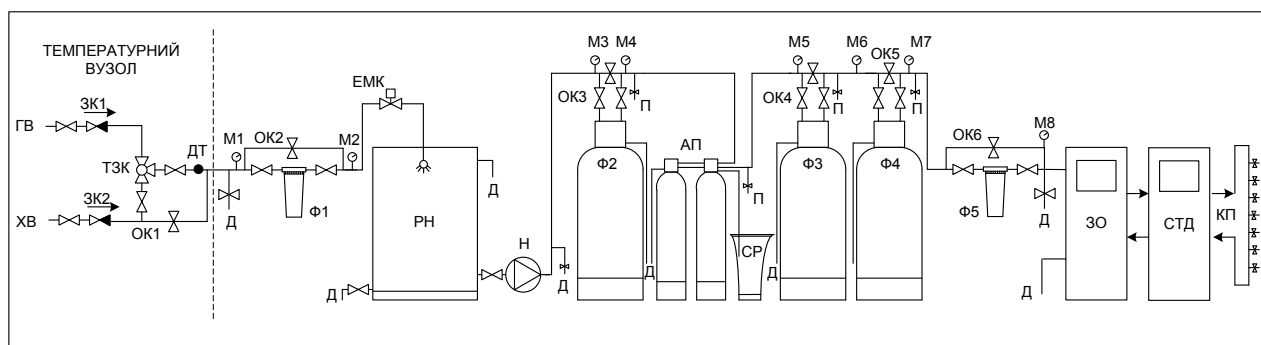


Рис. 1. Рекомендована схема побудови системи водоочиснення

Примітки: хв, гв – водогінна холодна та гаряча вода; ЗК1, ЗК2 – зворотні клапани; ТЗК – температурний змішувальний клапан; ДТ – датчик температури; ОК1-ОК6 – аварійні обхідні контури (байпаси); Д – з'єднання з дренажною магістраллю; М1-М8 – контрольні манометри; ЕМК – електромагнітний клапан; РН – резервуар накопичувач; Н – насоси з автоматикою; П – порти взяття проб; АП – автоматичний пом'якшувач; СР – сольовий резервуар; Ф1 – картриджний фільтр грубої очистки; Ф2 – автоматичний фільтр механічної очистки; Ф3, Ф4 – робочий та поліруючий автоматичні фільтри з активованим вугіллям; Ф5 – картриджний фільтр тонкого очищення; ЗО – апарат зворотного осмосу; СТД – система теплової дезінфекції; КП – контур пермеату з портами для підключення до ГД машин.

Відповідно до стандарту [8] на вході у систему повинен бути вмонтований зворотний клапан для захисту води у системі водопостачання від речовин, які використовуються для приготування пермеату. Необхідним є встановлення лічильника для визначення кількості води, яка проходить через систему водоочиснення та манометр для контролю тиску на вході.

У разі наявності у вхідній воді великої кількості механічних домішок (великих частинок піску, іржі, окалини та ін.) необхідне встановлення магістрального самопромивного фільтра (100-75 мкм), що зменшить навантаження на наступні ступені системи водопідготовки. Далі встановлюється магістральний картриджний фільтр грубої очистки з порами 50-20 мкм. Фільтр має бути обладнаний аварійним обхідним контуром (байпасом), для можливості заміни картриджів без припинення постачання води. Обов'язкове встановлення контрольних манометрів до і після фільтра для визначення стану забрудненості картриджу.

1.2. Вузол накопичення вхідної води. Призначений для створення резерву неочищеної води з автоматичним наповненням, індикацією рівня, захистом від переповнення та спустошення. Резервуар для накопичення води рекомендується обирати за наступними критеріями: об'єму накопиченої води повинно вистачати для виконання мінімум однієї зміни ГД. Резервуар(и) має бути виготовленим із придатних для зберігання питної води матеріалів, – неіржавіючої сталі або пластику, бути стійким до дезінфікуючих засобів. Відбір води насосом повинен здійснюватися на 20-40 см вище дна резервуару, яка повинна мати кран зливу у найнижчій точці. У найвищій точці резервуару слід забезпечити витік води у разі його переповнення у дренаж. Резервуар повинен мати технологічний отвір з кришкою (люком) діаметр якого повинен бути не менше 40 см.

Резервний бак слід обладнати індикатором рівня води та автоматичною системою контролю наповнення та захисту від переповнення. Бажано встановити сигналізацію низького рівня води у резервуарі або на лінії водопостачання для попередження персоналу про нестачу води.

У разі високого вмісту розчинних сполук заліза у вхідній воді (більше 1,5 мг/л), необхідне встановлення пристрою для пасивної аерації на магістралі перед накопичувальним баком.

1.3. Насос подачі неочищеної води для попередньої фільтрації. Насос обирається за наступними критеріями: 1) достатня продуктивність (Q_n , м³/год):

$$Q_n = Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n$$

де Q_1, Q_n – максимальне споживання води приладами 1, 2, ... n;

2) номінальний напір (м) – визначається згідно технічної документації до зворотного осмосу та інших елементів попередньої фільтрації.

Насос повинен бути обладнаний автоматичним реле тиску та захистом від "сухого ходу" – у разі потрапляння повітря у насос та критичного зниження рівня води у накопичувальному баку.

1.4. Автоматичні фільтри механічного очищення води колонного типу.

Механічні фільтри несуть головне навантаження з попереднього очищення води в системі зі зворотним осмосом.

Вода з вузла накопичення, насосом подається до фільтрів механічного очищення, які затримують частки розміром до 20 мкм. У разі забруднення фільтра проводиться його промивка зворотним потоком води. Очищення фільтруючого завантаження проводиться у недіалізний час в автоматичному режимі керуючим клапаном, оснащеним електронним контролером.

Тип, кількість та конфігурація фільтрів механічного очищення визначаються залежно від їх

фільтруючої здатності забрудненості води та потужності системи зворотного осмосу.

Відповідно до встановлених забруднювачів обираються відповідні фільтруючі засипки. На сьогоднішній день існує багато видів матеріалів для фільтрації: кварцевий пісок (фракція 0,4-0,8 мм) забезпечує очищення від частинок до 30 мкм; фракція 0,8-1,2 мм – до 50 мкм; фракція 2-4 мм (гравій) – до 100 мкм), цеоліт (для видалення заліза, амонію, іонів важких металів, радіонуклідів, органічних сполук, солей жорсткості, бактерій, вірусів та ін.), Filter AG здатен усувати частинки розміром 20-40 мкм, Virm видаляє розчинні сполуки заліза і марганцю та інші. Між фільтрами необхідно встановлення контрольних манометрів та портів для взяття зразків води на аналіз. Фільтр повинен бути обладнаний аварійним обхідним контуром (байпас), для можливості його обслуговування без порушення постачання води.

1.5. Автоматичний пом'якшувач.

У багатьох регіонах України (Тернопільська, Донецька, Луганська, Львівська, Харківська області і т.д.) водопровідна вода має високу жорсткість [9]. Висока концентрація Ca^{2+} і Mg^{2+} швидко призводить до зниження продуктивності мембрани зворотного осмосу і т.ч. кількості пермеату. Для усунення такого типу забруднення необхідне встановлення автоматичного пом'якшувача, який використовується якщо жорсткість водопровідної води перевищує $1^\circ dH$ або 17,85 ppm, мг/л.

Його принцип дії полягає у обміні іонів кальцію і магнію на іони натрію. Обмін відбувається на іонообмінній смолі, що являє собою маленькі гранули полістирена, на яких знаходяться іони хлориду натрію. Гранули смоли притягують позитивно заряджені іони кальцію і магнію з «жорсткої» води та віддають іони натрію, у еквівалентній кількості, т.ч. пом'якшуючи воду. У разі виснаження смоли необхідна її регенерація насиченим розчином хлориду натрію, який утворюється при контакті води з таблетованою хімічно чистою сіллю. Якщо ГД відділення працює у декілька змін бажано мати автоматичний пом'якшувач дуплексного (або безперервного) типу, який складається з двох балонів з іонообмінною смолою. У такій системі, під час регенерації одного балону, інший працює.

Таблетована сіль для використання у системах водоочищення повинна відповідати наступним вимогам: бути хімічно чистою з вмістом натрію не менш 99.8%, мати щільність достатню для утримання форми до повного її розчинення. Використання неякісної, або солі типу «екстра» не допускається.

Для недопущення росту мікрофлори у товщі іонообмінної смоли перед фільтром з активованим вугіллям бажано встановлювати пом'якшувач. Після автоматичного пом'якшувача обов'язково монтується порт забору проб для визначення жорсткості води.

1.6. Фільтр з активованим вугіллям

Важливим етапом попередньої фільтрації є фільтр з активованим вугіллям. Особливо якщо рівень загального хлору водопровідної води вище 0.1 мг/л. Небезпека хлору, а саме хлорамінів полягає в тому, що при взаємодії з киснем вони руйнують мембрани еритроцитів тобто викликають гемоліз, який може поглиблювати анемію [10].

Управління з контролю за продуктами і ліками США (Food and Drug Administration, FDA) у системах попередньої фільтрації рекомендує використовувати два фільтри з активованим вугіллям (робочий та поліруючий) з'єднані послідовно, що дозволяє збільшити час експозиції та захистити пацієнтів від потрапляння хлору за зниження сорбційної спроможності першого (робочого) фільтру [11]. Кількість активованого вугілля у колонах повинна бути достатньою, щоб поглинути хлор протягом часу протікання води через нього. За рекомендаціями FDA, вода повинна контактувати з активованим вугіллям протягом 5 хвилин у кожній колоні. Час експозиції, відомий як Empty bed contact time (EBCT), обчислюють за допомогою формули

$$EBCT = V / Q,$$

де V – об'єм активованого вугілля (m^3), Q – швидкість потоку води ($m^3/год$).

У разі перевищення концентрації загального хлору в воді після вугільного фільтру/фільтрів більше 0,1 мг/л, його/їх слід замінити. Якщо рівень загального хлору у воді після двох колон з активованим вугіллям перевищує 0,1 мг/л, то така водопровідна вода непридатна для діалізу [5]. Для контролю рівня хлору у воді після кожної колони встановлюються порти для забору проб.

Під час проходження води у активованому вугіллі утворюються своєрідні тунелі, що зменшує його фільтруючі властивості. У зв'язку з цим необхідно встановити керуючі контролери фільтрів для виконання зворотного промивання, яке розпушуватиме вугілля та усувати його забруднення. Промивання виконується у міждіалізний період.

1.7. Фільтр тонкої очистки. Наступним вузлом системи попередньої водопідготовки є магистральний, картриджний фільтр тонкої очистки з порами 1 мкм. Фільтр також обладнується обхідним контуром, для можливості заміни картриджу без припинення постачання води до системи зворотного осмосу. Обов'язкове встановлення контрольних манометрів до і після фільтру для визначення рівня забрудненості картриджу.

1.8. Система зворотного осмосу містить одну або кілька напівпроникних мембран, використання яких дозволяє отримувати воду високого ступеня очищення, – пермеат.

Вона має бути сертифікованою щодо відповідності як виріб медичного призначення. Крім того, не допускається встановлення систем «побутового типу», які мають нижчу вартість, але якість

води після такого очищення недостатня і непридатна для приготування діалізату.

Система зворотного осмосу повинна бути обладнана індикаторами якості пермеату (за критерієм електропровідності), швидкості потоку і тиску, а також модулем захисту пацієнта у разі виникнення збоїв у роботі та своєчасного попередження про них персоналу.

Система зворотного осмосу за способом розподілення пермеату може бути прямою або з баком-накопичувачем. Згідно з останніми світовими та українськими стандартами встановлення баків-накопичувачів пермеату не рекомендується через загрозу виникнення мікробіологічного забруднення [12].

Загрозою є те, що за певних умов бактерії можуть приєднуватися до стінок труби і утворювати шар біоплівки, яка стає надійним сховищем для патогенних мікроорганізмів від впливу дезінфекційних засобів. Ця небезпека може бути мінімізована швидким рухом води через труби. Для зменшення можливості виникнення проблем рекомендована мінімальна швидкість потоку пермеату 0,9 м/с [13]. Бажано встановлення контрольного витратоміру та порту взяття проб на зворотному контурі пермеату після останньої точки використання. Швидкість потоку (м/с) розраховується за формулою

$$v = \frac{Q}{3600\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2}$$

де, Q – витрата води (м³/г), d – внутрішній діаметр трубопроводу (м).

Контур пермеату повинен виготовлятися з матеріалу, що має гігієнічні сертифікати, витримує хімічну обробку, вплив високої температури та запобігає утворенню біоплівки. Крім того, для підтримки режиму стерильності пермеату та ГД машин, рекомендується встановлення системи теплової дезінфекції (СТД). Така система економить дезінфектанти, працює в автоматичному режимі, цілковито безпечна та демонструє відмінні результати щодо запобігання мікробіологічній безпеці.

У разі високої електропровідності вхідної води більш ніж 600 $\mu\text{Sm}/\text{cm}$, для досягнення нормативної якості пермеату на виході системи, необхідно використовувати двоступеневу систему зворотного осмосу.

У США та інших країнах якість пермеату регламентується положеннями ААМІ [3], у Європі – стандартами (ph Eur) та ISO [4, 5]. В Україні співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» створений протокол контролю хімічної та бактеріологічної безпеки води для гемодіалізу [11].

Вузол температурного змішування. Продуктивність роботи системи зворотного осмосу прямо пропорційна температурі вхідної води. Оптималь-

ною температурою для функціонування напівпроникної мембрани зворотного осмосу є 25 градусів за Цельсієм. Зниження температури води на 1°C призводить до зменшення об'єму продукції пермеату на 3%. Тобто, наприклад, зниження температури води до 10°C призведе до втрати 45% продуктивності системи зворотного осмосу [14]. Крім того, у разі зниження температури менше 15°C, зменшується ефективність хімічної дезінфекції та декальцинації мембран.

За таких обставин доцільно використання клапану температурного змішування (див. рис. 1.) Такі клапани широко використовуються на великих зворотноосмотичних системах у ГД відділеннях північних областей США та Канади, які користуються холодною вхідною водою.

Такий клапан точно змішує холодну та гарячу воду, забезпечуючи стабільну вихідну температуру пермеату та нівелює можливі перепади тиску.

У разі використання клапану температурного змішування обов'язкове встановлення датчика температури для попередження потрапляння води високої температури на мембрани та у контур ГД машин [15]. Якість гарячої води для змішування повинна відповідати вимогам до холодної питної води [6].

2. Рекомендації, щодо технічного обслуговування систем підготовки води для гемодіалізу

Важливою складовою для безперервної роботи відділень гемодіалізу є правильне і своєчасне технічне обслуговування всієї системи водоочищення. Воно полягає у постійному технічному нагляді, регламентних замінах, заборах аналізів, виконанні регулярних дезінфекцій, тощо. Також необхідним фактором є документування усіх процесів як функціонування системи, так і робіт виконаних технічним персоналом вручну або автоматично.

2.1. Контроль роботи системи

Для забезпечення безперебійної роботи об'єднання, впевненості у безпечності проведення сесій гемодіалізу та подовження ресурсу мембран зворотного осмосу необхідно виконувати щоденний контроль рівня вільного та зв'язаного хлору, заліза та жорсткості у воді після попередньої фільтрації, а в разі потреби, і у вхідній воді перед початком ГД; у разі небезпеки виконувати експрес тести визначення вільного та зв'язаного хлору, перед кожною діалізою зміною; документувати показання контрольних манометрів в усіх ключових точках та покази індикатору зворотного осмосу; перевіряти відсутність витоків води з системи; перевіряти/поповнювати рівень солі у резервуарі; виконувати дослідження води згідно протоколу [11]; аналізувати занотовані дані у динаміці.

У разі встановлення відхилень доповіді безпосередньому керівнику для прийняття відповідних рішень.

2.2 Заміна картриджів фільтрів грубого або тонкого очищення

Заміну потрібно виконувати після 3 місяців використання (у разі встановлення забруднення картриджу, термін його використання повинен бути скорочений) або якщо різниця тиску до і після фільтру перевищує 1 бар.

2.3 Регламентні роботи

Для підтримки стабільної якості пермеату необхідне періодичне виконання хімічних промивок, декальцинацій і дезінфекцій мембран та контуру пермеату, згідно рекомендацій виробника системи зворотного осмосу [15].

У приміщенні, де змонтована система водоочищення необхідно виконувати поточні та генеральні прибирання, регулярно виконувати очищення резервуарів вхідної води.

Висновок. Дотримання вище поданих рекомендацій є важливою складовою безпечного ГД/ГДФ,

а відтак ефективного лікування пацієнтів з гострим пошкодженням нирок або хворих на ХХН ВД.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Ткачук Б.В.: ідея статті, формування цілісного тексту.

Лісовий В.М.: розкриття медичних питань.

Колесник М.О.: аналіз проблеми впливу пермеату на безпеку ГД/ГДФ.

Сокол Е.І.: обробка технічної літератури, нормоконтроль.

Томашевський Р.С.: збір даних, розкриття технічних питань.

Котулевич Н.Я.: розкриття медичних питань, оформлення тексту.

Михайлюк Л.В.: оформлення тексту роботи та підготовка до друку.

Література (References):

1. Tekhnolohiia pidhotovky vody, khronichnyi hemodializ, produktsiia dlia dializu Fresenius Medical Care [Internet]. Available from: URL: <http://www.fresenius.com.ua/1981.htm>. [In Ukrainian].
2. Tekhnolohyy u oborudovanye ochystky vody dlia otdelenyi hemodialyza [Internet]. Available from: URL: <http://www.mediana-filter.ru/pdf/gemodializ.pdf>. [In Ukrainian].
3. Dialysate for hemodialysis. ANSI/AAMI RD52:2004/(R)2010, Association for the Advancement for Medical Instrumentation, Arlington (VA) [Internet].; 2009. 54 p. Available from: https://webstore.ansi.org/standards/aami/ansiamird522004?gclid=CjwKCAiA-P7xBRAvEiwAow-VaVlvAWwWm8er4crQg-_nyC-trxUm-bpr3jM8rho4Dt8ucvPGuLPc-eBoCHLwQAvD_BwE
4. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition [Internet], 2018. 7072 p. <http://online6.edqm.eu/ep900/>
5. ISO 23500-3:2019 Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 3: Water for haemodialysis and related therapies [Internet]. Available from: URL: <https://www.iso.org/standard/67612.html>.
6. DSanPiN 2.2.4-171-10 Derzhavni sanitarni normy ta pravyla „Hihiienichni vymohy do vody pytnoi, pryznachenoї dlia spozhyvannia liudynoiu. MOZ Ukrainy. Nakaz vid 12.05.2010 r. № 400 [Internet]. Available from: URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10>. [In Ukrainian].
7. Shevelev F. A., Shevelev A. F. Tablicy dlja gidravlicheskogo rascheta vodoprovodnyh trub : s prav. posobie. – 6-e izd., dop. i pererab [Internet]. – M.: Strojizdat, 1984. – 116 s. Available from: https://www.petro-eng.ru/doc%20info/libr/tablica_chev-eleva.pdf. [In Russian].
8. Protection against pollution of potable water in water installations and general requirements of devices to prevent pollution by backflow BS EN 1717:2000 [Internet]. Available from: URL: <https://shop.bsigroup.com/ProductDetail/?id=000000000030194313>.
9. Natsionalna dopovid pro yakist pytnoi vody ta stan pytneho vodopostachannia v Ukraini u 2009 rotsi. Ministerstvo z pytan zhytlovo-komunalnoho hospodarstva Ukrainy. DP «NDKTI» MH [Internet]. Kyiv, 2010. 710 s. Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis64r_81/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=VFEIR&P21DBN=VFEIR&Z21ID=&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=DOC%20FREP0000735.PDF. [In Ukrainian].
10. Tipple MA, Shusterman N, Bland LA, et al. Illness in hemodialysis patients after exposure to chloramine contaminated dialysate. ASAIO Trans [Internet]. 1991;37:588-591. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1768494>.
11. Snisar L.M., Liksunova L.O. Protokol kontroliu khimichnoi ta bakteriologichnoi bezpeky vody dlia hemodialyza/hemodiafiltratsii. Ukrainskyi Zhurnal Nefrolohii ta Dialyza, 3(59) 2018, s.3-9. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(59\).2018.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(59).2018.01). [In Ukrainian].

12. Likuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V PD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly / Derzh. ustanova "In-t nefrolohii Nats. akad. med. nauk Ukrainy", Derzh. ekspert. tsentr M-va okhorony zdorovia Ukrainy, Nats. nyrkovi fond Ukrainy; [uklad.: Kolesnyk M. O. ta in.]. – Kyiv : Polihraf plius, 2016. – 242 s. [In Ukrainian].
13. *Smeets E1, Kooman J, van der Sande F, Stobberingh E, and el.* Prevention of biofilm formation in dialysis water treatment systems. *Kidney Int.* 2003 Apr;63(4):1574-6. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00888.x>
14. *Layman-Amato, R.L., Curtis, J., & Payne, G.M.* (2013). Water treatment for hemodialysis: An update. *Nephrology Nursing Journal* [Internet]. 40(5), 383-404, 465. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ac2d/cd63787c135e5f683d965a60c4cd006ae566.pdf>
15. ISO 23500-2:2019 Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies – Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies [Internet]. Available from: URL: <https://www.iso.org/standard/67611.html>.

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

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті 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. Автори можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не є її авторами.

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

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

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

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

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

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

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

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

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

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

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

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

