

COVID-19 ТА НИРКИ/COVID-19 & KIDNEY

ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГРИПУ У ХВОРИХ НА ХХН: АДАПТОВАНИ КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ І ФАХІВЦІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ	4
---	---

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

АНАЛІЗ СТАНУ НАДАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ У 2019 РОЦІ М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, О. О. Разважаєва (Україна)	11
---	----

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

ACUTE KIDNEY INJURY AND SINUS BRADYCARDIA ASSOCIATED WITH NEAR-DROWNING Zeki Kemeç, Ali Gürel (Turkey)	18
---	----

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

REASSESSMENT OF RENAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS ACCORDING TO THE NEW PATHOLOGIC CLASSIFICATION ErgünParmaksız, MeralMeşe (Turkey)	23
---	----

DOES ERYTHROPOIETIN THERAPY AFFECT CIRCULATING ENDOTHELIAL CELLS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS? T. Bulduk, A. U. Yalcin, O. M. Akay, S. G. Ozkurt, H. U. Teke, G. Sahin, G. Temiz, G. Demirel (Turkey)	29
---	----

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ДОПЛЕРОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ НИРКОВОГО КРОВООБИГУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ С.Д. Новиченко, Л.О. Зуб (Україна)	38
--	----

A COMPARATIVE STUDY OF THE IDENTIFICATION FREQUENCY AND COMPOSITION OF BACTERIA ISOLATED FROM CATHETER AND URINE IN UROLOGIC PATIENTS: A SINGLE-CENTER DESCRIPTIVE STUDY Ashraf Ibrahim Mohammed Hassan, Bashar M Al-Hammodi, Ramzi Mowffaq Ramzi (Iraq)	45
---	----

ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ОЦІНКА ФУНКЦІЇ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ВИСОКОГО РИЗИКУ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ ІХС О.К. Гогаєва, В.В. Лазоришинець, А.В. Руденко, Л.С. Дзахоєва, О.В. Ювчик (Україна)	52
---	----

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

РЕЗЮМЕ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ «KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE» Переклад: І.О. Дудар, О.М. Лобода, В.М. Савчук (Україна)	59
---	----

ЧИ ПОТРІБНІ НОВІ ШКАЛИ ОЦІНКИ РИЗИКУ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ ПОДІЙ ТА КРОВОТЕЧ ДЛЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК? І.С. Михалойко, І.О. Дудар (Україна)	67
--	----

ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ ПАТОЛОГІЇ НИРОК У ДЗЕРКАЛІ НУМІЗМАТИКИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1. АНТИЧНІСТЬ ТА СЕРЕДНЬОВІЧЧЯ О.В. Синяченко, М.О. Колесник, Н.М. Степанова, М.В. Єрмолаєва (Україна)	74
--	----

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ	81
ПОВІДОМЛЕННЯ	84



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

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (68) 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 № 6 від 25.11.2020 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 30.11.2020. **Підписано до друку** 15.12.2020
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 151220

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 рекламодавць.

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

№ 4 (68) 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 № 6 from November 25, 2020).

Edition 500 copies

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

Put in a set November 30, 2020. **Signed to print** December 15, 2020.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 151220

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 the 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

ТОЧКА ЗОРУ

Чому спеціалізована медична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні навіть не наближається до європейського рівня? Можна відповісти коротко і вичерпно, – у одній з найбідніших країн по іншому бути не може і чекати економічного ренесансу не варто (30 років чекаємо). Але є складові, зміна яких не потребує грандіозних фінансових затрат.

Перш за все це стосується, організації структури та штатного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги, які на сьогодні не відповідає сучасним підходам, особливо у контексті змін адміністративно-територіального устрою держави.

Рік тому я звертався до нефрологічної спільноти у вступі до 4 номеру «Українського журналу нефрології та діалізу» з проханням долучитись до створення національної моделі диверсифікації фінансових затрат для забезпечення лікування хворих на ХХН V з чітким визначенням питомої ваги участі держави та інших можливих джерел фінансування і економічних механізмів її реалізації, – повний штиль.

Звертаюсь до локальних нефрологічних лідерів та усіх небайдужих лікарів-нефрологів з проханням: до 1.03.2021 р. надіслати мені проект організації, структури та штатного наповнення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у Вашій області.

В рамках Асоціації нефрологів та спеціалістів з трансплантації нирок буде організована експертна група, яка на основі спільного досвіду (включаючи міжнародний) створить проект наказу МОЗ України, який замінить наказ від 30.09.2003 р. №65/462.

Давайте зробимо перший спільний крок. Разом ми здатні змінити ситуацію на краще!

Чекаємо...

З надією,
М. Колесник



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.01

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputies: N. Stepanova
Members: L. Snisar, L. Liksunova, L. Lebid, M. Velychko**

Prevention, diagnosis and management of influenza in CKD patients: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Liksunova L, Lebid L, Velychko M. Prevention, diagnosis and management of influenza in CKD patients: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020;4(68):4-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.01

Abstract. *Flu is the cause of up to 650,000 deaths worldwide each year. According to CDC USA in 2019-2020 the flu caused 86,000 deaths. Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk for serious complications and adverse effects of influenza infection.*

A feature of this year is the possibility of combining influenza with COVID-19, which can significantly complicate treatment and worsen the prognosis of CKD patients. Therefore, prevention and adequate management of influenza in this patient cohort are obvious.

In this regard, the Expert Group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has created adapted clinical guidelines for the prevention, diagnosis and management of influenza in CKD patients.

Key words: *influenza, COVID-19, diagnosis, prevention, vaccination, treatment.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Kolesnyk M., Stepanova N., Snisar L., Liksunova L., Lebid L., Velychko M., 2020.

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

Article history:

Received October 9, 2020

*Received in revised form
October 27, 2020*

Accepted November 06, 2020



© Колесник М., Степанова Н., Снісар Л., Ліксунова Л., Лебідь Л., Величко М., 2020.

УДК: 616.61-036.12:616.921.5]-084-071-085

Профілактика, діагностика та лікування грипу у хворих на ХХН: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Склад експертної групи:

Голова: М. Колесник

Заступник: Н. Степанова

Члени: Л. Снісар, Л. Ліксунова, Л. Лебідь, М. Величко

Резюме. У світі щорічно грип є причиною до 650 000 смертей. За даними CDC USA у 2019-2020 р.р. грип спричинив 86 000 смертей. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до групи високого ризику щодо розвитку серйозних ускладнень та несприятливих наслідків інфікування грипом.

Особливістю цього року є можливість комбінації грипу з COVID-19, що може суттєво ускладнити лікування та погіршити прогноз хворих на ХХН.

Саме тому, очевидно є необхідність профілактики та адекватного лікування грипу у цієї когорти пацієнтів.

У зв'язку з цим, Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування грипу у хворих на ХХН.

Ключові слова: грип, COVID-19, діагностика, профілактика, вакцинація, лікування.

Перелік скорочень:

ГХН	–	гостра хвороба нирок	ХОЗЛ	–	хронічна обструктивна хвороба легень
ІНА	–	інгібітори нейрамінідази	ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ІС	–	імуносупресивне лікування	ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
ПЛР	–	полімеразна реакція			

Вступ. У світі щорічно грип є причиною до 650 000 смертей [1, 2]. За даними CDC USA у 2019-2020 р.р. грип спричинив 86 000 смертей [2]. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до групи високого ризику щодо розвитку серйозних ускладнень та несприятливих наслідків інфікування грипом [2, 3].

Особливістю цього року є можливість комбінації грипу з COVID-19, що може суттєво ускладнити лікування та погіршити прогноз хворих на ХХН [4]. Саме тому, очевидно є необхідність профілактики та адекватного лікування грипу у цієї когорти пацієнтів. Пропоновані клінічні рекомендації мають на меті розподілити хворих на групи ризику інфікування вірусом грипу, запропонувати підходи до діагностики та лікування

Ключовими характеристиками кожного класу хвороб нирок є функціональний стан нирок, визначений за рівнем швидкості клубочкової філь-

трації (ШКФ), добова екскреція білку, рівень артеріальної гіпертензії, прийом ІС лікарських засобів та інші додаткові характеристики [3-6].

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

Клінічні ознаки грипу та COVID-19. Клінічні ознаки та симптоми неускладненого, з легким перебігом грипу подібні до ознак легкого COVID-19. Агевзія та аносмія можуть виникати при обох захворюваннях, але частіше зустрічаються при COVID-19. Лихоманка не завжди присутня у пацієнтів з будь-яким із захворювань, особливо у пацієнтів які лікуються імунодепресантами або у літніх людей. Ускладнення грипу та COVID-19 можуть бути подібними, але початок ускладнень грипу зазвичай виникає протягом тижня від його початку, тоді як початок тяжкого COVID-19 зазвичай настає на другому тижні хвороби [7-9]. Через збіг ознак та симптомів, при одночасній циркуляції вірусів SARS-CoV-2 та грипу, необхідне дослідження наявності обох вірусів, щоб розрізнити та виявити SARS-CoV-2 та коінфекцію вірусом грипу. Коінфекція вірусами грипу А або В та SAR-CoV-2 була описана у серіях повідомлень, але частота, тяжкість та фактори ризику коінфекції цими вірусами наразі невідомі [10, 11].

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

Групи ризику інфікування SARS-CoV-2 хворих на ГХН або ХХН

Характеристики	Ризик SARS-CoV-2 інфікування			
	Низький	Середній	Високий	Дуже високий
Вік пацієнтів	< 65 років	< 65 років	> 65 років	> 65 років
Клас хвороб	ГХН О, I, ХХН I-II,	ГХН II, ХХН III	ГХН III, ХХН IV	ГХН III, ХХН V
Рівень добової протеїнурії	≤ 500 мг/д	> 500 < 3000 мг/д	≥ 3000 мг/д	≥ 7000 мг/д
ШКФ	≥ 60 мл/хв/м ² або стабільний рівень ШКФ протягом останніх 3-6 місяців	30-59 мл/хв/м ²	≤ 30 мл/хв/м ²	≤ 15 мл/хв/м ² або НЗТ
Артеріальна гіпертензія	I ст	I ст	II ст	II ст
ІС терапія	відсутня	Преднізолон ≤ 10 мг/д	Преднізолон ≥ 20 мг/д, Азатиоприн, Мофетилу мікофенолат, Циклофосфамід, Циклоспорин, Такролімус, Ритуксимаб	

*ГХН – гостра хвороба нирок, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Тривалість інкубаційного періоду грипу складає 1–4 дні; у частини інфікованих пацієнтів симптоми грипу можуть бути відсутні протягом перших декількох днів. Однак такі хворі є джерелом інфікування [12].

Як грип, так і COVID-19 передаються переважно повітряно-крапельним шляхом, що вимагає дотримання відомих протиепідемічних заходів.

Традиційно грип діагностується на підставі клінічних проявів, але швидкі діагностичні тести, які мають високий ступінь специфічності та лише помірну чутливість, набувають все більшого застосування. Тим не менш, золотим стандартом діагностики грипу А і В залишається вірусна культура зразків носоглотки [13–15].

Загальні рекомендації щодо діагностики грипу [8]:

- тестувати пацієнтів груп ризику, з симптомами грипу, пневмонією або неспецифічними захворюваннями дихальних шляхів, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування [8, 11];
- досліджувати зразки з носоглотки;
- не слід визначати вірус грипу у крові, лікворі, сечі або випорожненнях;
- в амбулаторних умовах слід використовувати методи швидкого тестування (тобто тести ампліфікації нуклеїнової кислоти); у госпітальних умовах – ланцюгову реакцію зворотної транскрипції полімеразної реакції (ПЛР).

1. Діагностика.

1.1. Амбулаторний рівень:

1.1.1 При появі підозри на грип необхідно проводити тестування пацієнтів груп високого та дуже високого ризику, які мають грипозну хворобу, пневмонію або неспецифічні респіраторні захворювання, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування ХХН III-V (A – III).

1.1.2 Рекомендовано тестування у разі гострого початку респіраторних симптомів з лихоманкою або без неї, загострення хронічних захворювань (наприклад, астми, хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ), серцевої недостатності) або відомих ускладнень грипу (наприклад, пневмонія), якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування ХХН III-V (A-III).

1.2. Госпітальний рівень:

1.2.1 Обстеженню на грип та SARS-CoV-2 підлягають усі пацієнти з гострими респіраторними проявами, пневмонією, лихоманкою або без неї, які потребують госпіталізації (A-II).

1.2.2 Обстежити на грип пацієнтів з ХХН I-V ст. з гострим погіршенням хронічної серцево-легеневої хвороби (наприклад, ХОЗЛ, астма, ішемічна хвороба серця або серцева недостатність) (A-III).

1.2.3 Протестувати на грип пацієнтів середньої, високої та дуже високої груп ризику з гостри-

- ми проявами респіраторних симптомів або без (A-III).
- 1.2.4 Обстежити на грип всіх пацієнтів, у яких під час госпіталізації з'явилися гострі респіраторні симптоми з або без підвищення температури тіла, діагностовано респіраторний дистрес синдром, без чіткого альтернативного діагнозу (A-III).
- 1.2.5 Провести обстеження на грип пацієнтів, яким потрібна госпіталізація з гострими респіраторними захворюваннями, з лихоманкою або без неї, які мають епідеміологічний зв'язок із хворим на грип, спалахом грипу чи спалахом гострої респіраторної хвороби невизначеної причини або перебував у районі з високою захворюваністю на грип (A-II).
- 1.3. Забір зразків для обстеження хворих на грип.**
- 1.3.1 Для тестування на грип у амбулаторних хворих, забір зразків виконується з верхніх дихальних шляхів якомога швидше після початку захворювання; бажано протягом 4 днів після появи симптомів (A-II).
- 1.3.2 Перевагу слід віддавати забору зразків із носоглотки (A-II).
- 1.3.3 Наступними за інформативністю є зразки мазка з носа та горла (A-II).
- 1.3.4 У госпіталізованих пацієнтів з дихальною недостатністю, які отримують ШВЛ, якнайшвидше протестувати зразки ендотрахеального аспірату або бронхоальвеолярної промивної рідини (A-II).
- 1.4. Діагностичне тестування грипу.**
- 1.4.1 У амбулаторних хворих слід використовувати переважно швидкий молекулярний аналіз (тобто тести ампліфікації нуклеїнової кислоти) (A-II).
- 1.4.2 У госпіталізованих пацієнтів необхідно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (ПЛР) (A-II).
- 1.4.3 У госпіталізованих пацієнтів із ослабленим імунітетом застосовувати мультиплексні аналізи ПЛР для групи патогенних збудників системи дихання, включаючи віруси грипу (A-III).
- 1.4.4 Не використовувати швидкі тести на грип у госпіталізованих пацієнтів, за винятком випадків, коли недоступні більш чутливі молекулярні аналізи (A-II), а для підтвердження негативних результатів тесту на грип (A-II) слід проводити подальше тестування за допомогою ПЛР.
- 1.4.5 Не використовувати вірусну культуру для первинної діагностики грипу, оскільки результати не будуть доступні вчасно для вибору лікування (A-III), але вірусна культура може розглядатися для підтвердження негативних результатів швидкого тесту на грип (C-II).
- 1.4.6 Не використовувати серологічне тестування для діагностики грипу, оскільки результати одного зразка сироватки не можуть бути достовірно інтерпретовані, а для серологічних досліджень необхідний збір парних (гострих / реконвалесцентних) сироваток з інтервалом 2–3 тижні (A-III).
- 2. Лікування грипу**
- 2.1. Принципи лікування грипу:**
- 2.1.1 Рішення щодо початку противірусного лікування для пацієнтів з ХХН з грипом середнього, високого та дуже високого ризику інфікування SARS-CoV-2 та підозрою на грип не повинно базуватись на наявності його лабораторного підтвердження; емпіричне противірусне лікування слід розпочати у таких хворих якомога швидше.
- 2.1.2 Противірусне лікування госпіталізованих хворих на ХХН з грипом, які належать до груп високого та дуже високого ризику інфікування SARS-CoV-2, має бути розпочато негайно, незалежно від історії вакцинації проти грипу (A-II); амбулаторним хворим противірусна терапія призначається незалежно від тривалості захворювання (A-III).
- 2.1.3 Необхідність противірусного лікування хворих на ХХН I–III ст., які не мають високого ризику ускладнень грипу, із задокументованим або підозрюваним грипом, визначається незалежно від історії щеплень проти грипу у разі початку захворювання ≤ 2 днів (C-I).
- 2.2. Противірусне лікування**
- 2.2.1 Якомога швидше розпочати противірусне лікування з використанням одного з інгібіторів нейрамінідази (ІНА) (перорального осельтамівіру, інгаляційного занамівіру або внутрішньовенного введення перамівіру); не використовувати комбінацію ІНА (A-I).
- 2.2.2 Не застосовувати максимальні дози ІНА для лікування грипу (A-II).
- 2.2.3 Лікувати амбулаторних пацієнтів з неускладненим грипом протягом 5 діб пероральним осельтамівіром або інгаляційним занамівіром або одноразовою дозою внутрішньовенного перамівіру (A-I).
- 2.2.4 Слід розглянути можливість збільшення тривалості противірусного лікування для пацієнтів із задокументованим або підозрюваним імунокомпрометуючим станом або для пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу тяжких захворювань нижніх дихальних шляхів (особливо пневмонії або гострого респіраторного дистрес-синдрому), оскільки реплікація вірусу грипу часто затягується (C-III).

2.3. Лікування бактеріальних ускладнень у пацієнтів з підозрою на грип або з підтвердженим грипом.

- 2.3.1 Досліджувати та емпірично лікувати бактеріальну коінфекцію у пацієнтів із підозрою на грип або з лабораторно підтвердженим грипом, у яких від самого початку спостерігаються важкі ускладнення (пневмонія, дихальна недостатність, гіпотензія та лихоманка), на додаток до противірусного лікування грипу (A-II).
- 2.3.2 Досліджувати та емпірично лікувати бактеріальну коінфекцію у пацієнтів, стан яких погіршується після початкового поліпшення, особливо у тих, хто отримує противірусні лікарські засоби (A-III).
- 2.3.3 Розглянути можливість вивчення бактеріальної коінфекції у пацієнтів, стан яких не покращується через 3-5 днів противірусного лікування (C-III).
- 2.3.4 Дослідити інші причини, крім зараження вірусом грипу, у хворих на грип, стан яких не покращується або погіршується, незважаючи на противірусне лікування (A-III).
- 2.3.5 Тестування на стійкість вірусу грипа до ІНА можна розглянути для:
- пацієнтів, у яких розвивається лабораторно підтверджений грип під час або безпосередньо після лікування ІНА (C-III);
 - пацієнтів з імунікомпрометуючим станом та ознаками стійкої реплікації вірусу грипу (наприклад, через 7–10 діб, що демонструється постійно позитивними результатами RT-PCR або вірусної культури) і залишаються хворими під час або після лікування ІНА (B-III).
 - пацієнтів з лабораторно підтвердженим грипом, які отримували субтерапевтичне дозування ІНА (C-III).
- 2.3.6 Клініцисти повинні бути в курсі поточних даних нагляду Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо частоти та географічного розподілу вірусів грипу, стійких до ІНА, протягом сезону грипу, а також з останніми рекомендаціями щодо противірусного лікування (A-III).
- 2.3.7 Не застосовувати кортикостероїди для лікування хворих на ХХН з підозрою на грип або з підтвердженим сезонним грипом, грипозною пневмонією, дихальною недостатністю або гострим респіраторним дистресс синдромом, якщо це клінічно необґрунтовано з інших причин (A-III).
- 2.3.8 Не призначати імунomodуляцію із застосуванням засобів імуноглобуліну для лікування хворих на ХХН з підозрою на грип або з підтвердженим сезонним грипом (A-III).

3. Противірусна профілактика

3.1. Призначення противірусних лікарських засобів для профілактики грипу.

- 3.1.1 Противірусні засоби не слід використовувати для рутинної профілактики грипу поза спалахами.
- 3.1.2 Противірусна профілактика може бути розглянута:
- у хворих на ХХН високої або дуже високої групи ризику розвитку ускладнень від грипу та для яких вакцинація проти грипу протипоказана, недоступна або має низьку ефективність (C-II);
 - у хворих після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у перші 6–12 місяців після трансплантації та реципієнтів трансплантації легень (B-II);
 - у хворих на ХХН високої або дуже високої групи ризику розвитку ускладнень під час високої захворюваності на грип, у яких вакцинація проти грипу може бути ефективною (але ще не проведена) (C-II);
 - у невакцинованих медичних співробітників, які перебувають у тісному контакті з особами з високим ризиком розвитку ускладнень грипу під час високої захворюваності, коли вакцинація проти грипу протипоказана або недоступна (C-III);
 - для вакцинованого медичного персоналу під час спалаху грипу протягом 14 діб після вакцинації (C-III);
 - після вакцинації проти грипу пацієнтів високої та дуже високої груп ризику ускладнень від грипу, які були в контакті з хворим на грип (C-II).
- #### 3.2. Тривалість противірусної профілактики для запобігання захворювання на грип.
- 3.2.1 Противірусна профілактика призначається якомога швидше після контакту, в ідеалі - не пізніше 48 годин (A-III).
- 3.2.2 Не застосовувати противірусну профілактику якщо з моменту контакту минуло > 48 годин. Повна доза емпіричного противірусного лікування повинна бути призначена у разі появи клінічних ознак грипу у хворих на ХХН усіх груп ризику (A-III).
- 3.2.3 Противірусну профілактику рекомендовано проводити протягом 14 діб і продовжувати принаймні 7 діб після появи симптомів під час спалаху грипу (A-III).
- 3.2.4 Хворим на ХХН високої та дуже високої груп ризику розвитку ускладнень грипу, яким вакцинація проти грипу протипоказана або недоступна, противірусна профілактика призначається протягом усього періоду активності грипу (A-II).

4. Вакцинація проти грипу під час пандемії COVID-19 [4, 5, 13].

- 4.1 Всі особи віком від 6 місяців повинні бути вакциновані проти грипу щороку до кінця жовтня, якщо це можливо.
- 4.2 Особам, які в анамнезі мали алергію на яєчний білок у вигляді кропив'янки, вакцинація проти грипу не протипоказана. Слід застосовувати інактивовану культуру клітин вірусу грипу або тривалентну чи чотиривалентну рекомбінантну вакцину проти грипу [9-14].
- 4.3 Незалежно від алергологічного анамнезу, вакцинацію слід проводити в умовах, де є персонал та обладнання для швидкого лікування анафілаксії.
- 4.4 Попередня важка алергічна реакція на вакцину проти грипу, незалежно від компонента, який призвів до алергічної реакції, є протипоказанням до повторного вакцинування.
- 4.5 Вакцини 2020-2021 рр. містять такі компоненти [10-14]:

- A / Guangdong-Maonan / SWL1536 / 2019 (H1N1) pdm09-подібний вірус (новий на 2020-2021 роки);
- A / Hong Kong / 2671/2019 (H3N2) - подібний вірус (новий на 2020-2021 роки);
- B / Washington / 02/2019 (лінія B / Victoria) - подібний вірус (новий для 2020-2021);
- Чотиривалентні вакцини проти грипу містять додатково штам В, вірус, подібний B / Phuket / 3073/2013 (лінія B / Yamagata) (без змін порівняно з попереднім сезоном), на додаток до 3 перелічених вище штамів вірусів.
- Композиція рекомбінантної або чотиривалентної вакцини така:
- A / Hawaii / 70/2019 (H1N1) pdm09-like virus (новий для 2020-2021);
- A / Hong Kong / 45/2019 (H3N2) - подібний вірус (новий на 2020-2021 роки);
- B / Washington / 02/2019 (лінія B / Victoria) - подібний вірус (новий для 2020-2021);
- B / Phuket / 3073/2013 - подібний вірус (походження Ямагати) (без змін порівняно з попереднім сезоном)

Додаток 1**Рекомендоване коригування дози осельтамівіру та перамівіру для лікування та профілактики грипу у хворих на ХХН**

	Кліренс креатиніну	Рекомендована доза для лікування	Рекомендована доза для профілактики
Пероральний осельтамівір	> 60 мл/хв	75 мг 2 рази на добу	75 мг 1 раз на добу
	30 - 60 мл/хв	30 мг (суспензія) 2 рази на добу	30 мг (суспензія) 1 раз на добу
	10 - 30 мл/хв	30 мг (суспензія) 1 раз на добу	30 мг (суспензія) через день
	≤ 10 мл/хв	не рекомендується (дані відсутні)	не рекомендується (дані відсутні)
	пацієнти, які лікуються ГД	30 мг (суспензія) після кожного сеансу ГД	30 мг (суспензія) після кожного другого сеансу гемодіалізу
	пацієнти, які перебувають на ПД	30 мг (суспензія) одноразово	30 мг (суспензія) 1 раз на тиждень
Перамівір для внутрішньовенного введення (одна доза)	> 50 мл/хв	600 мг	Дані відсутні
	30 - 39 мл/хв	200 мг	Дані відсутні
	10 - 29 мл/хв	100 мг	Дані відсутні
	На ГД	Після діалізу	Дані відсутні

Призначення занамівіру у пацієнтів з ХНН не вимагає корекції режиму дозування.

Література (References):

1. *Brooks M.* US Influenza Activity Widespread and Intense, May Be Peaking. Medscape Medical News. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/891265>. January 12, 2018; Accessed: January 16, 2020.
2. 2019-2020 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Apr 17. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm> Accessed: August 6, 2020.
3. CDC. 2020-2021 US Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Apr 17. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html>. Accessed: August 6, 2020.
4. *Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L.* Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020;3(67):4-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2020.01
5. Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccine-effectiveness-networks.htm>. 2016 Sep 2; Accessed: August 16, 2020.
6. *Brown T.* First Human Trial of Universal Flu Vaccine Underway. Medscape Medical News. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/911374>. April 4, 2019; Accessed: April 8, 2020.
7. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. 2018 Dec 27; Accessed: 2020 Oct 14.
8. Recommended Immunization Schedules for Adults. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>. 2017 Feb 27; Accessed: August 16, 2020.
9. *Brown T.* Nasal Flu Vaccine Back on CDC List of Recommended Vaccines. Medscape Medical News. 2018 Feb 22. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/892970>.
10. *Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT.* Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):e1-e47. doi: 10.1093/cid/ciy866.
11. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: hryp ta hostri respiratorni infektsii. *MOZ.* 2018, 141 s. [In Ukrainian].
12. *Mironenko A. P.* Shvydka diahnozyka hrypu: vazhlyvist faktora chasu dlia unyknennia uskladnen. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 2018;№ 3(424):19. [In Ukrainian].
13. CDC. Situation Update: Summary of Weekly FluView Report. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>. Accessed: March 7, 2020.
14. *Robinson CL, Romero JR, Kempe A, Pellegrini C, Szilagyi P.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger – United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(5):156-157. doi: 10.15585/mmwr.mm6705e2.



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

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.02

Analysis of medical care in Ukraine for nephrological patients in 2019

SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M, Kozliuk N, Razvazhaieva O. Analysis of medical care in Ukraine for nephrological patients in 2019. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):11-17. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.02

Article history:

Received September 28, 2020

Received in revised form

October 17, 2020

Accepted October 20, 2020

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

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

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

Conclusions. *The organization, availability and quality of medical care for nephrological patients in Ukraine do not meet existing needs. The significant differences in the specialized nephrological care between the regions of Ukraine can be solved out through the implementation of appropriate management and financial decision.*

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

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Kolesnyk M., Kozliuk N., Razvazhaieva O., 2020.

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



© Колесник М. О., Козлюк Н. І., Разважаєва О. О., 2020.

УДК: 616.61:311.4(477)

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

Аналіз стану надання спеціалізованої медичної допомоги в Україні хворим нефрологічного профілю у 2019 році

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

Резюме. Мета роботи: рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2019 рік, з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Методи. Осовою визначення рейтингу були оцінки захворюваності і розповсюдженості ХХН або ГПН, якість лікування пацієнтів, організації кадрового та технічного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідності індикаторам якості.

Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2019 рік.

Результати. Визначений рейтинг областей України та м. Києва щодо спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у 2019 році.

Висновки. Організація, доступність та якість медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні не відповідає існуючим потребам. Міжобласні відмінності обумовлені потребами як національного, так і регіонального рівнів; їх вирішення можливе через реалізацію відповідних управлінських та фінансових рішень.

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

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

Мета: рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2019 рік з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Матеріали та методи. Використана методика «Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України», яка опублікована в Українському журналі нефрології та діалізу №4 (48) 2015 року [1]. Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2019 [2].

Результати дослідження. Місце у рейтингу визначалось сумою значень обраних критеріїв (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
I. Критерії організації та доступності спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю			
1.	Відповідність структури організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю положенням наказу від 30 вересня 2003 року № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю»	відповідність	стимулятор
2.	Кількість відділень нефрології та діалізу	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість лікарів-нефрологів	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість ГД машин	на млн населення	стимулятор
5.	Розповсюдженість ХХН	на млн населення	стимулятор
6.	Захворюваність на ГПН	на млн населення	стимулятор

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

Продовження таблиці 1

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

Продовження таблиці 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
9.	Кількість хворих, яким досліджували вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
10.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію < 2.1	%	дестимулятор
11.	Кількість хворих, у яких рівень кальцію > 2.54	%	дестимулятор
12.	Кількість хворих, яким досліджували вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
13.	Кількість хворих, у яких рівень фосфору > 1.45	%	дестимулятор
14.	Кількість хворих, які отримували лікарські засоби заліза (ЛЗЗ)	%	стимулятор
15.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
16.	Кількість хворих, які лікуються понад 3 роки	%	стимулятор
17.	Кількість пацієнтів, які померли протягом < 91 дня	%	дестимулятор
18.	Кількість пацієнтів, які померли протягом ≥ 91 дня < 1 року	%	дестимулятор
19.	Сметрність ПД хворих	%	дестимулятор
IV. Хворі на ХХН VТ			
1.	Кількість трансплантацій у звітному році	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість хворих з функціонуючим трансплантатом	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість хворих з порушеною функцією трансплантату	на млн населення	дестимулятор
4.	Кількість пацієнтів переведених на ГД	%	дестимулятор
5.	Кількість хворих, які втратили трансплантат	%	дестимулятор
6.	Смертність пацієнтів з ТН протягом року	%	дестимулятор
V. Лікування хворих на ГПН			
1.	Кількість пацієнтів з ГПН I-III ст.	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість хворих лікованих методами ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
3.	Забезпеченість населення України - усі види ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість пацієнтів на ГПН з повним одужанням	%	стимулятор
5.	Кількість пацієнтів на ГПН з частковим одужанням	%	стимулятор
6.	Кількість хворих на ГПН з переходом у ХХН V стадії	%	дестимулятор
7.	Смертність у відділенні реанімації та/або інтенсивної нефрології	%	дестимулятор
8.	Смертність хворих на ГПН в інших відділеннях	%	дестимулятор
9.	Кількість хворих на ГПН з необхідністю ДНЗТ після виписки	%	дестимулятор

Головна умова формування ознакової множини – забезпечення інформаційної односпрямованості показників, встановлення логічного зв'язку між рівнями ознак і узагальнюючим показником, визначення показників-стимуляторів і показників-дестимуляторів. Зв'язок між місцем у рейтингу і показником-стимулятором (наприклад, показник «забезпеченість лікарями-нефрологами» на

млн населення України) є прямим, оскільки чим більша кількість нефрологів, тим вищий рейтинг області. Інші показники мають зворотний зв'язок з рейтингом (наприклад, смертність чи втрата трансплантату), – і є дестимуляторами. В таблиці 1 цей етап представлений в графі «Вплив на рейтинг».

Показники нефрологічної допомоги в Україні за 2019 рік подані у таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

**Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим
нефрологічного профілю в Україні у 2019 році**

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Херсонська	27	11	Хмельницька	3
2	Закарпатська	24	12	Харківська	2
3	Волинська	23	13	Сумська	-2
4	м. Київ	22	14	Вінницька	-4
5	Івано-Франківська	19	15	Кіровоградська	-11
5	Рівненська	19	16	Одеська	-13
5	Чернігівська	19	16	Чернівецька	-13
6	Донецька	17	17	Дніпропетровська	-17
7	Львівська	11	18	Полтавська	-19
7	Тернопільська	11	19	Київська	-28
8	Житомирська	8	20	Луганська	-29
9	Миколаївська	7	21	Запорізька	-31
10	Черкаська	6			

Таблиця 3

Рейтингова оцінка нефрологічної допомоги в Україні за 2019 рік

Організація та доступність нефрологічної допомоги			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	18	1	Донецька	25	1	Волинська	14
2	Сумська	8	2	Херсонська	16	2	Донецька	11
3	Волинська	7	3	Миколаївська	11	3	Чернігівська	10
3	Закарпатська	7	4	Закарпатська	10	4	Закарпатська	9
3	Хмельницька	7	5	Івано-Франківська	8	4	Харківська	9
3	Чернігівська	7	6	Чернівецька	7	4	Херсонська	9
4	Львівська	6	7	Рівненська	5	5	Луганська	8
5	Тернопільська	5	8	Вінницька	4	5	м. Київ	8
5	м. Київ	5	9	Житомирська	3	6	Житомирська	6
6	Кіровоградська	4	10	Хмельницька	1	7	Рівненська	5
6	Черкаська	4	11	Черкаська	0	7	Тернопільська	5
7	Запорізька	1	12	Волинська	-1	7	Черкаська	5
8	Житомирська	0	12	Львівська	-1	8	Вінницька	1
8	Миколаївська	0	12	Чернігівська	-1	8	Львівська	1
8	Одеська	0	13	Кіровоградська	-2	8	Полтавська	1
9	Дніпропетровська	-1	13	Сумська	-2	9	Дніпропетровська	0
9	Київська	-1	13	м. Київ	-2	10	Миколаївська	-1
9	Рівненська	-1	14	Луганська	-5	11	Одеська	-2
10	Херсонська	-2	14	Тернопільська	-5	11	Сумська	-2
10	Чернівецька	-2	15	Запорізька	-6	11	Хмельницька	-2
11	Полтавська	-3	16	Полтавська	-7	12	Київська	-6
12	Вінницька	-4	17	Харківська	-8	13	Івано-Франківська	-8
13	Харківська	-5	18	Дніпропетровська	-9	14	Запорізька	-13
14	Донецька	-10	18	Київська	-9	14	Кіровоградська	-13
15	Луганська	-13	19	Одеська	-14	14	Чернівецька	-13

Продовження таблиці 3

Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V T		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Харківська	8
1	м. Київ	8
2	Вінницька	6
3	Рівненська	5
3	Чернігівська	5
4	Волинська	4
4	Одеська	4
4	Херсонська	4
5	Закарпатська	3
5	Київська	3
6	Тернопільська	1
7	Дніпропетровська	0
7	Житомирська	0
7	Сумська	0
8	Миколаївська	-1
8	Полтавська	-1
8	Черкаська	-1
9	Львівська	-2
9	Хмельницька	-2
10	Кіровоградська	-4
10	Луганська	-4
11	Чернівецька	-6
12	Івано-Франківська	-7
13	Донецька	-8
14	Запорізька	-12

Лікування хворих з ГПН		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	8
2	Львівська	7
3	Рівненська	5
3	Тернопільська	5
4	Кіровоградська	4
5	м. Київ	3
6	Чернівецька	1
7	Херсонська	0
8	Волинська	-1
8	Донецька	-1
8	Житомирська	-1
8	Запорізька	-1
8	Одеська	-1
8	Хмельницька	-1
9	Миколаївська	-2
9	Харківська	-2
9	Черкаська	-2
9	Чернігівська	-2
10	Закарпатська	-5
11	Сумська	-6
12	Дніпропетровська	-7
13	Полтавська	-9
14	Вінницька	-11
15	Київська	-15
15	Луганська	-15

Дані таблиць наочно демонструють суттєве коливання отриманих стандартизованих цифрових індексів. Слід підкреслити, що значення менше «0» мають негативне стандартизоване значення, більше «0» - позитивне. Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у Херсонській області становила 27 балів, а у Запорізькій мінус 31 бал. 14 областей (Закарпатська, Волинська, м. Київ, Івано-Франківська, Рівненська, Чернігівська, Донецька, Львівська, Тернопільська, Житомирська,

Миколаївська, Черкаська, Хмельницька, Харківська) оцінені від 24 до 2 балів. 9 областей (Сумська, Вінницька, Кіровоградська, Одеська, Чернівецька, Дніпропетровська, Полтавська, Київська, Луганська) мають негативне стандартизоване значення від «-2» до «-29» балів.

За сумою інтегральних показників визначили Топ-3 області за кількістю: лікарів-нефрологів, ГД-машин, хворих на ХХН VГД або ПД, хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою та пацієнтів з ГПН на млн. населення (рис. 1).

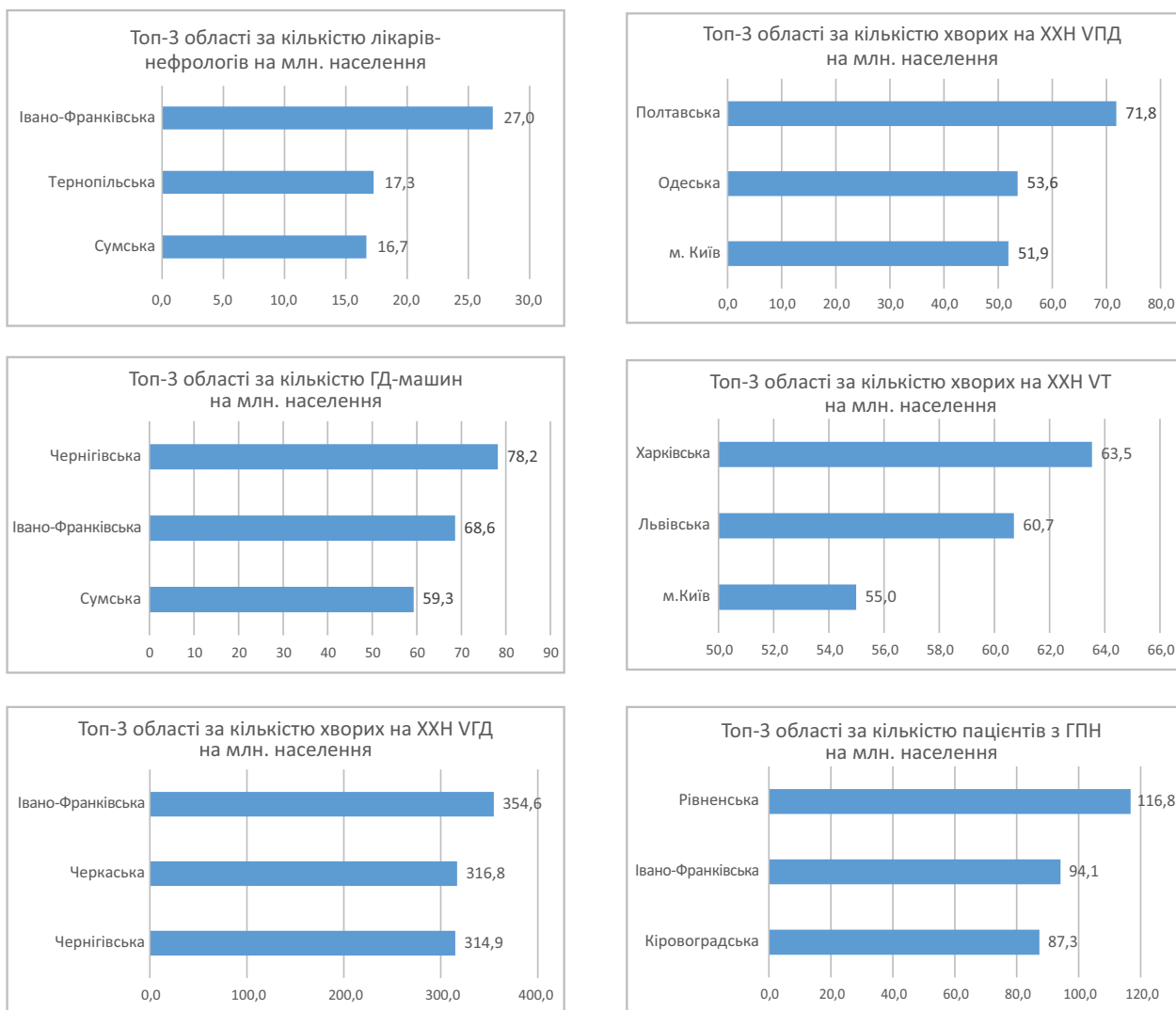


Рис. 1. Топ-3 області за основними показниками сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні, 2019 р.

Висновки.

Доступність спеціалізованої медичної допомоги в Україні хворим нефрологічного профілю далека від середньоевропейського рівня та має суттєві міжобласні відмінності.

Для покращення якості та організації спеціалізованої медичної допомоги нефрологічним хворим необхідно прийняти відповідні рішення на державному рівні та імплементувати їх на рівні районів, міст та областей.

Література (References):

1. *Kolesnyk M, Kozliuk N, Nikolaienko S, Stepanova N, Gonchar YuI, Zakon K.* Rating evaluation of specialized medical care by the patients nephrologic profile of the Ukraine province. *Ukr.J.Neph.Dial.* 2015; №4(48): 3-8. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(48\).2015.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(48).2015.04)
2. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostrym poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy».* Kyiv; 2020.179 s. [In Ukrainian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Clinical case reports

Zeki Kemeç¹, Ali Gürel²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.03

Acute kidney injury and sinus bradycardia associated with near-drowning

¹Batman District State Hospital, Nephrology Clinic, Batman, Turkey

²Firat University, Medical Faculty, Nephrology Clinic, Elazığ, Turkey

Citation:

Kemeç Z, Gürel A. Acute kidney injury and sinus bradycardia associated with near-drowning. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):18-22. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.03

Article history:

Received May 29, 2020

Received in revised form

July 18, 2020

Accepted August 5, 2020

Abstract. *Acute kidney injury (AKI) occurs in different situations and may have a variable prognosis due to underlying cause, clinical setting and comorbidity. Near-drowning is known to lead to bradycardic rhythms which can lead to hypoxia because of hypoperfusion. AKI has a high risk of mortality and morbidity. However, sequelae of sinus bradycardia are related to its underlying etiology. Urinary, cardiovascular and respiratory disorders are more frequently seen after near-drowning. Near-drowning related AKI and sinus bradycardia are not reported together in the literature. We aimed to emphasize these complications in near-drowning patients.*

Key words: *Near-drowning, acute kidney injury, sinus bradycardia.*

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

© Kemeç Z., Gürel A., 2020.

Correspondence should be addressed to Zeki Kemeç: zekikemec@gmail.com



© Кемеч З., Гюрель А., 2020

УДК: 616.61-008.6-036.11:616.12-008.314-092

Зекі Кемеч¹, Алі Гюрель²

Гостре пошкодження нирок та синусова брадикардія асоційовані з нефатальним утопленням

¹Державна регіональна лікарня, нефрологічна клініка, Батман, Туреччина

²Медичний факультет Фіратського університету, клініка нефрології, Елазиг, Туреччина

Резюме. *Гостре пошкодження нирок (ГПН) може ускладнювати різні клінічні ситуації та мати різний прогноз залежно від основної причини, клінічних умов та супутньої патології. Відомо, що утоплення призводить до брадикардії, яка може бути причиною гіпоксії через гіперперфузію. ГПН має високий ризик смертності. Порушення серцево-судинної системи дихання та сечовиділення часто спостерігаються після нефатального утоплення, але у науковій літературі майже не існує повідомлень з цієї проблеми. У цій роботі ми продемонстрували клінічний випадок ГПН та синусової брадикардії, асоційованих з нефатальним утопленням.*

Ключові слова: нефатальне утоплення, гостре пошкодження нирок, синусова брадикардія.

Introduction. The risk factors for acute kidney injury (AKI) include many different and variable factors, which are critical as they are associated with numerous reported cases of high mortality and morbidity worldwide. Although the typical flow diagram splits into prerenal, renal, and postrenal subgroups. Some of the clinical entities may not be defined within a specific subset, which is the case for AKI associated with near-drowning [1]. Only a small number of such cases have been reported. The case-control study of 30 hospitalized near-drowning victims has shown that 50 % of the patients had acute renal impairment [2]. This might in part be due to poor recognition of this condition.

It is clearly known that inadequate ventilation leads to hypoxia, and hypoxia leads to bradycardic rhythms; likewise, it is known that near-drowning leads to bradycardic rhythms, which can lead to hypoxia because of a lack of perfusion. Sinus bradycardia may be defined as a sinus rhythm with a resting heart rate of 60 beats per minute or less. However, few patients actually become symptomatic until their heart rate drops to less than 50 beats per minute. The action potential responsible for this rhythm arises from the sinus node and causes a P wave on the surface electrocardiography (ECG) that is normal in terms of both amplitude and vector. The presence of sinus bradycardia in itself does not cause a change in the QRS complex and T wave [3].

Here we present a rare cause of AKI and sinus bradycardia in a middle-aged male due to near-drowning. We have been unable to find together documented instances of these complications in the literature.

Case report. A 40-year-old male without significant past medical history was admitted with nausea, chest pain, and lumbar pain to our Nephrology Outpatient Clinic. He had a history of near-drowning in the Black Sea while he was swimming with his son. The duration of immersion was about 10–15 minutes. Our patient was resuscitated on the beach and aspirated sea-water was cleared from the airways. He was taken to the hospital and discharged as his kidney function tests were normal. He contacted us after 16 hours. We admitted the patient for inpatient stay at our Nephrology Clinic. He underwent 12 days of uneventful observation. His admission creatinine (Cre) level was high (4.83 mg/dL). During the physical examination, he was conscious and cooperative. Blood pressure was 110/70 mmHg and heart rate was 57/min, respiratory rate was 20/min, weight 65 kg, height 169 cm and body temperature was 36.4°C. Urine output was >400 mL/day. Biochemical tests on admission are summarized in Table 1.

Zeki Kemeç

zekikemec@gmail.com

Table 1

Dynamics of the patient laboratory data

Date	One day ^x	Two day	Four day	Five day	Six day	Twelve day	seventy-five day ^y	Reference range
Glucose	105	115			124			70 – 105 mg / dL
Urea	88.1	92.1	76.9	60.1	53.8	27.6	35.5	8 – 50 mg / dL
Cre	4.83	5.86	4.76	3.49	2.74	1.47	1.19	0.05 – 1.3 mg / dL
Uric acid	15	13.5	9.5	8.4	8			02.5 – 8 mg / dL
Na	139	140	140					132-150 mmol / L
K	4	4.7	4.6					3 – 5.5 mmol/L
Cl	102	106						90-115 mmol/L
Ca	10.3	9.5	9.4					8.3 – 10.6 mg / dL
LDH	263							40-310 U/L
CK	131	110	675	357				15-175 U/L
MYG				128.2				16-74 ng/mL
P	5.5	4.4	4.4					2 – 6 mg / dL
WBC	14,2							3,5 – 11x10 ⁹ / L
CRP	28.1	26.4	14.4		11.2	0.4		0-10 mg / L
pH	7.34	7.36	7.4					7.35-7.45
HCO ₃	18.2	16.1	22.1					22-26 mEq/L

^xTime of increased serum creatinine levels.

^yTime of creatinine serum levels has returned to normal.

Abbreviations; Cre: creatinine, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride, Ca: calcium, LDH: lactate dehydrogenase, CK: creatine kinase, MYG: myoglobin, P: phosphorus, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein, HCO₃: bicarbonate

Note: Since some of the data were not analyzed on certain days, related cells of the table were left blank.

Urinalysis revealed a density of 1008, pH: 6, protein +++, leukocytes: 5/HPF and erythrocytes: 14/HPF, without eosinophils. Daily urinary protein excretion was 576 mg in the 24-hour urine sample. Creatinine kinase (CK) level was 131 IU/L on admission (second day after near-drowning) and it increased to 675 IU/L and 357 IU/L on the third and fourth days after admission. On the 6th day, myoglobin was slightly elevated. He had chest pain on the 4th day of hospitalization. Cardiac markers were normal. The electrocardiography showed sinus bradycardia (Fig. 1).

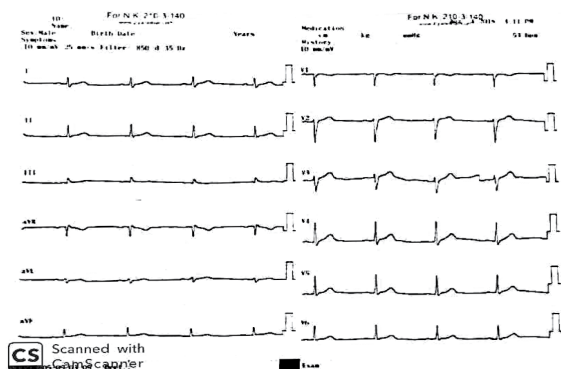


Fig. 1. The heart rate of 57/bpm in the patient.

Thyroid hormones were in physiological reference intervals. Chest X-ray and renal ultrasonography were

within the normal range. Boundary metabolic acidosis, hypovolemia, azotemia were found. 250 cc/h of intravenous fluid was administered. The patient was complaining of lumbar pain and dysuria with high C-reactive protein (CRP) levels. Urine culture was taken; an empirical antibiotic was started. Urine culture was negative. He was followed up daily for Cre levels and urine output. There was no need for hemodialysis. Cre levels started to decrease without renal replacement therapy (see Table 1). He was discharged from the hospital on Day 12. Ten weeks after near-drowning, Cre was in the normal range and ECG showed normal sinus rhythm (Fig. 2). During his outpatient follow-up, renal functions remained normal.

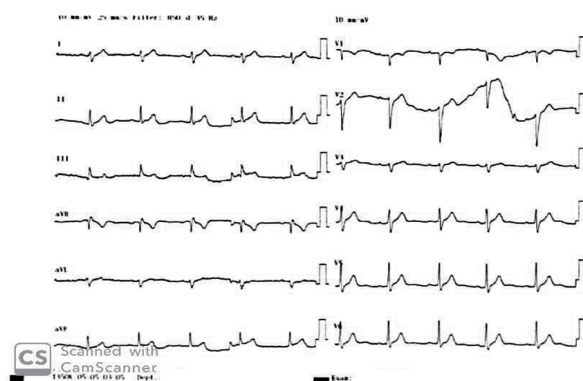


Fig. 2. The heart rate of 68/bpm in the patient.

Discussion. Near-drowning is accepted as the initial survival of the patient at least 24 hours after the incident [4]. Cardiac arrest, brain edema, massive gastrointestinal hemorrhage, pulmonary edema, adult respiratory distress syndrome, pneumonia, and hypoxic encephalopathy may occur frequently after near-drowning. However, patients can also be asymptomatic. Near-drowning is a rare cause of AKI, but patients who experience this catastrophic situation should be closely followed up for this complication [5]. Unfortunately, the exact pathogenesis of AKI after near-drowning has not been well known. In animal models, hypoxia and reperfusion injury are suspected as the cause of hemodynamic damage. The leading pathophysiological events during drowning or near-drowning are arterial oxygen desaturation and cardiac output decrease. Multiorgan failure, cerebral autoregulation dysfunction and rhabdomyolysis may contribute to AKI [2, 6].

The patient was admitted to our center on the second day of the incident. Although CK and myoglobin levels were slightly high on the fourth day, it was not clear whether AKI was solely dependent on and related to rhabdomyolysis. This may happen without overt clinical signs of vascular collapse. The normalization of renal functions was in nearly 10 weeks, which is similar to the recovery phase of acute tubular necrosis. The clinical course in this patient is entirely consistent with that of acute renal failure due to acute tubular necrosis. The diagnosis is supported by the electrolyte and osmotic composition of urine during the period of renal failure, the absence of any other cause for renal failure in previously healthy young men, and recovery of renal functions after ten to twelve days. The patients were followed up for 3 and 6 months, respectively, and no evidence of residual renal insufficiency was found in either period. Although no histological evidence of acute tubular necrosis was obtained in these patients, the clinical picture was not that of acute glomerular disease, bilateral obstruction, or persistent bilateral renal arterial insufficiency. This lack of evidence for other renal failure causes, taken together with the clinical courses of these patients, seems sufficient to establish the diagnosis of acute tubular necrosis.

In a study including 30 near-drowning patients, it was shown that acidosis on admission was the best predictor for acute renal failure. In our patient, metabolic acidosis was at the upper limit. Also in this retrospective analysis, "isolated acute renal injury" was defined in this group as requiring hemodialysis without overt extrarenal findings, particularly in the respiratory system. The cases with severe isolated AKI after near-drowning are very seldom reported [5]. In another study, Alp A et al present a rare cause of AKI in a middle-aged man with hemodialysis [1]. Our case had AKI. There was no requirement for hemodialysis. Renal functions improved with controlled and effective fluid replacement. We thought that CRP and WBC elevation in our patient may be associated with lung infection as a result of bronchial-alveolar irritation caused by aspirated sea-

water. He benefited from ampicillin-sulbactam given prophylactically.

Causes of sinus bradycardia include the following: the sick sinus syndrome, medications, a broad variety of other drugs and toxins. Less commonly, the sinus node may be affected as a result of diphtheria, rheumatic fever, or viral myocarditis [3]. Disordered physiological processes that are related to sinus bradycardia is dependent on the etiology of the disorder [7]. Commonly, sinus bradycardia is an incidental finding in otherwise healthy individuals, particularly in young adults, athletes or sleeping patients [8]. Other causes of sinus bradycardia are related to increased vagal tone. Physiologic causes of increased vagal tone include the bradycardia seen in athletes. Pathologic causes include, but are not limited to, inferior wall myocardial infarction, toxic or environmental exposure, electrolyte disorders, infection, sleep apnea, drug effects, hypoglycemia, hypothyroidism, and increased intracranial pressure [3]. Our patient had chest pains. Sinus bradycardia was detected on the ECG. Cardiac enzymes were normal. There was no need for atropine. When chest pain did not respond to paracetamol, 50 mg tramadol was used for control. We concluded that our patient may have chest pain associated with rhabdomyolysis. After discharge, ECG returned to normal sinus rhythm. What was the cause of the bradycardia, hypoperfusion, and hypoxia in this patient? It is well known that inadequate ventilation leads to hypoxia, and hypoxia leads to bradycardic rhythms. Likewise, it is known that hypothermia causes bradycardic rhythms, which in turn leads to hypoxia due to a lack of perfusion [9]. Thyroid hormones, calcium, magnesium and glucose values of our patient were within normal values. There was no drug or alcohol intake. He did not participate in any sports activity. Thus, bradycardia may be due to the interaction of hypoxia and vagal tone.

Our case has a limitation. We did not perform a kidney biopsy for diagnostic purposes. As we mentioned above, we avoided interventions that require invasive intervention as clinical and laboratory findings support acute tubular necrosis

Conclusions. In conclusion, in the case of sea-water drowning, physicians should consider AKI and sinus bradycardia. Our case will be the first in this aspect. The effect of sinus bradycardia on progression can be neglected; renal failure can often be reversed with medical treatment and rarely complicated.

Informed consent: Informed consent was obtained from the patient included in the study.

Disclosure statement: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Authors contribution.

Zeki Kemeç and **Ali Gürel** contributed to the analysis of the results and the writing of the manuscript.

References:

1. *Alp A, Akdam H, Meteoglu I. et al.* Acute kidney injury after near drowning: the way from the beach to hemodialysis. *Hemodialysis International* 2016; 20: 1–4. DOI: 10.1111/hdi.12321.
2. *Spicer ST, Quinn D, Nyi Nyi NN. et al.* Acute renal impairment after immersion and near-drowning. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 382–6. Available from: URL: <https://jasn.asnjournals.org/content/10/2/382.long>.
3. *Sidhu S, Marine JE.* Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jul;30(5):265-272. doi: 10.1016/j.tcm.2019.07.001.
4. *Thanel F.* Near drowning. Rescuing patients through education as well as treatment. *Postgrad Med.* 1998; 103:149–153. DOI: 10.3810/pgm.1998.06.511.
5. *Seong EY, Rhee H, Lee N. et al.* A case of severe acute kidney injury by near-drowning. *J Korean Med Sci.* 2012; 27: 218–220. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.2.218.
6. *Hegde SN, Anupama YJ.* Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis following near-drowning in sea water. *J Assoc Physicians India.* 2003; 51: 512–513. Available from: URL: https://www.researchgate.net/publication/10568132_Acute_renal_failure_secondary_to_rhabdomyolysis_following_near-drowning_in_sea_water.
7. *Wung SF.* Bradyarrhythmias: clinical presentation, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016; 28(3): 297-308. DOI: 10.1016/j.cnc.2016.04.003.
8. *Guasch E, Mont L.* Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(2): 88-101. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.173.
9. *Keffeler J, Frank M, Derr C.* A 6-Year-Old Male Cold Water Near Drowning Where You Might Least Expect It. *Air Med J.* 2017; 36(6): 339-340. DOI: 10.1016/j.amj.2017.08.002.



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

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.04

Ergün Parmaksız, Meral Meşe

Reassessment of renal prognosis in patients with membranoproliferative glomerulonephritis according to the new pathologic classification

University of Health Sciences, Kartal Dr Lütü Kirdar Training Hospital, Istanbul, Turkey

Citation:

Parmaksız E, Meşe M. Evaluation of patients with membranoproliferative glomerulonephritis according to the new histomorphological classification. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):23-28. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.04

Abstract. *Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a heterogeneous disease characterized by a morphological injury pattern that can be seen under various disease conditions that share common pathogenic mechanisms. In this study, we analyzed clinical features, pathological findings, long-term kidney outcomes according to the new pathohistological classification of MPGN.*

Methods. *This retrospective study included 20 CKD patients with biopsy-proven MPGN that had been diagnosed between 2011 and 2019. We reclassified the patterns of MPGN as immune-complexes mediated (ICM) and complement-mediated (CM) according to the new classification.*

Results. *The level of daily proteinuria was lower in the ICM MPGN than the CM MPGN group but was not statistically significant at the end of the study. Histopathologically, the difference in C3 staining was found between the patients with ICM and CM MPGN. At the end of the follow-up period, no patients developed end-stage renal disease, and no death occurred in response to treatment in the ICM MPGN group. In the CM MPGN group, 2 patients evolved to end-stage renal disease and 1 of them had renal transplantation.*

Conclusion. *Larger sample size and longer follow-up may change the relationship between histological factors, treatment strategies, and kidney outcomes. We believe that the use of the new diagnostic approach that applies to the ICM MPGN and CM MPGN will help nephrologists to improve treatment options and renal outcomes for patients with MPGN.*

Article history:

Received April 12, 2020

Received in revised form
September 29, 2020

Accepted October 19, 2020

Key words: *membranoproliferative glomerulonephritis, classification, treatment, kidney outcomes.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Parmaksız E., Meşe M., 2020.

Correspondence should be addressed to Ergün Parmaksız: dregrnprmkzs@hotmail.com



© Пармаксиз Е., Меше М., 2020

УДК: 616.611-002-052

Ергюн Пармаксиз, Мерал Меше

Переоцінка ниркового прогнозу пацієнтів з мембранопроліферативним гломерулонефритом на основі нової патоморфологічної класифікації

Університет наук про здоров'я, навчальний госпіталь ім. Карталя Лютфі Кірдар, Стамбул, Туреччина

Резюме. У цьому дослідженні ми проаналізували клінічні особливості, патоморфологічні дані та віддалені результати лікування хворих на мембранопроліферативний гломерулонефрит (МППН) відповідно до нової класифікації.

Методи. Нами проведено ретроспективне, одноцентрове дослідження із залученням медичної документації 20 пацієнтів з морфологічно верифікованим діагнозом МППН, який був встановлений у період між 2011 та 2019 рр. Ми перекласифікували патоморфологічні патерни як імунно-комплексний (ІК) МППН та комплемент-асоційований (КА) МППН відповідно до нової класифікації.

Результати. Рівень добової протеїнурії був нижчим у хворих на ІК МППН у порівнянні з пацієнтами з КА МППН, але не статистично значущо не відрізнявся на час закінчення дослідження. Гістопатологічно визначено статистично значущу різницю у С3 між пацієнтами обох груп. У групі ІК МППН у жодного пацієнта не розвинулась термінальна стадія хронічної хвороби нирок, тоді як у групі КА МППН 2 пацієнти еволюціонували до термінальної стадії хронічної хвороби нирок, одному з яких виконано трансплантацію нирки.

Висновок. Більша вибірка пацієнтів та триваліший період спостереження можуть змінити взаємозв'язок між патоморфологічними характеристиками МППН, стратегіями лікування та нирковим прогнозом. Ми вважаємо, що використання нового діагностичного підходу, який застосовується до ІК та КА МППН, допоможе нефрологам полішити можливості лікування та нирковий прогноз для пацієнтів з МППН.

Ключові слова: мембранопроліферативний гломерулонефрит, класифікація, лікування, прогноз.

Introduction. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a heterogeneous disease characterized by a morphological injury pattern that can be seen in a variety of disease conditions that share common pathogenic mechanisms [1]. MPGN has been reported in about 7–10% of renal biopsy cases [2]. MPGN refers to the histological model of glomerular disease, characterized by diffuse mesangial hypercellularity, endocapillary proliferation, lobulation of the glomerular pinch and division of the glomerular capillary wall [3]. A new classification by Sethi and Fervenza takes advantage of this improved knowledge by defining MPGN as immune complex (IC) disease and dominant complement (C) accumulation [4]. Immune complex-mediated (ICM) MPGN shows immunoglobulin (Ig) and / or complement factors in immunofluorescent (IF) findings, while complement-mediated (CM) MPGN shows complement factors and Ig deficiency in IF findings [5]. The presence of both immunoglobulin and complement (especially the classical path component) accumulation by (IF) microscopy indicates an immune complex etiology and should direct the investigation into causes such as infection, autoimmune disease, paraproteinemia, carcinoma, or drug reaction [6, 7]. CM MPGN stained for C3 in the IF findings and Ig deficient was defined as C3 glomerulopathy in the new

classification [8]. C3 glomerulopathy can also be classified into C3 glomerulonephritis and dense deposited disease [9].

The present study aimed to reevaluate all biopsies diagnosed with MPGN in our hospital and reclassified them to IC or CP. Moreover, in this study, we analyzed clinical features, pathological findings and long-term kidney outcomes according to the new classification of MPGN.

Materials and Methods. The study was carried out at the Kartal Dr Lutfi Kırdar City Hospital and approved by the local Ethical Committee (approval no: 2020.514.181.18 approval date: 07.07.2020). The patients diagnosed with MPGN between 2012-2019 were reevaluated retrospectively. All the diagnoses of MPGN were biopsy-proven. Renal biopsy was obtained in two vessels and at least 10 glomeruli for light microscopy and immunofluorescence. Each biopsy sample was evaluated with light microscopy (LM), IF (for IgG, IgM, IgA, C3, C1q, kappa and lambda) per standard techniques and had sufficient tissue for evaluation. IF semiquantitative intensity scoring at Stanford ranges from 0 to 4+. Using the Sethi criteria, the cohort was divided into two groups, "ICM MPGN" was identified by $\geq 2+$ immunoglobulin staining, or CM MPGN was assigned when the Ig staining was $\leq 1+$. Mesangial cell proliferation in each patient was semiquantitatively estimated as follows: grade 1, mild proliferation; grade 2, moderate proliferation; grade 3, severe proliferation. The extent of interstitial fibrosis was graded into four categories according to the percentage area of fibrotic lesions relative to the total cortical area: grade 0, none; grade 1, 1–25%; grade 2, 26–50%; grade 3, $>50\%$.

Ergün Parmaksız
dregrnprmsz@hotmail.com

Arteriosclerotic changes were also evaluated using a similar grading scale: grade 0, no abnormality; grade 1, present. The recorded IF microscopy findings included staining force for IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa, lambda. The intensity of glomerular mesangial proliferation was graded as follows: 1, mild; 2, moderate; 3, severe (graded 0–3+).

Cases of MPGN clinically known to be related to systemic lupus erythematosus (or other connective tissue disorders), infections including hepatitis B, C, paraproteinemia or B cell lymphoma or plasma cell dyscrasia were excluded from the study cohort. The clinicopathological findings and prognosis of patients were compared between ICM- and CM MPGN.

Clinical and laboratory data during the initial kidney biopsy were obtained manually from the patient's medical records and included age, gender, blood pressure, hematuria, proteinuria, serum creatinine, serum albumin, serum C3, and treatment. The following labo-

ratory tests were performed according to standard hospital procedures: measurement of 24-h urinary protein excretion (UP g/day); urinary red blood cell count per high power field (U-RBC/HPF); measurement of serum creatinine (sCr, mg/dl); estimated glomerular filtration rate (eGFR, ml/min); serum albumin (Alb, g/dl); C3 (mg/dl). Renal status was recorded at the last clinical follow-up. Microscopic hematuria was defined as > 5 red cells per HPF in microscopic examination. The patients with nephrotic syndrome (UP ≥ 3.5 g/day) were given immunosuppressive therapy.

Statistical analysis was performed using the SPSS package program. For the statistical analysis, we used the Student's t-test and the data expressed as mean and standard deviation (M ± SD). Categorical variables were expressed as proportions. The Chi-square tests (χ^2) were used to compare 2 groups.

Results. The clinical and laboratory characteristics of the included patients are summarized in Table 1.

Table 1

The patients' clinical and laboratory findings

	ICM MPGN (n = 14)	CM MPGN (n = 6)	P-value
Age	46.93±14.31	36.50±8.45	0.09
Gender (F/M)	6/8	3/3	0.77
Creatinine (first) (mg/dl)	2.00±2.70	1.21±0.76	0.68
Creatinine (end) (mg/dl)	1.09±0.44	1.99±2.39	0.90
Proteinuria (first) (g/day)	5.30±3.4	4.1±2.9	0.93
Proteinuria (end) (g/day)	2.2±1.4	2.7±1.7	0.13
Hematuria (present/not)	13/1	6/0	0.51
Serum albumin (first) (g/dl)	3.11±0.54	2.90±0.48	0.47
Serum albumin (end) (g/dl)	3.96±0.52	3.66±0.41	0.21
C3 (first)	1.40±0.30	1.40±0.30	0.91
C3 (end)	1.46±0.26	1.61±0.16	0.15
Hypertension (present/not)	13/1	5/1	0.52
Follow-up period (month)	66.42±33.32	55.0±24.71	0.54

Although there was no statistically significant difference in clinical and laboratory data between the patients of ICM and CM groups, the creatinine value decreased in the ICM MPGN group, while the creatinine value increased in the CM MPGN group at the end of the study period. The PU level was also lower in the pa-

tients of ICM MPGN compared with the patients of the CM MPGN group, but it was not statistically significant at the end of the study.

As presented in Table 2, a statistically significant difference in C3 staining was found between the groups.

Table 2

Histopathological findings of the patients with MPGN

	ICM MPGN (n = 14)		CM MPGN (n = 6)		P-value
Global sclerosis					0.06
Absent	11	78.6%	2	33.3%	
Present	3	21.4%	4	66.7%	
Crescent					0.52
Absent	13	92.9%	5	83.3%	
Present	1	7.1%	1	16.7%	
Mesengial proliferation(%)					
Mild	3	21.4%	0		0.21
Moderate	8	57.1%	5	83.3%	
Severe	3	21.4%	1	16.7%	0.81
Interstitial fibrosis(%)					0.09
None	12	85.7%	3	50.0%	
1-25	2	14.3%	3	50.0%	
26-50		0		0	
>50		0		0	
Arteriolar sclerosis					0.09
Absent	12	85.7%	3	50.0%	
Present	2	14.3%	3	50.0%	
IgG	14	100%	0		
IgA	8	57.1%	0		
IgM	8	57.1%	0		
C3	6	42.9%	6	100%	0.02
C1q	4	28.6%	0		
Kappa	2	14.3%	0		
Lambda	3	21.4%	0		

RAA as a treatment option was used in 13 (92.9%) patients in ICM MPGN, while RAA was prescribed for all patients in the CM MPGN group. Methylprednisolone in a dose 1 g per 3 days was used in both groups. 13 (92.9%) patients of the CM MPGN group used methylprednisolone and all the patients of the CM MPGN group. Methylprednisolone treatment was started in dose 0.8 mg/ kg/day and decreased at the end of 2 months and discontinued in 6 months. Cyclophosphamide was applied to 10 (71.4%) patients in the ICM MPGN group and 5 (83.3%) patients of the CM MPGN group.

Finally, in the ICM MPGN group, none of the patients neither developed end-stage renal failure nor died in response to the treatment. In the CM MPGN group, 2 patients evolved to end-stage renal disease and 1 of them underwent kidney transplantation.

Discussion. Several recent studies have greatly improved our understanding of MPGN's pathophysiology and emphasized frequent association with complement

activation or lymphoproliferative disease disorders [10]. Due to these findings, a new classification divides MPGN into cases that are CM or ICM MPGN. This study provides a detailed explanation of the differences in clinical and histopathological features observed in ICM and CM MPGN patients. Viswanathan et al calculated the CM MPGN incidence in all renal biopsies of 0.7% [11]. Indian study conducted by Himamani showed an incidence of 14% among all MPGN cases [12]. In our study, the percentage of CM MPGN covers 30% of all MPGN patients. Servais et al. reported that 71% of CP-mediated glomerulonephritis patients had genetic disorders and/or autoantibodies. Genetic abnormalities such as variants of complement factor H (CFH), complement factor I (CFI), membrane cofactor protein (MCP), and autoantibodies, such as anti-C3-Nef (C3 nephritic factor) and anti-factor H antibodies, stabilize C3 convertase (C3bBb) and amplify conversion from C3 to the active molecule C3b in

the fluid phase of complement activation [13]. Genetic studies of complement factors could not be performed due to the technical inadequacy of CM MPGN.

Serum C3 was significantly lower in the CM MPGN group than in the ICM MPGN group. This fact is evidence of a more active alternative complement pathway in the fluid phase [14]. In our study, there was no difference in serum C3 levels between IC MPGN and CM MPGN at the time of diagnosis and after the treatment. The small sample size might result in this conclusion.

In addition, there were no differences in sclerosis or necrotic glomeruli, crescent presence, degree of mesangial proliferation, interstitial fibrosis percentage, and other pathological findings in terms of arteriolar sclerosis. These results suggest that there is no significant difference in complement activation of the solid phase in local tissue, and therefore no equivalence in other pathological findings and kidney prognosis [15]. In our study, light microscopy findings had similar characteristics in both groups.

In patients with ICM MPGN, targeting the treatment of the underlying disease (hepatitis, lupus, dysproteinemia) is effective. Otherwise, immunosuppressive agents are widely used in the treatment of MPGN [16, 17]. The secondary MPGN cases were not included in our study population.

Steroids are the cornerstone therapy for MPGN even when other immunosuppressive agents are used together. In terms of immunosuppressive agents, only a few reports are showing that cyclophosphamide (CYC) is effective for patients with MPGN other than steroids [18, 19]. The mechanism of conventional therapy for solid-phase complement activation remains unclear. AP irregularity also occurs in CM MPGN, and the establishment of treatment for complement activation in the solid phase is expected in recent years [20]. Com-

plement-mediated type is important because complement-targeting therapies can be developed as potential disease-modifying agents. Eculizumab is one of the available anti-complement treatments. Bomback et al found promising results using eculizumab in c3 glomerulopathies in natural and allograft biopsies [21, 22]. In our study, most of the patients in both groups received steroid and cyclophosphamide therapy as immunosuppressive therapy. Although there was no statistical difference in response to treatment, at the end of the study, ICM MPGN cases were found to have lower creatinine and proteinuria values compared to CM MPGN. Considering this difference, it may be thought that giving specific agents effective to the alternative complement pathway to the CM MPGN group may affect the treatment results. Eculizumab treatment was given to a patient who developed posttransplant CM MPGN, and improvement in proteinuria and kidney function tests of the patient was observed during the following treatment. Nephrologists should consider checking alternative complementary pathway defects in patients with CM MPGN in IF.

Limitations. It was a small sample size retrospective study performed in a single-center, and, thus, our results will need to be confirmed in full-scale studies. There was no study on the evaluation of alternative path abnormalities. We also believe that the choice of alternative pathway-specific agents can select the treatment selection and outcomes of CM MPGN relationships. Larger sample size and longer follow-up may change the relationship between histological factors, treatment strategies, and kidney outcomes.

Conclusions. In conclusion, we believe that the use of the new diagnostic approach that applies to the ICM MPGN and CM MPGN will help nephrologists to improve treatment options and renal outcomes for patients with MPGN.

References:

1. *Hohenstein B.* C3-Glomerulopathie und MPGN – aktuelle Klassifikationen [C3 glomerulopathy and MPGN - current classification]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(4):232-239. doi:10.1055/a-0974-8418.
2. *Andrighetto S, Leventhal J, Zaza G, Cravedi P.* Complement and Complement Targeting Therapies in Glomerular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6336. doi: 10.3390/ijms20246336.
3. *Sethi S, Fervenza FC.* Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1119-31. doi: 10.1056/NEJMra1108178.
4. *Sethi S, Fervenza FC.* Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011; 31: 341-348. doi: 10.1016/j.seminephrol.2011.06.005.
5. *Bomback AS, Appel GB.* Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):634–42. doi: 10.1038/nrneph.2012.213.
6. *Sethi S, Nester CM, Smith RJ.* Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int.* 2012; 81: 434-41. doi: 10.1038/ki.2011.399.
7. *D'Agati VD, Bomback AS.* C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int.* 2012; 82: 379-81. doi: 10.1038/ki.2012.80.
8. *Cook HT, Pickering MC.* Clusters not classifications: making sense of complement-mediated kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):9-12. doi: 10.1681/ASN.2017111183.
9. *Santos JE, Fiel D, Santos R, et al.* Rituximab use in adult glomerulopathies and its rationale. *J Bras*

- Nefrol. 2020;42(1):77-93. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0254.
10. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJ. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int.* 2013; 83: 293-299. doi: 10.1038/ki.2012.384.
 11. Viswanathan GK, Nada R, Kumar A, et al. Clinicopathologic spectrum of C3 glomerulopathy – an Indian experience. *Diagn Pathol.* 2015;10:6. doi: 10.1186/s13000-015-0233-0.
 12. Himamani S. Membranoproliferative glomerulonephritis common glomerular disease – changing pattern of biopsy proven renal disease in a Tertiary Care Hospital. *Int J Sci Stud.* 2016;3(11):193-6. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Membranoproliferative-Glomerulo-Nephritis-Common-of-Himamani/a89017f20e4cb4e7afed56652a3d74317f15a720#paper-header>.
 13. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82(4):454–64. doi: 10.1038/ki.2012.63.
 14. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977–85. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022.
 15. Nakano M, Karasawa K, et al. Characteristics of membranoproliferative glomerulonephritis based on a new classification at a single center. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Jun;23(6):852-58. doi: 10.1007/s10157-019-01716-7.
 16. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012;176:10-23. doi: 10.1159/000333772.
 17. Nargund P, Kambham N, et al. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clinical Nephrology*, 2015; Vol. 84, No. 6:323-30. doi: 10.5414/CN108619.
 18. Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. *Front Immunol.* 2019;10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886.
 19. Imtiaz S, Dhroliya MF, Nasir K, Salman B, Ahmad A. Type of immune and complement deposits and response of immunosuppressive treatment on membranoproliferative glomerulonephritis - a single centre experience. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(9):995-1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338748/>.
 20. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, et al. Registry of membranoproliferative glomerulonephritis/C3 glomerulopathy; Nastasi. Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283–94. doi: 10.1681/ASN.2017030258.
 21. Deshpande N, Tewari C, Badwal C, et al. Evaluation of cases of membranoproliferative glomerulonephritis according to newer classification: A retrospective record-based study. *Med J Armed Forces India.* 2018;74: 264-7. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.01.008.
 22. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:748-56. doi: 10.2215/CJN.12901211.



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

T. Bulduk¹, A. U. Yalcin², O. M. Akay³, S. G. Ozkurt², H. U. Teke³,
G. Sahin², G. Temiz², G. Demirel³

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.05

Does erythropoietin therapy affect circulating endothelial cells in hemodialysis patients?

¹Eskisehir Osmangazi University Medical School, Department of Internal Medicine, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University Medical School, Department of Nephrology, Eskisehir, Turkey

³Eskisehir Osmangazi University Medical School, Department of Hematology, Eskisehir, Turkey

Citation:

Bulduk T, Yalcin AU, Akay OM, Ozkurt SG, Teke HU, Sahin G, Temiz G, Demirel G. Does erythropoietin therapy affect circulating endothelial cells in hemodialysis patients? Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):29-37. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.05

Abstract. Anemia is a common complication of chronic kidney disease (CKD). The most common cause of anemia in CKD is erythropoietin deficiency; and the most important cause of mortality in CKD patients is atherosclerotic vascular complications which are associated with endothelial damage. One of the methods evaluating vascular integrity is the cytometric measurement of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in peripheral blood. The study aimed to investigate the effects of erythropoietin therapy on endothelial dysfunction by evaluating circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in peripheral blood using the technique of flow cytometry.

Methods. A total of 55 hemodialysis patients were evaluated in three groups; those having erythropoietin therapy for at least last 3 months (n = 20) / not having erythropoietin for at least the last 3 months (n = 20) and the patients who started erythropoietin treatment during the study (n = 5). The control group consisted of 20 people. Blood values of the 3rd Group were investigated three times as baseline, 2nd week and 8th week CD34 +, CD105 + cells were evaluated as activated circulating endothelial cells; CD133 +, CD146 + cells were evaluated as activated endothelial progenitor cells.

Results. There was no difference between the patients and healthy individuals in terms of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells. In the third group, no differences were observed in circulating endothelial cells / endothelial progenitor cell levels at baseline / 2nd and 8th weeks. There was no correlation between erythropoietin and circulating endothelial cells / endothelial progenitor cells.

Conclusion. A correlation is not available between the therapeutic doses of erythropoietin used in hemodialysis patients and circulating endothelial cells / endothelial progenitor cell levels; supratherapeutic doses could change the results.

Key words: renal insufficiency, hemodialysis, erythropoietin, circulating endothelial cell.

Conflict of interest statement. The author declares no competing interest.

© Bulduk T, Yalcin A. U., Akay O. M., Ozkurt S. G., Teke H. U., Sahin G., Temiz G., Demirel G., 2020.

Correspondence should be addressed to Tuba Bulduk: tuba.kiraz@hotmail.com

Article history:

Received July 30, 2020

Received in revised form

October 14, 2020

Accepted October 16, 2020



© Булдук Т., Ялцин А.У., Акай О.М., Озкурт С.Г., Теке Х.У., Сахін Г., Теміз Г., Демірель Г., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27-08

Т. Булдук¹, А.У. Ялцин², О.М. Окай³, С.Г. Озкурт², Х.У. Теке³,
Г. Сахін², Г. Теміз², Г. Демірель³

Чи впливає терапія еритропоетином на циркулюючі ендотеліальні клітини у хворих, які лікуються методом гемодіалізу?

¹Медична школа Університету Ескішехір Османгазі, кафедра внутрішніх хвороб, Ескішехір, Туреччина

²Медична школа Університету Ескішехір Османгазі, кафедра нефрології, Ескішехір, Туреччина

³Медична школа університету Ескішехір Османгазі, відділення гематології, Ескішехір, Туреччина

Резюме. Анемія є частим ускладненням хронічної хвороби нирок (ХХН). Найбільш частою причиною анемії у хворих на ХХН є дефіцит еритропоєтину; тоді як основною причиною смертності є атеросклеротичні судинні ускладнення, асоційовані з ураженням ендотелію. Одним із методів оцінки цілісності судин є цитометричне вимірювання циркулюючих клітин ендотелію та клітин-попередників ендотелію в периферичній крові. Метою роботи було дослідити вплив терапії еритропоетином на дисфункцію ендотелію шляхом оцінки циркулюючих клітин ендотелію та клітин-попередників ендотелію в периферичній крові за допомогою проточної цитометрії.

Методи. 55 пацієнтів з ХХН V ст, які лікуються гемодіалізом (ГД) були розподілені на 3 групи: ГД пацієнти, які отримували терапію еритропоетином принаймні протягом останніх 3 місяців (n = 20), ГД пацієнти, яким не призначався еритропоєтин принаймні протягом останніх 3 місяців (n = 20) та пацієнти, які розпочали лікування еритропоетином під час дослідження (n = 5). Контрольна група складалася з 20 осіб. Значення крові 3-ї групи досліджували тричі як вихідні, 2-й тиждень та 8-й тиждень CD34+, CD105+ клітини оцінювали як активовані циркулюючі ендотеліальні клітини; Клітини CD133+, CD146+ оцінювали як активовані ендотеліальні клітини-попередники.

Результати. Не було різниці між пацієнтами та здоровими особами щодо циркулюючих ендотеліальних клітин та клітин-попередників ендотелію. У третій групі не спостерігали відмінностей у рівні циркулюючих ендотеліальних клітин / рівнів клітин-попередників ендотелію на початковому рівні / 2-му та 8-му тижнях. Кореляції між еритропоетином та циркулюючими ендотеліальними клітинами / клітинами-попередниками ендотелію не визначено.

Висновок. Не існує взаємозв'язку між терапевтичними дозами еритропоєтину, що застосовуються для лікування анемії у ГД пацієнтів та циркулюючими ендотеліальними клітинами / клітинами-попередниками ендотелію; надтерапевтичні дози еритропоєтину можуть вплинути на результат.

Ключові слова: гемодіаліз, еритропоєтин, циркулююча ендотеліальна клітина.

Introduction. Anemia is an early and frequent complication of Chronic Kidney Disease (CKD) and is one of the most important reasons that adversely affect the quality of life. Approximately 50% of the pre-dialysis patients and 80% of the dialysis patients are anemic [1]. The most common cause of anemia in renal failure is decreased erythropoiesis due to erythropoietin (EPO) deficiency [2]. The EPO which has been used for about 25 years, which is a development that can be considered a revolution in the treatment of CKD anemia, has increased the quality of life in patients with CKD.

Despite the beneficial effects of EPO, such as a decrease in angina symptoms, decrease in myocardial ischemia, decrease in left ventricular hypertrophy, increase in mental and cognitive functions, improvement in physical activity and quality of life, decrease in blood transfusion requirement, significant side effects, such as

aggravation of hypertension, and thrombosis tendency are also present [3, 4].

The most important cause of mortality in CKD is atherosclerotic vascular complications [5]. In dialysis patients over 45 years of age, 87% have cardiovascular disease reported at the time of end-stage renal disease (ESRD) onset, and approximately 50% of deaths are attributed to cardiovascular disease [6]. The cause of this increase in mortality is not clear but is associated with endothelial damage. Clinically endothelial dysfunction concludes with vasospasm, thrombosis, hypertension, and atherosclerosis.

For measurement of endothelial function, angiography, acetylcholine (Ach) infusion response, venous occlusion plethysmography, arterial stiffness measurement, vascular ultrasonography, levels of endothelium-derived molecules are used. One of the frequently used methods for evaluating vascular integrity is Circulating Endothelial Cell (CEC) and Endothelial Progenitor Cell (EPC) measurements [7]. CEC and EPC are cells involved in the vascular injury and repair process. Circulating endothelial cells were first obtained from leukocyte concentrates of patients with tumors in the

Tuba Bulduk
tuba.kiraz@hotmail.com

1960s. During the following 25 years, several reports have been published showing the increase in CEC in various pathological conditions [8, 9].

CECs are identified by specific endothelial markers, such as CD144 or CD146. Since CECs are markers of severe endothelial damage, they are thought to play a role in the pathophysiology of cardiovascular and inflammatory diseases. The basic method of determining EPC is flow cytometry and culture. The common idea of the literature is that the EPCs originate from the bone marrow and regulate endothelialisation [10, 11]. Literature has shown that EPCs play a role in maintaining vascular integrity and repairing damaged tissues. CEC can be used as a marker of vascular damage and cardiovascular outcomes. Researches have shown that the increase in CEC counts correlates with the severity of endothelial damage [7].

The purpose of the study was to evaluate the relation between the use of EPO and endothelial dysfunction through circulating endothelial cells in patients with ESRD undergoing hemodialysis therapy.

Material and Methods. The study was initiated prospectively in 2012 and was performed in the Nephrology Clinic of Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Department. All patients were informed about the study, and written consents were obtained from the patients stating that they agreed to participate in the study. Approval for the study was obtained from the local ethics committee by the decision dated October 31, 2011 and numbered 2011/37.

The study samples were selected from patients receiving hemodialysis treatment for the patient group, and from healthy humans for the control group. Hemodialysis treatment with standard bicarbonate dialysate was applied 3 times per week for about 4 hours at a time. The study groups were determined as follows: Group-1 consisted of 20 ESRD patients with a Hb value above 10 g/dL who were treated with EPO for at least 3 months, Group-2 consisted of 20 ESRD patients with a Hb value above 10 g/dL who were not treated with EPO for at least 3 months, Group-3 included 15 ESRD patients who did not use EPO for at least 3 months but started EPO during the study due to the need for EPO, Group-4 consisted of 15 healthy people. The EPO treatment was EPO α and β , and the initial dose was 75-150 IU/kg/week and the ongoing dose was 25-75 IU/kg/week. They also received iron supplements in the direction of the guidelines' recommendation. People in the healthy group did not have any disease stories and did not use any medication. Blood was taken for CEC, EPC, CBC, ferritin, C-Reactive Protein (CRP) to evaluate baseline values (week 0) for all groups; and in the third group, the samples were taken again in the acute phase (week 2) and chronic phase (week 8). Patients who had the acute coronary or acute cerebrovascular event in the last 6 weeks, active infection, active malignancy or malignancy history, hepatitis B, C, HIV infection, decompensated liver disease, surgical intervention, burn or severe trauma within the past 1-month and those using

angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, statin, steroid, and non-steroidal anti-inflammatory drugs were excluded from the study.

Patients' hemodialysis treatment periods and smoking habits were noted. Patients were questioned for diabetes mellitus, hypertension, peripheral artery disease, coronary artery disease, heart failure, arrhythmia, pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, asbestosis, and occupational pulmonary disease), cerebrovascular disease and endocrinological disease. The medicines used by the patients were also recorded. Pre - and post-HD systolic-diastolic blood pressures of patients were recorded. Body Mass Indexes (BMI) was calculated by weight (kg) / height (m²) formula. Blood panel, biochemical parameters (sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), phosphorus (P), glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), uric acid, lipid profile (Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)), albumin (alb), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), iron (Fe), iron saturation, total iron-binding capacity (TIBC), ferritin, CRP, sodium bicarbonate (HCO₃) were studied from all patients and Kt/V ratios were calculated.

Blood samples for laboratory examination were taken just before the midweek hemodialysis session. Blood samples that were taken from hemodialysis artery catheter were placed in tubes containing EDTA for Hemoglobin, CEC and EPC, tubes containing gel for biochemical parameters, and were processed without waiting. Mouse IgG2 FITC, Mouse IgG1 PE, CD105 FITC, CD34 PE, CD146 FITC, CD133 PE and CD45 Per Cp were used as circulating endothelial cell markers; and 2 cc blood of the patients were placed in K3 EDTA tubes (12x75 mm falcon polystyrene round-bottom tube), and 100 μ / L of this blood was placed in 3 different antibody tubes.

Tube 1 contained MlgG1 FITC (fluorescein isothiocyanate), Mouse IgG1 PE (phycoerythrin), CD45 PerCp (peridinin chlorophyll protein); tube 2 contained CD105 FITC, CD34 PE, CD45 Per Cp; and tube 3 contained CD146 FITC, CD133 PE, and CD45 Per Cp. After 30 minutes of incubation in the dark at room temperature, 2 cc of diluted lysine solution was added to remove the erythrocytes from the medium by lysis and waited for 10 minutes. It was centrifuged at 1800 rpm for 5 minutes. The resulting supernatant was poured off and washed with 2 cc of PBS (phosphate-buffered saline). It was centrifuged again at 1800 rpm. The resulting supernatant was poured off and washed with 2 cc of PBS followed by centrifugation at 1800 rpm (total 2 washes). The remaining pellet was re-suspended in 500 μ l PBS.

Bacton Dickinson Flow Cytometry (FACS Calibur) was analyzed by counting 50.000 cells in the Cell-Quest program. In the analysis: CD34 + 105- cells were considered as resting CEC; CD34 + 105 + cells as activated CEC; CD133 + cells as resting EPC; CD146 + 133 + cells as activated EPC cells.

Statistical analysis. All data analyzes were performed with SPSS 20 and SigmaStat 3.5 package programs. Continuous quantitative data were expressed as mean and standard deviation, and qualitative data were expressed as n, median, 25th and 75th percentiles. Continuous data consisting of independent measurements and showing normal distribution were analyzed with One Way Anova test (Multiple comparisons of this test were performed using Student Newman Keuls Method and Tukey tests). Data consisting of score variables with non-normal distribution were analyzed by Kruskal Wallis (Multiple comparisons of this test were performed using Dunn's Method and Student Newman Keuls Method) and Mann-Whitney U test according to group numbers. Spearman Correlation tests were used to show the relationship between the variables according to the normality test results. Chi-square tests were applied to categorical datasets.

Results. 10 female and 10 male patients with a mean age of 50.2 ± 6.2 years were included in Group-1; 10 female and 10 male patients with a mean age of 56.2 ± 9.6 years were included in Group-2; 5 female and 10 male patients with a mean age of 58.3 ± 7.1 years were included in Group-3; 10 female and 10 male healthy people with a mean age of 42.1 ± 6.0 were included in Group-4 for control. Age distribution by groups was statistically significant (Kruskal Wallis = 35,285; $p < 0.001$). In the sub-analysis, it was found that this significant difference was between the 2nd and 4th Groups ($p = 0.0001$), between the 3rd and 4th Groups ($p = 0.0001$), between the 1st and 3rd Groups ($p = 0.024$). Age differences in sub-analyzes of other groups were not statistically significant. According to the groups, height, weight, BMI and gender distributions were not statistically significant (Table 1).

Table 1

Demographic characteristics of the study participants

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p
Age (years)	50.2 ± 6.2	56.0 ± 9.3	58.3 ± 7.1	42.1 ± 6.0	0.001
Height (cm)	165.1 ± 7.5	165.5 ± 4.6	168.0 ± 6.5	166.0 ± 8.2	0.625
Weight (kg)	66.3 ± 12.0	68.1 ± 9.7	73.5 ± 11.0	75.3 ± 14.0	0.066
BMI	24.4 ± 3.7	25.2 ± 4.0	26.2 ± 3.8	27.1 ± 3.5	0.126
F/M	10/10	10/10	5/10	10/10	0.720

The data is presented as $M \pm SD$ and compared using the Kruskal Wallis test.

*Sub-analysis results are detailed in the text

SD: standard deviation, cm: centimeter kg: kilogram BMI: body-mass index, F: female, M: male

There were 20 Diabetes Mellitus (DM) patients (36.3%), and 28 hypertension (HT) patients in the study. There was no difference in DM and HT frequency between patient groups ($p = 0.397$, $p = 0.501$, respectively). Hyperlipidemia, cerebrovascular accident and deep vein thrombosis were not seen in any case. The distribution of cigarette smoking, alcohol use, coronary artery disease, pulmonary thromboembolism rates according to the groups was not statistically significant ($p > 0.05$).

There was no difference in hemodialysis administration times between patient groups in terms of URR

and Kt/V ($p = 0.817$, $p = 0.796$ and $p = 0.476$, respectively).

When the patient groups were compared in terms of laboratory parameters including Fe, iron saturation, ferritin, HCO_3 , HDL, LDL, triglyceride (TG), BUN and Cr (before dialysis), Cr (after dialysis), Ca, P, Alb, CRP, PTH, ALT, uric acid, glucose, biochemistry values; it was seen that there was no difference ($p > 0.05$).

When Hb levels were evaluated, it was seen that there was a significant difference between the groups. Hb levels of Group-2 were higher than Group-1 and 3, while Hb level in Group-3 was the lowest ($p < 0.0001$) (Table 2).

Table 2

Comparison of laboratory parameters of patient groups

	Group 1	Group 2	Group 3	p
LDL (mg/dL)	83.9 ± 34.1	87.9 ± 26.8	88.2 ± 31.1	0.892
TG (mg/dL)	225.4 ± 137.9	170.3 ± 86.1	172.5 ± 72.3	0.389
BUN (before HD) (mg/dL)	55.6 ± 12.2	60.3 ± 13.2	52.3 ± 11.5	0.133
Cr (before HD) (mg/dL)	7.9 ± 2.4	7.8 ± 2.4	7.2 ± 1.9	0.606
Calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.7	8.8 ± 0.9	9.1 ± 0.7	0.079
Phosphorus (mg/dL)	5.3 ± 1.1	4.7 ± 1.7	4.1 ± 1.2	0.039

Table 2 continuation

	Group 1	Group 2	Group 3	p
Albumin (g/dL)	4.0±0.4	3.9±0.3	3.8±0.4	0.267
PTH (pg/mL)	325.2±300.0	267.7±211.5	240.7±205.2	0.821
ALT (U/L)	17.5±12.9	12.1±5.2	13.6±4.7	0.0519
Uric acid (mg/dL)	5.9±1.1	5.7±1.2	6.0±0.9	0.740
Glucose (mg/dL)	117.6±49.7	154.2±83.3	156.5±88.8	0.329
Bicarbonate (mEq/L)	23.0±1.9	23.4±5.3	23.3±4.1	0.803
CRP (mg/dL)	9.3±7.2	7.6±5.1	10.2±13.6	0.088
Hemoglobin (gr/dl)	11.2±0.5	12.9±0.8	10.4±0.8	0.0001
Ferritin (ml/ng)	739.7±428.7	558.8±225.5	520.4±319.2	0.194
Iron saturation (%)	39.8±49.3	27.8±11.1	24.1±9.0	0.581

The data is presented as M±SD and compared using the Kruskal Wallis test.

SD: standard deviation, BUN: blood urea nitrogen, HD: hemodialysis, Cr: creatinine, LDL: Low-density lipoprotein, TG: triglyceride, PTH: Low-density lipoprotein, ALT: alanine aminotransferase, CRP: C-reactive protein.

When resting/activated CECs and resting EPCs levels were evaluated, there was no difference in both patient groups and between patient groups and con-

trol groups ($p > 0.05$) (Table 3). Activated EPCs levels were too low and were not included in statistical analysis.

Table 3

Comparison of baseline values of resting / activated CEC and EPC levels

	EPO + (1st group)	EPO – (2nd group)	EPO started (3rd group)	Control (4th group)	P
	n=20	n=20	n=15	n=20	
Resting CEC	0.55 (0.36-1.68)	1.26 (0.89-2.13)	1.36 (0.73-2.41)	1.32 (0.80-2.23)	0.108
Activated CEC	0.74 (0.41-1.82)	0.66 (0.36-1.72)	0.78 (0.49-1.93)	0.71 (0.47-1.86)	0.328
Resting EPC	1.94 (1.12-3.22)	2.53 (1.35-3.71)	2.92 (1.80-3.98)	3.10 (1.92-4.75)	0.395

EPO: erythropoietin, CEC: Circulating endothelium cell, EPC: Endothelial progenitor cell. Median was shown as (25% -75%) and the Kruskal Wallis test was used in the intergroup comparisons.

There was no difference in gender, age, smoking status, DM / HT presence or absence at resting/activated CECs and resting EPCs levels ($p > 0.05$). Resting EPCs levels were higher in the presence of a

history of Coronary Artery Disease (p values: 0.04) (Table 4). Activated EPCs levels were too low and were not included in statistical analysis.

Table 4

Comparison of resting / activated CEC and EPC levels with sex, age, smoking, diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease presence

	n	Rest-CEC	Activated -CEC	Rest-EPC	
Gender	Female	35	1.12 (0.54-2.15)	0.13 (0.00-0.27)	2.53 (1.60-3.66)
	Male	40	1.32 (0.64-2.18)	0.25 (0.00-0.46)	2.79 (1.45-4.13)
P			0.754	0.516	0.610
Age	<45 years	19	1.30 (0.72-1.77)	0.25 (0.00-0.53)	3.24 (1.68-4.79)
	≥45 years	56	1.15 (0.55-2.20)	0.16 (0.00-0.29)	2.53 (1.19-3.59)
P			0.932	0.483	0.182
Smoking	no	63	1.17 (0.56-2.15)	0.15 (0.00-0.36)	2.57 (1.41-3.66)
	yes	12	1.06 (0.56-2.16)	0.25 (0.03-0.51)	2.89 (1.65-4.13)
P			0.800	0.469	0.665

Table 4 continuation

		n	Rest-CEC	Activated -CEC	Rest-EPC
Diabetes mellitus	no	55	1.21 (0.69-2.15)	0.18 (0.00-0.36)	2.80 (1.60-3.64)
	yes	20	0.99 (0.46-2.26)	0.10 (0.00-0.45)	2.12 (1.12-4.13)
P			0.323	0.619	0.952
Hypertension	no	47	1.34(0.53-2.25)	0.24 (0.00-0.36)	2.80 (1.87-3.64)
	yes	28	1.09 (0.64-1.71)	0.11 (0.00-0.41)	1.94 (0.96-5.35)
P			0.450	0.626	0.352
Coronary artery disease	no	69	1.17 (0.54-2.17)	1.13 (0.00-0.13)	2.53 (1.38-3.65)
	yes	6	1.14 (0.74-2.17)	0.38 (0.19-0.86)	4.09 (2.79-7.32)
P			0.792	0.089	0.040

There was no difference in the weekly comparison of activated / resting CEC and resting EPC values in group-3, in which EPO was started (Table 5). Activated EPCs levels were too low and were not included in statistical analysis.

Table 5

Weekly comparison of activated / resting CEC and EPC values in the EPO group (Group 3)

	N	Median
Resting CEC baseline	15	1.36
Resting CEC 2. week	15	0.84
Resting CEC 8. week	15	0.88
p	Friedman test = 1.2; p=0.549	
Activated CEC baseline	15	0.27
Activated CEC 2. week	15	0.05
Activated CEC 8. week	15	0.01
p	Friedman test = 4.76 ; p=0.092	
Resting EPC baseline	15	2.92
Resting EPC 2. week	15	2.85
Resting EPC 8. week	15	3.50
p	Friedman test =0.13; p=0.936	

CEC: Circulating Endothelial Cell; EPC: Endothelial Progenitor Cell

When baseline Hb on the 2nd week and 8th week Hb levels were evaluated in the group treated with EPO, there was a difference between weeks. However, since this difference was too low ($p = 0.049$), the Tukey Comparison Test was conducted to determine the groups with a difference. This test showed that this difference was between the baseline Hb value (median 10.5 gr/dl) and the 8th week Hb value (median 10.6 gr/dl) ($p=0.022$).

When the correlation analysis of baseline values in the patient groups was evaluated, significant negative correlations was found between resting/activated CECs and albumin (in resting CEC / Albumin $r = -0.270$, $p = 0.046$ and inactivated CEC / Albumin $r = -0.312$, $p = 0.020$). In addition, a significant relationship was found between baseline activated CEC and baseline hemoglobin level ($r = -0.601$, $p = 0.018$) but there was no correlation between hemoglobin levels at 2th and 8th weeks and activated CEC.

Discussion. There are a number of studies on chronic renal disease related to anemia, endothelial dysfunction, circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells [7, 12-14] but only a few studies are investigating endothelial cell relation with erythropoietin. Therefore, we aimed to evaluate the relationship between the use of erythropoietin and endothelial dysfunction through circulating endothelial cells in patients with chronic renal failure who underwent HD treatment in our study.

There were no differences in the presence of diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease, pulmonary thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease in the HD patients. Furthermore, there were no differences in the distribution of the majority of examined blood markers and Kt/V.

Although Ayala et al. have demonstrated that CEC levels in CKD patients were higher than healthy controls [15], Eizawa et al and Choi et al have found that

EPC levels in HD patients were lower than in healthy controls [16, 17]. Another study has been conducted by Groot et al which consisted of 46 hemodialysis patients and 46 healthy control individuals of similar age and sex, supported the role of uremia and Kt/V in EPC physiology. In the same study, the increase in EPC level after renal transplantation with the improvement of urea level strengthens the relationship between urea and EPC [18]. It also shows us that the kidney is a complex and indispensable organ, not only with the filtering functions but also with the endocrinological functions at last. Unlike these studies, in a study conducted by Herbrig et al. EPC levels were significantly higher in hemodialysis patients compared to healthy controls. When migrator activity and adhesion properties were evaluated in the same study, the decrease in the migration feature was found to be incompatible with the increase in the number of EPCs [19]. We also found no difference in the levels of resting / activated CEC and resting EPC between the patients' group and the control group. In addition, there was no difference between the patient groups in our study. However, we found that resting EPC levels were higher in the presence of a Coronary Artery Disease story. In a similar study conducted by Guven et al, in 48 patients, there was no relationship between serum creatinine level and EPC, although EPC levels were associated with Coronary Artery Disease [20]. The different results in the literature and the contradictory results of the same study using the same technique show that the methods used in the evaluation of circulating endothelial cells and the properties of the cells have a significant effect on the results. The reason why the difference between healthy controls and CKD patients was not detected in terms of circulating endothelial cells may be a quantitative assessment of circulating endothelial cells only using flow cytometric analysis. It was also the reason why there was no correlation between uremia levels Kt/V and circulating endothelial cells in patient groups. When additional methods, such as cell culture for evaluating migration, proliferation and survey and flow-mediated dilation for evaluating endothelial function are used, the possible relationship between uremia and circulating endothelial cells and endothelial can be determined, which is shown in many studies.

Both activated and resting CEC levels were found to be higher in the third group than in the other patient groups and healthy controls, but this difference was not statistically significant ($p = 0.108$; $p = 0.328$, respectively). If we remember that Group-3 was with baseline Hb level <10 gr/dl and therefore EPO was started in this group; it may be possible to associate high levels of CEC in Group-3 with anemia. In the correlation analysis of Group-3, there was a negative correlation between baseline hemoglobin and baseline activated CEC ($r = -0.601$, $p = 0.018$). Accordingly, it can be said that as Hb decreases, the level of CEC increases. This result is compatible with studies in which circulating endothelial cells were found to be higher in patients with sickle

cell anemia and thalassemia than controls [21- 23]. The decrease in resting (1.36-0.84-0.88, respectively) and activated CEC levels (0.27-0.05-0.00 respectively) at baseline, 2nd and 8th weeks is consistent with the increase Hb levels in Group-3 with new-onset EPO treatment at the 2nd and 8th week according to baseline Hb (median values 10.5-10 and 6-10.6, respectively). It strengthens the idea that high CEC levels may be related to anemia. However, in our study, the increase in Hb at 8 weeks was found to be significant at $p = 0.049$. When there is a more significant difference between the Hb values in the group with new-onset EPO treatment, the relationship between CEC- Hb and EPO is thought to be more evident.

Since it is known that the EPC response to EPO is dose-dependent, the differences in doses of EPO used may also contribute to conflicting results of many studies investigating the relationship between EPO and EPC [24]. Our study was an observational study and the patients' natural treatment processes did not interfere and the doses of EPO were not homogeneous. The reason why the difference is not detected between EPO and EPC may be due to the different doses of EPO that was used. It is thought that different results may be encountered when used over therapeutic doses.

When the patient groups in our study were evaluated, there was a significant negative correlation between resting/activated CECs and albumin ($r = -0.270$, $p = 0.046$ and $r = -0.312$, $p = 0.02$, respectively). In the study of Sridevi et al conducted in 2011, a negative correlation between albumin and CEC has been found in mice, consistent with our study [25]. Malnutrition and inflammation are severe in HD patients, and are important determinants of morbidity and mortality [26]. If we remember that albumin is a negative inflammatory marker and an important indicator of nutritional status, to say that low albumin levels associated with the nutritional status of CKD patients may lead to an increase in CEC levels and may be a correct interpretation in terms of a cause-effect relationship.

Furthermore, when the data of the group with new-onset EPO treatment were examined, a significant negative correlation was found between resting/activated CECs and albumin baseline values ($p = 0.027$ and $p = 0.012$, respectively). However, this relationship which was observed in baseline values just before the start of EPO therapy was not detected at the 2nd and 8th weeks of EPO use. When we look at the baseline, 2nd week and 8th-week albumin values in the group with new-onset EPO treatment, we can see that there is no difference between albumin levels. When we looked at the baseline, 2nd week and 8th-week CEC values of this group, it was not statistically significant, but we see that there is a decrease in CEC levels as the week progresses. The reason why the relationship between low albumin and high CEC in baseline values is not seen in the following weeks, and a decrease in CEC levels despite there is no change in albumin level may be related to the use of EPO which was at 2nd and 8th weeks, but is not initial.

In our study, there was no difference in CRP levels in terms of patient groups, and there was no correlation between CRP levels and rest / activated CECs & rest /activated EPCs. In agreement with our study, no correlation between CRP and EPC in patients and healthy controls have reported by Groot et al in their study [18]. There was no relationship between CRP and white blood cell count and EPC in the study conducted by Guven et al [20]. Similarly, Schlieper et al. have found no relationship between CRP and EPC in the study conducted with 65 HD patients [27].

There are some limitations to our study. There were age differences between the groups and the endothelial function was not confirmed with functional methods such as flow-mediated dilation.

Conclusions. In conclusion, we found no relations between the therapeutic dose of EPO treatment in HD patients and CEC and EPC levels used as indicators of endothelial dysfunction. The relationship between EPO and endothelial dysfunction can be assessed clearly in long-term studies involving more patients with evaluat-

ing EPO's proliferation and mobilization properties as well as EPO correlations with CEC and EPC numbers.

Acknowledgment. This study was supported by Eskişehir Osmangazi University Scientific Research Projects Unit with 2013 11 D 22 project code.

Conflict of interest. The authors declared no competing interests.

Author contributions.

T. Bulduk: literature search, blood sampling, collecting, analyzing and interpreting the data, writing the manuscript;

A. U. Yalcin: concept, supervision, management of the research, critical review and data analysis;

O. M. Akay: consultation, literature searching;

S. G. Ozkurt: article redaction, critical review, preparation for submission;

H. U. Teke: consultation and article redaction;

G. Sahin: consultation;

G. Temiz: consultation;

G. Demirel: analyzing the flow cytometry.

References:

1. *Nurko S.* Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2006; 73(3): 289-300. Available from: <https://www.ccm.org/content/73/3/289>.
2. *Jodie L. Babitt, Herbert Y. Lin.* Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep 28; 23(10): 1631–1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
3. *Yusuke Sakaguchi, Takayuki Hamano, Atsushi Wada, Ikuto Masakane.* Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jun; 30(6): 1037–1048. doi: 10.1681/ASN.2018101007.
4. *Suetonia C Palmer, Valeria Saglimbene, Dimitris Mavridis, Georgia Salanti, Jonathan C Craig, Marcello Tonelli, Natasha Wiebe, Giovanni FM Strippoli.* Erythropoiesis stimulating agents for anemia in adults with chronic kidney disease: a network meta analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec; 2014(12). doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
5. *Baigent C, Burbury K, Wheeler D.* Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000;356:147-152. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02456-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02456-9).
6. *Zubin J. Modi, Yee Lu, Nan Ji, Alissa Kapke, David T. Selewski, Xue Dietrich, Kevin Abbott, Brahmajee K. Nallamothu, Douglas E. Schaebel, Rajiv Saran, and Debbie S. Gipson.* Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease. An Analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiol.* 2019 Apr; 4(4): 353–362. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0375.
7. *Zavada J, Kideryova L, Pytlik R, Tesar V.* Circulating Endothelial Cells and Circulating Endothelial Progenitors in Kidney Disease – Victims, Witnesses, or Accomplices? *Folia Biologica.* 2008;54:73-80. Available from: https://www.researchgate.net/publication/51421287_Circulating_endothelial_cells_and_circulating_endothelial_progenitors_in_kidney_disease_-_Victims_witnesses_or_accomplices.
8. *Bouvier CA, Fluckiger R, Roch R, Maurice PA.* Current applications of leuconcentration. *Arch Anat Pathol.* 1967;15:133–135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5599704/>.
9. *Shuang Ling I, Rong-Zhen Ni, Yunyun Yuan, Yan-Qi Dang, Qian-Mei Zhou, Shuang Liang, Fujiang Guo, Wei Feng, Yuanyuan Chen, Katsumi Ikeda, Yukio Yamori and Jin-Wen Xu.* Natural compound bavachalcone promotes the differentiation of endothelial progenitor cells and neovascularization through the ROR-erythropoietin-AMPK axis. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. (49): 86188-86205. doi: 10.18632/oncotarget.21036.
10. *Erdbruegger U, Dhaygude A, Haubitz M, Woywodt A.* Circulating Endothelial Cells: Markers and Mediators of Vascular Damage. *Current Stem Cell Research & Therapy.* 2010; 5: 294-302. doi: 10.2174/157488810793351721.
11. *Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2003; 348: 593–600. doi: 10.1056/NEJMoa022287.
12. *Lankhorst CE, Wish JB.* Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews.* 2010; 24:39–47. doi: 10.1016/j.blre.2009.09.001.

13. *Phrommintikul A. Haas SJ. Elvik M. Krum H.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381–388. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60194-9.
14. *Bolton CH. Downs LG. Victory JG. et al.* Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1189-97. doi: 10.1093/ndt/16.6.1189.
15. *Rodriguez-Ayala E. Yaaq Q. Holm nc C. Lindholma B. Holgersson S. Stenvinke P.* Imbalance between Detached Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2006;24:196-202. doi: 10.1159/000090519.
16. *Eizawa T. Murakami Y. Matsui K. et al.* Circulating endothelial progenitor cells are reduced in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:627-33. doi: 10.1185/030079903125002379.
17. *Choi JH. Kim KL. Huh W. et al.* Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1246-52. doi: 10.1161/01.ATV.0000133488.56221.4a.
18. *Groot DK. Bahlmann FH. Sowa J. et al.* Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int.* 2004;66:641-46. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00784.x.
19. *Herbrig K. Pistrosch F. Oelschlaegel U. et al.* Increased total number but impaired migratory activity and adhesion of endothelial progenitor cells in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):840-9. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.001>.
20. *Güven H. Shepherd R. Bach R. Capoccia B. Link D.* The Number of Endothelial Progenitor Cell Colonies in the Blood Is Increased in Patients With Angiographically Significant Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(8):1579-87. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.101.
21. *Strijbos MH. Landburg PP. Nur E. et al.* Circulating endothelial cells: a potential parameter of organ damage in sickle cell anemia? *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43(1):63-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2009.02.007.
22. *Kasar M. Boğa C. Yeral M. Asma S. Kozanoglu I. Ozdogu H.* Clinical significance of circulating blood and endothelial cell microparticles in sickle-cell disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(2):167-75. doi: 10.1007/s11239-013-1028-3.
23. *Butthep P. Rummavas S. Wisedpanichkij R. Jindadamrongwech S. Fucharoen S. Bunyaratvej A.* Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia. *Am J Hematol.* 2002 Jun;70(2):100-6. doi: 10.1002/ajh.10101.
24. *Heeschen C. Aicher A. Lehmann R. et al.* Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood.* 2003;102:1340-6. doi: 10.1182/blood-2003-01-0223.
25. *Sridevi D. Pappanaicken RK. Ishwarlal J.* C-Reactive Protein Induces Release of Both Endothelial Microparticles and Circulating Endothelial Cells In Vitro and In Vivo: Further Evidence of Endothelial Dysfunction. *Clinical Chemistry.* 2011;57:1757-61. doi: 10.1373/clinchem.2011.169839.
26. *Kalantar ZK. Ikizler TA. Block G. Avram MM. Kopple JD.* Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-81. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016.
27. *Schlieper G. Hristov M. Brandenburg V. et al.* Predictors of low circulating endothelial progenitor cell numbers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23(8):2611-18. doi: 10.1093/ndt/gfn103.



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

S.D. Novychenko, L.O. Zub

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.06

Relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

Citation:

Novychenko SD, Zub LO. Relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):38-44. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.06

Abstract: *the study aimed to investigate the relationship between red blood cell membrane disorders and Doppler ultrasound indices of renal blood flow in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 1-2.*

Methods. *The complex clinical, laboratory and instrumental (color duplex Doppler scanning of renal parenchyma vessels) examination was conducted in 131 CKD stage 1-2 patients. Among them, there were 47 patients with pyelonephritis, 48 patients with diabetic nephropathy, and 36 patients with primary glomerulonephritis. Each patients' group was divided into 2 subgroups: with and without arterial hypertension. Twenty healthy volunteers were also included for the study control.*

Results. *A significant correlation between indices of the erythrocytes morphology and basic Doppler ultrasonography parameters of the kidney vessels circulation, namely a.interlobaris was demonstrated in CKD patients with arterial hypertension. The most significant changes were observed in diabetic patients.*

Conclusion. *The results of our study indicated a high informative value of renal Doppler ultrasonography as a non-invasive technique to diagnose the CKD progression in patients with comorbid hypertension.*

Key words: *chronic kidney disease, Doppler ultrasonography, renal circulation, red blood cells morphology.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Novychenko S.D., Zub L.O., 2020.

Correspondence should be addressed to Svtlana Novychenko: switlananovy70@gmail.com

Article history:

Received June 10, 2020

Received in revised form

July 26, 2020

Accepted August 09, 2020



© Новиченко С. Д., Зуб Л. О., 2020.

УДК: 616.61-005-008.64-02:616.12-008.331.1

С.Д. Новиченко, Л.О. Зуб

Взаємозв'язок між морфо-функціональним станом еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровообігу у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Резюме. Метою роботи було дослідити взаємозв'язок між показниками морфофункціонального стану еритроцитів та доплерографічними показниками у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I та II стадії (пієлонефрит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія) з артеріальною гіпертензією (АГ) II ступеня.

Методи. Проведено 131 комплексне ультразвукове дослідження із застосуванням кольорового дуплексного сканування судин паренхіми нирок. У дослідженні приймали участь 47 хворих на пієлонефрит, 48 хворих на діабетичну нефропатію IV ст (ДН) та 36 пацієнтів з гломерулонефритом. Кожну групу розділили на 2 підгрупи – з та без АГ. Обстежено також 20 практично здорових осіб для контролю.

Результати. Визначено чисельні кореляційні зв'язки між показниками морфо-функціональних властивостей еритроцитів та основними доплерографічними показниками ниркового кровотоку на рівні дрібних судин нирок, а саме *a.interlobaris*.

Висновки. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН I і II стадії з АГ II ступеня впливають на погіршення кровотоку в паренхімі нирок. Результати нашого дослідження демонструють високу інформативну цінність доплерографії нирок як неінвазивної методики діагностики прогресування ХХН у пацієнтів із коморбідною гіпертензією.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, кольорова дуплексна доплерографія, нирковий кровообіг, морфо-функціональні властивості еритроцитів.

Вступ. З прогресуванням хронічної хвороби нирок (ХХН) підвищується проникливість судинної стінки капілярів та дрібних судин нирок, відбувається сповільнення швидкості кровотоку, погіршуються реологічні властивості крові, що погіршує проникливість судинної стінки, посилює агрегацію та пригнічує властивості еритроцитів крові [1-3]. А за наявності цукрового діабету (ЦД) усі вищепераховані процеси зростають максимально за рахунок порушення обмінних процесів в організмі хворих [4-6].

В то й же час, активовані вільно радикальні процеси призводять до порушення морфофункціональних властивостей мембран еритроцитів, що може сприяти порушенню мікроциркуляторних процесів у хворих на ХХН. Зміни морфофункціонального стану еритроцитів у значній мірі забезпечують нормальні процеси життєдіяльності, що відбуваються в нирках, вони впливають не тільки на реологічні властивості крові, а й приймають участь у регуляторних процесах, що забезпечують гемімікроциркуляцію нирок [7, 8]. Патологічні зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів

впливають на мембрано-рецепторний апарат клітин нирок, та спричиняють негативні розлади їх життєдіяльності та функціонування [9, 10].

Наявність у хворих на ХХН артеріальної гіпертензії погіршує кровоток у дрібних судинах нирок, знижуючи його швидкість [11-16]. Тим не менш, взаємозв'язок між морфо-функціональним станом еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровотоку у хворих на ХХН залишається не визначеним.

Мета роботи: дослідити взаємозв'язок між показниками морфо-функціонального стану еритроцитів та доплерографічними показниками у хворих на ХХН I-II стадії з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали та методи дослідження. Проведено 131 комплексне ультразвукове дослідження із застосуванням кольорового дуплексного сканування судин нирок у хворих на ХХН з АГ, які перебували на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці. Тривалість ХХН з моменту встановлення діагнозу становила від 5 до 10 років. Вік хворих коливався від 29 до 65 років, в середньому $46,50 \pm 2,25$ років. Кількість обстежених чоловіків 41,98% (55 осіб), жінок – 58,02% (76 осіб). Сформовано групи дослідження: I група (n = 47) – хворі на ХХН I-II ст: пієлонефрит (ПН), II група (n = 48) – хворі на ХХН I-II ст: діабетична нефропатія (ДН) IV ст., III група (n = 36) – хворі на ХХН I-II ст: гломеру-

Новиченко Світлана Дмитрівна

switlananovy70@gmail.com

лонефрит (ГН). У якості контролю обстежено 20 практично здорових осіб відповідної вікової категорії. Кожна група хворих розподілена на 2 підгрупи – з та без АГ (рис. 1).

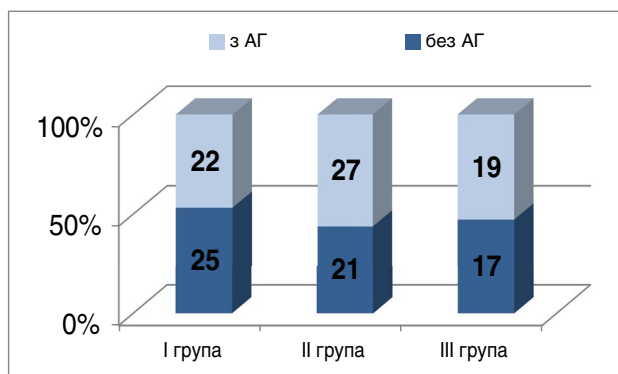


Рис. 1. Розподіл хворих на групи дослідження.

Основні критерії включення у дослідження: ХХН I-II стадії без нефротичного синдрому (НС), АГ II ступеня, вік понад 18 років, інформована згода пацієнта прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження були: ШКФ < 60 мл/хв./1,73м², НС, ЦД I типу, системні захворювання сполучної тканини, порушення серцевого ритму, стенокардія, гострі порушення кровообігу, гематологічні захворювання, вагітність, лактація, алко- та наркозалежність, відмова пацієнта приймати участь у дослідженні, амілоїдоз нирок.

Усім пацієнтам проводили кольорове дуплексне сканування нирок. Дослідження проводилось в триплексному режимі (В - режим, кольорове дуплексне дослідження, картування, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот), вимірювали пікову систолічну швидкість (Vs), кінцеву діастолічну (Vd) та усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку (TAMX) та розраховували об'ємну швидкість кровотоку (Vvol) та індекс резистентності (RI). Запис доплерівської кривої проводили за умов затримки дихання пацієнта. Всі величини розраховувалися автоматично за допомогою 3D-системи ультразвукового апарату. Всім пацієнтам лабораторно визначали показники відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), перекисного окислення ліпідів (ПГЕ), індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась в наступному порядку. Первинні дані обстеження хворих заносились у розроблену нами базу даних. Етапи подальшої обробки даних включали їх формалізацію, стандартизацію та статистичний аналіз. Застосовували попередню перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється ($p = 0,05$), у таких випадках користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій

Стьюдента (перевіряли відповідно до критеріїв Левене та Фішера). Непараметричні методи статистики використовували при відхиленні гіпотези про нормальність у вибірках: критерій Манна-Уїтні. Результати вважали вірогідними за $p < 0,05$. Критерій Крускала-Уолліса (критерій Н) був застосований для оцінки відмінностей між вибірками за рівнем ознаки, що вивчалася. При проведенні кореляційного аналізу використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Також використано метод відношення шансів. Статистична обробка даних виконана з використанням програм Statistica 10, Microsoft Excel та «BioStat». Графіки оформлювали за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Excel [Microsoft Access-2000 (© Microsoft Corp., 1992-1999)].

Створений протокол дослідження хворих та формуляр інформованої згоди пацієнта, в якому відображаються базисні етичні принципи, такі як: анонімність участі в дослідженні та результатів дослідження, повага особистості людини, оцінка ризику та користі, розроблені і затверджені на засіданні співробітників кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб та комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових норм проведення медичних наукових досліджень ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Проведені дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Ковенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009р., в яких людина виступає їх об'єктом.

Результати дослідження. У результаті обстеження визначено зміни у всіх групах хворих у порівнянні з нормою. Але найбільш виражене зниження ІДЕ констатовано у пацієнтів з ДН з АГ та ГН з АГ відповідно ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що всередині групи хворих на ДН різниця показників між підгрупами дослідження була найвиразнішою порівняно з іншими групами ($p < 0,001$). Найвираженіше підвищення рівнів відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) та перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) виявлено також у даній категорії хворих ($p < 0,05$). Показники були змінені незалежно від наявності чи відсутності АГ, але майже в усіх групах дослідження показники морфофункціональних властивостей еритроцитів вірогідно відрізнялися у підгрупах пацієнтів, тобто у хворих без наявності АГ II ст. показники ВВЕС та ПГЕ були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АГ II ступеня відповідно ($p < 0,05$), а показник ІДЕ був вірогідно нижчим у хворих з АГ, ніж у підгрупі без наявності АГ II ступеня ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ХХН I та II стадії з АГ (М ± SD)

Групи	ІДЕ, ум.од	ВВЕС, ум.од	ПГЕ, %
Практично здорові (n=20)	2.00 ± 0.02	1.40 ± 0.05	4.67 ± 0.30
Група I-A (ХПН) (n=25)	1.79 ± 0.02*, ^	2.01 ± 0.01*, ^	6.33 ± 0.31*, ^
Група I-B (ХПН з АГ) (n=24)	1.73 ± 0.01*, ^, "	2.36 ± 0.02*, ^, "	7.92 ± 0.22*, "
Група II-A (ДН) (n=21)	1.48 ± 0.02*, ^	2.38 ± 0.02*	7.99 ± 0.30*
Група II-B (ДН з АГ) (n=29)	1.19 ± 0.03*, 3	2.59 ± 0.07*, "	9.19 ± 0.14*, "
Група III-A (ХГН) (n=17)	1.22 ± 0.03*, ^	2.40 ± 0.03*	8.12 ± 0.22*
Група III-B (ХГН з АГ) (n=21)	1.19 ± 0.02*	2.49 ± 0.05*	8.89 ± 0.13*, "

Примітка.: * - достовірність відмінностей (p<0,05) в порівнянні з нормою у практично здорових осіб;
 ^ - достовірність відмінностей (p<0,05) порівняно з однаковими підгрупами різних груп;
 " - достовірність відмінностей (p<0,05) при порівнянні між з АГ та без АГ всередині групи

Таким чином, у хворих на ХХН I-II стадії та АГ визначено порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів, що найбільше виражене у пацієнтів з ДН. Виявлені порушення ВВЕС та ПГЕ у хворих на ГН з АГ не відрізняються від відповідних даних у групі ДН та АГ. Так, за наявності ГН з АГ, величина ВВЕС складала 2,49 ± 0,05 Од., що статистично не відрізнялось від даних ВВЕС у групі ДН з АГ (2,59 ± 0,07 Од.). ПГЕ у хворих на ГН з АГ складав 8,89 ± 0,14 %, також, статистично значущо не відрізнявся від такого у хворих на ДН та АГ (9,19 ± 0,15 %). То ж, у пацієнтів з ДН та АГ, а також з ГН з АГ II ст. морфофункціональні властивості еритроцитів страждають майже в однаковій мірі, що спричиняє швидке прогресування ХХН у даної категорії хворих.

Нами також досліджено наявність кореляційних зв'язків між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів крові, добовою протеїнурією та ШКФ обстежених пацієнтів (рис. 2.).

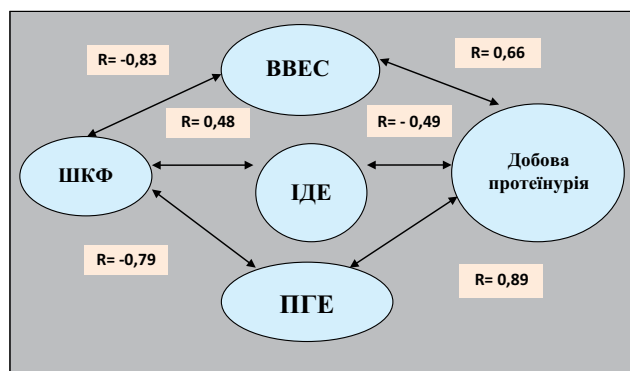


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів крові та маркерами прогресування ХХН.

Як продемонстровано на рис. 1, нами виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ШКФ та показниками ВВЕС (r= -0,83)

(p<0,05) і ПГЕ (r= -0,79) (p<0,05), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ШКФ та показником ІДЕ (r = 0,48) (p < 0,05).

Крім того, визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем добової протеїнурії, ПГЕ (r = 0,89) при (p < 0,05) та ВВЕС (r= 0,66) (p<0,05). Визначався також зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем добової протеїнурії та ІДЕ (r= -0,49; p < 0,05).

Наступним етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку ВВЕС та ПГЕ з основними показниками ниркового кровотоку (Vs, Vd та індексу резистентності (RI) у хворих на ХХН I-II ст. з АГ II ст. (рис. 3).

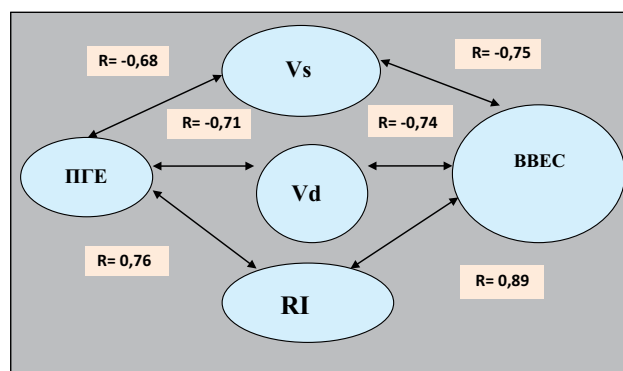


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між показниками морфофункціональних властивостей еритроцитів та основними показниками ниркового кровотоку на рівні a.interlobaris.

Прямий кореляційний зв'язок показнику ВВЕС спостерігався з RI (r = 0,89) (p < 0,05), Vs (r = -0,75) (p < 0,05) та Vd (r = -0,74) (p < 0,05).

Відмічено сильний прямий кореляційний зв'язок між ПГЕ та IR (r= 0,76) (p < 0,05), а також зворотний сильний зв'язок між ПГЕ та максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкостями кровотоку на рівні a.interlobaris (r= -0,68; p<0,05 та r = -0,71; p<0,05 відповідно).

На рисунках 4 та 5 показано взаємозалежність між показниками ВВЕС і ПГЕ та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку на рівні a.interlobaris.

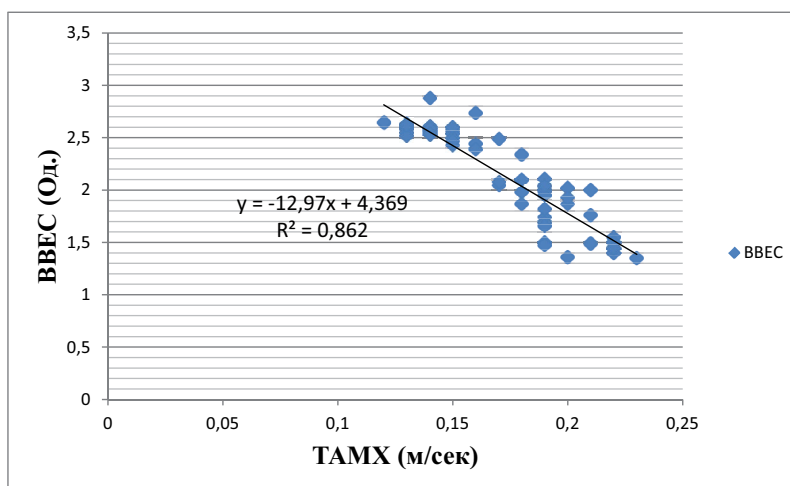


Рис. 4. Кореляційна залежність між показниками TAMX крові на рівні a.interlobaris та рівнем ВВЕС у хворих на ХХН I-II ст. з АГ.

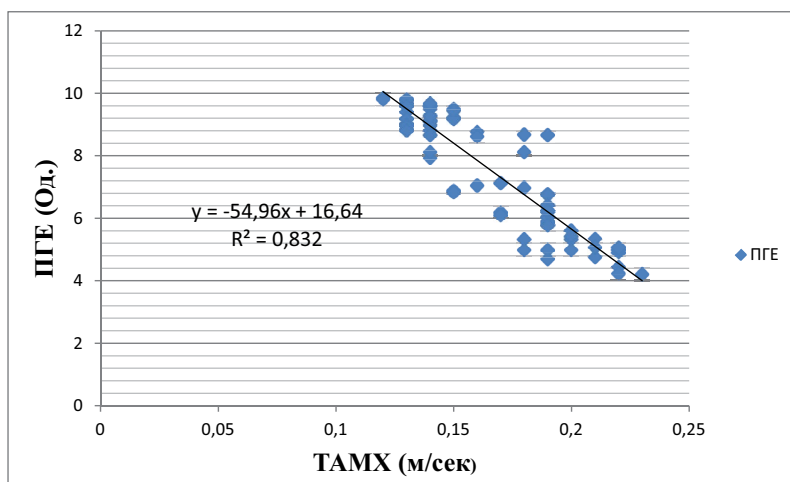


Рис. 5. Кореляційна залежність між показниками TAMX крові на рівні a.interlobaris та рівнем ПГЕ у хворих на ХХН I-II ст. з АГ.

Обговорення. Порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів має вирішальне значення у створенні умов для порушення ниркового мікрокровотоку та, у подальшому, для прогресування ХХН з АГ. Еритроцити в нормі забезпечують оптимальну мікросудинну перфузію та оксигенацію тканин та в'язкість крові. Незважаючи на це, деформація еритроцитів сприяє погіршенню кровотоку, переважно у дрібних судинах нирок [17], що не тільки погіршує доставку кисню до тканин, але й призводить до зменшення кількості еритроцитів в кров'яному руслі та сприяє розвитку анемії [18]. Існують численні патофізіологічні фактори, які здатні впливати на морфофункціональні властивості еритроцитів. Оксидативний стрес та запалення є основними патогенетичними механізмами розвитку захворювань та відіграють значну роль в порушенні цілісності клітинної мембрани, що призводить до деформабельності та агрегації еритроцитів, а також підвищує їх ламкість [19, 20].

Результати нашого дослідження продемонстрували порушення основних морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН та показали, що супутня гіпертензія посилює порушення мікроциркуляції нирок, збільшує ризик ускладнень кровообігу, сприяє швидкому прогресуванню захворювання нирок та погіршує прогноз.

Для підтвердження цього висновку та оцінки значущості і цінності методів діагностики та біомаркерів, ми вивчили та проаналізували співвідношення показників морфофункціонального стану еритроцитів та показників функціонального стану нирок у пацієнтів з груп порівняння. Виявлена сильна зворотня кореляція між ШКФ та ВВЕС, а також між ШКФ та ПГЕ. Встановлено помірну пряму кореляцію між ШКФ та ІДЕ та помірну пряму кореляцію між протеїнурією та ВВЕС, помірну непряму кореляцію між протеїнурією та ІДЕ.

Ми також вивчили та проаналізували кореляцію між показниками морфофункціонального ста-

ну еритроцитів крові та основними показниками ниркового кровотоку, а саме піковою систолічною (Vs), кінцевою діастолічною швидкістю (Vd) та індексом резистентності (RI). Виявлено найсильнішу пряму кореляцію між ВВЕС та RI, сильну непряму кореляцію між ВВЕС та Vs, Vd. Також спостерігається сильна пряма кореляція між ПГЕ та RI, сильна непряма кореляція між ПГЕ та Vs, Vd на рівні *a.interlobaris*.

Ці зміни супроводжуються поступовим зниженням ниркового кровотоку, особливо на рівні дрібних судин нирок, що свідчить про прогресування ХХН у пацієнтів з рено - паренхімними захворюваннями та супутньою артеріальною гіпертензією. Сильна пряма кореляція між показниками підтверджує значну роль морфофункціональних змін в еритроцитах у зниженні ниркового кровообігу в паренхімі нирок та в подальшому прогресуванні ХХН.

Аналізуючи отримані результати, ХХН різної етіології супроводжується прогресуючим погіршенням властивостей еритроцитів. У всіх групах клінічного спостереження ми виявили зниження ІДЕ та збільшення ПГЕ. Найбільш виражені зміни спостерігались у хворих на ДН та ГН з супутньою гіпертензією. Крім того, кореляція між ВВЕС та з показниками доплерографії судин нирок на рівні *a.interlobaris* підтверджують інформативну цінність цього неінвазивного методу в діагностиці прогресування ХХН.

Висновки. Зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХХН I-II стадії

з АГ ступеня впливають на погіршення кровотоку у паренхімі нирок. Найбільш виражене зниження ІДЕ констатовано у пацієнтів з ДН з АГ та ГН з АГ. У хворих без наявності АГ показники ВВЕС та ПГЕ були вірогідно нижчими, ніж у хворих з АГ.

Підвищення ВВЕС супроводжується поступовим зниженням ТАМХ, що на нашу думку взаємно підтверджує визначну роль даних маркерів у прогресуванні ХХН. Отже, на нашу думку, порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів має суттєве значення у створенні умов для порушення ниркового мікрокровоотоку та, у подальшому, прогресування ХХН.

Виявлені нами чисельні сильні кореляційні зв'язки між показниками морфо-функціональних властивостей еритроцитів та доплерографічними показниками ниркового кровотоку на рівні дрібних судин нирок, а саме *a.interlobaris*, доводять надзвичайну важливість та інформативність неінвазивного методу діагностики прогресування ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

С.Д. Новиченко: дизайн дослідження, аналіз отриманих результатів, статистичний аналіз даних, спостереження та лікування хворих.

Л.О. Зуб: концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків.

Література(References)

1. Chmiel B, Karkoszka H, Cierpka L, Wiecek A. Rheological properties of red blood cells in kidney transplant recipients: The role of lipid profile and type of immunosuppression. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1885-1888. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.03.075.
2. Konstantinova E, Ivanova L, Tolstaya T, Mironova E. Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 35: 135-138. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16899917>.
3. Saldanha C. Instrumental analysis applied to erythrocyte properties. *Journal of Cellular Biotechnology* 2015; 1:81-93. doi: 10.3233/jcb-15008.
4. Kung CM, Tseng ZL, Wang HL. Erythrocyte fragility increases with level of glycosylated hemoglobin in type 2 diabetic patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009; 43: 345-351. doi: 10.3233/CH-2009-1245.
5. Agrawal R, Smart T, Nobre-Cardoso J. et al. Assessment of red blood cell deformability in type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy by dual optical tweezers stretching technique. *Scientific Reports* 2016; 6: 15873. doi: 10.1038/srep15873.
6. Brown C, Ghali H, Zhao Z, Thomas L, Friedman E. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. *Kidney International* 2005; 67: 295-300. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00082>.
7. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 367-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x.
8. Orbach A, Zelig O, Yedgar S, Barshtein G. Biophysical and biochemical markers of red blood cell fragility. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2017; 44: 183-7. doi: 10.1159/000452106.
9. Tannert C, Lux W. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability. *Acta biologica et medica Germanica* 1981; 40(6): 739-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7324704/>.
10. Bonomini M, Pandolfi A, Sirrolli V, Arduini A, Liberato L, Pietro N. Erythrocyte alterations and increased cardiovascular risk in chronic renal failure. *Nephro-Urology Monthly* 2017; 9: e45866. doi: 10.2174/1874303X01811010028.
11. Botdorf J, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Hypertension in cardiovascular and kidney disease.

- CardioRenal Medicine 2011; 1 (3): 183-192. doi: 10.1159/000329927.
12. *Boddi M.* Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: an update. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 956: 191-208. doi: 10.1007/5584_2016_170.
 13. *Buffet L, Ricchetti C.* Chronic kidney disease and hypertension: A destructive combination. *US Pharmacist* 2012; 37: 26-9. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/chronic-kidney-disease-and-hypertension-a-destructive-combination-35118>.
 14. *Segura J, Ruilope L.* Hypertension in moderate-to-severe nondiabetic CKD patients. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2011; 18: 23-27. *International Journal of Hypertension* 2011. doi: 10.1053/j.ackd.2010.11.001.
 15. *Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C.* Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *International Journal of Hypertension* 2011. doi: 10.4061/2011/132405.
 16. *Lee S, Oh H, Lee E. et al.* Blood pressure control during chronic kidney disease progression. *American Journal of Hypertension* 2017; 30: 610-616. doi: 10.1093/ajh/hpx017.
 17. *Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM.* Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology* 2014; 5: 84. doi: 10.3389/fphys.2014.00084.
 18. *Brzeszczynska J, Luciak M, Gwozdziński K.* Alterations of erythrocyte structure and cellular susceptibility in patients with chronic renal failure: Effect of haemodialysis and oxidative stress. *Free Radical Research* 2008; 42: 40-8. doi: 10.1080/10715760701787693.
 19. *Kolesnyk M, Korol L, Migal L, Burdeyna O, Novakivskyy V.* Indicators of oxidative stress and resistance of erythrocytes in patients with chronic kidney disease stage depending on modality of renal replacement therapy. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2015; 3: 57-64. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(47\).2015.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(47).2015.10). [In Ukrainian].
 20. *Senchenkova EY, Skvertchinskaya E, Dobrylko I. et al.* Experimental oxidative stress-induced death of erythrocytes. *FASEB Journal* 2017; 31: 1b761. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.1b761.



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>

Original Papers

Ashraf Ibrahim Mohammed Hassan¹, Bashar M Al-Hammodi²,
Ramzi Mowffaq Ramzi²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.07

A comparative study of the identification frequency and composition of bacteria isolated from catheter and urine in urologic patients: A single-center descriptive study

¹Department of Surgery, College of Medicine, University of Mosul, Iraq

²Al-Jamhoori Teaching Hospital, Mosul Health Directorate, Ministry of Health/Environment, Mosul, Iraq

Citation:

Hassan AIM, Al-Hammodi BM, Ramzi RM. A comparative study of the identification frequency and composition of bacteria isolated from catheter and urine in urologic patients: A single-center descriptive study. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):45-51. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.07

Abstract. *This study aimed to compare the identification frequency and composition of bacteria isolated from catheter and urine in urologic patients.*

Methods: *Ninety patients with urethral catheters were involved in the study. Urinary and catheter cultures were taken simultaneously from each patient and cultured on MacConkey's agar. Urine culture and sensitivity were performed for all samples in pre- and postoperative periods. Swab culture and sensitivity from the surface of intraluminal urethral catheters were performed for all cases in the post-operative period.*

Results: *The median indwelling period of the catheters was 8 days (range 3 to 21). The overall positive rate of catheter culture was significantly greater than that of urine culture, even in subjects without a recent antibacterial agent history. Urine cultures and catheter cultures did not match each other completely. The percentage of patients who had the same bacterial species isolated from both specimens increased in a time-dependent manner.*

Conclusions: *Not all species of bacteria colonizing the intraluminal surface of the urethral catheter were detected as urinary bacteria. Bacterial colonization on the intraluminal catheter surface could precede the emergence of bacteriuria.*

Keywords: *bacteria, catheter, urine, colonization, urologic patients.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Hassan A.I.M., Al-Hammodi B.M., Ramzi R.M., 2020.

Correspondence should be addressed to Ramzi Mowffaq Ramzi:
medicalresearch20@yahoo.com

Article history:

Received June 25, 2020

Received in revised form
July 19, 2020

Accepted July 31, 2020



© Хасан А.І.М., Аль-Хаммоді Б.М., Рамзі Р.М., 2020

УДК: 616.643-089.819:579.8

Ашраф Ібрагім Мохаммед Хасан¹, Башар М. Аль-Хаммоді², Рамзі Мовфак Рамзі²

Порівняльне дослідження частоти ідентифікації та складу бактерій, виділених із катетера та сечі урологічних пацієнтів: Одноцентрове описове дослідження

¹Кафедра хірургії, Медичний коледж, Університет Мосула, Ірак

²Навчальний госпіталь Аль-Джамхурі, Управління охорони здоров'я Мосула, Міністерство охорони здоров'я / довкілля, Мосул, Ірак

Резюме. Метою нашого дослідження було порівняти частоту визначення та видуవు належність катетер-колонізуючих та сечових бактерій у урологічних хворих.

Методи. У дослідженні брали участь 90 пацієнтів з уретральними катетерами. Посіви сечі та катетера брали одночасно у кожного пацієнта та культивували на агарі МакКонкі. Ідентифікацію збудників та їх чутливість до антибактеріальних лікарських засобів визначали в сечі пацієнтів у до- та післяопераційному періодах. Культуру мазка з поверхні інтралюмінальних уретральних катетерів досліджували у післяопераційному періоді.

Результати. Середній період перебування катетерів становив 8 днів (діапазон від 3 до 21). Частота бактеріальної колонізації катетерів була значно більшою, ніж сечі, навіть у пацієнтів, які не приймали антибактеріальні засоби. Результати культурального дослідження сечі та уретральних катетерів не повністю співпадали між собою. Відсоток пацієнтів, у яких однакові види бактерій були виділені з обох зразків, збільшувався з часом перебування катетеру.

Висновки. Не всі види бактерій, що колонізують внутрішньосвітлову поверхню уретального катетера, були виявлені як сечові бактерії. Колонізація бактерій на поверхні внутрішньосвітлового катетера може передувати появі бактеріурії.

Ключові слова: бактерії, катетер, сеча, колонізація, урологічні пацієнти.

Introduction. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) are associated mostly with bladder catheterization, and to a lesser extent, with other genitourinary procedures [1-3]. The NUTI mainly occurs during an indwelling catheterization, via an ascending route, either intra-luminal, extra-luminal, or periurethral. Whatever the route, the development of biofilm around the foreign body rapidly induces chronic colonization [4, 5]. Catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) are caused by a variety of pathogens including *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* and *Candida*. Bacterial colonization of the urinary catheter usually results in biofilms and is one of the most likely explanations for the intractability [6, 7]. Biofilm bacteria are known to be highly drug-resistant and therefore very difficult to eradicate [8, 9]. The detection of a significant density of a variable bacteria as planktonic cells in urine is essential for the diagnosis of NUTI [10]. However, despite the potential importance of CAUTI, the significance of catheter-colonizing bacteria is still unclear. The bacteria colonizing the intra-luminal surface of the catheter

tip, which is located inside the urine, bladder and totally submerged in urine, was selected as the site for detection [10]. The extra-luminal surface is not suitable as a detection site because it has a considerable risk of contamination from meatal or urethral colonization at removal [11]. Bacterial counts as low as 10^2 CFU/mL in urine obtained from a catheter in an aseptic method might be significant. The development of bacterial biofilms confers a degree of antimicrobial resistance to bacteria, including bacteria adherent to Foley's catheter [6]. There is no special preparation required before doing a urine culture test [12]. The patient should avoid urination just before having this test. The first void of the day is preferred to collect a clean-catch midstream urine sample for testing [12]. Urine culture results are usually ready in one to three days. Some organisms take longer to grow in the culture. For this reason, results may not be available for several days [12]. The number of bacteria in a given quantity of urine is usually estimated a count of 10^5 CFU/mL of urine or more may indicate an infection. A count ranging from 10^2 - 10^5 CFU/mL could be due to infection or contamination of the sample (may need to repeat urine culture) [12]. If the count is 10^2 CFU/mL or less, the infection is unlikely or could be seen in antimicrobial agent takers [12]. If the test results indicate an infection, sensitivity testing may be done to determine the best antimicrobial agent to eradicate the bacteria. Choice of the best antimicrobial agents for the specific type of bacteria infecting a specific person. Differences in the genetic material (DNA) in some types of bacteria

Ramzi Mowffaq Ramzi
medicalresearch20@yahoo.com

make them resistant to certain antimicrobial agents. In such cases, these antimicrobial agents cannot eradicate all the bacteria. When an effective antimicrobial agent is chosen its entire course must be completed to prevent bacteria from developing resistance to that antimicrobial agent. Short term administration of antimicrobial treatment kills only the most sensitive bacteria, while more resistant bacteria can multiply and prolong the infection [12, 13].

The study aimed to evaluate the relationship between catheter-colonizing bacteria and urinary planktonic bacteria.

Material and Methods. Design of the study. Ninety patients who have been treated at the Urology Department of Al-Jumhoori Teaching Hospital in Mosul City from September 2015 to the end of October 2016 were included in this prospective clinical study. The most common underlying urological conditions were bladder cancer (n = 27), followed by benign prostatic hyperplasia (n = 25), urethral stricture (n = 11), vesical stone (n = 9) and miscellaneous urological disease (n = 18). Quinolones (Ciprofloxacin), cephalosporins (Cefotaxime) or penicillins (Amoxicillin, Ampiclox, and Ampicillin) were administered for these patients.

Procedures. Urinalysis was performed for all subjects to detect pyuria and/or bacteriuria. Urine culture and sensitivity were performed for all cases by different bacteriologists in pre- and postoperative periods. Swab culture and sensitivity from the surface of intraluminal urethral catheters were performed for all cases by different bacteriologists in the post-operative period. The bacteriological result was reported by the laboratory department.

Data collection. On admission, demographic and clinical information was obtained including age, sex, an underlying condition in the urinary tract, history of pre-operative antibiotic use, and other associated conditions. The indication and the period of urethral catheterization were recorded as postoperative complications, any additional procedures and whether the patient had an internal and/or external stent.

Interventions. Placement of an indwelling latex (siliconized) catheter, the only available type for use in the hospital, was done under aseptic conditions with closed drainage. Immediately before catheter removal, urine was aseptically collected from the distal end of the catheter with a sterile tube. The catheter was then removed and cut off 5cm from the tip. The entire intraluminal surface of the 5cm -long segment was swabbed thoroughly with a sterile cotton swab. The two specimens were sent to the laboratory (urine and swab culture) and the Gram stain test was done for both. After that, the urine was inoculated on blood agar and MacConkey's agar. After incubation in 37° for 24 hours, the blood with O₂ will differentiate Gram-positive cocci (GPC) and Gram negative rods (GN R) spp. whereas the MacConkey's agar will differentiate the Gram-negative like coliform spp.

Biochemical tests. Since the oxidase test was performed on McConkey agar, the same workup was also done for the catheter culture. There were no facilities to detect or isolate the anaerobic spp. and the definitive number of the colonies could not be determined.

The bacterial density was determined according to the facilities available in the laboratory and was classified into scanty (<10²), moderate (10²-10⁴) and heavy growth (≥10⁵). In this study, any density of bacteria isolated from either urine or the catheter was regarded as positive. Antimicrobial agents were withheld one week preoperatively and were only allowed postoperatively.

Ethical clearance of the study. All authors hereby declare that the study was approved by the Ethics Committee from Aljamhoori Teaching Hospital, Iraqi Ministry of Health (code:202032001) and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients before enrollment.

Statistical analysis. All the data were entered and processed using statistical package SPSS ver. 24 (Chicago Inc., Ill). A descriptive statistical test was used to summarize and tabulate the data.

Results. Ninety patients were included in the study. The patients' age distribution is presented in Table 1.

Table 1

The patients' age distribution

Age groups (Years)	No	%
<20	6	6.6
21 – 40	20	22.2
41 – 60	31	34.5
61 – 80	30	33.4
> 80	3	3.3
Total	90	100%

The silicon catheters used in the study were 8 to 22 Fr; the average indwelling period was 8 days (range from 3 to 21 days). The catheters were placed for varying reasons, mainly bladder irrigation, urine output measurement after urological surgery and bladder outlet obstruction. The closed drainage system was maintained throughout the study period. Cultures of urine and catheter did not completely correspond to each other either in terms of the overall positive indicator or in terms of the isolated types of bacteria.

The preoperative urinalysis revealed pyuria (pus cells more than 10/ hpf) in 55 (61%) patients and bacteriuria in 52 (68.8%) patients. Regarding the pre-operative urine cultures, positive results were obtained in 24 (75%) males and 8 (25%) females, whereas negative cultures were obtained in 51 (87.9%) males and 7 (12.1%) females (Table2).

Table 2

Results of preoperative urine culture in the study participants

Gender	Positive culture		Negative culture		Total	
	No	%	No	%	No	%
Male	24	32	51	68	75	100
Female	8	53.33	7	46.66	15	100
Total	32	35.55	58	64.44	90	100

The postoperative urine culture was positive in 60 (92.3%) men and 5 (7.7%) women and negative in 15 (60%) male patients and 10 (40%) female patients (Table 3).

Table 3

Results of postoperative urine cultures in the study participants

Gender	Positive culture		Negative culture		Total	
	No	%	No	%	No	%
Male	60	80	15	20	75	83.4
Female	5	313	10	66.7	15	16.6
Total	65	100	25	100	90	100

In the postoperative catheter culture, there were positive results in 58 (85.6%) males and 9 (13.4%) females. Negative cultures were obtained in 17 (74%) males and 6 (26%) females (Table 4).

Table 4

Results of postoperative catheter culture in the study participants

Gender	Positive culture		Negative culture		Total	
	No	%	No	%	No	%
Male	58	77.4	17	22.6	75	83.4
Female	9	60	6	40	15	16.6
Total	67	74.5	23	25.5	90	100%

Regarding the density of bacterial colony growth in preoperative urine culture, 3 (10%) cases showed scanty growth, 2 (6.6%) cases showed moderate growth and 25 (83.4%) cases showed heavy growth. In the postoperative urine culture, 5 (7.2%) cases showed scanty growth, 12 (17.3%) cases moderate growth and 52 (75.5%) cases heavy growth. In the postoperative catheter culture, there were 4 (6.2%) cases with sustained scanty growth, 6 (9.2%) cases with moderate growth and 55 (84.6%) cases with heavy growth (Table 5).

Table 5

The density of bacterial colonization according to successive culturing

	Scanty		Moderate		Heavy		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Preoperative urine	3	10	3	6.6	26	83.4	32	100
Postoperative Urine	5	7.2	10	17.3	50	75.5	65	100
Postoperative Catheter	4	6.2	7	9.2	56	84.6	67	100

In the preoperative urine culture, mixed growth was found in 4 (12.5%) samples and a single microorganism in 28 (87.5%) samples. On the other hand, mixed growth was identified in 27 (42.5%) samples and a single microorganism in 38 (57.5%) samples of postoperative urine culture. In the postoperative catheter culture, 18 (25.7%) cases showed mixed growth and 45 (74.3%) cases a single microorganism (Table 6).

Table 6

Positive culture results in relation to catheter indwelling period

	Mixed M.O.		Single M.O.		Total	
	No	%	No	%	No	%
Preoperative urine culture	4	12.5	28	87.5	2	100
Postoperative Urine culture	27	42.5	58	57.5	5	100
Post-operative catheter culture	18	25.7	49	74.3	67	100

There is no direct relationship between the bacteria in the urine and the catheter bacteria because it does not appear as a simple linear relationship when the catheter bacteria is plotted against urinary bacteria.

Four species of gram-negative rods (GNR) and one species of gram-positive cocci (GPC) were isolated from a total of 184 isolates. Some samples had multiple bacterial species isolated from urine and cul-

ture. The most common species isolated were *Pseudomonas aeruginosa* (53 isolates). A total of 31 strains, 17 GNR and 14 GPC, were isolated from urine culture preoperatively. In 83 strains isolated from the post-operative urine culture, there were 71 GNR and 12 GPC. A total strain number of 54 GNR and 16 GPC were isolated from the catheter culture post-operatively (Table 7).

Table 7

Bacterial spp. isolated from urinary and catheter samples

Bacterial spp	Preoperative urinary culture		Post-operative cultures				Total	
	No	%	Urine		Catheter		No	%
			No	%	No	%		
<i>Escherichia coli</i>	2	8.4	10	41.6	12	50	24	100
<i>Acinetobacter spp</i>	0	0	12	66.5	6	33.5	18	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	13.2	26	49	20	37.8	53	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	33.5	12	28.5	16	35	42	100
<i>unidentified spp</i>	8	17	23	49	16	34	47	100
Total	31	14	53	45	70	38	154	100

Discussion. The present study has demonstrated that not all species of bacteria colonizing the intraluminal surface of the urethral catheter can be detected as planktonic bacteria. The results have also demonstrated that the bacterial isolates from the urine and catheter were not always the same. All the urine samples were obtained from the catheter lumen; the samples, therefore, had direct contact with the intraluminal surface and attached bacteria if present. Despite this, not all the species of bacteria colonizing the lumen were detected in the urine. Our results are similar to the study conducted by Masanori et al [14] and Sauer K [16]. The authors have stated that bacterial biofilm in vitro exhibit several phases (early attachment, a robust structured form and later dislodging) which allows biofilm bacteria to form biofilms without shedding of planktonic counterparts.

The use of antibacterial agents might make the urine culture negative, while the catheter culture remains positive. Moreover, Guy S, have reported that biofilm bacteria are resistant to antimicrobial agents [6]. In the present study, the density of bacterial colonization was higher in catheter cultures. This is similar to the mentioned studies [14, 15]. The most commonly

encountered species in this study was *Pseudomonas aeruginosa* species, both in urine and catheter culture. In Masanori study [14], the most common species was *Enterococcus faecalis*. Sauer et al have found that *Staph. epidermidis* and *Strept. faecalis* were the most common microorganism. More gram-negative rods than gram-positive cocci were isolated from urine cultures. Bacteria might be able to colonize the intraluminal surface of the catheter, while being initially absent in the urine, indicating that they will eventually cause UTI. This is in accordance with the Masanori et al [14] and Riedle CR [17] studies. The origin of intra-luminal colonizing bacteria remains unclear. In addition, the natural course and pathological significance of intra-luminal colonizing bacteria are also unclear, but the results of this study seem to support the general approach of removing or changing a urinary catheter when treating UTI. From this study, it is postulated that bacterial colonization on the intra-luminal surface of the urethral catheter can predispose to the emergence of bacteriuria. The reasons are as follows:

- The growth of bacteria with urinary catheter usually become significant within a few days. This is similar to the Masanori [14] and Stark RP [18] results;

- Rectal and urethral meatal colonization often proceeds catheter-associated bacteria [6, 19, 20].

The bacteria isolated from the urine were not always recovered from the catheter as well [21-24]. The bacteria might have colonized another site, especially a distal portion of the catheter more than 5 cm from the proximal catheter end, which might be the route of intra-luminal bacterial entry. Alternatively, the bacteria might not have been attached to the catheter at all, implying a lack of surface attachment ability or a host inhibitory factors against bacterial attachment. The swab method was applied to minimize the chance of contamination from meatal or urethral colonization. Electron microscopy and staining are both accurate and reliable to detect attached bacteria. It is difficult to identify the microorganism using these techniques [25-27].

Study limitations. Short study time, small sample size and crowding of responsibilities of researchers.

Conclusion. Not all species of bacteria colonizing the intraluminal surface of the urethral catheter can be detected as planktonic bacteria. The urine and catheter bacterial populations differ from each other without

the influence of antibacterial agents. The use of antibacterial agents might make the urine culture negative, whereas the catheter culture remains positive. The density of bacterial colonization was found to be higher in catheter culture. The absence of urinary bacteria does not always indicate the absence of bacteria colonizing in the urethral catheter tip.

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

Contribution.

Ashraf Ibrahim Mohammed Hassan: conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, supervision, validation, visualization, writing, original draft preparation and editing;

Bashar M Al-Hammodi: funding acquisition, investigation, methodology, project administration, review and editing;

Ramzi Mowffaq Ramzi: conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing, original draft preparation, review and editing.

References:

1. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am.* 1999;26(4):821-828. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70222-6.
2. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):609-622. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70376-7.
3. Melaku S, Kibret M, Abera B, Gebre-Sellassie S. Antibiogram of nosocomial urinary tract infections in Felege Hiwot referral hospital, Ethiopia. *Afr Health Sci.* 2012;12(2):134-139. doi: 10.4314/ahs.v12i2.9.
4. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):342-47. doi: 10.3201/eid0702.010240.
5. Daifuku R, Stamm WE. Association of rectal and urethral colonization with urinary tract infection in patients with indwelling catheters. *JAMA.* 1984;252(15):2028-30. PMID: 6481909. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6481909/>.
6. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019;25(3):228-240. doi: 10.1310/sci2503-228.
7. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control.* 2004;32(3):177-183. doi: 10.1016/j.ajic.2003.08.005.
8. Bardoloi V, Yogeesh Babu KV. Comparative study of isolates from community-acquired and catheter-associated urinary tract infections with reference to biofilm-producing property, antibiotic sensitivity and multi-drug resistance. *Journal of Medical Microbiology;* 2017;66:927-936. doi: 10.1099/jmm.0.000525.
9. Nickel JC, Grant SK, Costerton JW. Catheter-associated bacteriuria. An experimental study. *Urology.* 1985;26(4):369-75. doi: 10.1016/0090-4295(85)90185-2.
10. Anwar H, van Biesen T, Dasgupta M, Lam K, Costerton JW. Interaction of biofilm bacteria with antibiotics in a novel in vitro chemostat system. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(10):1824-26. doi: 10.1128/aac.33.10.1824.
11. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science;* 1999; 284: 1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318.
12. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1150-58. doi.org/10.1086/383029.
13. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):673-688. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.002.
14. Kranz J, Schmidt S, Wagenlehner F, Schneidewind L. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(6):83-88. doi:10.3238/arztebl.2020.0083
15. Johnson JR, Kuskowski MA, Wilt TJ. Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospi-

- talized patients. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):116-126. doi: 10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00009.
16. *Lee SM, Donaldson GP, Mikulski Z, Boyajian S, Ley K, Mazmanian SK.* Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota. *Nature.* 2013;501(7467):426-9. doi: 10.1038/nature12447.
 17. *Kunin CM, Steele C.* Culture of the surfaces of urinary catheters to sample urethral flora and study the effect of antimicrobial therapy. *J Clin Microbiol.* 1985;21(6):902-908. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC271815/>. PMID: 4008620.
 18. *Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, Costerton JW, Davies DG.* *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J Bacteriol.* 2002;184(4):1140-1154. doi: 10.1128/jb.184.4.1140-1154.2002.
 19. *Pezzlo M.* Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(3):268-280. doi: 10.1128/cmr.1.3.268.
 20. *Schaeffer AJ.* Catheter-associated bacteriuria. *Urol Clin North Am.* 1986;13(4):735-747. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3535214>. PMID: 3535214
 21. *Riedl CR, Plas E, Hübner WA, Zimmerl H, Ulrich W, Pflüger H.* Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol.* 1999;36(1):53-9. doi: 10.1159/000019927.
 22. *Ladd TI, Schmiel D, Nickel JC, Costerton JW.* Rapid method for detection of adherent bacteria on Foley urinary catheters. *J Clin Microbiol.* 1985;21(6):1004-6. Available from: <https://jcm.asm.org/content/21/6/1004/article-info> PMID: 3924950, PMID: PMC271840.
 23. *Sarier M, Seyman D, Tekin S.* Comparison of Ureteral Stent Colonization Between Deceased and Live Donor Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings.* 2017;49(9):2082-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.09.028.
 24. *Singh R, Bemelman FJ, Hodiadmont CJ. et al.* The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: a retrospective before-after study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:90. doi: 10.1186/s12879-016-1432-3.
 25. *Gomes G, Nunes P, Castelo D. et al.* Ureteric stent in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(3):1099-1101. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.086.
 26. *Joshi R, Singh DR, Sharma S.* Lower urinary tract infection and bacterial colonization in patient with double J ureteral stent. *J Nepal Health Res Council.* 2011;9(2):165-168. doi: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v0i0.269>.
 27. *Newman Diane K, Rovner Eric S, Wein Alan J.* *Clinical Application of Urologic Catheters, Devices and Products.* Springer International Publishing. AG. 2018. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319148205>.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

O. Gogayeva, V. Lazoryshynets, A. Rudenko,
L. Dzakhoeiva, O. Yuvchik

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.08

Perioperative evaluation of kidney function for patients with complicated forms of coronary artery disease

Government Facility «Amosov National Institute of cardiovascular surgery NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Gogayeva O, Lazoryshynets V, Rudenko A, Dzakhoeiva L, Yuvchik O. Perioperative evaluation of kidney function for patients with complicated forms of coronary artery disease. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):52-58. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.08

Abstract. *The study aimed to analyze kidney function for patients with complicated forms of coronary artery disease (CAD) in the perioperative period.*

Methods. *It was a retrospective analysis of 110 high-risk patients with complicated forms of CAD, who were operated on and discharged from the National M. Amosov Institute for the period from 2009 till 2019 years. Kidney function was evaluated by glomerular filtration rate (GFR), calculated online with CKD-EPI formula.*

Results. *Among the included patients there were 86 (78.1%) patients with metabolic syndrome, 81 (73.59%) patients with disorders of glucose metabolism, 82 (74.5%) subjects with chronic obstructive pulmonary disease and 38 (34.5%) patients had chronic kidney disease (CKD) 3-5 stage. Preoperative risk stratification with EuroScore II scale was 9.4%. All operations performed in cardiopulmonary bypass; Custodial cardioplegia was used in 53 (48.1%) patients. The average perfusion time was 111 minutes, average cross-clamping time was 73.9 minutes. Acute kidney injury in the early postoperative period had 9 (8.1%) patients.*

Conclusions. *At the admittance 38 (34.5%) patients with complicated forms of CAD had CKD 3-5 st. Analysis of the GFR dynamic in the early postoperative period shown a decrease in GFR in 71.05% of patients. Transient acute kidney injury with 50% sCr growth had 9 (8.1%) patients but didn't require hemodialysis.*

Article history:

Received July 31, 2020

Received in revised form

August 11, 2020

Accepted August 19, 2020

Key words: *high-risk patient, coronary artery disease, comorbidity, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cardiopulmonary bypass.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Gogayeva O., Lazoryshynets V., Rudenko A., Dzakhoeiva L., Yuvchik O., 2020.

Correspondence should be addressed to Olena Gogayeva olenagogayeva@gmail.com



© Гогаєва О.К., Лазоришинець В.В., Руденко А.В., Дзахоєва Л.С., Ювчик О.В., 2020

УДК: 616.12-005.4:616.51]-089.16

О.К. Гогаєва, В.В. Лазоришинець, А.В. Руденко, Л.С. Дзахоєва, О.В. Ювчик

Периопераційна оцінка функції нирок у пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС

Державна Установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Метою роботи був аналіз функції нирок пацієнтів з ускладненими формами ішемічної хвороби нирок (ІХС) у периопераційному періоді.

Методи. Проведений ретроспективний аналіз 110 пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС, які були прооперовані та виписані з НІССХ ім. М.М. Амосова в період з 2009 по 2019 роки. Функція нирок оцінювалась за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), яка розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ.

Результати. Аналіз коморбідного статусу обстежених пацієнтів засвідчив метаболічний синдром у 86 (78.1%) пацієнтів, у 81 (73.59%) хворого визначено порушення вуглеводного обміну, хронічне обструктивне захворювання легень мали 82 (74.5%) пацієнта, хронічна хвороба нирок (ХХН) III-V ст. діагностована у 38 (34.5%) пацієнтів. Під час передопераційної стратифікації ризику за шкалою EuroScore II (ES II), середній ризик летального результату кардіохірургічного втручання дослідної групи становив 9.4%. Оперативне втручання виконувалось в умовах штучного кровообігу, кардіоплегія кустодіолом використовувалась у 53 (48.1%) пацієнтів, середній час перфузії складав 111 хвилин, час перетискання аорти в середньому становив 73.9 хвилин. ГПН виникло у 9 (8.1%) пацієнтів.

Висновки: при інтубалізації ХХН III-V ст. верифіковано у 38 (34.5%) пацієнтів. При аналізі динаміки змін швидкості клубочкової фільтрації після операції в умовах штучного кровообігу виявили, що в ранньому післяопераційному періоді збільшується кількість пацієнтів з ХХН III-IV ст. на 71.05%. Гостре пошкодження нирок, яке характеризується збільшенням рівня креатиніну більше 50%, виникло у 9 (8.1%) пацієнтів, але носило транзиторний характер та не потребувало сеансів гемодіалізу.

Ключові слова: ризик, ускладнені форми ІХС, коморбідні стани, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, штучний кровообіг.

Вступ. Патологічні процеси в серцево-судинній системі та нирках складають порочне коло, так званий – кардіоренальний континуум. Прогресування хронічної серцевої недостатності призводить до формування хронічної ниркової недостатності, це так званий кардіоренальний синдром II типу, який реалізується за рахунок активації ренін-ангіотензинової системи, артеріальної гіпертензії, дисфункції ендотелію, прозапальної активації, прогресування атеросклерозу та зниження скоротливої здатності міокарду. Наявність у пацієнта коморбідних станів запускає ще більше патологічних реакцій та вимагає своєчасного реагування мультидисциплінарної команди. Стратифікація ризику особливо важлива в кардіохірургії, периопераційна оцінка функції нирок впливає як на результат операції, так і на подальший прогноз. Відомо, що до 30% пацієнтів після кардіохірургічних втручань мають гостре пошкодження нирок, з яких 2% пацієнтів вимагають проведення гемодіалізу [1, 2].

В хірургії ішемічної хвороби серця (ІХС) вже декілька років продовжуються дебати, стосовно вибору методики ревазуляризації, більшість авторів надають перевагу методиці працюючого серця, яка асоціюється з меншою кількістю нефрологічних та інших системних ускладнень [3, 4]. Зменшення кліренсу креатиніну до 80, 60 та 20 мл/хв відповідно призводила до збільшення економічних витрат на 10%, 20% та 30%, а також виникала необхідність в гемодіалізі та спостерігалось збільшення післяопераційної смертності [5]. Зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 35 мл/хв/1.73м² є предиктором кардіоваскулярної смертності, інфаркту міокарду (ІМ), серцевої недостатності (СН) [6]. Особливий інтерес становлять пацієнти високого ризику з ускладненими формами ІХС, де оперативне втручання як правило проводиться в умовах штучного кровообігу, а високий індекс коморбідності може негативно вплинути на перебіг та прогноз захворювання.

Мета. Метою роботи було проаналізувати функцію нирок пацієнтів з ускладненими формами ІХС у периопераційному періоді.

Матеріал та методи. Проведений ретроспективний аналіз 110 пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС, які були прооперовані та виписані з ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова» в період з 2009 по 2019 роки. Середній вік пацієн-

Гогаєва Олена
olenagogayeva@gmail.com

тів складав 57,8+10.5 років. Всім пацієнтам проведені стандартні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕХО КГ), коронарорентрикулографія (КВГ) та оперативне втручання в умовах штучного кровообігу (ШК). В періопераційному періоді всім пацієнтам проводились загально-клінічні дослідження (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні дослідження крові (глюкоза, креатинін, азот сечовини, сечовина, загальний білок, натрій, калій, загальний холестерин, тригліцериди). Функція нирок оцінювалась за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), що розраховувалась за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Всі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у науковому дослідженні. На засіданні комісії з біомедичної етики ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова» схвалено протокол науково-дослідної роботи, яка не обмежує права пацієнтів, а морально-етичні норми дослідження відповідають основним положенням належної медичної практики GCP ICH, чинних законів України, наказів МОЗ та Кабінету Міністрів України та між-

народних етичних принципів згідно конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та Гельсінської декларації.

Критеріями включення до дослідження були: пацієнти, які підписали згоду на участь у дослідженні, з ускладненими формами ІХС, віком > 18 років, які при стратифікації ризику за шкалою EuroSCORE II відносились до категорії високого ризику та мали більше 5% вірогідності летального результату.

База даних пацієнтів створена у додатку Microsoft Excel 2010 з можливістю обчислення середнього значення та похибки середньої величини. Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета програм Statistica for Windows (StatSoft Inc.). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Усі пацієнти мали ускладнені форми ІХС. Так, аневризма лівого шлуночка (АЛШ) передньої локалізації діагностована у 102 (92.7%) пацієнтів, задньо-базальну аневризму лівого шлуночка (ЗБАЛШ) мали 8 (7.3%) пацієнтів. Структура захворювань пацієнтів дослідної групи представлена на рис. 1.

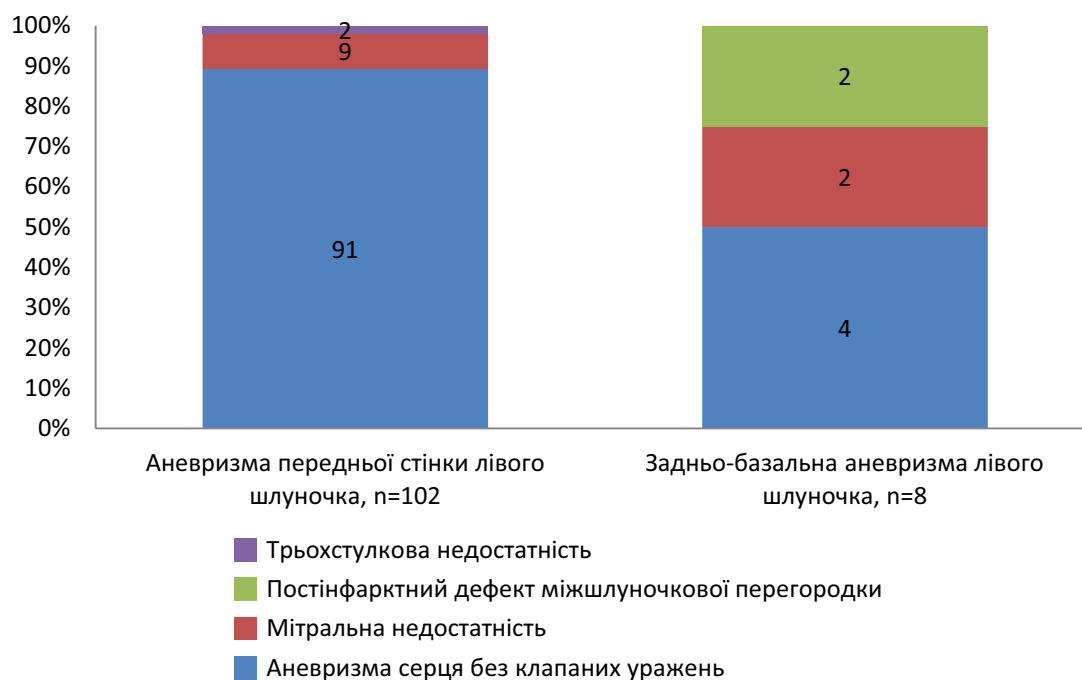


Рис. 1. Структура захворювань пацієнтів з ускладненими формами ІХС (n=110).

Серцева недостатність III Ф.К. за NYHA діагностована у 91 (82.7%) пацієнтів, IV Ф.К. за NYHA – 9 (8.18%).

При аналізі вихідного статусу пацієнтів виявили багато факторів ризику та супутніх захворювань, які ускладнюють перебіг хвороби. Так, 86 (78.1%) пацієнтів мали метаболічний

синдром, у 81 (73.59%) випадку виявлено порушення вуглеводного обміну, хронічне обструктивне захворювання легень мали 82 (74.5%) пацієнта, хронічна хвороба нирок (ХХН) III-V ст. виявлена у 38 (34.5%) пацієнтів. Всі коморбідні стани пацієнтів дослідної групи представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Коморбідні стани пацієнтів дослідної групи, n-110

Коморбідний стан	Кількість	%
Цукровий діабет II типу	27	24.5%
Порушення толерантності до глюкози	54	49.09%
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	35	31.8%
Зайва вага (ІМТ 25-30 кг/м ²)	51	46.3%
Артеріальна гіпертензія	105	95.4%
Бронхіт курця	82	74.5%
Хронічна хвороба нирок III-V ст.	38	34.5%
Атеросклероз брахіоцефальних артерій	68	61.8%
Стентування вінцевих артерій в анамнезі	19	17.2%
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	10	9.09%
Подагричний артрит	8	7.2%

*ІМТ – індекс маси тіла.

Оцінювання функції нирок здійснювалось після розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, так 38 (34.5%) пацієнтів

мали ХХН III-V ст., що відповідає хронічній нирковій недостатності. Розподіл пацієнтів за стадіями ниркової недостатності представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів дослідної групи за стадією ХХН, n-110, (n, M±m)

Стадії ХХН за ШКФ (KDIGO)	Кількість пацієнтів, %	Середня ШКФ, мл/хв/1.73м ²
I – ШКФ > 90 мл/хв/1.73м ²	15	100.6+8.2
II – ШКФ 60-89 мл/хв/1.73м ²	57	72.1+8.2
IIIa – ШКФ 45-59 мл/хв/1.73м ²	27	51.7+3.1
IIIb – ШКФ 30-44 мл/хв/1.73м ²	10	39.9+5.02
IV – ШКФ 15-29 мл/хв/1.73м ²	1	28
V – ШКФ < 15 мл/хв/1.73м ²	-	-

При електрокардіографічному дослідженні синусовий ритм зафіксований у 104 (94.5%) пацієнтів, фібриляцію/трипотіння передсердь виявлено у 5 (4.5%) пацієнтів, 1 (0.9%) – штучне ритмоведення. АЛШ методом ЕКГ діагностована у 105 (95.4%) пацієнтів, тромбоз порожнини ЛШ діагностований за ЕКГ у 54 (94.7%) пацієнтів.

За даними ЕХО КГ при шпиталізації середня фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) складала 36.8+7.06%, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ 234+55.2 мл, кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ 150+47.2 мл, ударний об'єм (УО) 108+15.3 мл.

При проведенні передопераційної стратифікації ризику за шкалою EuroScore II (ES II), пацієнтом високого ризику вважається той, що має > 5% ризику виникнення летального результату. В середньому пацієнти дослідної групи за європейською шкалою ES II мали 9.4% вірогідності летальності, тобто відносились до категорії високого ризику.

Внутрішньоаортальна балонна контрапульсація встановлена 5 (4.5%) пацієнтам до операції через нестабільну гемодинаміку. Оперативне втручання виконувалось в умовах штучного кровообігу, кардіоплегія кустодіолом використовувалась у 53 (48.1%) пацієнтів, середній час перфузії складав 111 хвилин, час перетискання аорти в середньому становив 73.9 хвилин. Всім пацієнтам була виконана резекція АЛШ, яка у 57 випадках поєднувалась з тромбектомією. Корекція мітральної недостатності у 9 пацієнтів виконано протезування мітрального клапану механічними протезами St.Jude Medical, у 2-х випадках мітральна недостатність коригувалась опірним кільцем. У 4 пацієнтів проведена шовна пластика трьохстулкової недостатності, у 2 випадках проведена шовна пластика дефекту міжшлуночкової перегородки. Середня кількість шунтів становила 2,7, внутрішня грудна артерія використовувалась у 18 (16.3%) пацієнтів. Тривалість штучної вентиляції легень в середньому становила 8.03 годин.

Час перебування пацієнтів з ускладненими формами ІХС в відділенні реанімації в середньому склав 3.6 доби. В післяопераційному періоді при ЕХО КГ дослідженні середня ФВ становила 40.05±6.4%, КДО – 192±37.9 мл, КСО – 107±31.3 мл, УО – 75.6±11.6 мл.

Не дивлячись на вихідну тяжкість пацієнтів та прогнозовану летальність за шкалою ES II 9.4%, госпітальна летальність склала 0% та всі

пацієнти були виписані із Інституту в середньому на 9 добу.

При аналізі показників крові виявили, підвищення рівня креатиніну, глюкози крові та зниження рівня гемоглобіну крові у першу післяопераційну добу з субкомпенсацією всіх показників до моменту виписки. Динаміка середнього рівня показників крові в періопераційному періоді представлена в таблиці 3.

Таблиця 3

Середній рівень показників креатиніну, цукру та гемоглобіну в періопераційному періоді, n=110 (n, M±m)

Середні показники	При вступі	1 доба після операції	При виписці
Креатинін, мкмоль/л	108.3±26.3	126.2±38.9	106.2±33.3
Глюкоза, ммоль/л	6.7±2.2	10.7±3.1	6.3±1.9
Гемоглобін, г/л	141±21.3	108±19.6	116±15.3

При аналізі динаміки змін функції нирок в періопераційному періоді після розрахунку ШКФ виявили, що в ранньому післяопераційному пері-

оді транзиторно збільшується кількість пацієнтів з ХХН III-IV ст., що представлено в таблиці 4 та на рисунку 2.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів за стадіями ХХН при вступі, в першу добу після операції та при виписці, n=110 (n, M±m)

Стадії ХХН за ШКФ (KDIGO)	n при шпиталізації, %	Середня ШКФ, мл/хв/1.73 м ²	n, 1 доба після операції	Середня ШКФ в реанімації	n, при виписці	Середня ШКФ на виписку	P
I – ШКФ > 90 мл/хв/1.73 м ²	15	100.6±8.2	12	100.5±6.06	15	103.8±15.6	NS
II – ШКФ 60-89 мл/хв/1.73 м ²	57	72.1±8.2	33	70.8±9.6	60	74.1±8.3	<0.01
IIIa – ШКФ 45-59 мл/хв/1.73 м ²	27	51.7±3.1	34	52.5±4.1	19	53.9±3.6	NS
IIIb – ШКФ 30-44 мл/хв/1.73 м ²	10	39.9±5.02	27	38.8±4.02	14	37.6±3.2	<0.01
IV – ШКФ 15-29 мл/хв/1.73 м ²	1	28	4	20±5.9	2	27±0.7	NS
V – ШКФ < 15 мл/хв/1.73 м ²	0	-	0	-	0	-	NS

*NS – not significant

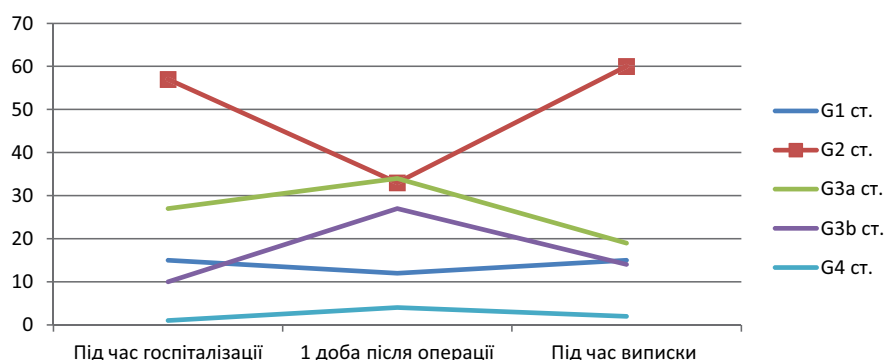


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за стадією ХХН у періопераційному періоді.

При розрахунку динаміки показників у першу добу після операції виявили, що кількість пацієнтів з ХХН III-IV ст. збільшилось на 71.05%, а кількість пацієнтів з ХХН I-II зменшилась на 37.5% (рис. 3).

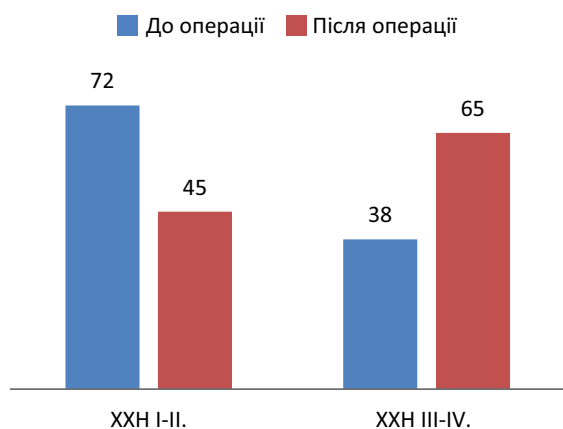


Рис. 3. Периопераційна динаміка кількості пацієнтів з ХХН I-II ст. та III-IV ст.

Згідно класифікації KDIGO, гостре пошкодження нирок (ГПН) діагностують при збільшенні рівня креатиніну (sCr) більше ніж на 50%. При аналізі періопераційної динаміки змін рівня sCr, виявили, що ГПН виникло у 9 (8.1%) пацієнтів, а середнє збільшення sCr становило $95.7\% \pm 45.1\%$. При порівнянні рівня sCr при вступі та на виписку, у 3 (2.7%) пацієнтів спостерігалось підвищення рівня sCr більше ніж на 50% від вихідного, а ШКФ відповідав III ст. ХХН та становив в середньому $48 \text{ мл/хв}/1.73 \text{ м}^2$, проте пацієнти не потребували діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ).

Обговорення. За даними Mitchell H Rosner [1] ГПН виникає у 30% пацієнтів після кардіохірургічних втручань, серед цих пацієнтів 1% потребує проведення ДНЗТ. Патогенез виникнення ГПН багатофакторний та включає гемодинамічні, запальні та нефротоксичні фактори, які призводять до пошкодження нирок. Пацієнти з високим ризиком ГПН потербують стратегії нефропротекції. Навіть незначне збільшення рівня креатиніну асоційоване зі зменшенням виживаності. Кардіохірургічне втручання в умовах штучного кровообігу асоційоване з нефрологічними ускладненнями, на розвиток яких також чинять вплив: зменшення ФВ ЛШ, наявність ЦД, атеросклерозу артерій нижніх кінцівок, ХОЗЛ, використання ВАБК, екстреність виконання операції та початково високий рівень sCr. Саме підвищення до операції рівня sCr $176\text{--}353 \text{ мкмоль/л}$ ($2\text{--}4 \text{ мг/дл}$) є найбільш прогнозованим фактором ризику розвитку ГПН, яка потребує ДНЗТ у 10-20%. Під час штучного кровообігу індукується гемодилуція, що направлена на покращення регіонального кровотоку в умовах гіперперфузії та гіпотермії. Однак гемодилуція до гематокриту $<25\%$ пов'язана з підвищеним ризиком пошкодження нирок та збільшенням рівню sCr, що

пов'язано з порушенням доставки кисню до вже гіпоксичної нирки.

Клінічно патогенез ГПН, асоційований із ШК, можна розділити на передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні події. Сума різних порушень в кінцевому рахунку відображається на розвитку каналцевої травми, яка при достатньо важкій формі проявляється підвищенням sCr, часто пов'язане зі зниженням сечовиділення [1, 5].

Вихідний преренальний стан може посилюватися при застосуванні діуретиків, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів АПФ або сартанів. Крім того, епізоди передопераційної гіпотензії можуть призвести до травми ендотелію, яка може погіршити вироблення оксиду азоту, та сприяти звуженню судин внаслідок вивільнення ендотеліну, катехоламінів та ангіотензину II, сприяючи подальшій каналцевій ішемії та травмі. Передопераційний період - це критичний час, коли можуть відбуватися події (гемодинамічні, нефротоксичні та запальні), що можуть призвести до незначного пошкодження нирок, яке може не відобразитись змінами ШКФ.

Інтраопераційний період - це критичний час, коли пацієнт знаходиться під наркозом та в умовах штучного кровообігу, що призводить до гемодинамічних ефектів, а також активізації імунних реакцій, які можуть ініціювати ураження нирок. ШК пов'язаний зі значними гемодинамічними змінами, а підтримка серцево-судинної стабільності під час ШК вимагає взаємозв'язку між АШК та пацієнтом. Кінцевою метою є підтримка регіонарної перфузії на рівні, який підтримує оптимальну функцію клітин та органів. Таким чином, будь-яке зниження ниркової перфузії під час ШК, залежно від її величини та тривалості, може призвести до значного пошкодження клітин [2, 4].

Післяопераційні події, які мають вирішальне значення в порушенні функції нирок, схожі на традиційні причинно-наслідкові механізми, що спостерігаються в загальних умовах інтенсивної терапії. Використання вазоактивних агентів, гемодинамічна нестабільність, вплив нефротоксичних препаратів, зменшення ОЦК та сепсис - події, які можуть призвести до травми нирок. Найважливішим фактором є післяопераційна робота серця та необхідність інотропної або механічної підтримки. За наявності післяопераційної дисфункції ЛШ ризик значного ураження нирок стає дуже високим.

Для пацієнтів, після кардіохірургічного втручання, критично важливим є виявлення пацієнтів, які мають високий ризик виникнення ГПН. Фактори, що змінюють нирковий кровотік і призводять до преренальної азотемії, повинні бути своєчасно виявлені та виправлені.

Висновки. Аналіз функції нирок пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС діагностував наявність ХХН III-V ст під час госпіталізації у 38 (34.5%) пацієнтів. Гостре пошкоджен-

ня нирок з підвищенням рівня креатиніну понад 50% діагностовано у 9 (8.1%) пацієнтів, але носило транзиторний характер та не потребувало діалітичної ниркової замісної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

О.К. Гогасва: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті;

В.В. Лазоришинець: концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження статті;

А.В. Руденко: аналіз та інтерпретація даних, редагування та остаточне затвердження статті;

Л.С. Дзахосва: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання та редагування статті;

О.В. Ювчик: збір даних, аналіз та їх інтерпретація даних.

Література (References):

1. *Rosner MH, Okusa MD.* Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:19-32. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00240605>.
2. *Ronco C, Bellomo R, Kellum JA.* Acute kidney injury. *Lancet* 2019 Nov 23;394(10212):1949-1964. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2).
3. *Ueki C, Miyata H, Motomura N. et al.* Off-pump technique reduces surgical mortality after elective coronary artery bypass grafting in patients with preoperative renal failure. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2018; 156: 976–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.145>.
4. *Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D. et al.* Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1489–97. doi: [10.1056/NEJMoa1200388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200388).
5. *LaPar DJ, Rich JB, Isbell JM. et al.* Preoperative Renal Function Predicts Hospital Costs and Length of Stay in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101: 606–12. doi: [10.1016/j.athoracsur.2015.07.079](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.079).
6. *Gelsomino S, Del Pace SD, Parise O. et al.* Impact of renal function impairment assessed by CKDEPI estimated glomerular filtration rate on early and late outcomes after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 778–87. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.10.059](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.059).



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

Translation: **I. Dudar, O. Loboda, V. Savchuk**

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.09

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease Summary of recommendation statements and practice points translated into Ukrainian

SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Reziyme osnovnykh polozhen rekomendatsii «KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease». Per z anhl Dudar I.O., Loboda O.M., Savchuk V.M. Ukr. zhurn nefr dial . 2020;4(68):59-66. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.09.

Article history:

Received October 22, 2020

*Received in revised form
November 16, 2020*

Accepted November 17, 2020

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Dudar I., Loboda O., Savchuk V., 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: irina_d@ukr.net



© Дудар І.О., Лобода О.М., Савчук В.М., 2020

УДК: 616.61-036.12:616.379-008.64]-085

Резюме основних положень рекомендацій «KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease»

Переклад: Дудар І.О., Лобода О.М., Савчук В.М.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Глава 1. Комплексна допомога хворим на цукровий діабет (ЦД) та хронічну хворобу нирок (ХХН)

1.1. Комплексне лікування ЦД та ХХН

Практична порада 1.1.1: Пацієнти з ЦД та ХХН повинні лікуватися за допомогою комплексної стратегії, спрямованої на зменшення ризиків прогресування захворювання нирок та серцево-судинних захворювань (рис. 1)



Рис. 1. Управління нирковими та кардіоваскулярними факторами ризику.

Глікемічний контроль базується на інсулінотерапії при цукровому діабеті 1 типу та комбінації метформіну та інгібіторів SGLT2 при цукровому діабеті 2 типу, коли рШКФ ≥ 30 мл/хв на 1,73 м². Інгібітори SGLT2 рекомендуються пацієнтам із діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок (ХХН). Інгібітори РАС рекомендуються пацієнтам з альбумінурією та гіпертензією. Аспірин зазвичай слід використовувати усе життя для вторинної профілактики у осіб з встановленими серцево-судинними захворюваннями, та може використовуватися для первинної профілактики у осіб з високим ризиком, при застосуванні подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після гострого коронарного синдрому або черезшкірного коронарного втручання. РАС, ренін-ангіотензинова система; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2-го типу.

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

1.2. Блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС)

Рекомендація 1.2.1:

Ми рекомендуємо розпочинати лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) у пацієнтів із ЦД, гіпертензією та альбумінурією. Дозу препаратів слід титрувати до максимальної переносимої, яка знаходиться у межах схваленого діапазону (1В).

Практична порада 1.2.1: Для пацієнтів з ЦД, альбумінурією та нормальним артеріальним тиском може бути розглянуто лікування іАПФ або БРА.

Практична порада 1.2.2: Контролюйте зміни артеріального тиску, креатиніну та калію в сироватці крові впродовж 2–4 тижнів від початку прийому або збільшення дози іАПФ або БРА (рис. 2).

Практична порада 1.2.3: Продовжуйте терапію іАПФ або БРА, якщо рівень сироваткового креатиніну не зростає більш ніж на 30% впродовж 4 тижнів після початку лікування або збільшення дози (рис. 2).

Практична порада 1.2.4: Проконсультуйте щодо контрацепції жінок, які отримують терапію іАПФ або БРА, та припиніть застосування цих препаратів у жінок, які планують вагітність або завагітніли.

Практична порада 1.2.5: Гіперкаліємію, пов'язану із застосуванням іАПФ або БРА, часто можна скорегувати за допомогою заходів зі зниження рівня калію в сироватці крові, а не зменшення дози або негайного припинення іАПФ або БРА (рис. 2).

Практична порада 1.2.6: Зменшіть дозу або припиніть терапію іАПФ або БРА на тлі симптоматичної гіпотензії, або неконтрольованої гіперкаліємії (яка залишається незважаючи на дії, описані в Практичній пораді 1.2.5), або для зменшення уремічних симптомів під час лікування ниркової недостатності (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 15 мл/хв на 1,73 м²).

Практична порада 1.2.7: Використовуйте лише один засіб для блокування РАС. Поєднання іАПФ з БРА або поєднання іАПФ або БРА з прямим інгібітором реніну потенційно шкідливе.

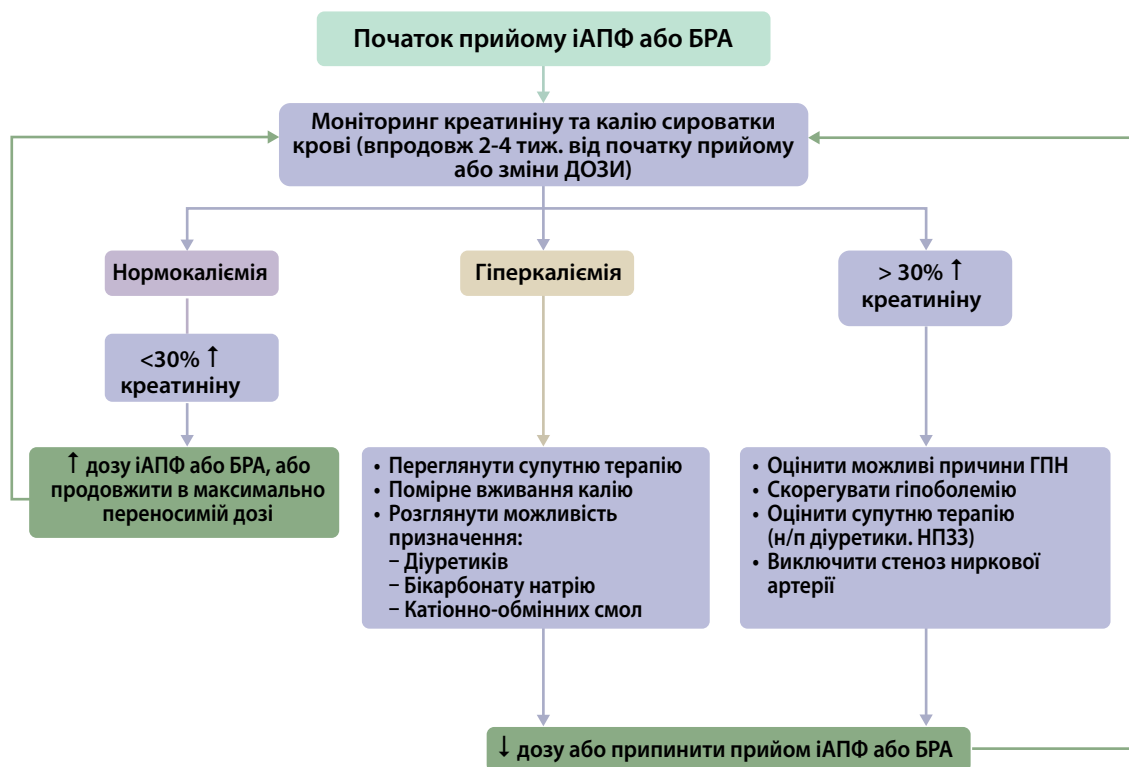


Рис. 2. Моніторинг рівнів креатиніну та калію в сироватці крові під час лікування іАПФ або БРА - корекція дози та моніторинг побічних ефектів.

іАПФ, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; ГПН, гостре пошкодження нирок; БРА, блокатор рецепторів ангіотензину II; НПЗЗ, нестероїдний протизапальний засіб.

Практична порада 1.2.8: Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні для лікування рефрактерної гіпертензії, але можуть спричинити гіперкаліємію або зворотне зниження клубочкової фільтрації, особливо у пацієнтів з низькою рШКФ.

1.3. Припинення куріння

Рекомендація 1.3.1:

Ми рекомендуємо радити пацієнтам з ЦД і ХХН, які вживають тютюн, відмовитися від тютюнових виробів (1D).

Практична порада 1.3.1: Лікарі повинні консультувати пацієнтів з ЦД і ХХН щодо зменшення впливу пасивного куріння.

Глава 2. Глікемічний моніторинг та цільові показники у хворих на ЦД та ХХН

2.1. Моніторинг глікемії

Рекомендація 2.1.1

Ми рекомендуємо використовувати глікозильований гемоглобін A1c (HbA1c) для моніторингу контролю рівня глікемії у пацієнтів із ЦД та ХХН (1C).

Практична порада 2.1.1: Моніторинг довгострокового контролю рівня глікемії за допомогою HbA1c двічі на рік є доцільним для пацієнтів із ЦД. HbA1c можна вимірювати частіше, зокрема 4 рази

на рік, якщо цільові значення глікемії не досягнуті, або після зміни гіпоглікемічної терапії.

Практична порада 2.1.2: Правильність та точність вимірювання HbA1c знижується при ХХН 4-5 ст., особливо у діалітичних пацієнтів, у яких вимірювання HbA1c має низьку надійність.

Практична порада 2.1.3: Індикатор контролю рівня глюкози (glucose management indicator, GMI), отриманий на основі даних безперервного моніторингу глюкози (continuous glucose monitoring, CGM), може використовуватися для оцінки глікемії у осіб, у яких HbA1c не відповідає безпосередньо виміряним рівням глюкози в крові або клінічним симптомам.

Практична порада 2.1.4: Щоденний глікемічний моніторинг за допомогою CGM або самоконтроль рівня глюкози в крові (self-monitoring of blood glucose, SMBG) може допомогти попередити гіпоглікемію і поліпшити глікемічний контроль за умови використання антигіперглікемічної терапії, яка пов'язана з ризиком гіпоглікемії.

Практична порада 2.1.5: Для пацієнтів із ЦД 2 типу та ХХН, які вважають за краще не проводити щоденний глікемічний моніторинг за допомогою CGM або SMBG, слід віддавати перевагу антигіперглікемічним засобам з більш низьким ризиком гіпоглікемії, а також їх слід вводити в дозах, відповідних до рівня рШКФ.

Практична порада 2.1.6: Пристрої CGM швидко розвиваються та мають велику кількість функцій (наприклад, CGM в режимі реального часу і з періодичним скануванням). Нові пристрої CGM можуть мати переваги для певних груп пацієнтів в залежності від їх прагнень, цілей і вподобань.

2.2. Цільові значення глікемії

Рекомендація 2.2.1:

Ми рекомендуємо індивідуальний цільовий рівень HbA1c в діапазоні від <6,5% до <8,0% у пацієнтів із ЦД і ХХН, які не отримують діаліз (рис. 3) (1С).



Рис. 3. Фактори, за якими визначають індивідуальні цілі HbA1c.

Практична порада 2.2.1: Безпечному досягненню нижчих цільових показників HbA1c (наприклад, <6,5% або <7,0%) може сприяти безперервний моніторинг глюкози (continuous glucose monitoring, CGM) або самоконтроль рівня глюкози в крові (self-monitoring of blood glucose, SMBG), а також підбір антигіперглікемічних засобів, які не асоціюються з розвитком гіпоглікемії.

Практична порада 2.2.2: Показники CGM, такі як час, коли рівні глікемії у межах цільових значень, та час (тривалість) гіпоглікемії, можуть розглядатися у якості цільових показників контролю глікемії, як альтернатива HbA1c у деяких пацієнтів.

Глава 3. Зміни способу життя у хворих на ЦД та ХХН

3.1. Харчування

Практична порада 3.1.1: Пацієнти з ЦД та ХХН повинні дотримуватися індивідуальної дієти з високим вмістом овочів, фруктів, цільних зерен, клітковини, бобових, рослинних білків, ненасичених жирів та горіхів; та зниженим вмістом оброблених м'ясних продуктів, рафінованих вуглеводів та солодких напоїв.

Рекомендація 3.1.1:

Ми пропонуємо підтримувати споживання білка на рівні 0,8 г білка/кг(вага)/добу у пацієнтів із ЦД та ХХН, які не лікуються діалізом (2С).

Практична порада 3.1.2: Пацієнти, які лікуються гемодіалізом, та особливо перитонеальним діалізом, повинні вживати від 1,0 до 1,2 г білка/кг (вага)/добу.

Рекомендація 3.1.2:

Ми рекомендуємо, щоб споживання натрію становило <2 г натрію на день (або <90 ммоль натрію на день, або <5 г хлориду натрію на день) у пацієнтів із ЦД та ХХН (2С).

Практична порада 3.1.3: Спільне прийняття рішень має бути основою орієнтованого на пацієнтів управління харчуванням у хворих на ЦД та ХХН.

Практична порада 3.1.4: Акредитовані постачальники продуктів харчування, зареєстровані дієтологи та педагоги з діабету, працівники громадських служб охорони здоров'я, радники та інші медичні працівники повинні брати участь у мультидисциплінарній дієтичній допомозі хворим на ЦД та ХХН.

Практична порада 3.1.5: Постачальники медичних послуг повинні враховувати культурні відмінності, непереносимість їжі, відмінності в харчових ресурсах, навички приготування їжі, супутні захворювання та вартість, рекомендуючи варіанти дієти пацієнтам та їхнім родинам.

3.2. Фізична активність

Рекомендація 3.2.1:

Ми рекомендуємо радити пацієнтам із ЦД та ХХН здійснювати фізичну активність середньої інтенсивності сукупною тривалістю не менше 150 хвилин на тиждень або до рівня, сумісного з їх серцево-судинною та фізичною толерантністю (1D).

Практична порада 3.2.1: Рекомендації щодо фізичної активності повинні враховувати вік, етнічне походження, наявність інших супутніх захворювань та доступ до ресурсів.

Практична порада 3.2.2: Пацієнтам слід рекомендувати уникати сидячого способу життя.

Практична порада 3.2.3: Для пацієнтів із підвищеним ризиком втрати свідомості та падінь медичні працівники повинні надавати поради щодо інтенсивності фізичної активності (низької, помірної або високої) та типу вправ (аеробні проти силових або обидва типи вправ).

Практична порада 3.2.4: Лікарі повинні розглянути можливість консультування/заохочення пацієнтів із ожирінням, ЦД та ХХН щодо схуднення, особливо пацієнтів із рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$.

Глава 4. Антигіперглікемічна терапія у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХХН.

Практична порада 4.1: Управління глікемією для пацієнтів з ЦД 2 типу та ХХН має включати терапію способу життя, лікування метформіном та інгібітором натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) у якості терапії першої лінії та додаткову медикаментозну терапію, необхідну для контролю глікемії (рис. 4)

Практична порада 4.2: Більшість пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН з рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ отримують користь від лікування метформіном та інгібітором SGLT2.

Практична порада 4.3: Вподобання пацієнтів, супутні захворювання, рШКФ і вартість повинні визначати вибір додаткових препаратів для лікування глікемії, коли це необхідно, при цьому зазвичай краще застосовувати агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) (рис. 5).

4.1. Метформін

Рекомендація 4.1.1:

Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН та рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ за допомогою метформіну (1В).

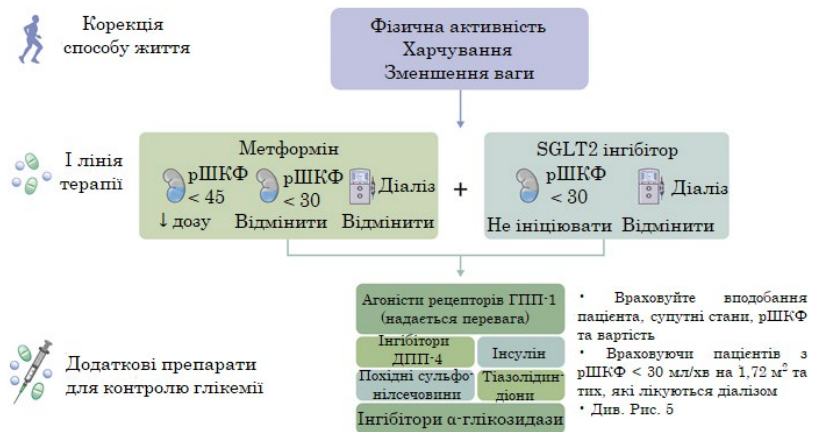


Рис. 4. Алгоритм підбору антигіперглікемічних препаратів для пацієнтів із ЦД2 та ХХН.

Значок нирки вказує на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ; мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$); значок апарату для діалізу вказує на діаліз. ХХН, хронічна хвороба нирок; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; ГПП-1, глюкагоноподібний пептид-1; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2-го типу.

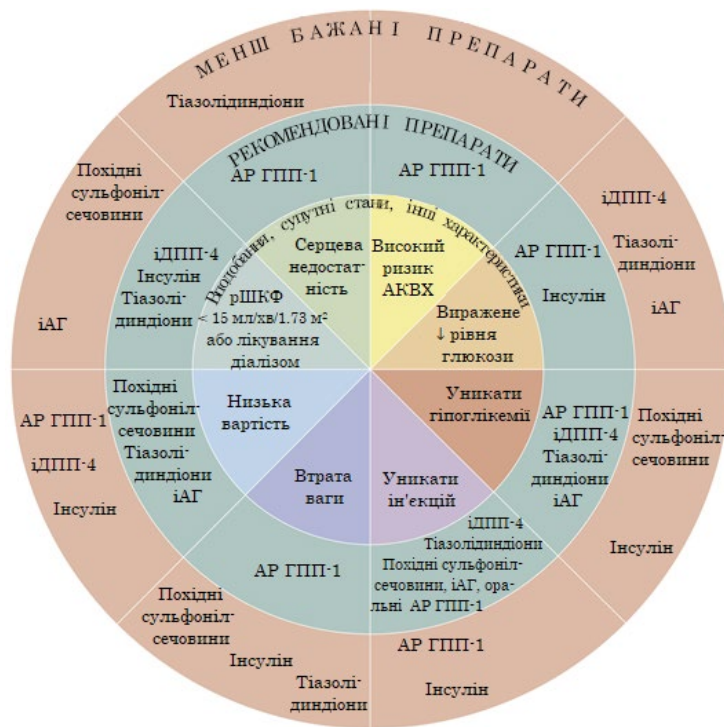


Рис. 5. Характеристики пацієнта з ЦД2 та ХХН, які впливають на вибір антигіперглікемічних препаратів, що знижують рівень глюкози (крім SGLT2i та метформіну).

iAG, інгібітор альфа-глюкозидази; АКВХ, атеросклеротичні кардіо-васкулярні хвороби; ХХН, хронічна хвороба нирок; іДПП-4, інгібітор дипептидилпептидази-4; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.

Практична порада 4.1.1: Лікуйте реципієнтів з трансплантованою ниркою та ЦД 2 типу та рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ метформіном відповідно до рекомендацій для пацієнтів з ЦД 2 типу та ХХН.

Практична порада 4.1.2: Моніторинг рШКФ у пацієнтів, які лікуються метформіном. Збільште

частоту моніторингу, коли рШКФ становить <60 мл/хв на 1,73 м² (рис. 6).

Практична порада 4.1.3: Відкоригуйте дозу метформіну, коли рШКФ становить <45 мл/хв на 1,73 м², а для деяких пацієнтів, коли рШКФ становить 45–59 мл/хв на 1,73 м² (рис. 6).

Практична порада 4.1.4: Контролюйте пацієнтів на предмет дефіциту вітаміну В₁₂, коли вони лікуються метформіном більше 4 років.

4.2. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2)

Рекомендація 4.2.1:

Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН та рШКФ ≥ 30 мл/хв на 1,73 м² за допомогою інгібіторів SGLT2 (1A).

Практична порада 4.2.1: Інгібітор SGLT2 може бути доданий до інших антигіперглікемічних препаратів у пацієнтів, чії глікемічні цільові значення в даний час не досягнуті або які досягають глікемічних цільових значень, але можуть безпечно досягти нижчих цільових значень (рис. 7).

Практична порада 4.2.2: У пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик гіпоглікемії (наприклад, у тих, хто лікується інсуліном або препаратами сульфонілсечовини та в даний час досяг цільових показників глікемії), може знадобитися припинити або зменшити дозу антигіперглікемічного препарату, відмінного від метформіну. Для можливості призначення інгібітору SGLT2.

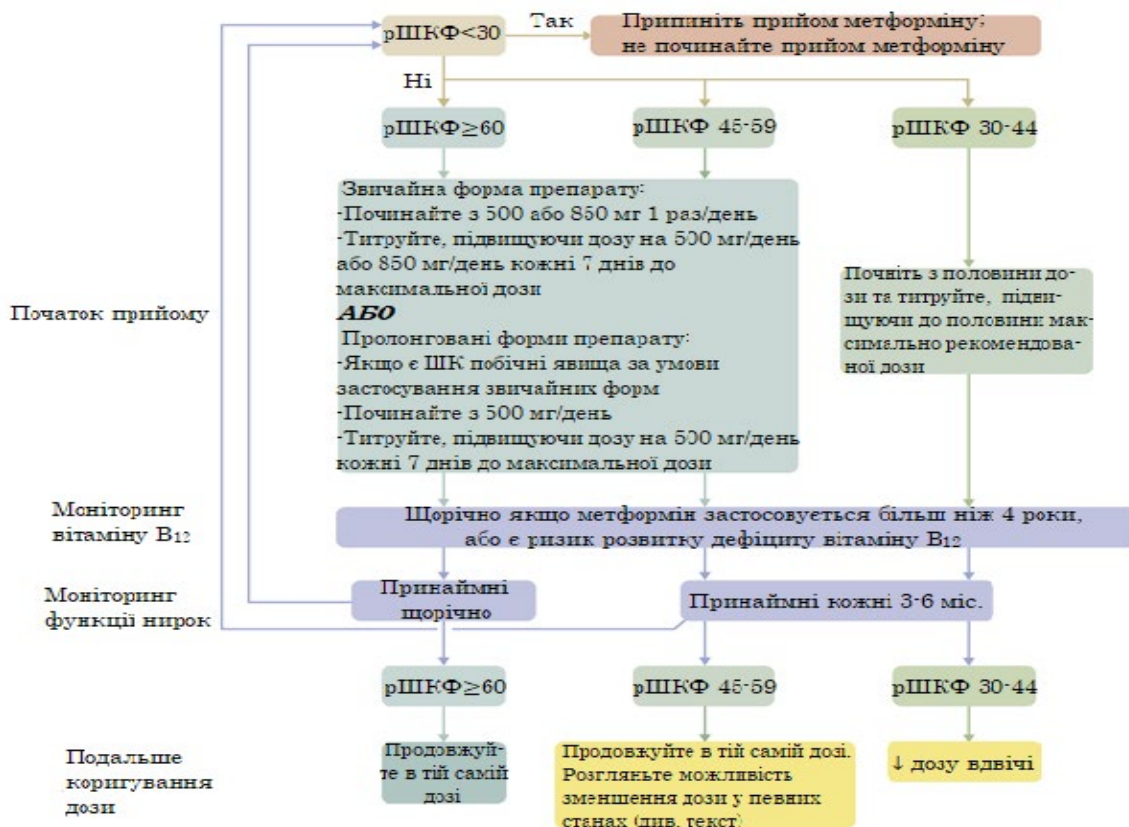


Рис. 6. Запропонований підхід у дозуванні метформіну на основі рівня функції нирок. рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (у мл/хв на 1,73 м²); ШК, шлунково-кишковий.



Рис. 7. Алгоритм початку терапії інгібіторами SGLT2 у пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН та рШКФ ≥ 30 мл/хв на 1,73 м², які вже лікуються антигіперглікемічними препаратами.

Практична порада 4.2.3: При виборі інгібітору SGLT2 слід надавати пріоритет препаратам з документально підтвердженою перевагою для нирок або серцево-судинної системи і брати до уваги рШКФ.

Практична порада 4.2.4: Доцільно утриматися від прийому інгібітору SGLT2 під час тривалого голодування, хірургічних втручань або критичних станів (коли пацієнти можуть мати більший ризик розвитку кетозу).

Практична порада 4.2.5: Якщо у пацієнта існує ризик розвитку гіповолемії, розгляньте можливість зменшення дози тiazидних або петльових діуретиків перед початком лікування інгібітором SGLT2, проконсультуйте пацієнтів щодо симптомів гіповолемії і низького кров'яного тиску, а також проконтролюйте волюмічний статус після початку прийому препарату.

Практична порада 4.2.6: Із початком лікування інгібітором SGLT2 може статися зворотне зниження показника рШКФ і, як правило, це не є показанням для припинення терапії.

Практична порада 4.2.7: Після початку застосування інгібітору SGLT2 доцільно продовжувати його прийом навіть якщо рШКФ знижується нижче 30 мл/хв на 1,73 м², якщо тільки немає непереносимості препарату або не розпочато ниркову замісну терапію.

Практична порада 4.2.8: Інгібітори SGLT2 недостатньо вивчені у реципієнтів ниркового трансплантата, які можуть отримати користь від лікування інгібіторами SGLT2, але мають імуносупресію та потенційно схильні до підвищеного ризику розвитку інфекцій; тому рекомендація застосовувати інгібітори SGLT2 не поширюється на реципієнтів ниркового трансплантата (див. Рекомендацію 4.2.1).

4.3. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1)

Рекомендація 4.3.1:

Пацієнтам із ЦД 2 типу та ХХН, які не досягли індивідуалізованих цільових показників глікемії, незважаючи на використання метформіну та інгібітору SGLT2, або які не можуть використовувати ці ліки, ми рекомендуємо використовувати АР ГПП-1 тривалої дії (1В).

Практична порада 4.3.1: При виборі АР ГПП-1 слід віддавати пріоритет препаратам з документально підтвердженими перевагами для серцево-судинної системи.

Практична порада 4.3.2: Щоб мінімізувати побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, почніть з низької дози РА ГПП-1 і поступово збільшуйте її (Рис. 8).

АР ГПП-1	Доза	Корекція доз за наявності ХХН
Дулаглутид	0,75 мг та 1,5 мг шотпжня	Використовуйте прп рШКФ >15 мл/хв на 1,73 м ² Корекція доз не потрібна
Ексенатид	10 мкг двічі на день	Використовуйте прп КК >30 мл/хв
Ексенатид пролонгованої дії	2 мг шотпжня	Використовуйте прп КК >30 мл/хв
Ліраглутид	0.6 мг, 1,2 мг. та 1,8 мг щоденно	Корекція доз не потрібна Обмежені дані щодо застосування прп важкій ХХН
Ліксисенатид	10 мкг та 20 мкг щоденно	Корекція доз не потрібна Обмежені дані щодо застосування прп важкій ХХН
Семаглутид (ін'єкційний)	0,5 мг та 1 мг шотпжня	Корекція доз не потрібна Обмежені дані щодо застосування прп важкій ХХН
Семаглутид (нероральний)	3 мг, 7 мг. або 14 мг щоденно	Корекція доз не потрібна Обмежені дані щодо застосування прп важкій ХХН

Рис. 8. Дозування доступних АР ГПП-1 та корекція дози при ХХН. ХХН, хронічна хвороба нирок; КК, кліренс креатиніну; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; АР ГПП-1, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Практична порада 4.3.3: АР ГПП-1 не слід застосовувати у комбінації з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

Практична порада 4.3.4: Ризик гіпоглікемії при окремому застосуванні АР ГПП-1, як правило низький, але ризик підвищується, коли АР ГПП-1 застосовуються одночасно з іншими лікарськими засобами, такими як препарати сульфонілсечовини або інсулін. Можливо, дози препаратів сульфонілсечовини та/або інсуліну потрібно буде зменшити.

Глава 5. Підходи до ведення пацієнтів з ЦД та ХХН

5.1. Освітні програми для самоконтролю

Рекомендація 4.1.1:

Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН та рШКФ ≥ 30 мл/хв на 1,73 м² за допомогою метформіну (1В).

Основними завданнями є –
Удосконалити знання, погляди та навички, пов'язані з діабетом
Покращити самоконтроль та самомотивацію
Заохочувати прийняття та підтримку здорового способу життя
Покращити судинні фактори ризику
Збільшити участь у лікуванні, моніторингу* глюкози та програмах скринінгу ускладнень
Зменшити ризик для попередження (або кращого лікування) ускладнень, пов'язаних з діабетом
Поліпшити емоційне і психічне самопочуття, задоволеність лікуванням, та якість життя

Рис. 9. Основні завдання ефективних навчальних програм з самоконтролю діабету. Відтворено з The Lancet Diabetes & Endocrinology, Volume 6, Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations, 130–142.

Практична порада 5.1.1: Системи охорони здоров'я повинні розглянути можливість впровадження структурованої програми самоконтролю для хворих на ЦД та ХХН з урахуванням місцевої ситуації, культури та наявності ресурсів.

5.2. Інтегрована командна допомога

Рекомендація 4.1.1:

Ми рекомендуємо лікувати пацієнтів з ЦД 2 типу, ХХН та рШКФ ≥ 30 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ за допомогою метформіну (1В).

Практична порада 5.2.1: Інтегрований командний догляд за підтримки осіб, які приймають рішення, повинен надаватися лікарями та не-лікарським персоналом (наприклад, навчені медсестри та дієтологи, фармацевти, фельдшери, працівники громади та однолітки) зі знанням про ХХН (рисунок 10).

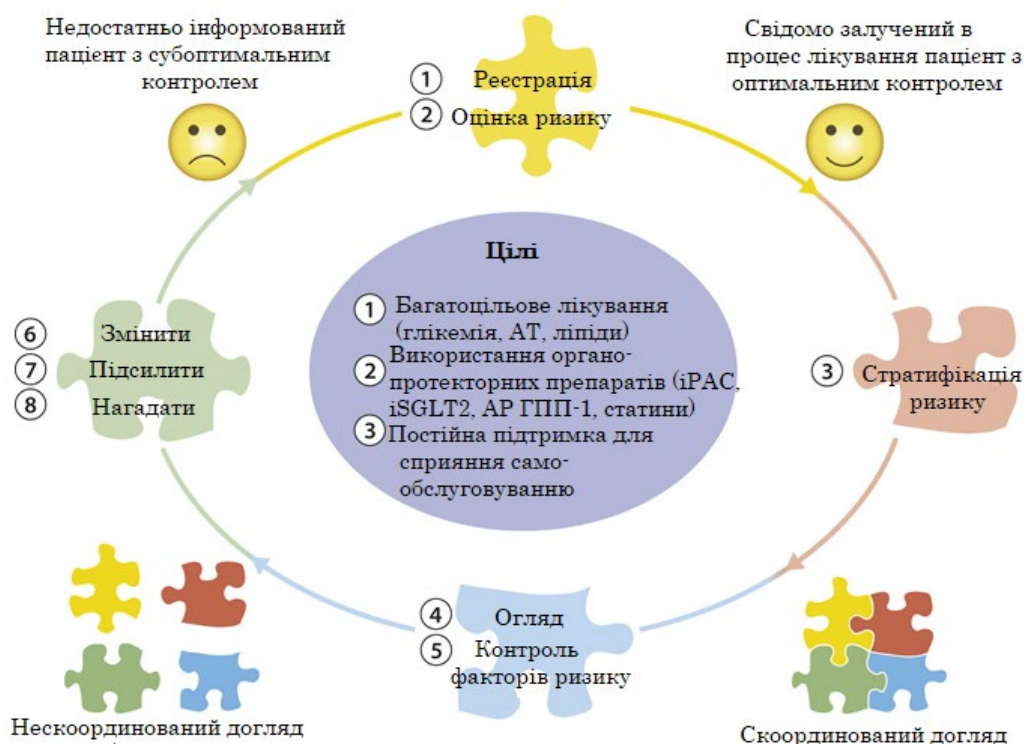


Рис. 10. Інтегрована командна допомога, яку надають лікарі та не-лікарський персонал за підтримки осіб, які приймають рішення. АТ, артеріальний тиск; АР ГПП-1, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іРАС, інгібітор ренін-ангіотензинової системи; іSGLT2, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу.

Література (References):

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1–S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

I. Mykhaloiko¹, I. Dudar²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.10

Do we need new scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding for patients with chronic kidney disease?

¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

²SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Mykhaloiko I., Dudar I. Do we need new scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding for patients with chronic kidney disease? Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):67-73. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.10

Abstract. *Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem. Patients with CKD have an increased risk of thromboembolic complications and bleeding.*

It remains difficult to determine the benefits and risks of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with CKD, so an individualized risk assessment of each patient should be mandatory.

To date, there are no specialized scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding, which are focused on patients with CKD and take into account all the features of the course of CKD and the specific factors of their occurrence.

In this work, we decided to conduct a detailed assessment of the accuracy of the currently accepted risk scales for thromboembolic events and bleeding in patients with CKD.

Keywords. *Chronic kidney disease, risk scale, thromboembolic events, bleeding.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

Article history:

Received May 26, 2020

Received in revised form

September 9, 2020

Accepted September 11, 2020

© Mykhaloiko I., Dudar I., 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: iralisn@gmail.com



© Михалойко І. С., Дудар І. О., 2020.

УДК: 616.61-036.12-082

І.С. Михалойко¹, І.О. Дудар²

Чи потрібні нові шкали оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч для хворих на хронічну хворобу нирок?

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна
²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотеч.

Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, тому обов'язковою повинна бути індивідуалізована оцінка ризиків у кожного хворого.

На сьогодні не існує спеціалізованих шкал для оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч, орієнтованих на пацієнтів з ХХН, які б враховували всі особливості перебігу ХХН і специфічні фактори їх виникнення.

В даній роботі, ми вирішили провести детальну оцінку точності прийнятих на сьогодні шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч у пацієнтів із ХХН.

Ключові слова. Хронічна хвороба нирок, шкала ризику, тромбоемболічні події, кровотечі.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невідпинно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема [1, 2].

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотечі. Протромботичний стан при ХХН, особливо при клубочкових захворюваннях асоціюється з: ураженням судинного ендотелію, збільшенням деяких факторів згортання та антифібринолітичних факторів, зниженням антикоагуляційних білків, дисліпідемією, нефротичним синдромом і гіпоальбумінемією, змінами клітинних мембран, в першу чергу - тромбоцитів, анемією з високою кількістю тромбоцитів тощо. Ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується в 2,5 рази при ХХН II-IIIa ст., в той час як при ХХН IIIb-IV ст. – у 5,5 разів [3].

Тим не менш, у тих самих пацієнтів ризик кровотечі значно підвищений через: дисфункцію тромбоцитів, порушення взаємодії тромбоцитів із судинами, прийом певних ліків (антиагреганти, антикоагулянти), порушення судинної стінки, супутні захворювання та стани (тобто, анемія, мієломна хвороба, цукровий діабет, амілоїдоз з ураженням нирок тощо) та діалізне лікування [4].

Залишається багато відкритих питань щодо антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у по-

пуляціях хворих на ХХН, які можуть допомогти створити основу для майбутніх досліджень. Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, тому обов'язковою повинна бути індивідуалізована оцінка ризиків у кожного хворого [5].

Сучасні шкали оцінки ризику тромбоемболічних подій і кровотеч переважно адаптовані для хворих з фібриляцією передсердь (ФП), і хоча ФП є досить поширеною серед хворих на ХХН і підвищує ризик тромбоемболічних подій у даних хворих, ХХН є незалежним фактором ризику тромбоемболічних подій, що потребує детального аналізу [6].

На сьогодні не існує спеціалізованих шкал для оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч, орієнтованих на пацієнтів з ХХН, які б враховували всі особливості перебігу ХХН і специфічні фактори їх виникнення. В даній роботі ми вирішили провести аналіз кожного фактору, що входить до існуючих шкал оцінок ризику, а також детальну оцінку точності прийнятих на сьогодні шкал щодо ризику кровотечі та тромбоемболічних подій у пацієнтів із ХХН.

Основні фактори, які враховують сучасні шкали ризику тромбоемболічних подій. На основі чинних вказівок для оцінки тромбоемболічного ризику ФП рекомендовані шкали CHADS₂, CHADS₂VASc₂, R₂CHADS₂ та ATRIA [7] (табл. 1).

Михалойко Ірина Степанівна

iralisn@gmail.com

Таблиця 1

Фактори ризику тромбоемболічних подій, які враховують сучасні шкали їх ризику

CHA2DS2VASc	CHADS2	R2CHADS2	ATRIA
Хронічна серцева недостатність; Фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$	Хронічна серцева недостатність	Хронічна серцева недостатність; Фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$	Хронічна серцева недостатність
Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.
Вік ≥ 75 років Вік 65- 74 років	Вік ≥ 75 років	Вік ≥ 75 років	Вік ≥ 85 років Вік 65- 74 років Вік < 65 років
Цукровий діабет	Цукровий діабет	Цукровий діабет	Цукровий діабет
В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт
В анамнезі інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, аневризми аорти			
Жіноча стать			Жіноча стать
		Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 45 мл/хв./1,73 м ²)
			Протеїнурія (≥ 30 мг/дл)

Шкала ризику CHADS2 намагається надати клініцистам простий інструмент для стратифікації ризику тромбоемболічних подій. Вона присвоює один бал кожній змінній, що враховується: хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія (АГ) (визначається як артеріальний тиск $>140/90$ мм.рт.ст.), вік ≥ 75 років, цукровий діабет (ЦД), перенесені інсульт, транзиторна ішемічна атака або тромбоемболія. Індекс ризику CHADS2 був підтверджений у декількох групах, зафіксованих у клінічних дослідженнях, де він показав досить різні показники дискримінації (від 0,56 до 0,81) [8]. Однак у пацієнтів з низьким рівнем ризику згідно з оцінкою CHADS2 продовжувала траплятися щорічно значна кількість тромбоемболічних подій [9].

Шкала ризику CHADS2VASc2 є розширенням CHADS2, до оригіналу додано більш детальні та нові змінні, такі як вік від 65 до 74 років, стать та в анамнезі серцево-судинні захворювання, а саме інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій або наявність аневризми аорти. Шкала CHADS2VASc2 виявилася більш точною ніж CHADS2 для виявлення пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболічних подій [8].

Шкала R2CHADS2 була розрахована, використовуючи дані клінічного випробування ROCKET AF шляхом додавання двох балів за порушення

функції нирок, визначених як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м², до традиційної оцінки CHADS2. Вона була підтверджена у кількох групах, знову демонструючи різну клінічну силу дискримінації [10]. Оцінка R2CHADS2 має два обмеження: вона отримана за допомогою даних із вибраної клінічної дослідницької групи, до якої входили лише суб'єкти з високим ризиком (бал CHADS2 ≥ 2); суб'єкти з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² були виключені [9].

У шкалі ATRIA показник тромбоемболічного ризику був розрахований, додаючи один бал для кожного з наступних факторів ризику: жіноча стать, ЦД, ХСН, АГ, протеїнурія (≥ 30 мг/дл), ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м². Причому додаткові бали присвоюються (від 0 до 9) відповідно до віку та свідчень про попередню тромбоемболічну подію. Статистичний показник ATRIA виявився в середньому кращим, ніж CHADS2VASc2 при прогнозуванні тромбоемболічних подій [11].

Лише показники ризику ATRIA та R2CHADS2 враховують функцію нирок. ATRIA збільшує профіль ризику для значень ШКФ нижче 45 мл/хв/1,73 м², без подальшої диференціації на стадії ХХН і без урахування різних способів нирково-замісної терапії. У R2CHADS2 ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² оцінюється у два додаткові бали до оцін-

ки ризику. Було виявлено, що шкала R2CHADS2 є більш точною, ніж CHADS2 та CHA2DS2-VaSc у стратифікаційному ризику тромбоемболії у пацієнтів з ФП [6].

У дослідженні, яке включало 338 пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболічних подій на основі шкали CHA2DS2-VASc, спостерігали 0,2 % тромбоемболічних подій протягом року у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тоді як у пацієнтів

з порушенням функції нирок відсоток зріс до 2,9 (P<0,001) [12].

Основні фактори, які враховують сучасні шкали ризику кровотеч. Основними шкалами оцінки ризику кровотечі, рекомендованими міжнародними рекомендаціями, є HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA та ORBIT [7] (табл. 2).

Таблиця 2

Фактори ризику кровотеч, які враховують сучасні шкали їх ризику

HAS-BLED	ATRIA	ORBIT	HEMORR2HAGES
Гіпертонія (неконтрольована, систолічний артер. тиск >160 мм.рт.ст.)	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.		Гіпертонія (неконтрольована, систолічний артер. тиск >160 мм.рт.ст.)
Порушення функції нирок (діаліз, трансплантація нирки або креатинін >2,26 мг/дл)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 30 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 30 мл/хв./1,73 м ²)
Цироз печінки або підвищення білірубіну у 2 рази вище норми і підвищення трансаміназ у 3 рази вище норми			Цироз печінки, і підвищення трансаміназ у 2 і більше рази вище норми або альбумін < 3,6 г/дл
В анамнезі інсульт			В анамнезі інсульт
Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі
Міжнародне нормалізоване відношення, час терапевтичного діапазону < 60%			
Вік > 65 років	Вік > 75 років	Вік > 75 років	Вік > 75 років
Прийом аспірину, клопідогрелю, нестероїдних протизапальних засобів		Лікування антиагрегантами	Зменшення кількості або порушення функції тромбоцитів (використання аспірину, нестероїдних протизапальних засобів)
Вживання алкоголю ≥ 8 разів на тиждень			Зловживання етанолом
	Анемія (Гемоглобін <13 г/дл у чоловіків, і <12 г/дл у жінок)	Анемія (Гемоглобін <13 г/дл у чоловіків, і <12 г/дл у жінок), гематокрит < 40 % у чоловіків і < 36 % у жінок	Анемія (гематокрит <30%, або гемоглобін <10 г/дл)
			Злоякісні захворювання

Шкала ризику кровотеч HAS-BLED була отримана з когорти, яка охопила 3978 пацієнтів з ФП [13]. Оцінка включає наступні фактори ризику: АГ, порушення функції нирок (креатинін у сироватці крові $\geq 2,26$ мг/дл, діаліз або трансплантація ни-

рок), порушення функції печінки, інсульт в анамнезі, крововилив в анамнезі, лабільне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), вік >65 років, вживання ліків, що підвищують схильність до кровотечі, вживання алкоголю [8].

Оцінка ризику HEMORR2HAGES включає такі фактори ризику: печінкові або ниркові захворювання (ШКФ \leq 30 мл/хв./1,73 м²), зловживання алкоголем, злоякісні захворювання, вік \geq 75 років, зменшення кількості тромбоцитів або порушення їх функції, кровотечі в анамнезі, неконтрольовану гіпертонію, анемію. Оцінка ризику затверджена в Національному реєстрі Німеччини когорти з ФП (n = 3932) [7].

Оцінка ризику ATRIA була отримана з когорти, яка охопила 9186 пацієнтів із ФП, які отримували варфарин [14]. У показник ризику були включені такі змінні: анемія, ШКФ \leq 30 мл/хв /1,73 м² або діаліз, вік \geq 75 років, будь-які попередні крововиливи та гіпертонічна хвороба [15].

Оцінка ризику ORBIT була отримана із когорти з 7411 пацієнтів із ФП і була перевірена в дослідженні ROCKET AF. Це п'ятифакторний показник ризику, який включає старший вік (\geq 75 років), знижений гемоглобін і/або гематокрит, кровотеча в анамнезі, ШКФ \leq 60 мл/хв./1,73 м² та лікування антиагрегантами [16].

Всі шкали ризику кровотечі враховують функцію нирок, відображаючи, таким чином, добре відому тенденцію до геморагічних ускладнень пацієнтів із захворюваннями нирок [6].

У шкалі HAS-BLED один бал надається хворим з порушенням функції нирок (діаліз, трансплантація нирки або креатинін $>$ 2.26 мг/дл). Шкала ATRIA надає три бали при зниженні ШКФ \leq 30 мл/хв/1,73 м². Цей же підхід застосовується і в калькуляторі ризику HEMORR2HAGES, тоді як оцінка ORBIT призначає лише один бал за значення ШКФ \leq 60 мл / хв / 1,73 м² [17].

Підвищений геморагічний ризик вважається пов'язаним з дисфункцією тромбоцитів, наявністю уремичних токсинів, зниженням вироблення ендogenous еритропоетину та ін. Більше того, пацієнти з ХХН часто приймають антиагреганти та антикоагулянти, тоді як пацієнтам, які перебувають на екстракорпоральному лікуванні, призначають гепарин під час сеансів гемодіалізу [18].

Точність та надійність шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч у хворих на ХХН.

Систематичному застосуванню шкал, як для визначення ризику тромбоемболічних подій, так і для визначення ризику кровотеч, у хворих на ХХН заважає ряд причин. Зокрема, кілька систем оцінки ризику було розроблено без урахування будь-яких показників функції нирок. Крім того, деякі фактори ризику, такі як анемія або артеріальна гіпертензія, визначаються відповідно до значень граничних показників, затверджених у загальній популяції, і не завжди можуть застосовуватись до популяції ХХН в цілому.

Хоча ниркова функція наразі враховується усіма доступними шкалами ризику кровотечі, всі вони приймають не однакові порогові значення ШКФ, а також не розрізняють суб'єктів, які отримують

нирковозамісну терапію. Тому можливо, що орієнтація на стадії ХХН, може краще стратифікувати як тромбоемболічний, так і геморагічний ризик у суб'єктів з нирковою дисфункцією. Однак майбутні дослідження повинні перевірити цю гіпотезу.

Хоча підвищене виділення білка з сечею пов'язано з підвищеним ризиком тромбоемболічних подій [19], тільки шкала ATRIA включає протеїнурію (\geq 30 мг / дл) як фактор ризику [11].

Альбумінурія – маркер системної ендотеліальної дисфункції, що викликає порушення синтезу оксиду азоту, і може сприяти розвитку кардіо-васкулярних захворювань. Крім того, систематична втрата альбуміну сприяє зберіганню атерогенного ліпопротеїну в артеріальній стінці, що призводить до прогресуючого атеросклерозу [20]. Дійсно, у пацієнтів з протеїнурією спостерігається підвищений ризик кардіо-васкулярних захворювань незалежно від традиційних факторів ризику таких як старший вік, АГ, ЦД, підвищений індекс маси тіла та дисліпідемія [21].

Останні дані свідчать про те, що протеїнурія та альбумінурія є сильнішими предикторами тромбоемболічних подій, ніж знижена ШКФ, як це зафіксовано у пацієнтів з ХХН, які були включені до дослідження CRIC [22]. На відміну від шкали ризику тромбоемболічних подій ATRIA, жодна з шкал оцінки ризику кровотечі не враховує наявність протеїнурії. Жодним чином не враховуються дані, що протеїнурія є фактором ризику кровотечі у пацієнтів із зниженою ШКФ \leq 30 мл/хв/1,73 м² [23]. Можливо, що додавання інформації про протеїнурію може призвести до кращої стратифікації ризику як для тромбоемболічних, так і геморагічних подій у суб'єктів з ХХН.

Рівень гемоглобіну $<$ 13 г/дл у чоловіків та $<$ 12 г/дл у жінок або гематокрит \leq 40 % у чоловіків та \leq 36 % у жінок вважається фактором ризику виникнення кровотеч як у шкалі оцінки ризику ATRIA, так і в ORBIT [14, 16]. Навпаки, HAS-BLED не враховує значення гемоглобіну [13]. Більше того, підвищений рівень гемоглобіну не враховується жодною системою оцінок для стратифікації тромбоемболічного ризику [18].

Анемія є широко поширеним ускладненням ХХН, пов'язаним з підвищеним ризиком кардіо-васкулярних захворювань [24], і пояснюється багатьма факторами, такими як хронічне запалення, дефіцит заліза та/або зменшення вироблення еритропоетину [25].

Однак, у клінічній практиці критерії ВООЗ щодо визначення анемії не завжди застосовуються до хворих на ХХН. Рекомендації KDIGO (2012) рекомендують починати терапію препаратами еритропоетину при падінні концентрації гемоглобіну \leq 10 г/дл або між 9 та 10 г/дл у пацієнтів із ХХН з метою досягнення значень гемоглобіну вище 11,5 г/дл, але не \geq 13 г/дл, з метою обмеження ризику розвитку тромбоемболічних подій та гіпертоніч-

ної хвороби [26]. Відповідно, значення гемоглобіну ≤ 10 г/дл, визначене в шкалі НАEMORR2HAGE, слід вважати надійним порогом для визначення ризику кровотечі для хворих на ХХН [15].

Чи пов'язана доза еритропоетину або підвищений рівень гемоглобіну з підвищеним ризиком тромбоемболічних подій, все ще є предметом гострої дискусії [27]. В дослідженні TREAT частота тромбоемболічних подій значно зросла у групі, яка отримувала лікування дарбопоетином альфа, порівняно до групи плацебо [28].

На підставі клінічних даних концентрацію гемоглобіну слід враховувати при оцінці тромбоемболічного ризику у хворих на ХХН. Зокрема, значення гемоглобіну 12,5–13 г/дл слід вважати пороговим для тромбоемболічного ризику, що, можливо, покращить стратифікацію ризику для ниркових пацієнтів [29].

Пункт «артеріальна гіпертензія» присутній майже в усіх шкалах ризику тромбоемболії та кровотечі. Однак визначення АГ є досить неоднорідним, кілька шкал ризику (CHADS₂, R₂CHADS₂, CHA₂DS₂VASc) визначають АГ, як тиск $\geq 140 / 90$ мм рт.ст., а шкали HAS-BLED та HEMORR₂HAGES включають фактор ризику, визначений як систолічний артеріальний тиск ≥ 160 мм рт.ст., в той час як оцінка ORBIT не включає рівень артеріального тиску [6].

Усі вищеперечислені шкали не враховують керівництво KDIGO (2012) щодо артеріальної гіпертензії при ХХН, яке рекомендує рівні артеріального тиску $\leq 140/90$ мм.рт.ст. у пацієнтів з ХХН без альбумінурії та $\leq 130 / 80$ мм рт.ст. у пацієнтів з ХХН з мікро- або макроальбумінурією [30]. Крім того, у 2020 р. організація KDIGO опублікувала

нові рекомендації, згідно яких пацієнтам з ХХН, які отримують антигіпертензивну терапію, рекомендований цільовий рівень систолічного артеріального тиску ≤ 120 мм рт.ст. [31].

Отже, можливо, що поріг артеріального тиску $\leq 130/80$ мм рт.ст., тим більше $\leq 120/70$ мм рт.ст., може сприяти вдосконаленню шкал для стратифікації оцінки як тромбоемболічного ризику, так і геморагічного ризику у хворих на ХХН.

Нова шкала може включати і традиційні фактори ризику разом з стадіями ХХН та рівнями альбумінурії, відповідно до рекомендацій KDIGO (2012).

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Безумовно, необхідною є розробка нових шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч для застосування у пацієнтів із ХХН. Більш детально розроблені шкали ризику можуть бути особливо корисними для пацієнтів, які мають низький ризик тромбоемболічних подій або кровотеч згідно з наявними шкалами. У даних хворих наявність ХХН може бути фактично єдиним предиктором розвитку тромбоемболічних подій або кровотеч. Також необхідною є корекція рівнів артеріального тиску та гемоглобіну відповідно до останніх вказівок KDIGO при ХХН. Ці нові шкали повинні бути протестовані, а потім затверджені великим розміром когорти пацієнтів з ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора.

І.С. Михалойко: підбір та аналіз літературних джерел, написання статті;

І.О. Дудар: концепція та керівництво роботою.

Література (References):

1. Kolesnyk M. Innovative directions of CKD prevention and treatment. Ukr J Nephrol Dial. 2019; 1 (61): 3-12. doi: 10.31450 / ukrjnd.1 (61) .2019.01.
2. Stepanova N, Burdeyna O. Association of dyslipidemia with peritoneal dialysis technique survival. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7(15): 2467–2473. doi:10.3889/oamjms.2019.664.
3. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL. et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. J Thromb Haemost. 2014; 12: 1449-1454. doi: 10.1111/jth.12652. Epub 2014 Jul 29.
4. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. Blood Rev. 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016 / j.blre.2011.07.001.
5. Aursulesei V, Costache I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clinical Cardiology. 2019; 42: 774–782. doi: 10.1002/clc.23196.
6. Baber U, Howard VJ, Halperin JL. et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2011; 4: 26–32. doi: 10.1161/CIRCEP.110.957100.
7. Gutierrez O. Risks of anticoagulation in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: More than just bleeding? Res Pract Thromb Haemost. 2019; 3: 147–148. doi: 10.1002/rth2.12188.
8. Molnar A, Sood M. Predicting in a predicament: stroke and hemorrhage risk prediction in dialysis patients with atrial fibrillation. Semin. Dial. 2018; 31: 37–47. doi: 10.1111/sdi.12637.
9. Abumuaileq RR, Abu-Assi E. et al. Comparison between CHA₂DS₂-VASc and the new R₂CHADS₂ and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in nonanticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation. BMC

- Cardiovasc. Disord. 2015;15:156. doi: 10.1186/s12872-015-0149-3.
10. *Fu S, Zhou S, Luo L, Ye P.* R2(GFR)CHADS2 and R2(GFR)CHA2DS2VASc schemes improved the performance of CHADS2 and CHA2DS2VASc scores in death risk stratification of Chinese older patients with atrial fibrillation. *Clin. Interv. Aging.* 2017; 12: 1233–1238. doi: 10.2147/CIA.S138405.
 11. *Zhu W, Fu L. et al.* Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 436–442. doi: 10.1016/j.ij-card.2016.11.015.
 12. *Lin WY, Lin YJ, Chung FP, Chao TF. et al.* Impact of renal dysfunction on clinical outcome in patients with low risk of atrial fibrillation. *Circ. J.* 2014; 78 (4): 853–858. doi: 10.1253/circj.cj-13-1246. Epub 2014 Feb 13.
 13. *Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R. et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
 14. *Fang MC, Go AS, Chang Y. et al.* A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 395–401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
 15. *Molnar AO, Bota SE, Garg AX. et al.* The risk of major hemorrhage with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (9): 2825–2832. doi: 10.1681/ASN.2015050535.
 16. *O'Brien EC, Simon DN.* The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (46): 3258–3264. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
 17. *Suzuki M, Matsue Y, Nakamura R, Matsumura A, Hashimoto Y.* Improvement of HAS-BLED bleeding score predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. *Journal of Cardiology;* 64 (2014): 482–487. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.006.
 18. *Ocak G, Rook M, Ake R. et al.* Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017; 16: 65–73. doi: 10.1111/jth.13904.
 19. *Massicotte-Azarniouch D, Eddeen A, Lazo A. et al.* Risk of Venous Thromboembolism in Patients by Albuminuria and Estimated GFR. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(6): 826–833. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.003>.
 20. *Sandsmark DK.* Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study. *Stroke.* 2015; 46: 2075–2080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009861.
 21. *Mora S, Goicoechea M, Torres E. et al.* Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Nefrologia.* 2017; 37(3): 293–300. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.002.
 22. *Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS. et al.* Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.
 23. *Stehouwer CD, Smulders YM.* Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2106–2111. doi: 10.1681/ASN.2005121288.
 24. *Lee A. et al.* Association of Hb concentration and its change with cardiovascular and all cause mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (3): pii: e007723. doi: 10.1161/JAHA.117.007723.
 25. *Ishigami J. et al.* Hemoglobin, albuminuria, and kidney function in cardiovascular risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(2): pii: e007209. doi: 10.1161/JAHA.117.007209.
 26. *Kidney Disease, Improving global outcomes (KDIGO) Anemia Work Group.* KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 279–335. doi:10.1038/kisup.2012.45.
 27. *Stepanova NM, Kolesnyk MO, Novakivskyi VV, Loboda OM, Snisar LM, Shifris IM.* Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration. *Zaporozhye Medical Journal.* 2019; 3(114): 346–354. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169112.
 28. *Koulouridis J, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL.* Dose of erythropoiesisstimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61 (1): 44–56. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.014.
 29. *Abramson JL. et al.* Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003; 64: 610–615. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00109.x.
 30. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group,* KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 337–414. doi:10.1038/kisup.2012.47.
 31. *Johannes FE Mann, Alfred K. Cheung.* KDIGO Hypertension Guideline. *ASN Kidney News.* 2020; Vol.12, №1: 19. Available from: <https://www.kidneynews.org/kidney-news/special-sections/kdigo-guidelines/kdigo-hypertension-guideline>.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

O.V. Syniachenko¹, M.O. Kolesnyk², N.M. Stepanova²,
M.V. Iermolaieva¹

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.11

History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 1. Antiquity and middle ages

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Syniachenko OV, Kolesnyk MO, Stepanova NM, Iermolaieva MV. History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 1. Antiquity and middle ages. Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):74-80. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.11

Article history:

Received May 14, 2020

Received in revised form

May 22, 2020

Accepted May 29, 2020

Abstract. *The branch of historical science of numismatics (from the Latin «numisma» – coin) originated in the 19th century and became closely connected with economics, politics, culture and law, it includes a thematic study of coins, medals and plaque. Best of all, the history of uronephrology is illustrated by various forms of medalist educational art (exonum or parnumismatics), and the medal became the prototype of the memorial coin. This work presents a catalog of more than 400 numismatic materials (including some unique, first cited), reflects the stages of development of the study of the structure and function of the kidneys, methods for diagnosing and treating diseases, there are links to significant historical events, brief biographies of physicians who have made an invaluable contribution are mentioned into the formation of this scientific discipline. The work presents a role in the origin of the study of kidney and urinary tract diseases of ancient physicians (Aretaeus, Aristotle, Galen, Hippocrates, Rufus, Sushruta, Empedocles) and doctors of the Middle Ages (Avicenna, Da Carpi, Panaskerteli, Paracelsus, Sun Simiao).*

Key words: *medicine, nephrology, urology, history, numismatics.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Syniachenko O.V., Kolesnyk M.O., Stepanova N.M., Iermolaieva M.V., 2020.

Correspondence should be addressed to Oleg Syniachenko: synyachenko@ukr.net



© Синяченко О. В., Колесник М. О., Степанова Н. М., Єрмолаєва М. В., 2020

УДК: 616.613-036.11-085+737:61.09

О.В. Синяченко¹, М.О. Колесник², Н.М. Степанова², М.В. Єрмолаєва¹

Історія вивчення патології нирок у дзеркалі нумізматики. Повідомлення 1. Античність та середньовіччя

¹Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. *Галузь історичної науки нумізматики (від латинського «numisma» - монета) зародилася в ХІХ столітті і стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою й правом, включає в себе тематичне вивчення монет, медалей та плакет. Найкраще історію уронефрології ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики), а медаль стала прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. У даній роботі подано каталог понад 400 нумізматичних матеріалів (в тому числі деяких унікальних, вперше наведених), відображено етапи розвитку вивчення будови і функції нирок, методів діагностики й лікування хвороб, є посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неocenний внесок у формування цієї наукової дисципліни. В роботі представлено роль у зародженні вивчення хвороб нирок й сечовидільних шляхів медиків Античності (Артея, Аристотеля, Галена, Гіппократа, Руфуса, Сушрути, Емпедокла) і лікарів Середньовіччя (Авіценни, Да Карні, Панаскертелі, Парацельса, Сунь Си-мяо).*

Ключові слова: медицина, нефрологія, урологія, історія, нумізматики.

Вступ. Спочатку визначимося з дефініцією «нумізматики». Це слово походить від латинського «numisma» (монета), яке означає «звичай, що встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». У зв'язку з цим «монета» (одиниця вартості, металевий грошовий знак) стало похідним поняття «повної міри, законної норми». Нумізматики, яка зародилася в ХІХ столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [1]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького «плакетта» – «пластинка», «плак» – «тонкий шматочок металу»). Якнайкраще ілюструють історію нефроурології різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики). Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Перший винахід металеві монети із засвідчуючими зображеннями і написами належить у двох сусідніх регіонах Єгеїди – в Лідійському царстві (685 р. до р.х.) на західному узбережжі Малої Азії та на острові Егіна в Греції (між півостровом Пелопонес і Аттікою). В цей саме час, незалежно від Європи, монети виникли у Китаї. Підкреслимо, що медицину було відображено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму [2, 3, 4].

Метою даної роботи стала оцінка розвитку світової нефрології й урології, відображеної на нумізматичних матеріалах, за історичний період до

Нового часу (тобто епохи Античності та Середньовіччя). Вперше проаналізовано понад 400 монет, медалей та плакет, які за багато років склали певний каталог з коротким описом історичних подій. Умовними позначками стали: [○] – монета, [●] – медаль, [●*] – медаль з підвіскою, [■] – плакета.

Нирки людини згадуються ще Біблії як місце темпераменту, емоцій, розсудливості, енергії й мудрості, а також божего покарання за скоєні вчинки [5]. Є відомості про опис нирок в Талмуді, Мідраші, Корані [6, 7]. Ще майже 800 років до р.х. відомий індійський медик Сушрута {рис. 1-2} у своєму творі «Самхіта» надав повну систему давньоіндійської медицини в контексті лікування захворювань нирок і сечовидільних шляхів, для цього навів понад 650 лікарських засобів [8]. Давньогрецький лікар, уродженець сицилійського Агрігента Емпедокл (490-430 до р.х.) {рис. 3-4} особливу увагу приділяв проблемам анатомії та фізіології нирок, розробив теорію «шпар та витікань», яка слугувала поясненню відчуттів й містила зачатки атомістичних уявлень [9].

В нашій попередній роботі [10] подано 51 нумізматичний матеріал, присвячений грецькому геніальному лікареві, «батькові медицини» Гіппократу (~460-377 до р.х.), який мешкав на острові Кос, а у своєму «Corpus Hippocraticum» вперше представив ниркову термінологію [11] и основні ознаки захворювань такого профілю [12, 13]. Ще один уродженець Давньої Греції (Стагірі), вчений-енциклопедист Аристотель (384-322 до р.х.) {рис. 5-16}, який навчався в Афінійській академії Платона, описав частковість нирок, заклав основи порівняльної анатомії, його праці мали вплив на подальший розвиток уронефрології, хоча помилково вважав, що випита рідина проходить з пухкої поверхні кишечника безпосередньо в сечовий міхур [14, 15].

Синяченко Олег Володимирович

synyachenko@ukr.net



Певний внесок у розвиток античної медицини ранньої Римської імперії зробили Аретей із Каппадокії (~80-135) {рис. 17} та Руфус з Ефеса (~80-150) {рис. 18}. Перший з них хвороби уронефрологічного профілю почав розподіляти на гострі й хронічні [16, 17], а другий загалом вважається фундатором сучасної нефрології [18], оскільки наприкінці I століття був автором піонерської книги «Захворювання нирок та сечового міхура», де підкреслював важливість знань з анатомії і вважав за краще прагматичний підхід до діагностики й лікування хвороб нирок [19].

Лікарі античності враховували такі характеристики сечі, як «хороша», «погана» і «кривава»,

а ознаками хвороб нирок були «водянка», «сечові камені», «ненормальні позиви до сечовипускання» та «нетримання сечі» [20]. Ввидатний середньовічний перський лікар, уродженець Афшану (поблизу Бухари) Авіценна (Абу Алі Хусейн ібн Абдаллах ібн Сіна) (980-1037) {рис. 19-40} ниркову патологію оцінював за кольором, консистенцією, обсягом, запахом і пінністю сечі [21, 22]. Слід зазначити, що регулярні уроскопічні дослідження {рис. 41-48} почали проводитися з VI століття [23, 24], хоча свій розвиток даний метод діагностики хвороб нирок отримав тільки в XII-XIII століттях [25, 26].





Давньоримський медик Гален Клавдій (~129-201) {рис. 49-69}, що народився у Пергамі (Мала Азія), вивчав анатомію і фізіологію нирок, широко користуючись дослідями над тваринами, а носієм сигналів роздратування сечовиділення вчений вважав психічну пневму, яка передає відчуття до мозку, а далі до нирок. На думку К.Галена в легенях пневма стикається з повітрям, надходить потім в серце і розноситься до нирок [27, 28]. Знаменитий китайський лікар часів династії Тан уродженець

Хуаяня (сучасна провінція Шеньсі) Сунь Си-мяо (581-682) {рис. 70-72} отримав прізвисько «Яо-ван» («цар медицини»), є автором творів з лікування хвороб сечової системи, зокрема «Тисяча золотих лікувальних рецептів» та «Підтримуючі оздоровчі рецепти тисячу золотих». Покровитель аптекарів, згідно китайської міфології, він використовував тридцять священних рецептів, які включив до свого медичного трактату «Цянь цзинь фан і» [29].





67 [●]



68 [■]



69 [■]



70 [■]



71 [●]



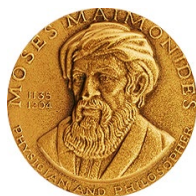
72 [●]

Уродженець іспанської Кордови, видатний єврейський лікар Маймонід Мойсей бен-Маймонд (Рамбам) (1135/38-1204) {рис. 73-82} вперше вказав на зміни нирок при хворобах серця, а всі захворювання сечовиділення пропонував лікувати соком редьки [30, 31]. Знаменитий лікар швейцарсько-німецького походження епохи Відродження, уродже-

нець Ейнзільдена (кантон Швіц), засновник ятрохімії Парацельс (Філіп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм) (1493-1541) {рис. 83-117} для хвороб нирок виділяв ліки з рослин і застосовував їх у вигляді тінктур, екстрактів та еліксирів, розвивав нове для того часу уявлення про їх дозування, використовував мінеральні природні джерела [32].



73 [●]



74 [●]



75 [■]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [○]



80 [●]



81 [○]



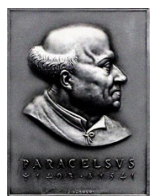
82 [●]



83 [●]



84 [●]



85 [■]



86 [■]



87 [■]



88 [■]



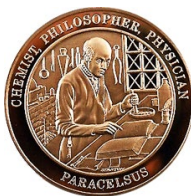
89 [●]



90 [●]



91 [●]



92 [●]



93 [●]



94 [●]



95 [●]



96 [●]



97 [●]



98 [●]



99 [●*]



100 [●]



101 [●]



102 [●]



103 [●]



104 [●]



105 [●]



106 [●]



107 [●]



108 [●]



109 [■]



110 [●]



111 [○]



112 [●]



113 [●]



114 [●]



115 [■]



116 [■]



117 [■]



118 [●]



119 [●]

В один час з Парацельсом наприкінці епохи Середньовіччя мешкали італійський анатом, випускник університету Болоньї Да Карпі Якопо Беренгаріо (1460-1530) {рис. 118} та грузинський лікар Панаскертелі-Цицишвілі Заза (1425-1501) {рис. 119}. Я.Б.Да Карпі зробив кілька важливих наукових досягнень, в тому числі створив перший анатомічний текст сечової системи з ілюстраціями «Anatomia Carpi. Isagoge perlucide ac uberime. Anatomiam humani corporis», де підкреслював сенсорне сприйняття текстових версій істини і був зроблений акцент на розтині трупів людини, подано деякі перші заперечення анатомії Галена [33]. З.Панаскертелі-Цицишвілі серед форм лікарських засобів при хворобах сечової системи пропонував на зону сечового міхура «маджуні», «теріакі», «акрастаса», «лідімеді» (лікарські каші, коржі, розчини місцевого застосування), «гуарішні» (засоби для прийняття всередину, виготовлені на сиропі або вині), «іараджі» (одна з форм медикаментозних засобів у вигляді пігулок або мазей з цукром і медом), «матбухі» (відвари), «шаіпов» і «луакні» (їх пропонувалося лизати), «сіканкубін» (питво, виготовлене з медом на оцті) та «мцнілі» (консервовані фрукти з лікарськими речовинами) [34].

На закінчення цього розділу відзначимо, що історія сучасних понять в уронефрології сягає своїм корінням в минулі століття. На думку англійського філософа Ф.Бекона (1561-1626), «наука є не що інше, як відображення дійсності». Звичайно, як казав письменник і філософ Апулей (~125-180), «те, що ми знаємо – обмежене, а що не знаємо – нескінченно». У наступних повідомленнях 2 і 3 буде представлено за нумізматичними матеріалами історію розвитку нефрології та урології епох Нового і Новітнього часу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

Інформація про внесок кожного співавтора.

Синяченко О.В.: збір нумізматичного матеріалу, концепція дослідження та написання статті.

Колесник М.О.: дизайн дослідження, редактування статті.

Степанова Н.М.: аналіз даних літератури за проблемою.

Єрмолаєва М.В.: збір матеріалу, підготовка ілюстрацій.

Література (References):

1. *Kunzmann R.* The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2014;156(1):13-6. doi: 10.1024/0036-7281/a000541.
2. *Hart GD.* Ancient coins and medicine. *Can Med Assoc J* 1966;94(2):77-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1935216/>.

3. *Gemmill CL*. Medical numismatic notes. 8. Coins of Cyrene. Bull NY Acad Med 1973;49(1): 81-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4565386/>.
4. *Allen CR*. A survey of medical numismatics. Medicina in nummis. JAMA. 1981;246(20):2347-9. doi:10.1001/jama.1981.03320200033021.
5. *Eknoyan G*. The kidneys in the Bible: what happened? J Am Soc Nephrol. 2005; 16(12):3464-71. doi: 10.1681/ASN.2005091007.
6. *Kottek SS*. "The kidneys give advice": some thoughts on nephrology in the Talmud and Midrash. Korot 1994;10:44-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11639673/>.
7. *Dvorjetski E*. The history of nephrology in the Talmudic corpus. Am J Nephrol 2002;22(2-3):119-29. doi: 10.1159/000063749.
8. *Subba Reddy DV*. Parahita Samhita. A Sanskrit medical treatise of 15th century. A note on the book and the family offamous physicians. Bull Inst Hist Med Hyderabad 1972;2(4):199-206. Available from: <https://read.qxmd.com/read/11609242/parahita-samhita-a-sanskrit-medical-treatise-of-15th-century-a-note-on-the-book-and-the-family-of-famous-physicians>.
9. *Chitwood A*. The death of Empedocles. Am J Philol 1986;107(2):175-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411327/>.
10. *Syniachenko OV* (red.) Revmatolohiia v oblychchiakh: numizmatychno-biohrafichnyi kataloh. Kramatorsk, Drukarskyi dim 2019:58-60. [In Ukrainian].
11. *Poulakou-Rebelakou E, Marketos SG*. Renal terminology from the Corpus Hippocraticum. Am J Nephrol 2002;22(2-3):146-51. doi: 10.1159/000063753.
12. *Marketos SG*. Hippocratic medicine and nephrology. Am J Nephrol 1994;14(4-6):264-9. doi: 10.1159/000168733.
13. *Dardioti V, Angelopoulos N, Hadjiconstantinou V*. Renal diseases in the Hippocratic era. Am J Nephrol 1997;17(3-4):214-6. doi: 10.1159/000169104.
14. *Rose V*. Aristotelis qui ferebantur librorum fragmenta. Lipsiae 1836;10:449-50. Available from: <https://www.worldcat.org/title/aristotelis-qui-ferebantur-librorum-fragmenta/oclc/3739487>.
15. *Marandola P, Musitelli S, Jallous H*. The Aristotelian kidney. Am J Nephrol 1994;14(4-6):302-6. doi: 10.1159/000168738.
16. *Haas LF*. Aretaeus of Cappadocia (130-200). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(3):203. doi: 10.1136/jnnp.54.3.203.
17. *Poulakou-Rebelakou E*. Aretaeus on the kidney and urinary tract diseases. Am J Nephrol 1997;17(3-4):209-13. doi: 10.1159/000169103.
18. *Eknoyan G*. Rufus of Ephesus and his "Diseases of the Kidneys". Nephron.2002; 91(3):383-90. doi: 10.1159/000064277.
19. *Bujalkova M*. Rufus of Ephesus and his contribution to the development of anatomical nomenclature. Acta Med Hist Adriat 2011;9(1):89-100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047484/>.
20. *Bisaccia C, De Santo NG, Cirillo M, Perna A, De Santo R, Richet G*. Nephrology in a medicinal dictionary of Robert James (1703-1776). J Nephrol 2011;24(17):37-50. doi: 10.5301/JN.2011.6466.
21. *Mujais SK*. Nephrologic beginnings: the kidney in the age of Ibn Sina (980-1037 AD). Am J Nephrol 1987;7(2):133-6. doi: 10.1159/000167449.
22. *Shamsi M, Haghverdi F, Changizi Ashtiyani S*. A brief review of Rhazes, Avicenna, and Jorjani's views on diagnosis of diseases through urine examination. Iran J Kidney Dis 2014;8(4):278-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001133/>.
23. *Angeletti LR, Cavarra B*. The Peri ouron treatise of Stephanus of Athens: Byzantine uroscopy of the 6th-7th centuries AD. Am J Nephrol 1997;17(3-4):228-32. doi: 10.1159/000169106.
24. *Pardalidis N, Kosmaoglou E, Diamantis A, Sofikitis N*. Uroscopy in Byzantium (330-1453 AD). J Urol 2008;179(4):1271-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.046.
25. *Oldoni M*. Uroscopy in the Salerno school of medicine. Am J Nephrol 1994;14(4-6):483-7. doi: 10.1159/000168771.
26. *Diamandopoulos AA*. Uroscopy in Byzantium. Am J Nephrol 1997;17(3-4):222-7. doi: 10.1159/000169105.
27. *Eknoyan G*. The origins of nephrology – Galen, the founding father of experimental renal physiology. Am J Nephrol 1989;9(1):66-82. doi: 10.1159/000167939.
28. *Capodicasa E, Timio M*. When the history of nephrology changed that of medicine. G Ital Nefrol 2004;21(3):254-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285004/>.
29. *Li HH*. Chinese medicine. Chin Cult 1969;10:67-79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11631801/>.
30. *Massry SG*. Maimonides: physician and nephrologist. Am J Nephrol 1994;14(4-6):307-12. doi: 10.1159/000168739.
31. *Rosner F*. Nephrology and urinalysis in the writings of Moses Maimonides. Am J Kidney Dis 1994;24(2):222-7. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80187-9.
32. *Lebeau B*. Paracelsus, physician, alchemist, philosopher. Rev Prat 2006;56(1):108-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16548257/>.
33. *De Santo NG, Bisaccia C, De Santo LS, De Santo RM, Di Leo VA, Papalia T. et al*. Berengario da Carpi. Am J Nephrol 1999;19(2):199-212. doi: 10.1159/000013452.
34. *Shengeliia GM. Z.Panaskerteli-Tsitsishvili's "Medical text – Karabadini"*. Klin Med 1981;59(6):110-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6457207/>.

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 спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

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

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

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

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

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

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

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

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

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому регістрі. 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. Авторі можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не 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 нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення 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 Антиплагиат <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 абрєвіатурами, 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, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

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

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

**До відома головних координаторів регіональних реєстрів
(керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України)
та всіх бажаючих стати членами фонду.**

До 25.02.2021 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2021 році за участю фонду.

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

- Р/р UA333206490000026000060402072
- МФО 320649
- ЄДРПОУ 26476541

Добровільні членські внески (300 грн.) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.

НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ

КОНТАКТИ:

Зав. відділу науково-
організаційної роботи
Козлюк Надія Іванівна

e-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua

Кравченко Лариса Василівна

(044) 225-93-77;
тел/факс (044) 225-93-87
e-mail: director@inephrology.kiev.ua