

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

ONE YEAR OF THE FULL-SCALE WAR IN UKRAINE AND KIDNEY REPLACEMENT THERAPY:
WHERE DO WE STAND NOW? A BRIEF REPORT OF THE UKRAINIAN RENAL DISASTER RELIEF
COMMITTEE OF THE UKRAINIAN ASSOCIATION OF NEPHROLOGISTS
AND KIDNEY TRANSPLANT SPECIALISTS

M. Kolesnyk, I. Dudar, N. Stepanova, O. Loboda, I. Shifris, Y. Honchar, E. Krasnyuk, V. Novakivskyi,
S. Fomina, N. Kozliuk, O. Razvazhaeva (Ukraine) 3

ВИПАДКИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ / CLINICAL CASE REPORTS

KIDNEY AUTOTRANSPLANTATION FOR MULTIPLE RENAL ARTERY ANEURYSMS:
A CASE REPORT

A. O. Nykonenko, S. R. Vildanov, V. O. Gubka, I. V. Rusanov, R. I. Budaghov (Ukraine) 9

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

RELATIONSHIP BETWEEN DIALYSIS ADEQUACY AND COGNITIVE FUNCTION
IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Ahmet Ziya Şahin, Özlem Usalan, Bahadır Demir,
Şengül Kocamer Şahin, Mehmet Fatih Erdur, Celalettin Usalan (Turkey) 13

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ГОСПІТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА COVID-19

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Д.В. Хомяков (Україна) 19

ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ АСОЦІЙОВАНИЙ З ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ У ПАЦІЄНТІВ,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

Н. Степанова, Л. Король, Л. Снісар, А. Рисев, Т. Остапенко, В. Марченко,
О. Белоусова, О. Попова, Н. Малашевська, М. Колесник (Україна) 31

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА НАСЛІДКИ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ДІАЛІЗНОЮ НИРКОВОЮ ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ
(ГЕМОДІАЛІЗ ПРОТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ): ДОСВІД РОБОТИ ОДНОГО ЦЕНТРУ

Т.І. Ярмола, Л.А. Ткаченко, Г.Л. Пустовойт, С.Т. Рустамян, В.В. Талаш,
Ю.А. Кострікова, Л.О. М'якінькова, О.О. Гуцаленко (Україна) 40

УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВТРАТИ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ
З ІНВАЛІДИЗАЦІЄЮ ВНАСЛІДОК НЕОНКОЛОГІЧНИХ УРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

С.П. Пасечников, Н.О. Сайдакова, М.В. Мітченко, В.Є. Дріянська, Г.Є. Кононова (Україна) 49

ВТОРИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

І.О. Дудар, В.М. Савчук, О.М. Лобода, С.Л. Дудар (Україна) 57

ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ: СВІТОВИЙ ДОСВІД ТА УКРАЇНА 2022

С. П. Фоміна (Україна) 66

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ 83



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

ISSN 2304-0238

ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (77) 2023

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:

Деміхова Надія Володимирівна	Сагалевич Андрій Ігорович
Дряньська Вікторія Євгенівна	Стаховський Едуард Олександрович
Дудар Ірина Олексіївна	Фоміна Світлана Петрівна
Зуб Лілія Олексіївна	Manoj Khokhar
Король Леся Вікторівна	R.T. Krediet
Лісовий Володимир Миколайович	F.P. Schena
Мартинюк Лілія Петрівна	

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 «А» переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.04.2022 №320).

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

Індексація журналу:

- Scopus
- Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- 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 № 2 від 22.02.2023 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 23.02.2023. **Підписано до друку** 01.03.2023
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 10,2. Замовлення № 010323

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 або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2023



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

State Institution “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”
National kidney foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

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

№ 1 (77) 2023

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief: Mykola Kolesnyk
Deputy Editor: Natalia Stepanova
Executive secretary: Nadiia Kozliuk

Editorial Board :

Nadiia Demikhova	Svitlana Fomina
Victoria Driyanska	Andriy Sahalevych
Iryna Dudar	Eduard Stakhovsky
Liliia Zub	Manoj Khokhar
Lesya Korol	R.T. Krediet
Volodymyr Lisovyi	F.P. Schena
Lilia Martyniuk	

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 "A" of the list of scientific professional editions of Ukraine
(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated April 07, 2022, №320).

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

Journal indexing:

- Scopus
- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- 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 № 2 dated February 22, 2023).

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 February 23, 2023. **Signed to print** March 01, 2023.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 10,2. Order № 010323

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 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, 2023



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

**M. Kolesnyk^{1,2}, I. Dudar^{1,2,3}, N. Stepanova^{1,2}, O. Loboda^{1,2},
I. Shifris^{1,2}, Y. Honchar^{1,2,3}, E. Krasnyuk^{2,3}, V. Novakivskyy^{2,4},
S. Fomina^{1,2}, N. Kozliuk¹, O. Razvazhaeva¹**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.01

One year of the full-scale war in Ukraine and kidney replacement therapy: Where do we stand now? A brief report of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

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

²Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

³MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

⁴LLC «Fresenius Medical Care Ukraine»

Citation:

Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Loboda O, Shifris I, Honchar Y, et al. One year of the full-scale war in Ukraine and kidney replacement therapy: Where do we stand now? A brief report of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):3-8. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.01.

Abstract. *The war in Ukraine is now entering its ninth year, and a year has passed since the Russian army invaded Ukraine on a large scale. A few months ago, the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists was established and began its work to provide immediate support to kidney patients during the war. In this brief report, we present the first data collected on the number of patients receiving kidney replacement therapy, the possibility of enrolling new patients, and the availability of an autonomous electricity and water supply in all regions of Ukraine accessible for communication. In addition, we provide a brief analysis of the dynamics of the regional distribution of patients treated with kidney replacement therapy in the war year.*

Article history:

Received February 09, 2023

Received in revised form
February 15, 2023

Accepted February 18, 2023

Key words: *Ukraine, war, kidney patients, Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists.*

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

© M. Kolesnyk, I. Dudar, N. Stepanova, O. Loboda, I. Shifris, Y. Honchar, E. Krasnyuk, V. Novakivskyy, S. Fomina, N. Kozliuk, O. Razvazhaeva 2023.

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



© Колесник М. О., Дудар І. О., Степанова Н. М., Лобода О. М., Шіфріс І. М., Гончар Ю. І., Новаківський В. В., Фоміна С. П., Козлюк Н. І., Разважасва О. О., 2023.

УДК: 616.61-036.12:355.01(477)-085

М.О. Колесник^{1,2}, І.О. Дудар^{1,2,3}, Н.М. Степанова^{1,2}, О.М. Лобода^{1,2},
І.М. Шіфріс^{1,2}, Ю.І. Гончар^{1,2,3}, Е.К. Красюк^{2,3}, В.В. Новаківський^{2,4},
С.П. Фоміна^{1,2}, Н.І. Козлюк¹, О.О. Разважасва¹

Рік повномасштабної війни в Україні та ниркова замісна терапія: де ми зараз?

Коротка доповідь Комітету з надзвичайних ситуацій Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

²Українська Асоціація нефрологів та фахівців з трансплантації нирки

³КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Київ, Україна

⁴ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна», Черкаси, Україна

Резюме. Війна в Україні триває вже дев'ятий рік, і минув рік після широкомасштабного вторгнення російської армії в Україну. Декілька місяців тому, для надання невідкладної допомоги хворим нефрологічного профілю під час війни, був заснований та розпочав свою роботу Комітет з надзвичайних ситуацій Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки. У цьому короткому звіті ми наводимо перші зібрані дані щодо кількості пацієнтів, які лікуються нирковою замісною терапією, можливості лікування нових пацієнтів, наявності автономного електро- та водопостачання в усіх доступних для комунікації регіонах України. Крім того, представлено короткий аналіз динаміки регіонального розподілу хворих, які лікувались нирковою замісною терапією, протягом цього жахливого року війни.

Ключові слова: Україна, війна, хворі, які лікуються нирковою замісною терапією, Комітет з надзвичайних ситуацій Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки.

The war in Ukraine is now entering its ninth year, and a year has passed since the Russian army invaded Ukraine on a large scale.

The war unleashed by the Russian Federation has caused significant damage to the Ukrainian healthcare system. The destruction of medical infrastructure, the inability to meet prevention and treatment standards, the shortage of medical personnel in frontline regions, and the disruption of logistical links prevent timely and complete medical care for the population.

According to the Ukrainian Ministry of Health, 1,218 health facilities have already been damaged. In particular, 540 hospitals were partially destroyed, and 173 were completely destroyed [1]. Experts from the World Bank and the World Health Organization estimate the damage to the Ukrainian health system to be tens of billions of dollars. It should be noted that access to healthcare and the state of the healthcare system can vary widely within the country, depending on a number of factors, such as the region's distance from hostilities,

the state of the region's energy supply, economic status, and access to resources.

Analyzing this terrible war year in the context of the support system for kidney patients, the following periods and events can be highlighted.

The first period. In the early days, confusion and fear of the next day reigned among staff and patients:

- ❑ A mass exodus of medical personnel and patients from the occupied areas and from the country
- ❑ The need for rapid training of new personnel (doctors, nurses, technicians)
- ❑ The readiness to receive a large number of patients from the occupied territories (often together with their families) in dialysis centres in relatively safe regions, which are not designed for such a number of patients.

The second period. The period of adaptation and awareness:

- ❑ The return of part of the patients from European countries
- ❑ Establishment of the Ukrainian Kidney Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists
- ❑ Issuance of the Recommendations for medical care of patients with kidney diseases during the war [2],
- ❑ Establishment of a reporting system and additional facilities for the treatment of patients displaced during the war in individual regions.

Mykola Kolesnyk

director@inephrology.kiev.ua

The positive aspects of this period are the rapid training of medical and technical staff, the absence of refusals and impossibilities in the provision of medical assistance, the treatment of patients in 24-hour operations (4 dialysis sessions per day with a minimum of required personnel), the activation of private dialysis centers and their relocation to the western regions of Ukraine. However, this phase of stabilization was unfortunately a phase of imaginary stabilization.

The third period. The period of tension and terror for the civilian population:

- ❑ The bombing of infrastructure in all regions of Ukraine
- ❑ Power outages, shutdown of the power grid, and water supply, which prevented
- ❑ the operation of dialysis centres
- ❑ Rapid restoration of electricity and water supplies by local authorities
- ❑ Equipping dialysis centres with autonomous electricity and water supply sources.

Before the war, Ukraine had a well-developed system of kidney care, including dialysis and transplantation services [3, 4]. However, the war has led to the destruction of many dialysis centers, the widespread displacement of patients, and shortages of personnel and dialysis supplies. Although the Ukrainian Kidney Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists (Committee) has worked closely with local healthcare providers, dialysis centers, and government agencies to gather firsthand information, it is difficult to assess the specific impact of the ongoing war on kidney care in the country.

According to our preliminary data, the number of hemodialysis (HD) patients has decreased by more than 2 thousand (8717 vs 6507), the number of peritoneal dialysis (PD) patients has almost halved (931 vs 501), and there are 120 fewer kidney transplant recipients (1533 vs 1413) (Fig. 1).

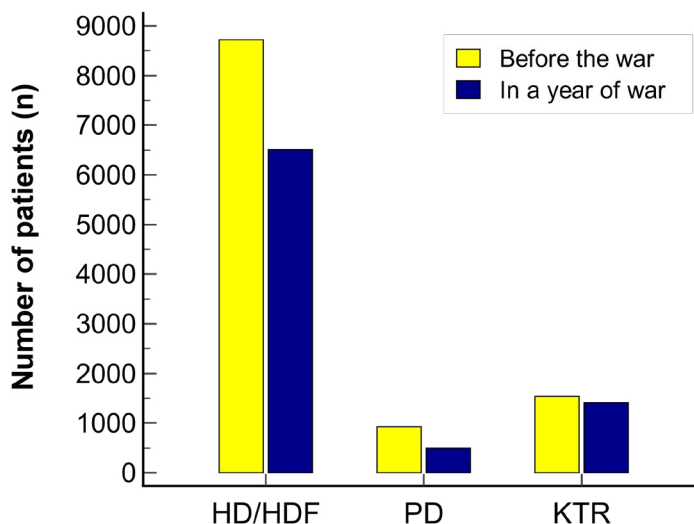


Fig. 1. An absolute number of patients treated with kidney replacement therapy on January 1, 2021, and February 1, 2023.

Abbreviations: HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; KTR, kidney transplant recipients; PD, peritoneal dialysis.

It should be noted that the National Registry of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Injury for 2021 had not yet been completed due to the start of the war in early 2022, and thus, the data presented were compared with those of 2020 [5]. The year 2021 in Ukraine was characterised by a significant increase in kidney transplants and the establishment of private dialysis centres in various regions of Ukraine. Therefore, the data immediately before the war may differ significantly from those

used in the comparative analysis. In addition, we do not consider the current data meaningful because they do not include patients in occupied areas and data from several dialysis centers that could not be contacted.

The data we were able to collect on the number of patients receiving kidney replacement therapy, the possibility of enrolling new patients, and the availability of autonomous electricity and water supplies in all regions of Ukraine are shown in Table 1.

Table 1

Number of patients treated with kidney replacement therapy and the possibility of enrolling new patients according to the Ukraine regions (as of February 1, 2023)

Regions	Patients on kidney replacement therapy			Can be enrolled additionally (n)			Autonomous supplies	
	HD/HDF	PD	KTR	HD/HDF	PD	KTR	Electricity	Water
Ukraine	6507	501	1413	2053	79	217		
Crimea	-	-	-	-	-	-		
Cherkasy	392	17	-	134	10		+	+
Chernihiv	199	15	27	208*	10		+	+
Chernivtsi	97	-	63	15				
Dnipropetrovsk	132	56	-	20				
Donetsk	-	-	-	-	-	-		
Ivano-Frankivsk	365	9	74	30	3		+	+
Kharkiv	128	30	-	20*				
Kherson	13							
Khmelnitsk	252	35	58	49				
Kirovohrad	241	-	42	26				
Kyiv region	314	11	92	60			+	+
Luhansk	-	-	-	-	-	-		
Lviv	577	12	119	241*			+	+
Mykolaiv	206	-	-	50				
Odesa	708	99	101	32			+	-
Poltava	154	47	46	20	10	5	+	-
Rivne	112	4	57	27	3	2		
Sumy	274	15	31	25			+	-
Ternopil	224	2	53	6				
Vinnitsia	250	30	54	15				
Volyn	217	2	64	84	3	60	+	+
Zakarpattia	183	26	54	57*				
Zaporizhzhia	503	10	85	170			+	+
Zhytomyr	208	13	68	20				
Kyiv city	758	68	325	744	40	150	+	+
Sevastopol city	-	-	-	-				

Abbreviation: HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; KTR, kidney transplant recipients; PD, peritoneal dialysis.

* Patients can only be admitted if consumables are provided.

As presented in Table 1, most patients were treated with kidney replacement therapy in the city of Kyiv and the regions of Odesa, Lviv, and Zaporizhzhia. About half of the Ukrainian dialysis centers (45.8%) have an autonomous power supply, and only a third (33.3%) have an autonomous water supply.

During this year of the war, the number of patients decreased in almost all regions of Ukraine, with the exception of Zaporizhzhia and Odesa. A significant increase in the number of patients in these regions is due to their internal migration from the Donetsk, Luhansk, and Kherson regions (Fig. 2).

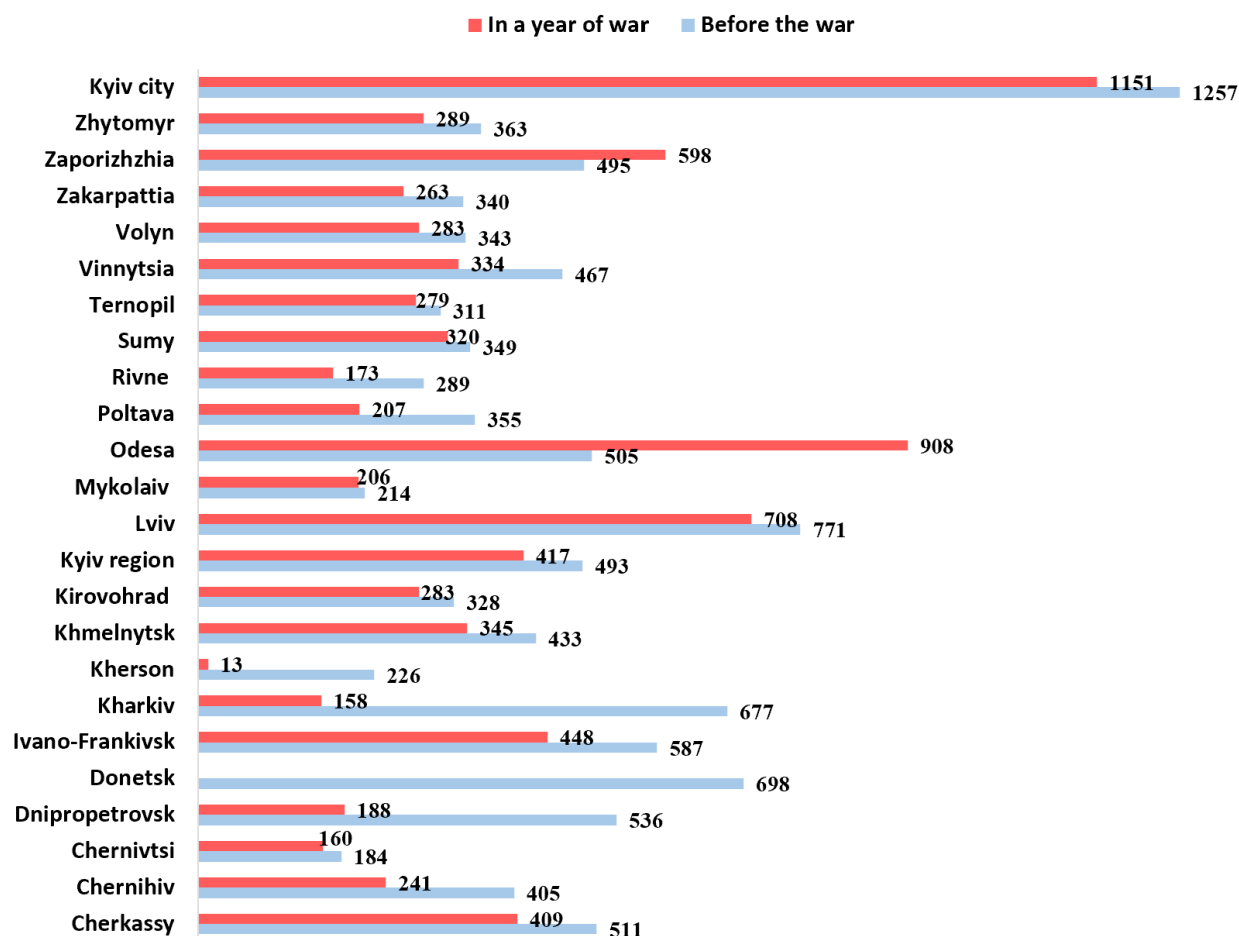


Fig. 2. The dynamics of regional distribution of patients treated with kidney replacement therapy before and during the war year.

It is worth noting that the war has not affected all regions of Ukraine equally and that its impact has been felt most acutely in the affected regions in the east of the country. For example, before the war, Kharkiv and Dnipropetrovsk regions had a well-developed healthcare system for kidney patients and were leaders among other regions in the number of kidney patients, especially PD and kidney transplant recipients. Currently, the number of patients in these regions has decreased by 77% and 65%, respectively, due to constant bombardment and proximity to the front line.

The Committee continues its work in close collaboration with the ERA Renal Disaster Relief Task Force, and we are immensely grateful to all our foreign colleagues for the assistance provided since the first days of the war. The Committee also thanks the heads of dialysis centers for their cooperation and all nephrologists who have worked in Ukraine and continue their work today because it is their commitment to the cause that saves the lives of our patients.

Unfortunately, the information presented above is far from complete, and much remains to be done to save our patients and expand our understanding of the damage that war has done to the Ukrainian healthcare system in general and to kidney care in particular.

From the foregoing, we can conclude that this year of war has had disastrous effects on our patients and our healthcare system. And the only thing that can be added is that as we enter the second year of the war, we are passing through the next period, **the period of further escalation of russian aggression**. This is a time when all Ukrainians live with the question of when and whether the conflict will escalate further and hope for a quick and successful resolution of the situation. We also hope, perhaps prematurely...

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

Sources of funding: None.

The authors' contributions:

M. Kolesnyk: Committee leadership, manuscript editing;

I. Dudar: Committee leadership, manuscript writing, and editing;

N. Stepanova: Data analysis and interpretation, manuscript writing;

O. Loboda, I. Shifris, Y. Honchar, E. Krasnyuk, V. Novakivskyy, S. Fomina, N. Kozliuk, O. Razvazhaeva: Data collection.

References:

1. Ukrinform. Ukrainian multimedia platform for broadcasting [Internet]. Interview with Health Minister Viktor Liashko [cited 2023 February 10]. Available from: <https://www.ukrinform.net/rubric-economy/3669074-world-bank-who-believe-damage-to-ukraines-healthcare-system-stands-at-26b.html>
2. *Kolesnyk M, Dudar I, Stepanova N, Novakivskyy V, Honchar Y, Krasnyuk E, et al.* Recommendations of the Ukrainian Renal Disaster Relief Committee of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists regarding medical care to kidney disease patients during the war. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;3(75):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.01. [In Ukrainian].
3. *Novakivskyy V, Shurduk R, Grin I, Tkachenko T, Pavlenko N, Hrynevych A, et al.* War in Ukraine and dialysis treatment: human suffering and organizational challenges. *Clin Kidney J.* [Ahead of print]. 2023;sfad003. doi: 10.1093/ckj/sfad003.
4. *Stepanova N.* War in Ukraine: the price of dialysis patients' survival. *J Nephrol.* 2022;35(3):717-718. doi: 10.1007/s40620-022-01308-x.
5. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2020 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy».* Kyiv; 2021.180 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

A. Nykonenko¹, S. Vildanov¹, V. Gubka¹, I. Rusanov², R. Budaghov¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.02

Kidney autotransplantation for multiple renal artery aneurysms: A case report

¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Nykonenko A, Vildanov S, Gubka V, Rusanov I, Budaghov R. Kidney autotransplantation for multiple renal artery aneurysms: A case report. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):9-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.02.

Article history:

Received January 23, 2023

Received in revised form

February 08, 2023

Accepted February 09, 2023

Abstract. *Kidney artery aneurysms are a rare phenomenon with a prevalence of 0.01%-1% in the general population. Although historical series describe rupture rates of 14% to 30% with a mortality rate of 80%, the natural history of kidney artery aneurysms is currently characterized by a low risk of rupture and a slow to nonexistent growth rate. Criteria for repair have been controversial for decades and currently include aneurysm size > 2 cm, female sex, and symptoms such as drug-refractory hypertension, pain, and hematuria. In this article, we report a successful kidney autotransplantation for multiple renal artery aneurysms (8 to 9 mm) in a 37-year-old woman who had suffered from arterial hypertension for 19 years. The clinical case described demonstrates the efficacy of surgical treatment of renal artery aneurysms with malignant hypertension.*

Keywords: kidney autotransplantation, renal artery aneurysms, arterial hypertension.

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

© A. Nykonenko, S. Vildanov, V. Gubka, I. Rusanov, R. Budaghov, 2023.

Correspondence should be addressed to Serhii Vildanov: vildanov009@gmail.com



© Никоненко А. О., Вільданов С. Р., Губка В. О., Русанов І. В., Будагов Р. І., 2023

УДК: 616.61-089.843:576.3/.7

А. О. Никоненко¹, С. Р. Вільданов¹, В. О. Губка¹, І. В. Русанов²,
Р. І. Будагов¹

Аутотрансплантація нирки у пацієнтки з множинними аневризмами ниркових артерій: клінічний випадок

¹Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

²Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Запоріжжя, Україна

Резюме. Аневризми ниркових артерій є рідкісним явищем із поширеністю 0,01%-1% серед загальної популяції. Хоча історичні дані описують рівень розривів аневризм ниркової артерій від 14% до 30% з рівнем смертності 80%, в даний час їх природний перебіг характеризується низьким ризиком розриву та повільним або зовсім відсутнім темпом росту. Критерії хірургічного лікування аневризм ниркових артерій були суперечливими протягом десятиліть і наразі включають розмір аневризми > 2 см, жіночу стать і такі симптоми, як медикаментозно-резистентна гіпертензія, біль і гематурія. У цій статті ми повідомляємо про успішну аутотрансплантацію нирки з приводу множинних аневризм ниркових артерій у 37-річної жінки, яка протягом 19 років страждала на артеріальну гіпертензію. Описаний клінічний випадок свідчить про ефективність хірургічного лікування аневризм ниркової артерії у пацієнтів зі злаякісною гіпертензією.

Ключові слова: аутотрансплантація нирки, аневризми ниркової артерії.

Background. Kidney artery aneurysms are a rare phenomenon with a prevalence of 0.01%-1% in the general population [1]. The location of the aneurysm can be classified as extraparenchymatous or intraparenchymatous. They may be fusiform or saccular in appearance and are extraparenchymatous in 90% of cases [2]. Although historical series describe rupture rates of 14% to 30% with a mortality rate of 80%, the natural history of kidney artery aneurysms is currently characterized by a low risk of rupture and a slow to nonexistent growth rate. Criteria for repair have been controversial for decades and currently include aneurysm size > 2 cm, female sex, and symptoms such as drug-refractory hypertension, pain, and hematuria [3]. The small size of the aneurysm (1 cm) at the time of rupture and the high historical maternal and fetal

mortality rates of approximately 56% to 92% and 82% to 100%, respectively, argue for more aggressive treatment of renal artery aneurysms in women of child-bearing age [4, 5].

Case report. A 37-year-old woman has been suffering from arterial hypertension for 19 years. Maximum blood pressure was BP 180/90 mmHg) and combined antihypertensive therapy was ineffective. Routine laboratory data were within reference values, and the glomerular filtration rate was 105 mL/min/1.73 m². In October 2020, computed tomography angiography (CTA) showed changes in the right kidney artery: 2 extraparenchymal saccular aneurysms (8 mm and 9 mm) and an intraparenchymal fusiform aneurysm with a high risk of rupture of 8 mm and proximal stenosis of the artery of 80% (Fig. 1).

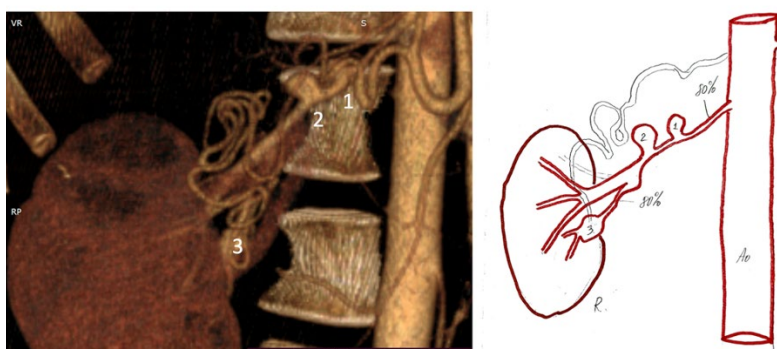


Figure 1. CTA before surgery and scheme of kidney artery aneurysms.

Serhii Vildanov
vildanov009@gmail.com

Renal scintigraphy: right kidney is omitted, and size is reduced. Separate glomerular filtration in the right kidney is reduced by 51%. A control CTA was performed in December 2020, showing growth of both extraparenchymal aneurysms to +0.1 mm and +0.2 mm

and an increase in proximal stenosis to 90%. In February 2021, a series of operations were performed: right nephrectomy, extracorporeal renal artery reconstruction, and heterotopic renal autotransplantation. The

kidney was preserved ex vivo with the Custodiol solution. The extraparenchymal aneurysms were completely resected, and the intraparenchymal aneurysm was sutured with 8-0 polypropylene (Fig. 2).

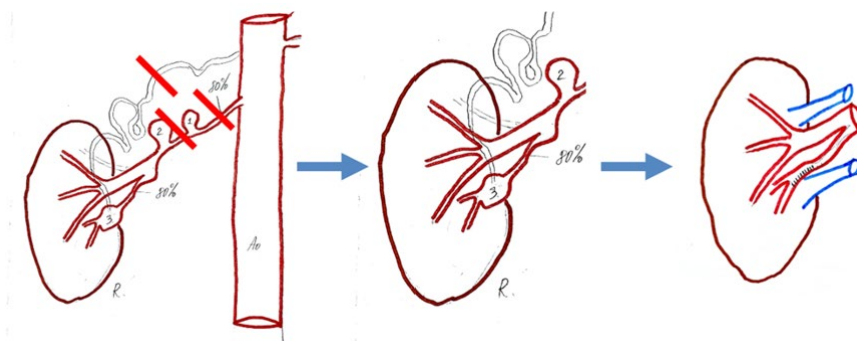
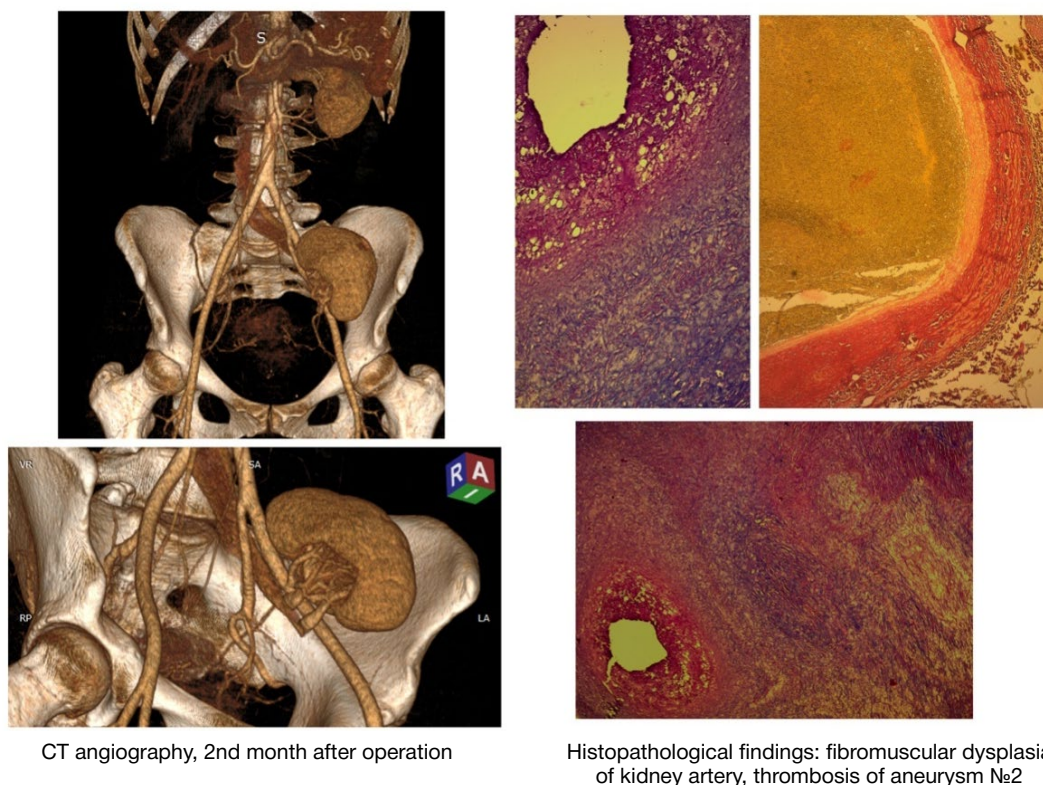


Fig. 2. Schematic diagram of the operation.

The right kidney was transferred to the left pelvic region. The renal artery was anastomosed to the iliac artery, and the left renal vein was anastomosed to the left iliac vein. The total ischemia time was 75 minutes. The autograft was homogeneously reperfused, and urine output began immediately.

Postoperatively, mean arterial blood pressure and blood test results remained within target values. Histopathologically, fibromuscular dysplasia of the extraparenchymal kidney artery aneurysms with thrombosis of one of them and the intrarenal artery was found without pathological changes. CTA and histopathologic findings 2 months after surgery are shown in Fig. 3.



CT angiography, 2nd month after operation

Histopathological findings: fibromuscular dysplasia of kidney artery, thrombosis of aneurysm №2

Fig. 3. CTA and histopathological findings of the patient.

In the late postoperative period, the glomerular filtration rate and ultrasonography of the renal autograft were monitored. The performed extracorporeal arterial reconstruction with renal autograft resulted in the normalization of renal hemodynamics and blood pressure during the 23-month follow-up period.

Discussion. According to the literature, only 22% of all visceral aneurysms are renal and they are typically solitary and unilateral [6]. Fibromuscular dysplasia is a non-atherosclerotic, non-inflammatory vascular disease that can lead to arterial stenosis, occlusion, aneurysm, or dissection [7]. In the present case, the patient

suffered from renovascular hypertension secondary to fibromuscular hyperplasia of the kidney artery with aneurysm formation, one of which was located at the hilum of the kidney (intraparenchymal). Endovascular treatment of kidney artery aneurysms can be the first option because of the advantages of minimal invasiveness, especially for simple aneurysms on the main artery, the first branch, or parenchymatous renal artery aneurysms [8]. However, considering the individual risks of low efficiency of endovascular treatment, extracorporeal renal artery reconstruction and renal autograft should be used [9, 10].

Conclusion. The clinical case described above demonstrates the efficacy of surgical treatment of kidney artery aneurysms with malignant hypertension.

Ethical approval, and consent to publish. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the patient before publication.

References:

1. *Tham G, Ekelund L, Herrlin K, Lindstedt EL, Olin T, Bergentz SE.* Renal artery aneurysms. Natural history and prognosis. *Ann Surg.* 1983;197(3):348-52. doi: 10.1097/0000658-198303000-00016.
2. *Martin RS 3rd, Meacham PW, Ditesheim JA, Mulherin JL Jr, Edwards WH.* Renal artery aneurysm: selective treatment for hypertension and prevention of rupture. *J Vasc Surg.* 1989;9(1):26-34. doi: 10.1016/0741-5214(89)90216-4.
3. *Coleman DM, Stanley JC.* Renal artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):779-85. doi: 10.1016/j.jvs.2015.05.034.
4. *Bastounis E, Pikoulis E, Georgopoulos S, Alexiou D, Leppäniemi A, Boulafendis D.* Surgery for renal artery aneurysms: a combined series of two large centers. *Eur Urol.* 1998;33(1):22-7. doi: 10.1159/000019530.
5. *Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al.* *Circulation.* 2014;129(9):1048-78. doi: 10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c.
6. *Chaer RA, Abularrage CJ, Coleman DM, Eslami MH, Kashyap VS, Rockman C, Murad MH.* The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020;72(1S):3S-39S. doi: 10.1016/j.jvs.2020.01.039.
7. *Knobloch K, Wiebe K, Lichtenberg A, Fischer S, Gohrbandt B, Haverich A.* Ex vivo repair and renal autotransplantation for complex renal artery aneurysms in a solitary kidney. *Ann Vasc Surg.* 2005;19(3):407-10. doi: 10.1007/s10016-005-0015-3.
8. *Olin JW, Sealove BA.* Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2011;53(3):826-36.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2010.10.066.
9. *Contarini E, Takagi K, Kimenai HJAN, Ijzermans JNM, Furian L, Rigotti P, Minnee RC.* Kidney Autotransplantation for Renal Artery Aneurysm: Case Series and a Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2021;77:349.e5-349.e18. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.039.
10. *Duprey A, Chavent B, Meyer-Bisch V, Varin T, Albertini JN, Favre JP, Barral X, Ricco JB.* Editor's Choice – Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-term Results of Sixty-seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):872-9. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.017.

Conflicts of interest statement. All authors report no conflicts of interest.

The authors' contribution.

A. Nykonenko: contributed to the study design, preparation of the manuscript, and final editing;

S. Vildanov: data analysis and interpretation, and writing parts of the paper;

V. Gubka and I. Rusanov: critical review of the manuscript;

R. Budaghov: obtaining data and writing parts of the paper.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

All authors have read and approved the content of the manuscript and confirmed the accuracy or integrity of any part of the work.

Financial support: none.



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

Ahmet Ziya Şahin¹, Özlem Usalan¹, Bahadır Demir²,
Şengül Kocamer Şahin², Mehmet Fatih Erdur¹, Celalettin Usalan¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.03

Relationship between dialysis adequacy and cognitive function in hemodialysis patients

¹Gaziantep University School of Medicine, Department of Nephrology, Gaziantep, Turkey

²Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Gaziantep, Turkey

Citation:

Şahin AZ, Usalan O, Demir B, Şahin SK, Erdur MF, Usalan C. Relationship between dialysis adequacy and cognitive function in hemodialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):13-18. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.03.

Abstract. *The prevalence of cognitive impairment is extremely high in dialysis patients, and it has been hypothesized that low urea clearance has an impact on cognitive impairment. However, several other studies conducted in the era of high-flux dialysis have not shown an association between lower Kt/V and poorer cognitive function. Therefore, studies that directly examine the relationship between dialysis adequacy and cognitive function in hemodialysis patients are essential. The present study aimed to investigate the cognitive functions of hemodialysis patients and their relationship with dialysis adequacy.*

Methods. *This cross-sectional observational study included 100 patients and 100 healthy volunteers. Dialysis adequacy was assessed by the Kt/V ratio in the previous month. The Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), and the Clock Drawing Test (CDT) were used to assess cognitive function. Multiple regression analysis was used to determine the significant association between the cognitive assessments and the independent variables (Kt/V, age, education, hemoglobin, and albumin).*

Results. *There were no significant differences between patients and controls in age and sex. Patients had a mean Kt/V ratio of 1.52±0.29. MMSE, MoCA, and CDT were lower in patients than in controls. There were strong positive correlations between MMSE and Kt/V (r = 0.81), MoCA and Kt/V (r = 0.84), CDT and Kt/V (r = 0.79).*

Conclusion. *Cognitive functions in hemodialysis patients were significantly decreased compared with healthy controls and associated with dialysis adequacy. Dialysis adequacy should be questioned in patients with low cognitive function.*

Keywords: *cognition, hemodialysis, dialysis adequacy.*

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

© A. Z. Şahin, O. Usalan, B. Demir, S. K. Şahin, M. F. Erdur, C. Usalan, 2023.

Correspondence should be addressed to Ahmet Ziya Şahin: drahmetziya@hotmail.com

Article history:

Received January 24, 2023

Received in revised form

February 06, 2023

Accepted February 08, 2023



© Шахін А. З., Усалан О., Демір Б., Шахін Ш. К., Ердур М. Ф., Усалан Ч., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.89-008.45

Ахмет Зія Шахін¹, Озлем Усалан¹, Бахадир Демір², Шенгюл Кочамер Шахін²,
Мехмет Фатіх Ердур¹, Челалеттін Усалан¹

Взаємозв'язок між адекватністю діалізу та когнітивною функцією у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу

¹Школа медицини університету Газіантеп, кафедра нефрології, Газіантеп, Туреччина

²Університет Газіантеп, медичний факультет, кафедра психіатрії, Газіантеп, Туреччина

Резюме. Поширеність когнітивних порушень є надзвичайно високою серед пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) і гіпотеза щодо взаємозв'язку між низьким кліренсом сечовини та когнітивними порушеннями була запропонована. Проте, кілька інших досліджень, проведених в епоху високотокового діалізу, не показали зв'язку між низьким Kt/V і погіршенням когнітивних функцій. Саме тому дослідження, які безпосередньо вивчають зв'язок між адекватністю діалізу та когнітивними функціями у ГД пацієнтів є необхідними. Метою цього дослідження було оцінити когнітивні функції ГД пацієнтів та визначити їх взаємозв'язок з адекватністю діалізу.

Методи. Це одномоментне щипсьве дослідження включало 100 ГД пацієнтів і 100 здорових добровольців. Адекватність діалізу оцінювали за показником Kt/V. Для оцінки когнітивних функцій використовували Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) і Clock Drawing Test (CDT). Множинний регресійний аналіз використовувався для визначення взаємозв'язку між когнітивними функціями та незалежними змінними (Kt/V, вік, освіта, гемоглобін та альбумін).

Результати. ГД пацієнти та контрольна група не відрізнялись за віком та статтю. Середнє Kt/V ГД пацієнтів склало $1,52 \pm 0,29$. MMSE, MoCA та CDT були статистично значущо нижчими у ГД пацієнтів у порівнянні з контролем. Визначено сильний прямий кореляційний зв'язок між MMSE та Kt/V ($r = 0,81$), MoCA та Kt/V ($r = 0,84$), CDT та Kt/V ($r = 0,79$).

Висновки. Когнітивні функції ГД пацієнтів значно знижені порівняно зі здоровими особами контрольної групи та достовірно асоціюються з адекватністю діалізу. На нашу думку, у ГД пацієнтів з низькою когнітивною функцією слід поставити під сумнів адекватність діалізу.

Ключові слова: когнітивні функції, гемодіаліз, адекватність діалізу.

Introduction. The kidneys are vital organs responsible for functions such as the elimination of toxins from the body, detoxification of drugs, hormone production, control of fluid osmolality, electrolyte, and acid-base balance, and the breakdown of insulin, parathyroid hormone, and growth hormones [1]. The condition in which the kidneys can no longer perform these functions due to various diseases is called renal failure. The definitive treatment for permanent, irreversible chronic renal failure is kidney transplantation [2]. However, as the kidneys of the patient waiting for transplantation do not function properly, harmful substances such as urea, creatinine, phosphorus, and potassium accumulate in his body. Of these substances, the increase in urea in particular is known to impair cognitive functions [3]. Certainly, urea has not been the only focus of studies on cognitive function. Factors such as cerebral hypoperfusion during hemodialysis (HD), serum albumin levels,

and blood pressure may contribute to a decline in cognitive function [4-6].

Dialysis adequacy is defined as the dialysis dose and measured by solute removal. It aims to reduce morbidity and mortality associated with renal failure and dialysis and to improve patient's quality of life [7]. The proper HD dose for individuals is determined by the Kt/V ratio, urea reduction ratio (URR), time-averaged urea concentration TAC_{urea}, clinical status, and others. Kt/V means that the total blood volume excreted during the session is equal to the urea distribution volume [7, 8]. Although URR is easy to calculate, we did not prefer this formula because it does not account for urea removed by ultrafiltration or intradialytic urea production, which may lead to differences in urea kinetics [7]. TAC_{urea} has been shown not to reflect actual urea kinetics during and after dialysis treatment [8].

Memory, attention, information processing, language, and executive functions are just a few of the many areas covered by cognitive processes [9]. In recent years, several researchers have discovered a link between poor kidney function and cognitive impairment at the so-called kidney-brain axis [10, 11]. Even at younger ages, dialysis patients have a high incidence of generalized cognitive impairment [12]. According to a previous study, each 10 ml decrease in the estimated

Ahmet Ziya Şahin
drahmetziya@hotmail.com

glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m² increases the likelihood of cognitive impairment by 11% [13]. In addition, cognitive functions are important for the quality of life of HD patients and are associated with poor outcomes [14, 15]. However, the effect of HD on cognitive functions is still unclear [16, 17].

The present study aimed to investigate the cognitive functions of HD patients and their relationship with dialysis adequacy.

Materials and Methods. This was a cross-sectional observational study. The Kt/V ratio was recorded in the last month of patients who continued treatment with HD in our clinic between June 01, 2022, and October 01, 2022, and met the criteria for inclusion. HD patients who were over 18 years of age, had no mental retardation, dementia, or psychosis, were in a medically stable condition and had evidence of the last 6 months on the HD unit were included in the study. Patients with cardiovascular disease were excluded. Healthy subjects were those who presented to the nephrology outpatient clinic, in whom examinations revealed no pathological findings. They had no additional diseases (neuropsychiatric diseases such as dementia or psychosis), and the glomerular filtration rate was greater than 90 ml/min/1.73 m².

The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical and Research Committee of Gaziantep University under reference number 2022/222 and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

The Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCa) Test, and the Clock Drawing Test (CDT) were performed to measure cognitive function. The cognitive tests were performed immediately before HD.

The MMSE is a rapid and reliable cognitive assessment tool for dementia screening. The Turkish validity and reliability study of the scale was conducted by Guengen et al [17]. According to the study, the threshold score of 23/24 was the most appropriate to discriminate between mild dementia and healthy controls. This value had a sensitivity of 0.91 and a specificity of 0.95. In addition, a validity and reliability study of the questionnaire was conducted for the educated and uneducated Turkish populations. In this study, we used these two validated instruments for educated and uneducated patients [18].

The MoCA test was developed by Nasreddine et al. for screening for mild cognitive impairment (MCI) [19]. It was adapted into Turkish by Selekler et al [20]. The Turkish version of MoCA (MoCA-TR) has been validated in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease [21, 22]. MoCA-TR consists of seven cognitive domains: visual-spatial abilities, naming, abstract thinking/executive functions, attention, language, short-term memory/ recall, and orientation. MoCA total scores range from 0 to 30, with higher scores indicating better cognitive performance. The MoCA is a suitable cognitive screening tool for hemodialysis patients [23].

The CDT is used as a very sensitive cognitive screening tool [24]. It is a practical and easy-to-use test. When using the CDT, the patient is asked to draw a circle on a sheet. He is then asked to place the numbers and arrows on the "clock" to determine the time indicated in the instructions. This exercise requires a combination of cognitive skills such as visual-spatial skills, executive functions, semantic knowledge, and general cognitive skills. In the Turkish validity and reliability study, the measurements showed high test-retest and inter-rater reliability with high concurrent and critical validity [25].

Kt/V ratio was calculated using formulas developed from the kinetic model of urea using pre- and post-dialysis measurements of urea concentration.

The SPSS 22.0 Windows package program was used for the statistical analysis. The agreement of the numerical variables with the normal distribution was tested using the Shaphiro-Wilk test. The paired t-test was used for normally distributed data. The Spearman rank correlation coefficient was used to evaluate the relationship between MMSE, MoCA, CDT, and Kt/V. Relationships between categorical variables were tested using the chi-square test. A multiple linear regression model was applied to evaluate the independent influence of each variable on Kt/V and the possibility of obtaining the predicted Kt/V. It was considered that Hb, albumin, education, and age affect cognitive function. Therefore, the adjusted R² values were calculated in the multiple linear regression model including hemoglobin, albumin, education, and age.

Results. The sociodemographic, laboratory and cognitive test results of HD patients and the control subjects are summarized in Table 1.

Table 1

The sociodemographic, laboratory and cognitive test results of HD patients and the control subjects

		Hemodialysis Patients	Controls	P-value
Sex	Male	50 (50%)	50 (50%)	1
	Female	50 (50%)	50 (50%)	
Age, year		48.3±15.2	48.2±4.8	0.090

Continuation of Table 1

		Hemodialysis Patients	Controls	P-value
Smoking	Yes	22 (22%)	25 (25%)	0.369
	No	78 (78%)	75 (75%)	
Education		7±3.5	7.4±3.5	0.367
MMSE, scores		22.4±4.3	26.1±3.3	0.001
MoCA, scores		18.8±5.3	24.6±4.4	0.001
CDT, scores		2.9±2.2	5.4±0.8	0.001
Hemoglobin, g/L		108±10.2	134±13	0.001
Albumin, g/L		37.6±4.08	39.9±2.7	0.001
Kt/V		1.52±0.29	-	

As presented in Table 1, MMSE, MoCA, CDT, hemoglobin, and albumin levels were significantly low in HD patients compared with controls.

There were positive correlations between the scores of all studied cognitive function tests and the Kt/V ratio of the patients (Table 2).

Table 2

Spearman's correlations between cognitive tests and Kt/V

	MoCA	CTV	Kt/V
MMSE	.886**	.758**	.814**
MoCA		.850**	.838**
CTV			.788**
** Correlation is significant at the 0.01 level.			

In the multiple linear regression analysis, MMSE levels explained 57% of the variation in the Kt/V ratio ($\beta = 11.1 \pm 0.9, 30, p < 0.001$). MoCA levels explained 67% of the variation in the Kt/V ratio ($\beta = 14.7 \pm 1.04, p < 0.001$). CTS levels explained 62% of the variation in the Kt/V ratio ($\beta = 5.96 \pm 0.46, p < 0.001$).

Discussion. In this study, we investigated the relationship between dialysis adequacy and cognitive function in HD patients. We found a strong direct correlation between the Kt/V ratio and cognitive function. We also showed that deterioration of cognitive function in all cognitive instruments (MMSE, MoCA, CDT) explained about 60% of dialysis inadequacy.

Moderate to severe cognitive impairment is common in HD patients and is not diagnosed [15]. In our study, we demonstrated that cognitive function in the patient group was significantly worse than in the control group on all cognitive assessments. Similarly, a recent study found that the prevalence of mild cognitive impairment was significantly higher in hemodialysis patients than in the general population [25]. Lu et al. identified cognitive impairment as one of the most common complications in hemodialysis patients in the

maintenance phase [17]. A supporting meta-analysis also found that hemodialysis patients were more likely to have cognitive impairment compared with the general population [26].

The highly significant association between the adequacy of dialysis treatment and cognitive function is the most important finding of this study. Similarly, Luo et al. examined the Kt/V ratio between patients with mild and severe cognitive impairment and found that the Kt/V ratio was higher in elderly hemodialysis patients with mild cognitive impairment than in patients with severe cognitive impairment [27]. Similar results were found for the adequacy of peritoneal dialysis. Peritoneal dialysis adequacy was found to be significantly associated with the occurrence of cognitive impairment [28]. In other words, regardless of the type of dialysis, its adequacy may affect cognitive function. In contrast, Giang et al. found no association between lower Kt/V and poorer cognitive performance [29]. They included only patients with $Kt/V \geq 1$ and had performed cognitive tests under hemodialysis. It may also affect the cognitive results when the test is performed. Because blood pressure fluctuations during hemodialysis may affect

cerebral perfusion, cognitive function may also be affected. In our literature search, we could not find any other study that examined the relationship between dialysis adequacy and cognitive function. Therefore, we believe the results will be informative.

The appropriateness of dialysis is significantly related to prognosis. Patients with chronic kidney disease are already at a much higher risk of developing cognitive impairment compared with the general population. Low glomerular filtration rate and the presence of albuminuria are associated with the development of cognitive impairment [30]. In addition, volume balance and uremic symptoms inform clinicians about the appropriateness of dialysis treatment. Assessment of dialysis adequacy based solely on these parameters using conventional methods may not be useful. The Kt/V ratio is more objective. Given the significant relationship between the Kt/V ratio and the cognitive tests, we used in the study, the low cognitive function should alert the clinician to inadequate dialysis performance, even if the Kt/V ratio cannot be monitored regularly. Even a simple cognitive assessment, which can be performed by drawing a clock “CDT,” provides information about dialysis ability.

Sample size and cross-sectional design are one of the limitations of our study. Depression is also common in hemodialysis patients [31] and may impair cognitive function. Therefore, it is a limitation of this study

that all other psychiatric diagnoses were not excluded by structured interviews. It has also been shown that in most people with chronic kidney disease, cognitive impairment is likely a primary vascular process. Although we excluded patients with diagnosed cardiovascular disease, another limitation of this study is that systemic microvascular disease, including cerebrovascular small vessel disease, is not a known-another limitation of the study.

Conclusions. The results of our study suggest that cognitive functions are associated with dialysis adequacy in HD patients. It is important to monitor the cognitive functions that affect the quality of life of HD patients.

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

Acknowledgment. Gratitude and thanks to the staff of Gaziantep University Hospital.

Funding sources: none.

Authors' contribution:

AZS, ÖU, and BD equally contributed to conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, and project administration. ŞKŞ, MFE, and CU equally contributed to resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft preparation, and writing. All authors equally contributed to the review and editing

References:

1. *Chen C-H.* Absorption, Metabolism, and Excretion of Foreign Compounds. *Xenobiotic Metabolic Enzymes: Bioactivation and Antioxidant Defense*: Springer; 2020. 23-33 p. doi: 10.1007/978-3-030-41679-9_3.
2. *Legallais C, Kim D, Mihaila SM, Mihajlovic M, Figliuzzi M, Bonandrini B, et al.* Bioengineering organs for blood detoxification. *Advanced healthcare materials*, 2018; 7(21): 1800430. doi: 10.1002/adhm.201800430.
3. *Lin YT, Wu PH, Liang SS, Mubanga M, Yang YH, Hsu YL, et al.* Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Scientific reports*, 2019; 9(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-019-57004-7.
4. *Zabihi F, Abbasi MA, Alimoradzadeh R.* The Association of Serum Albumin Level with Cognition and Daily Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;2573–9–9. Available from: <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/2788>.
5. *Wolfgram DF.* Intradialytic cerebral hypoperfusion as mechanism for cognitive impairment in patients on hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(11):2052-8. doi: 10.1681/ASN.2019050461.
6. *Xiao H, Li H, Dong L, Song X, Wu Y, Wei H, et al.* Correlation between home systolic blood pressure variability and cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients. In *Seminars in Dialysis*. 2022;35 (2): 129-137. doi: 10.1111/sdi.13017.
7. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al.* US renal data system 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3): A7. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30042-8/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30042-8/fulltext).
8. *Ding L, Johnston J, Pinski MN.* Monitoring dialysis adequacy: history and current practice. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(8):2265-77. doi: 10.1007/s00467-020-04816-9.
9. *Murray A.* Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Advanced Chronic Kidney Diseases*. 2008; 15(2): 123-32. doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.
10. *Cheng B-C, Chen P-C, Chen P-C, Lu C-H, Huang Y-C, Chou K-H, et al.* Decreased cerebral blood flow and improved cognitive function in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis: an arterial spin-labelling study. *European radiology*. 2019;29:1415-24. doi: 10.1007/s00330-018-5675-9.

11. *Toyoda K*. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *Journal of stroke*. 2015;17(1):31. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.31.
12. *Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, Duncan S, Gupta A, Scott T, et al*. Cognitive decline and its risk factors in prevalent hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(6):780-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.015.
13. *Tamura MK, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al*. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(2):227-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004.
14. *Abdelrahman HMM, Elawam AEE, Alghitany AN*. Cognitive impairment among Egyptian older adults on hemodialysis. *Middle East J Age Ageing*. 2014;11(3):18-24. Available from: <http://me-jaa.com/June2014/Cognitive.pdf>.
15. *Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F*. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81. (Turkish) Available from: <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/19471/>.
16. *Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al*. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*. 2006;67(2):216-223. doi: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.
17. *Lu R, Xu C, Li Y, Yu L, Shao X, Xie K, et al*. The incidence prognosis and risk factors of cognitive impairment in maintenance haemodialysis patients. *Blood purification*. 2019; 47(1-3): 101-108. doi: 10.1159/000493524.
18. *Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z*. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009;24(11):1242-50. doi: 10.1002/gps.2252.
19. *Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53(4): 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
20. *Selekler K, CANGÖZ B, Uluc S*. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010; 13:166-171. Available from: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=498>.
21. *Ozdilek B, Kenangil G*. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*. 2014;28(2):333-43. doi: 10.1080/13854046.2014.881554.
22. *Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al*. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PloS one*. 2014; 9(10): e106700. doi: 10.1371/journal.pone.0106700.
23. *Meagher D, Williams OA, O'Connell H, Leonard M, Cullen W, Dunne CP, et al*. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of the clock drawing test (CDT) in the identification of delirium in older hospitalised patients. *Aging & Mental Health*. 2021; 25(5): 879-888. doi: 10.1080/13607863.2020.1727849.
24. *Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG*. Validity, reliability and Turkish norm values of the clock drawing test for two different scoring systems. *Turk J Neurol*. 2018;24(2):143-52. Available from: <https://tjn.org.tr/jvi.aspx?pdire=tjn&plng=eng&un=TJN-26504>.
25. *Pei X, Lai S, He X, Masembe NP, Yuan H, Yong Z, et al*. Mild cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional survey and cohort study. *Clinical interventions in aging*. 2019; 14: 27. doi: 10.2147/CIA.S178854.
26. *O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, et al*. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Diseases*. 2016; 67(6):925-935. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.028.
27. *Luo Y, Murray AM, Guo YD, Tian R, Ye PP, Li X, et al*. Cognitive impairment and associated risk factors in older adult hemodialysis patients: a cross-sectional survey. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 1-9. doi: 10.1038/s41598-020-69482-1.
28. *Shin DJ, Kim T, Jung DU, Moon JJ, Jeon DW, Kim SJ, et al*. Association between Dialysis Adequacy and Cognition in Patients with Peritoneal Dialysis. *Psychiatry Investigation*. 2020 17(11): 1143-1148. doi: 10.30773/pi.2020.0279.
29. *Giang LM, Weiner DE, Agganis BT, Scott T, Sorensen EP, Tighiouart H, et al*. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *American journal of nephrology*. 2011;33(1): 33-38. doi: 10.1159/000322611.
30. *Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ*. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;74(6):782-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017.
31. *Khan A, Khan AH, Adnan AS, Sulaiman SAS, Mushtaq S*. Prevalence and predictors of depression among hemodialysis patients: a prospective follow-up study. *BMC public health*. 2019; 19(1):1-13. doi: 10.1186/s12889-019-6796-z.



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

Y. Lutai, O. Parkhomenko, O. Irkin, D. Khomyakov

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04

Kidney dysfunction and in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19

State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Lutai Y, Parkhomenko O, Irkin O, Khomyakov D. Kidney dysfunction and in-hospital complications in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):19-30. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.04.

Abstract. This study aimed to assess kidney function and its significance for the development of in-hospital complications in patients hospitalized with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19.

Methods. This prospective cohort single-center study included 139 patients with acute cardiovascular pathology diagnosed with COVID-19. Sixty-nine (49.6%) patients had acute coronary syndrome (47 with acute myocardial infarction (AMI), 33 (23.7%) patients had hypertension urgencies, 24 (17.3%) patients had acute decompensated heart failure, 9 (6.5%) patients had tachysystolic paroxysms of atrial fibrillation, 2 (1.4%) patients had an acute pulmonary embolism, and 2 (1.4%) patients had syncope. The mean age was 67.9 ± 12.7 years, and 70 (50.4%) patients were male. Arterial hypertension was present in 87.1% of patients, diabetes mellitus in 20.9%, congestive heart failure in 30.9%, chronic obstructive pulmonary disease in 9.4%, AMI in 20.1%, and ischemic stroke in 9.4%.

Results. The initial creatinine level was 110.7 ± 66.1 $\mu\text{mol/l}$ and eGFR (CKD-EPI) was 63.3 ± 20.3 ml/min/1.73m^2 (eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 was diagnosed in 46.0% of the patients). The patients with eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 were older, more often female, frequently had a history of atrial fibrillation, had lower hemoglobin and blood pressure on admission, a greater number of complications (need for noninvasive ventilation, inotropic therapy), and higher in-hospital mortality (25.0% vs. 5.3%, $p=0.002$). Acute kidney injury, which was evaluated according to KDIGO criteria (increase in creatinine level ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ within 48 hours or ≥ 1.5 times within 7 days) was observed in 21 (15.4%) patients (12.0% in patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m^2 and 18.8% with eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 , $p < 0.05$).

These patients did not differ significantly in basic clinical and anamnestic data from patients without AKI but had lower spO_2 on admission ($86.9 \pm 11.2\%$ vs. $93.4 \pm 5.0\%$, $p=0.016$). Patients with AKI had a significantly higher number of in-hospital complications: acute hypoxic delirium (47.6% vs. 8.7%, $p=0.003$), venous thromboembolism (14.3% vs. 0.9%, $p=0.070$), death from all causes (47.6% vs. 7.0%, $p=0.002$) and more often required organ supportive therapy: non-invasive/invasive pulmonary ventilation (52.4% vs. 11.3%, $p < 0.001$), inotropic therapy (57.1% vs. 5.2%, $p < 0.001$). Using the simplified criterion of AKI, the category of patients at high risk for hospital complications and death could also be distinguished (37.9% vs. 8.2%, $p=0.004$). Vaccination against COVID-19 (at least 2 weeks before hospitalization) prevented the development of AKI (16.5% vs. 5.0%, $p=0.046$) and tended to prevent in-hospital mortality (15.7% vs. 5.0%, $p=0.076$).

Conclusions. Renal dysfunction in patients with acute cardiovascular pathology infected with COVID-19 is associated with in-hospital complications and can be prevented by prophylactic vaccination.

Key words: COVID-19, acute kidney injury, chronic kidney disease, acute cardiovascular pathology, vaccination.

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

© Y. Lutai, O. Parkhomenko, O. Irkin, D. Khomyakov, 2023.

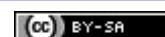
Correspondence should be addressed to Yaroslav Lutai: ymlutai@gmail.com

Article history:

Received December 29, 2022

Received in revised form
January 18, 2023

Accepted January 18, 2023



© Лутай Я. М., Пархоменко О. М., Іркін О. І., Хомяков Д. В., 2023

УДК: 616.61:[616.98:578.834]-036.21: 616.127-005.8

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Д.В. Хомяков

Порушення функції нирок та госпітальні ускладнення у хворих з гострою серцево-судинною патологією та COVID-19

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Метою дослідження було оцінити функцію нирок та її значення для розвитку внутрішньолікарняних ускладнень у пацієнтів, які були госпіталізовані з гострою серцево-судинною патологією та мали коінфекцію COVID-19.

Методи. До цього проспективного когортного одноцентрового дослідження залучено 139 пацієнтів з гострою серцево-судинною патологією інфікованих COVID-19. 69 (49,6%) хворих мали гострий коронарний синдром (47 хворих з гострим інфарктом міокарда), 33 (23,7%) – гіпертонічний криз, 24 (17,3%) – гостру декомпенсовану серцеву недостатність, 9 (6,5%) – тахісistolічну форму фібриляції передсердь, 2 (1,4%) – гостру тромбоемболію легеневої артерії та 2 (1,4%) – синкопе. Середній вік становив 67,9±12,7 років, 70 (50,4%) хворих були чоловіки. Супутню артеріальну гіпертензію виявлено у 87,1%, ЦД – 20,9%, ХСН – 30,9%, ХОЗЛ – 9,4% хворих, ГІМ в анамнезі – 20,1% та ішемічний інсульт – 9,4% хворих.

Результати. Вихідний рівень креатиніну становив 110,7±66,1 мкмоль/л, рШКФ (СКД-ЕПІ) – 63,3±20,3 мл/хв/1,73м² (рШКФ<60 мл/хв/1,73м² – 46,0% пацієнтів). Пацієнти з рШКФ<60 мл/хв/1,73 м² були старші, частіше жінки, частіше мали фібриляцію передсердь в анамнезі, мали нижчий рівень гемоглобіну та артеріального тиску при госпіталізації, більшу кількість ускладнень (потреба у неінвазивній вентиляції легень, інотропній терапії) і вищий рівень летальності (25,0% проти 5,3%, p=0,002). Гостре пошкодження нирок (ГПН), яке оцінювалося за критеріями KDIGO (підвищення рівня креатиніну ≥ 26,5 мкмоль/л протягом 48 годин або ≥ 1,5 рази протягом 7 днів) спостерігалось у 21 (15,4%) пацієнта. Ці пацієнти за основними клініко-анамнестичними характеристиками достовірно не відрізнялися від пацієнтів без ГУН, але мали нижчий рівень spO₂ при госпіталізації (86,9±11,2% проти 93,4±5,0%, p=0,016). Пацієнти з ГПН мали значно більшу кількість внутрішньолікарняних ускладнень: гострий гіпоксичний делірій (47,6% проти 8,7%, p=0,003), венозні тромбоемболії (14,3% проти 0,9%, p=0,070), смерть від усіх причин (47,6% проти 7,0%, p=0,002) і частіше потребували неінвазивної/інвазивної вентиляції легень (52,4% проти 11,3%, p<0,001) та інотропної терапії (57,1% проти 5,2%, p<0,001). Спрощений критерій ГПН (підвищення рівня креатиніну ≥ 26,5 мкмоль/л будь коли протягом госпіталізації порівняно зі значенням при надходженні) також дав змогу виділити категорію пацієнтів із високим ризиком госпітальних ускладнень і смерті (37,9% проти 8,2%, p=0,004). Проведення вакцинації від COVID-19 (принаймні за 2 тижні до госпіталізації) запобігало розвитку ГПН (16,5% проти 5,0%, p=0,046) та мало тенденцію до зниження госпітальної летальності (15,7% проти 5,0%, p=0,076).

Висновки. Порушення функції нирок у пацієнтів із гострою серцево-судинною патологією та COVID-19 інфекцією асоціюється з розвитком внутрішньолікарняних ускладнень та може бути попереджене профілактичним щепленням.

Ключові слова: COVID-19, гостре ураження нирок, хронічне захворювання нирок, невідкладна серцево-судинна патологія, вакцинація.

Вступ. Клінічні прояви коронавірусної хвороби (COVID-19) варіюють від асимптомного перебігу до тяжкої пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Окрім системної гіпоксії в наслідок ураження легень, системна запальна відповідь («гіперзапалення») та дисфункція ендотелію, які розвиваються у відповідь на проникнення вірусу SARS-CoV2, є причиною тромботичних та

нетромботичних ускладнень з боку інших органів та систем, в першу чергу серцево-судинної системи та нирок [1]. При цьому пацієнти з супутньою хронічною хворобою нирок та серцево-судинною патологією мають значно вищий ризик несприятливих подій та смерті [2-4].

В умовах пандемії робота багатьох кардіологічних центрів була переформатована для забезпечення своєчасної діагностики COVID-19, ізоляції хворих та попередження розповсюдженню цієї висококонтагіозної інфекції. Розроблена схема маршрутизації пацієнтів у нашому відділенні дозволила одночасно здійснювати допомогу хворим з невідкладною серцево-судинною патологією (НССП) незалежно від наявності супутньої інфекції COVID-19.

Лутай Ярослав Михайлович

ymlutay@gmail.com

Метою цього дослідження була оцінка функції нирок та її значення для перебігу госпітального періоду захворювання у пацієнтів, які поступали у відділення реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю та мали супутню інфекцію COVID-19.

Матеріали та методи. В проспективному одноцентровому когортному дослідженні обстежено 139 пацієнтів з НССП, у яких до поступлення або під час перебування в стаціонарі діагностували COVID-19. Перший хворий був госпіталізований 29.09.2020, останній – 14.02.2022. Основними причинами госпіталізації була невідкладна серцево-судинна патологія (НССП): гострий коронарний синдром – 69 (49,6%) хворих (47 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ)), ускладнений гіпертензивний криз – 33 (23,7%) хворих, гостра серцева недостатність – 24 (17,3%) хворих, тахісистолічна форма фібриляції передсердь – 9 (6,5%) хворих, тромбоемболія легеневої артерії – 2 (1,4%) пацієнти, синкопальний стан – 2 (1,4%) пацієнти. Середній вік пацієнтів склав $67,9 \pm 12,7$ років. 70 (50,4%) пацієнтів були чоловічої статі.

Всім пацієнтам при поступленні в стаціонар проводили експрес-тест на визначення антигену вірусу SARS-CoV2 (у сумнівних випадках поєднували з ПЛР-тестом). У 79 (56,8%) пацієнтів діагноз COVID-19 був встановлений та лабораторно підтверджений ще до госпіталізації в стаціонар, ще 31 (22,3%) пацієнти мали симптоматику захворювання догоспітально, але лабораторно діагноз був підтверджений під час експрес тестування на момент госпіталізації. В середньому ці пацієнти госпіталізувалися через $5,3 \pm 3,6$ доби (від 1 до 16 діб) від початку респіраторної симптоматики. Таким чином, у 110 (79,1%) хворих загострення серцево-судинної патології відбувалося вже на фоні передіснуючої інфекції COVID-19. 29 (20,9%) хворих при поступленні не мали клінічних та лабораторних ознак інфекції, COVID-19 у них виявили в різні строки під час лікування з приводу невідкладної серцево-судинної патології. Ці пацієнти або знаходилися в інкубаційному періоді до госпіталізації або заразилися вже під час перебування в стаціонарі.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія протягом періоду госпіталізації або на догоспітальному етапі була проведена у 39 (28,1%) хворих. Ураження паренхіми легень до 25% було виявлено у 2 (5,1%); від 25 до 50% – 22 (56,4%); від 50 до 75% – 10 (25,6%); більше 75% – 5 (12,8%) хворих.

За даними анамнезу та наявної медичної документації лише 20 (14,4%) хворих були вакциновані від COVID-19, при цьому 90% вакцинованих пацієнтів отримали 2 або 3 дози вакцини. Для вакцинації частіше використовували вакцини CoronaVac (Sinovac Biotech) або Comirnaty (Pfizer-BioNTech). Вакцинованими вважали пацієнтів, які отримали щеплення за 2 та більше тижнів до госпіталізації в стаціонар.

Лікування НССП проводили згідно до відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також протоколів МОЗ України [5-7]. Лікування COVID-19 проводили відповідно до протоколу МОЗ [8].

Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць "Microsoft® Excel 2019 MSO", статистичної програми STATISTICA (компанія StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) та статистичної програми SPSS Statistic 20 (компанія IBM, версія 20.0) з використанням методів описової статистики, параметричних (t - критерію Стьюдента) та непараметричних (U-критерію Манна-Уїтні, Уїлкоксона) статистичних критеріїв. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках НДР "Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіо-ренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19" з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України» (Протокол No 18 від 31.08.2020 р).

Результати. Основна клініко-анамнестична характеристика хворих з НССП та COVID-19 наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Основна клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
Артеріальна гіпертонія	121 (87,1)
Цукровий діабет	29 (20,9)
Стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС)	82 (59,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі	28 (20,1)
Реваскуляризація міокарда в анамнезі	18 (12,9)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	43 (30,9)
Ішемічний інсульт в анамнезі	13 (9,4)
Хронічне обструктивне захворювання легень	13 (9,4)
Відома хронічна хвороба нирок	14 (10,1)
Персистуюча/постійна фібриляція передсердь	40 (28,8)

Значна кількість хворих мала тривалий анамнез ІХС та майже кожен п'ятий хворий раніше переніс гострий інфаркт міокарда. Звертає увагу велика кількість пацієнтів із супутньою хронічною серцевою недостатністю (30,9%) та фібриляцією передсердь (28,8%). Наявність хронічної хвороби нирок оцінювали за даними наявної медичної документації. Таким чином, отримана категорія хворих за своїми клініко-анамнестичними даними мала високий ризик серцево-судинних ускладнень, вірогідність яких суттєво збільшувалася на фоні активної респіраторної інфекції.

На момент госпіталізації загальний стан хворих був оцінений як середнього ступеня важкості у 48 (34,5%) та як важкий – у 82 (59,0%) пацієнтів. 9 пацієнтів поступали у край важкому/критичному

стані (серцево-легенева реанімація, ареактивний кардіогенний шок). Середній рівень систолічного АТ при поступленні – $137,3 \pm 28,0$ мм рт. ст., ЧСС – $82,7 \pm 17,1$ уд/хв. Зважаючи на те, що причиною госпіталізації хворих була невідкладна серцево-судинна патологія, а не ускладнення COVID-19 інфекції, не всі пацієнти при госпіталізації мали суттєве зниження показників насичення крові киснем. Початковий середній рівень SpO₂ за даними пульсоксиметрії складав $91,6 \pm 10,3\%$, при цьому більше половини хворих (53,2%) мали SpO₂ < 95% та майже у кожного четвертого (23,2%) пацієнта відмічалася значне зниження сатурації (SpO₂ < 90%). Клініко-лабораторну характеристику хворих на момент госпіталізації в стаціонар представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Основна клініко-лабораторна характеристика хворих на момент госпіталізації

Характеристика	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	$137,3 \pm 28,0$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	$84,1 \pm 15,4$
ЧСС, уд. за хв.	$82,7 \pm 17,1$
SpO ₂ , %	$91,6 \pm 10,3$
Початкові лабораторні показники:	
загальний гемоглобін, г/л	$135,6 \pm 19,1$
кількість лейкоцитів, 10^9 /л	$8,0 \pm 4,2$
– гранулоцити, %	$74,2 \pm 12,8$
– лімфоцити, %	$20,7 \pm 11,1$
кількість тромбоцитів, 10^9 /л	$213,6 \pm 81,1$
С-реактивний білок, мг/л	$27,8 \pm 30,1$
Д-димер, мг/л	$811,9 \pm 1386,4$
глюкоза, ммоль/л	$7,2 \pm 3,1$
креатинін, мкмоль/л	$110,7 \pm 66,1$
ШКФ, мл/хв./1,73м ²	$63,3 \pm 20,3$
ЛДГ, Од/л	$681,4 \pm 414,0$
фібриноген, г/л	$3,8 \pm 1,3$

Початкові характеристики пацієнтів, а саме зниження показників сатурації крові за даними пульсоксиметрії (майже 40% хворих мали spO₂ < 92%) та підвищення рівнів С-реактивного білка, Д-димеру та лактатдегідрогенази свідчили також про високий ризик ускладнень респіраторної інфекції COVID-19 у обстеженої категорії пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Незважаючи на те, що за даними медичної документації, діагноз хронічної хвороби нирок був виставлений лише у 10,1% пацієнтів, вже при поступленні в стаціонар 64 (46,0%) хворих мали зниження ШКФ

менше ніж 60 мл/хв./1,73м², а 7 (5,1%) пацієнтів – менше ніж 30 мл/хв./1,73м².

Частина хворих вже на амбулаторному етапі почала отримувати терапію для лікування COVID-19: гормональна терапія призначалася 13 (9,4%), антибіотикотерапія – 20 (14,4%), противірусна терапія – 6 (4,3%) хворим. У зв'язку з серцево-судинними причинами або для тромбопрофілактики при COVID-19 антикоагулянти догоспітально отримували 38 (27,3%) хворих, антитромбоцитрані препарати – 46 (33,1%) хворих. Проведена на госпітальному та догоспітальному етапах терапія представлена в табл. 3.

Таблиця 3

Терапія на догоспітальному та госпітальному етапах

Характеристика	Кількість хворих, n (%)
Догоспітальний етап:	
– гормональна терапія	13 (9,4)
– антибіотикотерапія	20 (14,4)
– антикоагулянти	38 (27,3)
– антитромбоцитарна терапія	46 (33,1)
– статини	42 (30,2)
– протівірусна терапія	6 (4,3)
Госпітальний етап:	
– гормональна терапія	86 (61,9)
– антибіотикотерапія	82 (59,0)
– антикоагулянти	131 (94,2)
– антитромбоцитарна терапія	76 (54,7)
– блокатор протонної помпи	103 (87,8)
– Інгібітор АПФ/БРА	118 (84,9%)
– статини	102 (73,4%)

В стаціонарі профілактичні або лікувальні дози антикоагулянтів використовували у 131 (94,2%) пацієнтів, гормональну терапію – у 86 (61,9%) пацієнтів (переважно дексаметазон, середня доза – $7,1 \pm 3,5$ мг). Антибіотикотерапія призначалася 82 (59,0%) пацієнтам.

Ускладнення госпітального періоду захворювання спостерігали у 47 (33,8%) пацієнтів (табл. 4), з них: венозні тромбоемболії реєстрували у 4 (2,9%), ішемічний інсульт – 2 (1,4%), гостре пошкодження нирок

– 21 (15,4%), клінічно значущі кровотечі – 4 (2,9%), гострий психоз/делірій – 21 (15,1%), набряк легень/кардіогенний шок – 16 (11,5%) пацієнтів. Протягом періоду госпіталізації зниження $spO_2 < 90\%$ спостерігали у 52 (37,4%) пацієнтів, мінімальне $spO_2 < 80\%$ реєстрували у 22 (15,8%) пацієнтів. Необхідність проведення високопоточної (> 10 л/хв.) оксигенотерапії була у 57 (41,0%) пацієнтів, неінвазивної/інвазивної штучної вентиляції легень – 25 (18,0%), інотропної терапії – 20 (14,4%) хворих (табл. 4).

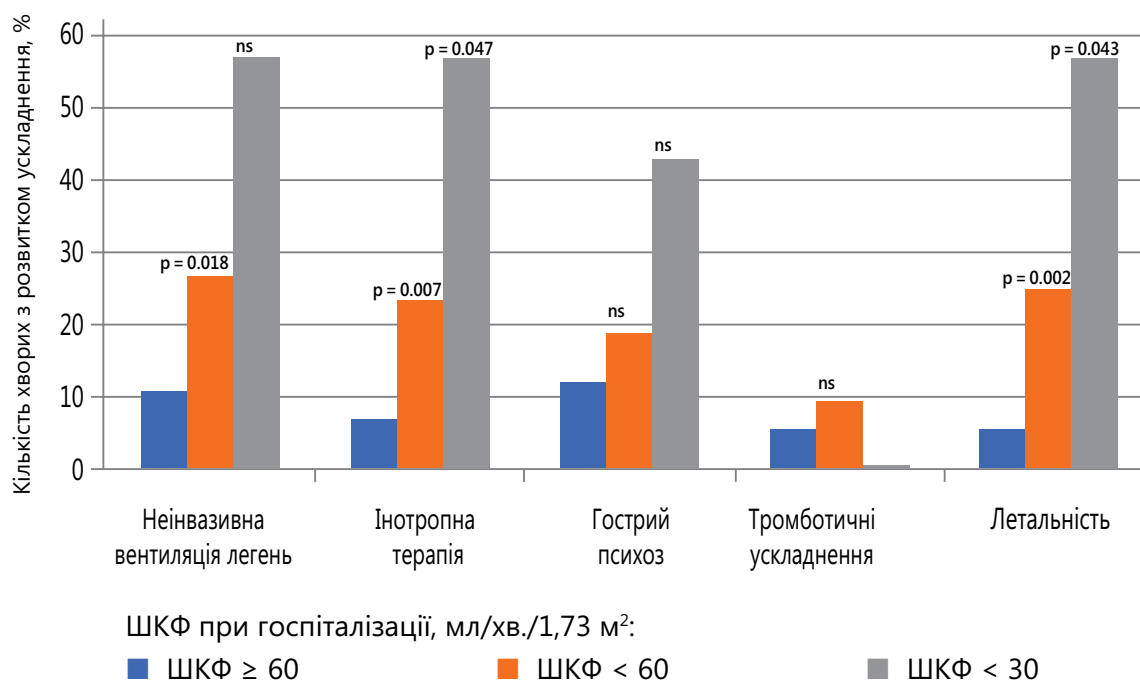
Таблиця 4

Перебіг госпітального періоду захворювання

Ускладнення	Кількість хворих, n (%)
Гостре пошкодження нирок, n (%)	21 (15,4)
Венозні тромбоемболії, n (%)	4 (2,9)
Гострий ішемічний інсульт, n (%)	2 (1,4)
Клінічно значуща кровотеча, n (%)	4 (2,9)
Набряк легень/кардіогенний шок, n (%)	16 (11,5)
Гострий психоз, n (%)	21 (15,1)
Мінімальний spO_2 протягом госпіталізації, n (%):	
– $spO_2 < 95\%$	97 (69,8)
– $spO_2 < 90\%$	52 (37,4)
– $spO_2 < 80\%$	22 (15,8)
Високопоточна оксигенотерапія (> 10 л/хв.), n (%)	57 (41,0)
Неінвазивна вентиляція легень, n (%)	25 (18,0)
Інотропна терапія, n (%)	20 (14,4)
Летальність, n (%)	20 (14,4)

Протягом госпітального періоду померло 20 пацієнтів, летальність хворих з НССП та супутньою COVID-19 інфекцією склала 14,4%. При цьому рівень летальності був найвищим у пацієнтів, які поступали з діагнозами гострої серцевої недостатності – 28,0% або гострим інфарктом міокарда – 19,1% та мали супутній COVID-19. Основною причиною смерті був розвиток серцево-легеневої недостатності на фоні прогресування вірусної інфекції та/або серцево-судинної патології – 14 (70,0%) пацієнтів. Ці хворі помирали в середньому через $6,4 \pm 3,8$ доби від госпіталізації в стаціонар. 4 (20,0%) пацієнти померли від ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда (набряк легень, порушення ритму та провідності). 1 пацієнт помер від тромбоемболії легеневої артерії та 1 пацієнт – від гострого ішемічного інсульту. Летальність хворих з НССП, які були госпіталізовані в той же час (з вересня 2020 року по січень 2022), але не мали клінічних проявів та лабораторних ознак COVID-19, була достовірно меншою та склала 6,4% ($p=0,012$).

Проведено аналіз госпітального перебігу у обстежених хворих в залежності від рШКФ на момент госпіталізації (розрахунок ШКФ проводився за рекомендованою формулою СКД-ЕРІ). Задля цього пацієнти були розділені на дві групи: з вихідною рШКФ ≥ 60 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ – 75 (54,0 %) хворих та рШКФ < 60 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ – 64 (46,0 %) хворих. Пацієнти з дисфункцією нирок мали достовірно вищий рівень госпітальної летальності (25,0% проти 5,3%, RR 4,69; 95% ДІ: 1,65 – 13,31; $p=0,002$), частіше потребували проведення неінвазивної вентиляції легень (26,06% проти 10,7%; ВР 2,49; 95% ДІ: 1,15 – 5,39; $p=0,018$) та інотропної терапії (23,4% проти 6,7%; ВР 3,51; 95% ДІ: 1,35 – 9,14; $p=0,007$). Мінімальний рівень spO_2 , який фіксувався протягом госпіталізації, також був нижчим у пацієнтів з початковою дисфункцією нирок ($86,0 \pm 8,9\%$ у хворих зі рШКФ < 60 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ проти $89,4 \pm 9,9$ у хворих зі рШКФ ≥ 60 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$, $p=0,047$). Найбільшу кількість ускладнень мала підгрупа з 7 пацієнтів, у яких початковий рівень рШКФ був менший ніж 30 мл/хв./ $1,73\text{ м}^2$ (рис. 1).



p – у порівнянні з пацієнтами із ШКФ ≥ 60 мл/хв./ $1,73$ м²;

Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стента, тромбоутворення у порожнинах серця

Рис. 1. Ускладнення госпітального періоду залежно від рівня рШКФ під час госпіталізації.

Втім, пацієнти обох груп не були співставні за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 5). Очікувано, пацієнти з більш низькою рШКФ були старші, частіше жіночої статі та мали в анамнезі більшу кількість супутніх захворювань (хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, тенденція до більшої

кількості хворих з артеріальною гіпертонією). При поступленні ці хворі мали нижчі рівні артеріального тиску (як систолічного, так і діастолічного) та нижчий рівень гемоглобіну. Безумовно такі розбіжності мали істотний вплив на перебіг госпітального періоду, що потребує подальшої оцінки.

Таблиця 5

Основна клініко-лабораторна характеристика хворих залежно від рШКФ на момент госпіталізації

Характеристика	ШКФ ≥ 60 мл/хв./1,73м ² (n=75 хв.)	ШКФ < 60 мл/хв./1,73м ² (n=64 хв.)	ШКФ < 30 мл/хв./1,73м ² (n=7 хв.)	p ШКФ ≥ 60 vs ШКФ < 60 мл/хв./1,73м ²	p ШКФ ≥ 60 vs ШКФ < 30 мл/хв./1,73м ²
Вік, р	62,6 \pm 12,6	74,1 \pm 9,6	80,4 \pm 10,4	<0,001	0,003
Чоловіча стать, %	60,0	39,1	57,1	0,014	0,896
ФП в анамнезі, %	20,0	39,1	42,9	0,015	0,309
ІМ в анамнезі, %	22,7	17,2	28,6	0,422	0,722
Артеріальна гіпертонія, %	82,7	92,2	85,7	0,089	0,844
ЦД в анамнезі, %	17,3	25,0	42,9	0,276	0,259
Серцева недостатність в анамнезі, %	20,0	43,8	57,1	0,003	0,119
Ішемічний інсульт в анамнезі, %	8,0	10,9	14,3	0,561	0,681
Хронічна хвороба нирок в анамнезі, %	2,7	18,6	71,4	0,003	0,010
Хронічне обструктивне захворювання легень, %	8,0	10,9	14,3	0,561	0,681
Показники на момент госпіталізації					
рШКФ, мл/хв./1,73м ²	77,9 \pm 12,1	46,0 \pm 12,3	20,9 \pm 7,2	<0,001	<0,001
АТ сист., мм рт ст.	144,1 \pm 28,4	129,7 \pm 23,2	115,7 \pm 26,2	0,001	0,028
АТ діаст., мм рт ст.	87,3 \pm 15,1	80,8 \pm 12,6	72,6 \pm 12,4	0,006	0,019
ЧСС, уд./хв.	80,4 \pm 14,5	85,4 \pm 19,4	101,4 \pm 31,8	0,091	0,132
spO ₂ , %	92,2 \pm 10,8	91,1 \pm 8,2	82,4 \pm 15,8	0,518	0,156
Рівень гемоглобіну, г/л	138,3 \pm 13,1	132,3 \pm 19,0	125,3 \pm 16,2	0,049	0,062
C-реактивний протеїн, мг/л	23,7 \pm 25,5	32,7 \pm 34,6	44,3 \pm 34,6	0,165	0,323
D-димер, мкг/мл	0,6 \pm 0,9	1,1 \pm 1,8	3,0 \pm 3,4	0,110	0,199

Несподіваним виявився той факт, що функція нирок при поступленні в стаціонар у пацієнтів з НССП та супутнім гострим COVID-19 не впливала на розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) протягом стаціонарного періоду хвороби. Розвиток ГПН визначали за динамікою рівня креатиніну згідно класифікації, прийнятій на VI Національному з'їзді нефрологів України в 2017 р. та рекомендацій KDIGO 2012 р. [9] за наявності хоча б одного з перерахованого: 1. підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л протягом 48 годин; або

2. підвищення рівня креатиніну $\geq 1,5$ рази протягом 7 днів. Всього розвиток ГПН діагностовано у 21 (15,4 %) хворих, при цьому 12 пацієнтів мали початкову рШКФ < 60 мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ та 9 пацієнтів - рШКФ ≥ 60 мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ (18,8% проти 12,0%, $p=0,278$).

Аналіз пацієнтів з ГПН виявив, що ця група пацієнтів за клініко-лабораторними показниками під час поступлення суттєво не відрізнялася від хворих з нормальною функцією нирок протягом госпіталізації (табл. 6).

Таблиця 6

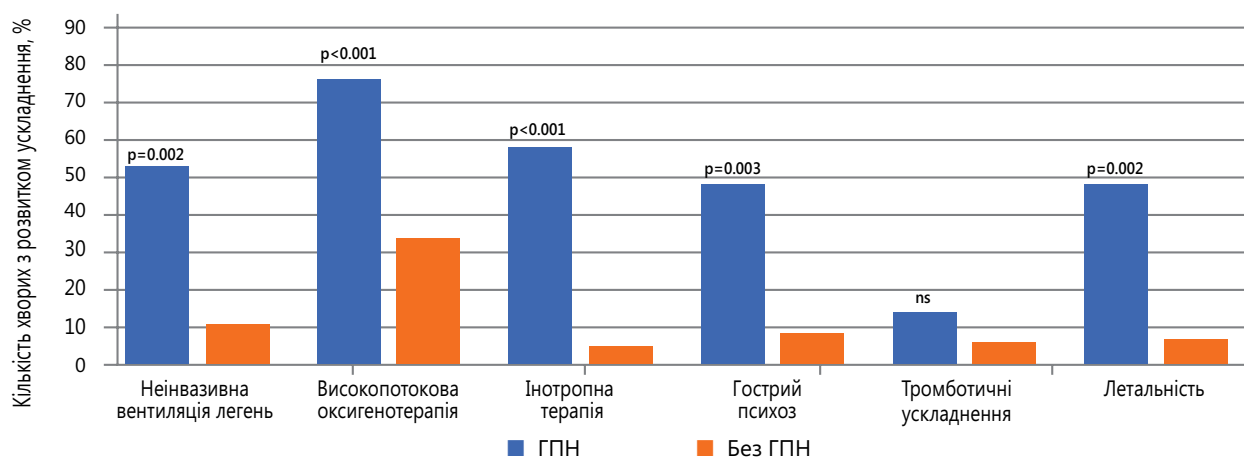
Основна клініко-лабораторна характеристика хворих залежно від розвитку гострого пошкодження нирок

Характеристика	Гостре ураження нирок (n=21)	Без гострого ураження нирок (n=115)	p
Вік, р	72,3 \pm 12,3	67,0 \pm 12,7	0,08
Чоловіча стать, %	57,1	48,7	>0,05
Артеріальна гіпертонія, %	90,5	87,0	>0,05
ІМ в анамнезі, %	19,0	20,9	>0,05
ФП в анамнезі, %	23,8	29,6	>0,05
ЦД в анамнезі, %	23,8	20,0	>0,05
Серцева недостатність в анамнезі, %	42,9	28,7	>0,05
Діагноз при поступленні:			
– ГІМ, %	47,6	30,4	>0,05
– ГДСН, %	19,0	17,4	
– Інший, %	33,4	52,2	
АТ сист. при поступленні, мм рт. ст.	130,5 \pm 24,4	140,0 \pm 25,6	>0,05
рШКФ при поступленні, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	54,6 \pm 27,8	64,9 \pm 18,4	>0,05
spO2 при поступленні, %	86,9 \pm 11,2	93,4 \pm 5,0	0,02

Єдиною відмінністю був нижчий рівень spO2 під час поступлення в стаціонар.

Розвиток ГПН був раннім маркером подальших ускладнень госпітального періоду, а саме смерті від всіх причин (47,6% у пацієнтів з ГПН проти 7,0% у пацієнтів без ГПН; ВР 6,84; 95% ДІ: 3,06 - 15,31; $p=0,002$), гострого ішемічного психозу

(47,6% у пацієнтів з ГПН проти 8,7% у пацієнтів без ГПН; ВР 5,48; 95% ДІ: 2,61 - 11,51; $p=0,003$), необхідності проведення високопоточної оксигенотерапії (76,2% проти 33,9%, $p<0,001$), неінвазивної вентиляції легень (52,4% проти 11,3%, $p=0,002$) та/або інотропної терапії (57,1% проти 5,2%, $p<0,001$) (рис. 2).

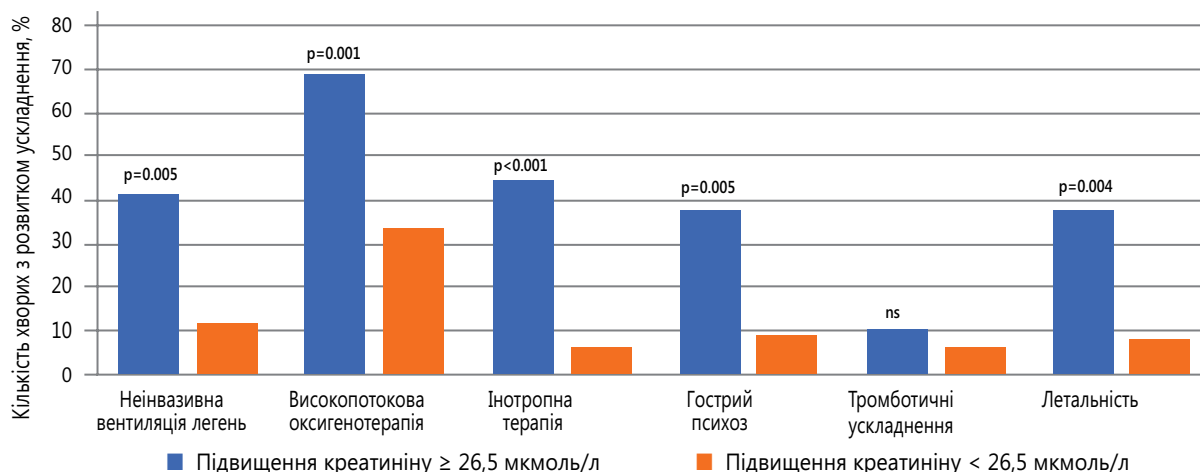


Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемічний інсульт, тромбоз стента, тромботворення у порожнинах серця

Рис. 2. Ускладнення госпітального періоду залежно від розвитку ГПН.

Хоча достовірної різниці за сумарною кількістю тромботичних ускладнень (венозні тромбоемболії, ішемійний інсульт, тромбоз стенту, тромбоутворення в порожнинах серця) між групами не було, пацієнти з ГПН мали схильність до частішої реєстрації венозних тромбозів та емболій (тромбоз глибоких вен та/або тромбоемболію легеневої артерії) протягом госпітального періоду (14,3% проти 0,9%, $p=0,070$).

Виявилося, що навіть спрощений показник, який відображає порушення функції нирок, а саме підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з його рівнем при поступленні, дозволяє виділити категорію хворих високого ризику розвитку ускладнень. Таких пацієнтів в нашому дослідженні було 29 (20,9%). Порівняльний аналіз ускладнень в цій групі пацієнтів представлений на рис. 3.



Тромботичні ускладнення: венозні тромбоемболії, ішемійний інсульт, тромбоз стента, тромбоутворення у порожнинах серця

Рис. 3. Ускладнення госпітального періоду у хворих з порушенням функції нирок (підвищення рівня креатиніну ≥ 26 мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації).

Пацієнти з порушенням функції нирок мали більший ризик смерті від всіх причин (37,9% проти 8,2%, $p=0,004$), гострого ішемічного психозу (37,9% проти 9,1%, $p=0,005$), необхідності проведення високопоточної оксигенотерапії (69,0% проти 33,6%, $p=0,001$), неінвазивної вентиляції легень (41,4% проти 11,8%, $p=0,005$) та/або інотропної терапії (44,8% проти 6,4%, $p<0,001$).

Вакцинація була проведена 20 (14,4%) пацієнтам. Ці пацієнти за основними клініко-анам-

нестичними характеристиками суттєво не відрізнялися від загальної групи досліджуваних. Проведення вакцинації дозволило суттєво зменшити вірогідність розвитку основних ускладнень госпітального періоду (рис. 4), в тому числі втричі зменшити рівень госпітальної летальності ($p=0,076$). Проведення вакцинації (більш ніж за 2 тижні до госпіталізації) також попереджало розвиток ГПН ($p=0,046$).

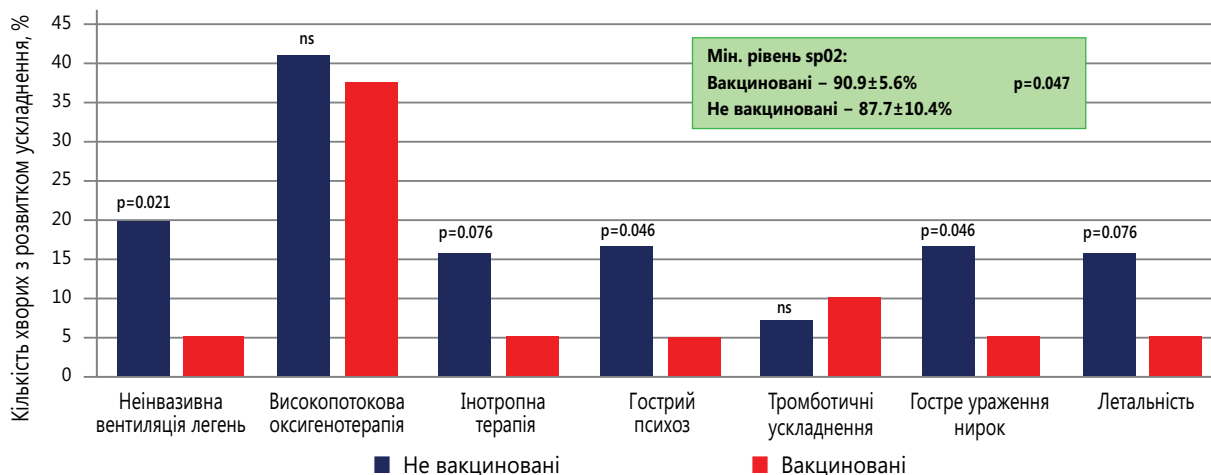


Рис. 4. Ускладнення госпітального періоду захворювання у хворих з НССП та супутньою COVID-19 залежно від вакцинального статусу хворих.

Обговорення. У нашому дослідженні основною причиною госпіталізації хворих було не прогресування вірусної інфекції (не COVID-19 як такий), а саме розвиток НССП: гострого інфаркту міокарда, декомпенсації серцевої недостатності або порушень серцевого ритму, що загрожували життю хворого. У більшості пацієнтів (біля 80%) загострення кардіологічного захворювання відбувалося на фоні COVID-19, яка була однією з причин дестабілізації, приблизно у 20% пацієнтів COVID-19 діагностували вже під час перебування в стаціонарі. Таке поєднання серцево-судинної патології та вірусної інфекції з розвитком системної гіпоксії та гемодинамічних розладів суттєво підвищувало ризику ускладнень з боку інших органів та систем. Нирка – є одним з найбільш чутливих до таких системних розладів органів [4]. Окрім цього, механізми пошкодження нирок при COVID-19 інфекції включають місцеві та системні запальні та імунні реакції, пошкодження ендотелію, активацію системи згортання крові та ренін-ангіотензинової системи [10]. Можливість прямого вірусного ураження нирок вважається суперечливою. Нефротоксична дія лікарських препаратів, які використовують для лікування COVID-19 (деякі антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати та ін.), також може мати патогенетичне значення. При гістологічному дослідженні у хворих з COVID-19 визначають гостре пошкодження каналців, яке втім часто є легким, навіть при значних порушеннях функції нирок. Відмічають зміни ендотелію та часткову його деструкцію, мікросудинні тромби, інфільтрацію імунними клітинами. Висока частота тромботичних ускладнень є характерною ознакою гістологічної картини нирок при COVID-19 інфекції [11]. В літературі описані окремі випадки гломерулопатії на фоні COVID-19 (COVAN – COVID-19 асоційована гломерулопатія), яка обумовлена колапсом капілярів клубочків та проявляється швидко прогресуючою нирковою недостатністю на тлі, як правило, помірних легневих проявів захворювання. Втім такий варіант хвороби виявлявся в основному у афроамериканців з наявністю поліморфізму гену аполіпопротеїну L1 (APO1) [12].

ХХН є одним з найбільш потужних факторів ризику смерті у пацієнтів з COVID-19, при цьому ризик підвищується паралельно з погіршенням функції нирок і є найбільшим у пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію [13-14]. Аналіз понад 17 мільйонів пацієнтів з Великобританії в рамках програми OpenSAFELY виявив, що ХХН зі зниженням рШКФ у межах від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² пов'язано з підвищенням ризику смерті від COVID-19 приблизно на 30% (HR 1.33; 95% ДІ: 1.28-1.40), при рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² ризик смерті збільшується майже в 2,5 рази (HR 2.52; 95% ДІ: 2.33-2.72) [15].

Зважаючи на те, що в нашій країні діагноз ХХН часто не виставляється своєчасно, ми провели ана-

ліз госпітального періоду захворювання у пацієнтів з НССП та супутнім гострим COVID-19, в залежності від рШКФ на момент госпіталізації. При цьому кількість хворих із зниженням рШКФ < 60 мл/хв./1,73м² була більш ніж в 4 рази більшою, ніж кількість хворих із відомим з анамнезу діагнозом ХХН (46,0% пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв./1,73м² проти 10,1% пацієнтів з відомою ХХН в анамнезі). Виявлено, що навіть помірне зниження рШКФ (< 60 мл/хв./1,73м²) у пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19 асоціюється із більш ніж 4,5 кратним підвищенням летальності (RR 4,69; 95% ДІ: 1,65 - 13,31), а серед пацієнтів із рШКФ < 30 мл/хв./1,73м² протягом госпітального періоду померло більше половини хворих. Безумовно, на величину початкового рівня рШКФ впливав не тільки хронічний стан ниркової функції (що є певним обмеженням нашого дослідження), але й додаткові його зміни на фоні дестабілізації серцево-судинної патології (особливо у пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю) та на фоні COVID-19 інфекції. Втім, подібний аналіз має суто практичну спрямованість та дозволяє оцінити ризику хворого при поступленні в стаціонар. Таким чином, хронічне зниження функціонального резерву нирок, яке поглиблюються на фоні метаболічних та гемодинамічних змін, пов'язаних із загостренням серцево-судинної патології, зменшує адаптивні можливості пацієнта та підвищує його вразливість до COVID-19 інфекції.

Гостре ураження нирок досить часто спостерігається у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, але при цьому є певна різниця у частоті виявлення ГПН у різних країнах та різних дослідженнях. Згідно з даними метааналізу 2020 року, частота ГПН серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 становила 28,6% у США та Європі та 5,5% у Китаї [16]. У ряді досліджень ГПН було незалежним фактором ризику смерті у пацієнтів з COVID-19, незалежно від наявності ХХН, втім розвиток ускладнення частіше спостерігали саме на фоні хронічної дисфункції нирок [17, 18].

В нашому дослідженні ГПН діагностували у 21 (15,4 %) пацієнта. Менша кількість хворих з наявністю ускладнення у порівнянні з європейськими країнами може бути обумовлена особливостями досліджуваної групи (причиною госпіталізації був не COVID-19 як такий, а НССП), обраними критеріями діагностики ГПН (у різних дослідженнях різні) та особливостями лікування, що проводилося (багато хворих отримували високі дози антикоагулянтів та високоінтенсивну статинотерапію у зв'язку з кардіологічною патологією, використання біофлавоноїдів у лікуванні НССП, рідко використовували нестероїдні протизапальні препарати та нефротоксичні антибіотики). Ми не виявили значних розбіжностей за рівнем рШКФ при поступленні в залежності від розвитку ГПН, при цьому 12 пацієнтів з ГПН мали початкову рШКФ < 60 мл/хв./1,73м²

та 9 пацієнтів – рШКФ ≥ 60 мл/хв./1,73м² (18,8% проти 12,0%, $p=0.278$). Такий результат може бути обумовлений випадковістю, відносно незначною кількістю досліджуваних хворих та особливостями досліджуваної групи. Втім, пацієнти з ГПН мали тенденцію до більшої кількості хворих з ХХН в анамнезі (28,6% проти 7,0%, $p=0,054$), а з 7 пацієнтів із початковою рШКФ < 30 мл/хв./1,73м² ГПН діагностували у 6 (85,7 %). З 21 пацієнта, у яких спостерігали ГПН, 10 (47,6 %) померли протягом періоду госпіталізації, у інших 11 пацієнтів – рівень рШКФ наприкінці госпітального періоду повернувся до початкових значень ($54,6 \pm 27,8$ мл/хв./1,73м² при поступленні проти $51,3 \pm 19,3$ мл/хв./1,73м² перед випискою, $p=0,309$). Ми проаналізували та запропонували спрощений критерій погіршення функції нирок у пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19, а саме підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з його рівнем при поступленні, що дозволяє виділити категорію хворих високого ризику розвитку ускладнень.

Отримані дані щодо значного зниження частоти ГПН та госпітальної летальності у вакцинованих пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19 є додатковим свідченням на користь проведення щеплень від COVID-19 у пацієнтів з високим кардіоваскулярним та/або ренальним ризиками.

Унікальністю проведеного дослідження є специфічна група пацієнтів, яка включала пацієнтів з НССП та COVID-19. За даними доступної літератури це перше дослідження, яке оцінило значення функції нирок при поступленні у таких хворих для розвитку госпітальних ускладнень, в тому числі госпітальної летальності. У роботі (на відміну від багатьох попередніх досліджень COVID-19) розвиток ГПН оцінювали за чітко визначеними та загальноприйнятими критеріями (KDIGO), а також запропонований новий практичний критерій погіршення функції нирок, що дозволяє виділити категорію хворих високого ризику. Простежена динаміка функції нирок у хворих, які вижили після

розвитку ГПН на фоні COVID-19, підтвердженій зворотній характер дисфункції нирок при цьому захворюванні. Вперше продемонстроване значення вакцинації для попередження ниркових ускладнень за COVID-19.

Таким чином, супутня COVID-19 інфекція погіршує результати госпітального лікування пацієнтів з невідкладною серцево-судинною патологією. Найвищу кількість ускладнень та летальність спостерігали у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю або гострим ІМ. Порушення функції нирок асоціювалося з розвитком внутрішньолікарняних ускладнень і смертністю хворих. Запропоновано спрощений практичний критерій ГПН (підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л будь-коли протягом періоду госпіталізації у порівнянні з рівнем при поступленні) для виділення категорії хворих високого ризику серед пацієнтів з НССП та супутнім COVID-19. Проведення вакцинації від COVID-19 (більше ніж за 2 тижні до госпіталізації) запобігало розвитку ГПН, зменшувало кількість госпітальних ускладнень та летальності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР “Вивчити особливості розвитку і перебігу гострого коронарного синдрому та обґрунтувати підходи до вторинної профілактики у хворих з високим кардіо-ренально-метаболічним ризиком в умовах пандемії COVID-19”, державний реєстраційний номер: 0121U111517.

Інформація про внесок кожного учасника:

Я.М. Лутай: концепція дослідження, написання статті, аналіз клінічних даних, аналіз літератури.

О.М. Пархоменко: концепція та дизайн дослідження, аналіз літератури, редагування статті.

О.І. Іркін: дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих.

Д.В. Хомяков: обстеження та лікування хворих, створення бази даних.

Література (References):

1. *Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al.* Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
2. *Onder G, Rezza G, Brusaferro S.* Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
3. *Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
4. *Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasyuk 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. *Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko JM, Sychov OS.* Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. 4-te vyd., pererobl. i dopovn. K.: MORION, 2020: 240. 2 [In Ukrainian].

6. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta kardioreabilitatsii «hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 14 veresnia 2021 roku № 1936. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpm�_gk-szelev.pdf. [In Ukrainian].
7. *Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.*; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Protokol «nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)», Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 02 kvitnia 2020 roku № 762 (u redaktsii nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22 liutoho 2022 roku № 358). Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf. [In Ukrainian].
9. *Kellum JA, Lameire N*; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204. doi: 10.1186/cc11454.
10. *Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczyk J, Couturier A, May O, et al.* AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(7):1253–1262. doi: 10.1093/ndt/gfab042.
11. *Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
12. *Velez JCQ, Caza T, Larsen CP.* COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(10):565-567. doi: 10.1038/s41581-020-0332-3.
13. *Dudar I, Krasyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al.* COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 5. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis* 2021;2: 38–47. doi:10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05.
14. *Gansevoort RT, Hilbrands LB.* CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):705-706. doi: 10.1038/s41581-020-00349-4.
15. *Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
16. *Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al.* Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(4):550-563. doi: 10.1093/ckj/sfaa160.
17. *Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al.* AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2145-2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509.
18. *Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al.*; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

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

Research Article

**N. Stepanova¹, L. Korol¹, L. Snisar¹, A. Rysyev², T. Ostapenko³,
V. Marchenko³, O. Belousova³, O. Popova¹, N. Malashevskaya¹,
M. Kolesnyk¹**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.05

Long-COVID sequelae are associated with oxidative stress in hemodialysis patients

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

²Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital”, Odesa, Ukraine

³Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Korol L, Snisar L, Rysyev A, Ostapenko T, Marchenko V, et al. Long-COVID sequelae are associated with oxidative stress in hemodialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):31-39. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.05.

Abstract. *The pathophysiology of long-COVID sequelae in the general population of SARS-CoV-2-infected patients has been shown to be strongly influenced by oxidative stress. However, the potential role of oxidative stress in the development of long-COVID sequelae in hemodialysis patients (HD) has never been investigated.*

The present study aimed to evaluate the oxidative status of HD patients 3.5 months after SARS-CoV-2 infection in relation to the presence of long-COVID sequelae and the severity of the acute phase COVID-19. Methods. This cross-sectional cohort study included 63 HD patients with a median age of 55 (43–62.5) years and a dialysis vintage of 42 (25–73) months who had been infected with COVID-19 at least 3 months before recruitment. Patients were divided into two groups according to the occurrence of long-COVID sequelae: Group 1 included 31 (49.2%) HD patients with sequelae, while Group 2 included 32 (50.8%) fully recovered individuals. At 3.5 (3.2–4.6) months after the acute phase of COVID-19, malondialdehyde (MDA) and erythrocyte levels (MDAe), sulfhydryl groups (SH -groups), serum catalase activity, transferrin, and ceruloplasmin were measured. A comparison of the obtained data was performed using the Student's test or the Mann-Whitney test according to the data distribution. A correlation was evaluated with the Spearman test.

Results. HD patients with persistent long-COVID sequelae had significantly higher concentrations of MDAs ($p = 0.002$), MDAe ($p = 0.0006$), and CTs ($p = 0.02$), and lower serum levels of SH-groups ($p = 0.03$) and ceruloplasmin ($p = 0.03$) compared with Group 2. The concentration of most studied indicators of pro- and antioxidant status did not depend on the severity of the acute phase COVID-19, and only catalase activity was statistically significantly related to the need for hospitalization ($r = 0.59$; $p = 0.001$), oxygen support ($r = 0.44$; $p = 0.02$), and the percentage of lung injury according to computed tomography ($p = 0.03$). Although the serum concentration of transferrin did not differ between the studied groups, the individual analysis showed that its value was statistically higher in HD patients with severe COVID-19 even 3.5 months after infection ($p < 0.0001$).

Conclusions. Long-term COVID-19 sequelae in HD patients are associated with oxidative stress. High levels of catalase activity and serum transferrin 3.5 months after COVID-19 may be a consequence of the severe course of the acute phase of the disease. The obtained data suggest that the use of antioxidants may be one of the possible strategies to treat the long-term consequences of COVID in HD patients.

Key words: COVID-19, long-COVID sequelae, hemodialysis, oxidative stress.

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

© N. Stepanova, L. Korol, L. Snisar, A. Rysyev, T. Ostapenko, V. Marchenko, O. Belousova, O. Popova, N. Malashevskaya, M. Kolesnyk, 2023.

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



© Степанова Н., Король Л., Снісар Л., Рисев А., Остапенко Т., Марченко В., Белоусова О., Попова О., Малашевська Н., Колесник М., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27: [616.98-036:578.834]+577.152.1]

Н. Степанова¹, Л. Король¹, Л. Снісар¹, А. Рисев², Т. Остапенко³,
В. Марченко³, О. Белоусова³, О. Попова¹, Н. Малашевська¹, М. Колесник¹

Постковідний синдром асоційований з оксидативним стресом у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

²Діалізний медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

³Діалізний медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. Оксидативний стрес важливою складовою патогенезу постковідного синдрому у загальній популяції пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Проте його потенційна роль у розвитку довготривалих наслідків COVID-19 у хворих, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), ніколи не досліджувалась.

Метою цього дослідження було оцінити оксидативний статус ГД пацієнтів через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості гострого періоду COVID-19.

Методи. Це одномоментне когортне дослідження включало 63 ГД пацієнти із середнім віком 55 (43-62,5) років і діалізічним стажем 42 (25-73) місяці, які були інфіковані COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження. Пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від наявності постковідного синдрому: групу 1 склали 31 (49,2%) ГД хворий з постковідним синдромом, до групи 2 увійшло 32 (50,8%) ГД пацієнти, які повністю одужали. Через 3,5 (3,2-4,6) місяці після гострого періоду COVID-19 визначали концентрацію малонового діальдегіду у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе), сульфгідрильних груп (SH-групи), активність каталази в сироватці крові, рівні трансферину та церулоплазміну. Порівняння отриманих даних проводили за критерієм Стьюдента або критерієм Манна-Уїтні залежно від розподілу даних. Кореляцію оцінювали за допомогою тесту Спірмена.

Результати. ГД пацієнти з постковідним синдромом мали статистично значущо вищі концентрації МДАс ($p = 0,002$), МДАе ($p = 0,0006$) й активності каталази ($p = 0,02$), а також нижчі рівні SH-груп ($p = 0,03$) і церулоплазміну в сироватці крові ($p = 0,03$) порівняно з групою 2. Концентрація більшості досліджених показників про- та антиоксидантного статусу не залежала від тяжкості гострого періоду COVID-19, і лише активність каталази статистично вірогідно асоціювалась з необхідністю госпіталізації ($r = 0,59$; $p = 0,001$), кисневої підтримки ($r = 0,44$; $p = 0,02$) та відсотком ураження легенів за даними комп'ютерної томографії ($p = 0,03$). Хоча концентрація трансферину в сироватці крові не відрізнялася між досліджуваними групами, індивідуальний аналіз продемонстрував, його статистично вищий рівень у ГД пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 навіть через 3,5 місяці після інфікування ($p < 0,0001$).

Висновки. Довготривалі наслідки COVID-19 у ГД пацієнтів асоційовані з оксидативним стресом. Висока активність каталази сироватки та концентрація трансферину крові через 3,5 місяці після COVID-19 може бути наслідком тяжкого перебігу гострої фази захворювання. Отримані дані свідчать на користь застосування антиоксидантів, як однієї з можливих стратегій лікування постковідного синдрому у ГД пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, гемодіаліз, оксидативний стрес.

Вступ. Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) належать до групи високого ризику інфікування та небезпечних для життя ускладнень коронавірусної хвороби (COVID-19) [1, 2]. Літній вік, імуносупресивний стан та коморбідна патологія збільшують смертність ГД пацієнтів від COVID-19 у 20 разів порівняно із загальною популяцією [1, 3]. Проте, проблема COVID-19 у ГД

пацієнтів не обмежується гострим періодом хвороби і значний рівень смертності (26% - 35,7%) був продемонстрований впродовж 1 року після інфікування [4, 5]. Більшість (81%–98%) ГД пацієнтів мають широкий спектр нових, повторних або постійних симптомів, які виникають після інфікування SARS-CoV-2 та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом [6–8]. Такий стан всесвітня організація охорони здоров'я визначає як постковідний синдром (постковідний стан або довготривалий COVID-19) [9].

Патогенез постковідного синдрому досі залишається маловивченим, де головною загадкою є різна імунна відповідь пацієнта на інфекцію і, відповідно, розвиток і тривалість постковідного синдрому. Одним із основних факторів, що впливає

Наталя Степанова
nmstep@ukr.net

на визначення результату може бути оксидативний стрес [10, 11]. Продемонстровано, що окисне пошкодження вірусом SARS-CoV-2 та система антиоксидантного захисту пацієнта відіграють важливу роль в імунній відповіді на COVID-19 [10, 11]. Підвищення прооксидантних та зниження антиоксидантних маркерів спостерігались у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [12]. Більше того, поствірусні соматичні та психічні симптоми можуть бути частково опосередковані зниженням глутатіонпероксидази і цинку, збільшенням виробництва мієлопероксидази та оксиду азоту, утворенням альдегідів, пов'язаних з перекисним окисленням ліпідів [13]. Проте, зазначені дослідження є поодинокими та проведені із залученням загальної популяції хворих на COVID-19, тоді як можливу участь оксидативного стресу в патогенезі постковідного синдрому у ГД пацієнтів ніколи не вивчалась. Слід зазначити, що оксидативний стрес та хронічне запалення є загальною складовою патогенезу хронічної хвороби нирок, яка визначається навіть на ранніх стадіях хвороби, поступово посилюючись із порушенням функції нирок та сягаючи максимальних значень у ГД пацієнтів [14–17]. Оксидативний стрес у ГД пацієнтів асоціюється з анемією, недостатністю харчування, серцево-судинними й іншими коморбідними захворюваннями та є незалежним предиктором смертності в цій когорті пацієнтів [14, 18], що може суттєво змінити тривалу імунну відповідь на COVID-19 і, отже, відрізнитись від загальної популяції хворих.

Метою нашої роботи було оцінити оксидативний статус ГД пацієнтів через 3 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19.

Пацієнти та методи. Це описове одномоментне когортне дослідження було частиною поточної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державний реєстраційний № 0122U000144), яке проводилось у науковій співпраці з діалізовими медичними центрами ТОВ «Лінк-Медітал» (Одеса, Україна) та ТОВ «Нефроцентр» (Запоріжжя, Україна) у період з січня по березень 2022 року. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 2 від 6.04.21). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 6 місяців, перенесена COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів та наявність

письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Імунізовані проти COVID-19 пацієнти були виключені з дослідження.

63 ГД пацієнти віком 55 (43–62,5) років та діалізним стажем 42 (25–73) місяців, які відповідали критеріям включення, були стратифіковані за наявністю постковідного синдрому: I групу склали 31 (49,2%) ГД пацієнт з постковідним синдромом, до II групи включено 32 (50,8%) ГД пацієнти, які повністю одужали. Постковідний синдром діагностували за наявності принаймні 1 клінічного симптому, який виник у пацієнта після перенесеної COVID-19 і не був пов'язаний з іншими відомими нозологіями [9].

В усіх пацієнтів збирали анамнестичні дані щодо тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19, визначали рутинні клініко-лабораторні показники (Kt/V, індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон) та прооксидантні/антиоксидантні маркери. Концентрацію малонового діальдегіду в сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) досліджували у якості прооксидантних маркерів спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Концентрації церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), тіолових груп (SH-групи) та активність каталази визначали у крові хворих у якості антиоксидантних маркерів. Усі маркери досліджували спектрофотометрично, ЦП – за реакцією з парафеніледіаміном дігідрохлоридом, ТР – за реакцією з залізо амоній цитратом, активність каталази за реакцією з молібдатом амонію в модифікації [15].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Дані представлені як середнє і квадратичне відхилення ($M \pm SD$) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих даних за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Для перевірки наявності статистично значимої різниці між медіанами трьох чи більше незалежних груп використовували тест Крускал-Уолліса. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту. Кореляційний зв'язок оцінювали за Спірменом.

Результати. Серед ГД пацієнтів з постковідним синдромом було більше жінок, вони мали нижчі рівні гемоглобіну та паратиреоїдного гормону, вищі рівні артеріального тиску та СРБ (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за наявністю постковідного синдрому

Показник	ГД пацієнти з постковідним синдромом (n = 31)	ГД пацієнти без постковідного синдрому (n = 32)	p- значення
Чоловіча стать, n (%)	11 (35,5%)	24 (75%)	0,002
Вік, роки	48,6 ± 10,9	53,8 ± 13,5	0,14
Діабет, n (%)	8 (25,8%)	7 (21,9%)	0,72
Тривалість лікування ГД, місяці	86 (43,7-134)	76 (28,5-135)	0,51
Тривалість постковідного періоду, місяці	3,7 (3,3-4,6)	3,4 (3,1-4,3)	0,48
Kt/V	1,42 ± 0,27	1,52 ± 0,28	0,25
ІМТ, кг/м ²	22,5 (20,5-28,5)	25,0 (21,9-28,6)	0,25
Гемоглобін, г/л	96,4 ± 12,3	101,2 ± 11,8	0,03
Систолічний АТ, мм рт ст	146 (125-152)	135 (128-145)	<0,0001
Діастолічний АТ, мм рт ст	85 (80-95)	78 (73-90)	<0,0001
ПТГ, пг/мл	201,4 (157,8-358,8)	302,6 (166,9-413,9)	0,04
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,78 (1,58-2,01)	1,65 (1,34-1,97)	0,07
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,21 ± 0,18	2,25 ± 0,17	0,68
СРБ, мг/л	7,9 (6,5-13,6)	5,6 (4,8-11,2)	0,005

Примітки: Kt/V – кліренс сечовини, АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, ІМТ – індекс маси тіла, ПТГ – паратгормон, СРБ – С-реактивний білок крові.

Аналіз про- та антиоксидантних маркерів крові продемонстрував статистично значущо вищі концентрації МДАс, МДАе та активності каталази

у ГД пацієнтів з постковідним синдромом, тоді як рівні SH-груп та церулоплазміну були достовірно знижені порівняно з хворими II групи (табл. 2).

Таблиця 2

Маркери оксидативного статусу ГД пацієнтів, стратифіковані за наявністю постковідного синдрому

Маркери	Група I (n = 31)	Група II (n = 32)	p-значення
МДАс, мкмоль/л	282 (237,5-345,5)	217,5 (179-269)	0,002
МДАе, мкмоль/л	859 (737-968)	724 (625-872)	0,0006
SH-групи, ммоль/л	1,17 (1,47-1,69)	1,73 (1,42-1,98)	0,02
Каталаза, мккат/л	129,5 (64,6-272)	65,3 (10,6-192)	0,03
Трансферин, г/л	2,3 (1,65-5,25)	4,05 (2,1-6,2)	0,32
Церулоплазмін, г/л	0,13 (0,11-0,19)	0,17 (0,12-0,29)	0,03

Аналіз взаємозв'язку оксидативного статусу ГД пацієнтів з рутинними лабораторними показниками засвідчив прямий кореляційний зв'язок

між концентраціями МДАс та СРБ крові (рис. 1) та зворотний кореляційний зв'язок між гемоглобіном та ТР сироватки (рис. 2).

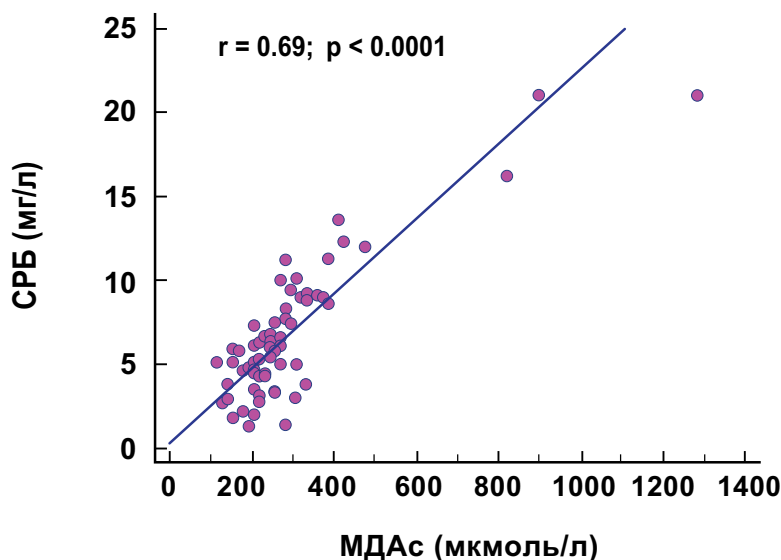


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентраціями СРБ та МДАс у ГД пацієнтів, які були інфіковані COVID-19.

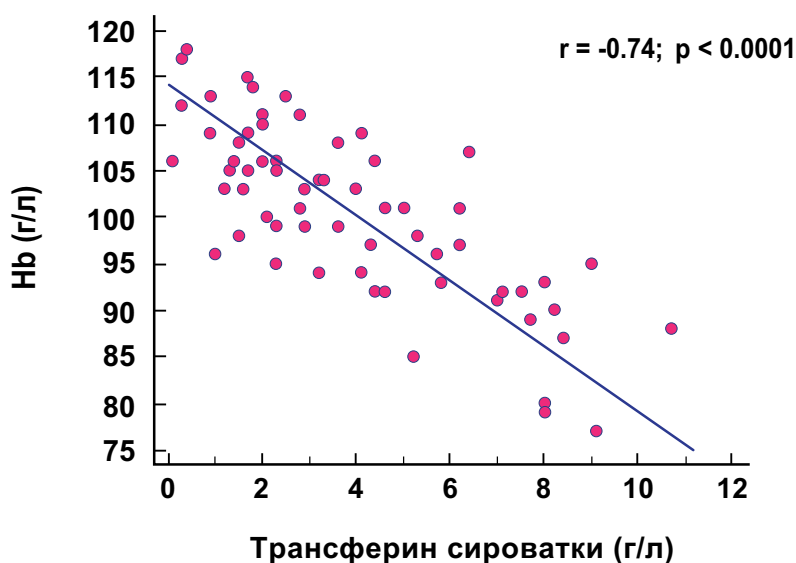


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентраціями гемоглобіну та ТР сироватки у ГД пацієнтів, які були інфіковані COVID-19.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку між тяжкістю перебігу COVID-19, формуванням постковідного синдрому та оксидативним статусом ГД пацієнтів через 3,5 (3,2-4,6) місяців після інфікування. Встановлено, що 23/63 (36,5%) включених у дослідження пацієнтів були госпіталізовані під час гострого періоду COVID-19 і 7 (30,4%) з них потребували кисневої підтримки. Серед госпіталізованих було 10/31 (32,3%) пацієнтів, у яких розвинувся постковідний синдром та 13/32 (40,6%) хворих без довготривалих наслідків

COVID-19 ($p = 0,58$). Концентрація більшості досліджуваних показників про- та антиоксидантного статусу через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 не залежала від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 і тільки показники активності каталази статистично значущо асоціювались з необхідністю госпіталізації ($r = 0,59$; $p = 0,001$), кисневої підтримки ($r = 0,44$; $p = 0,02$) та відсотком ураження легень за даними комп'ютерної томографії ($p = 0,03$; рис. 3).

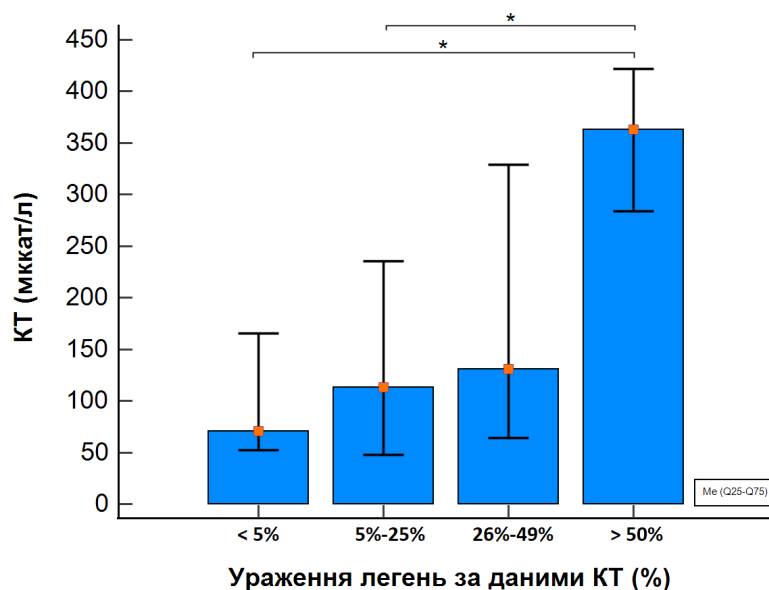


Рис. 3. Концентрація каталази сироватки через 3,5 місяці після інфікування COVID-19 залежно від площі ураження легень під час гострого періоду хвороби. Примітка: * - статистично значуща різниця.

Крім того, хоча концентрація ТР в сироватці крові не відрізнялась між досліджуваними групами, індивідуальний аналіз продемонстрував статистич-

но вищий рівень цього протеїну у ГД пацієнтів з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 навіть через 3,5 місяці після інфікування (рис. 4).

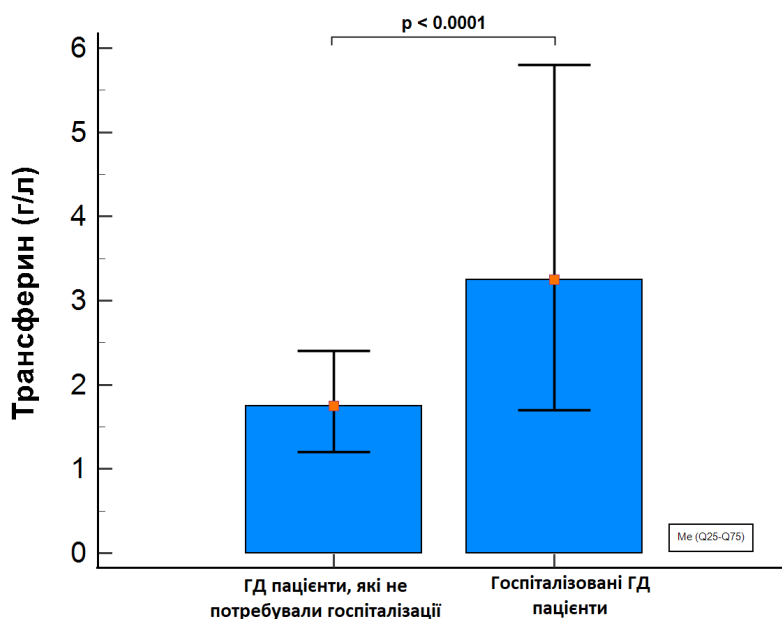


Рис. 4. Концентрація ТР сироватки ГД пацієнтів через 3,5 місяці після інфікування COVID-19 залежно від тяжкості гострого періоду хвороби.

Обговорення. Складна взаємодія між SARS-CoV-2 та імунною відповіддю господаря є предметом широкої наукової дискусії [11, 13, 19]. Тим не менш, патогенетичні механізми та роль оксидативного стресу у формуванні постковідного синдрому залишаються маловивченими. Наскільки нам відомо, це дослідження є першим за участю когорти

ГД пацієнтів, де аналізувався оксидативний статус хворих через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Встановлено, що ГД пацієнти з постковідним синдромом мають значне підвищення прооксидантних маркерів (МДАс, МДАе) та дефіцит анти-

оксидантних маркерів (SH-групи, ЦП) порівняно з хворими, які не мають довготривалих наслідків COVID-19. Крім того, за наявності постковідного синдрому визначено статистично значуще підвищення активності каталази в сироватці крові. Ми припустили, що визначений оксидативний статус може бути віддаленим наслідком важкого перебігу COVID-19. Проте, як наявність постковідного синдрому, так і концентрація більшості досліджуваних про- та антиоксидантних маркерів не асоціювались з тяжкістю перебігу гострого періоду COVID-19 і лише показники активності каталази та вмісту TP в сироватці крові продемонстрували статистично значущий зв'язок з необхідністю кисневої підтримки та ураженням легень під час гострого періоду хвороби.

Відповідно до отриманих нами результатів, Al-Nakeim et al продемонстрували, що 31,7% пацієнтів загальної популяції хворих з постковідним синдромом мають оксидативний стрес, що характеризується зниженням SpO₂ й антиоксидантів та підвищенням СРБ, мієлопероксидази і МДАс [13]. Іншими словами, постковідний синдром може бути асоційований з імунно-запальними процесами, зниженням антиоксидативного захисту та підвищенням продукції NO, окисним пошкодженням білків та ліпідів з підвищенням утворенням альдегідів (МДА) [13]. У свою чергу, Martín-Fernández et al визначили підвищення активності каталази та високі рівні перекисного окислення ліпідів, які незалежно асоціювались з ризиком інтубації або смерті протягом перших 28 днів у пацієнтів з COVID-19 [20]. На нашу думку, підвищення концентрації каталази у ГД пацієнтів із COVID-19-асоційованим ураженням легень може бути обумовлено реакцією організму на надмірне виробництво активних форм кисню (АФК). У відповідь на запалення та пошкодження респіраторного епітелію продукується надмірна кількість антиоксидантів, включаючи КТ, щоб нейтралізувати АФК і захистити клітини від подальшого пошкодження [21, 22].

В іншому дослідженні, Zhang R et al зазначили, що когнітивні розлади у хворих на COVID-19 можуть бути асоційовані з перевантаженням організму залізом і розвитком фероптозу [23]. Як відомо, TP доставляє залізо в клітини, зв'язуючись з їх специфічними трансфериновими рецепторами. Багатьом інфекційним агентам, включаючи вірус SARS-CoV-2, для реплікації та поширення потрібне залізо, що передбачає конкуренцію між господарем та вірусом. Результат цього змагання варіює час від часу, і залежить від багатьох факторів, таких як вік, стать, супутні захворювання та інші [24, 25]. У разі інфікування COVID-19, організм обмежує доступ заліза від вірусу, накопичуючи його в клітинах за допомогою трансферинових рецепторів або гепсидину [24–26]. Тобто, COVID-19 спричиняє перевантаження залізом, що підвищує концентрацію TP. Іншою причиною підвищення TP може бути його надмірна продукція у відповідь на зниження продукції гемогло-

біну та еритроцитів (організм збільшує продукцію TP щоб транспортувати більше заліза до кісткового мозку та компенсувати анемію), що узгоджується з отриманими нами результатами. Важливо відзначити, що патогенетичний механізм розвитку оксидативного стресу у ГД пацієнтів з COVID-19 може відрізнитися від загальної популяції і комбінація багатьох факторів, таких як анемія, хронічне запалення, недостатність харчування, коморбідна патологія та інші, може сприяти його розвитку та тривалості. Подальші дослідження необхідні, щоб повністю зрозуміти патогенетичні шляхи оксидативного стресу у ГД пацієнтів з постковідним синдромом та розробити ефективні стратегії лікування.

Представлене дослідження має певні обмеження. Описовий дизайн дослідження та невеликий об'єм вибірки обмежують інтерпретацію отриманих даних. Крім того, наявність даних щодо концентрації досліджуваних маркерів під час гострого періоду COVID-19 могла б надати інформацію щодо динаміки про- та антиоксидантних показників та суттєво підвищити якість їх інтерпретації у віддаленому постковідному періоді.

Висновки. Постковідний синдром у ГД пацієнтів асоційований з оксидативним стресом, який супроводжується підвищенням МДАс, МДАе й активності каталази сироватки та дефіцитом антиоксидантів (SH-груп, ЦП) порівняно з пацієнтами без довготривалих наслідків COVID-19. Високі рівні каталазної активності та TP крові у віддаленому постковідному періоді можуть бути наслідком важкого перебігу COVID-19. Отримані дані свідчать на користь застосування лікарських засобів з антиоксидантною дією як однієї з можливих стратегій лікування постковідного синдрому у ГД пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державна реєстрація № 0122U000144).

Інформація про внесок кожного автора:

Н. Степанова: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання статті;

Л. Король: дослідження про- і антиоксидантних маркерів, редагування рукопису;

Л. Снісар: збір та аналіз даних, підбір та аналіз літературних джерел;

А. Русев: курація пацієнтів, формування бази даних, статистичний аналіз, підготовка рукопису до друку;

Т. Остапенко, В. Марченко, О. Белоусова: курація пацієнтів, забір біоматеріалу, формування бази даних;

О. Попова, Н. Малашевська: дослідження про- і антиоксидантних маркерів.

М. Колесник: керівництво роботою.

Література (References):

1. Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):1394-1407. doi: 10.1080/0886022X.2021.1986408.
2. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):748-756.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.
3. Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, et al. Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. *Indian J Nephrol.* 2021;31(5):442-448. doi: 10.4103/ijn.IJN_377_20.
4. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):262-268. doi: 10.1093/cjkj/sfab166.
5. Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):432-441. doi: 10.1093/cjkj/sfab248.
6. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Gorgulu N, Tonbul HZ, Eren N, et al. The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1393-1405. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.017.
7. Stepanova N, Rysyev A. Long COVID-19 laboratory findings in hemodialysis patients: Should they be considered post-COVID syndrome? *J Nephropathol.* 2022;11(3):e17346. DOI: 10.34172/jnp.2022.17346.
8. Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al. Persistent Post-COVID-19 Syndrome in Hemodialyzed Patients-A Longitudinal Cohort Study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
9. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
10. Wieczfinska J, Kleniewska P, Pawliczak R. Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5589089. doi: 10.1155/2022/5589089.
11. Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol.* 2022;13:899198. doi: 10.3389/fphar.2022.899198.
12. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG, Sekhar RV. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants (Basel).* 2021;11(1):50. doi: 10.3390/antiox11010050.
13. Al-Hakeim HK, Al-Rubaye HT, Al-Hadrawi DS, Almulla AF, Maes M. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: a proof of concept and mechanism study. *Mol Psychiatry.* 2022;24:1-15. doi: 10.1038/s41380-022-01836-9.
14. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856.
15. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019 Sep-Oct;29(5):309-316. doi: 10.4103/ijn.IJN_242_18.
16. Vida C, Oliva C, Yuste C, Ceprián N, Caro PJ, Valera G, et al. Oxidative Stress in Patients with Advanced CKD and Renal Replacement Therapy: The Key Role of Peripheral Blood Leukocytes. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1155. doi: 10.3390/antiox10071155.
17. Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Romanenko O, Mygal L. Prediction of recurrent pyelonephritis by an index of oxidative stress. *Lik Sprava.* 2014t;(9-10):81-8. [In Ukrainian].
18. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1079. doi: 10.3390/antiox9111079.
19. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.

20. *Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021;48:102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181.
21. *Kang MY, Kim HB, Piao C, Lee KH, Hyun JW, Chang IY, et al.* The critical role of catalase in prooxidant and antioxidant function of p53. *Cell Death Differ.* 2013;20(1):117-29. doi: 10.1038/cdd.2012.102.
22. *Ansar M, Ivanciuc T, Garofalo RP, Casola A.* Increased Lung Catalase Activity Confers Protection Against Experimental RSV Infection. *Sci Rep.* 2020;10(1):3653. doi: 10.1038/s41598-020-60443-2.
23. *Zhang R, Sun C, Chen X, Han Y, Zang W, Jiang C, et al.* COVID-19-Related Brain Injury: The Potential Role of Ferroptosis. *J Inflamm Res.* 2022;15:2181-2198. doi: 10.2147/JIR.S353467.
24. *Claise C, Saleh J, Rezek M, Vaulont S, Peyssonnaud C, Edeas M.* Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: New insights. *Int J Infect Dis.* 2022;116:74-79. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.340.
25. *Gaiatto ACM, Bibo TA, de Godoy Moreira N, Raimundo JRS, da Costa Aguiar Alves B, Gasc n T, et al.* COVID-19 compromises iron homeostasis: Transferrin as a target of investigation. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;76:127109. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127109.
26. *McLaughlin KM, Bechtel M, Bojkova D, Mnch C, Ciesek S, Wass MN, et al.* COVID-19-Related Coagulopathy-Is Transferrin a Missing Link? *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):539. doi: 10.3390/diagnostics10080539.



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

T. Yarmola, L. Tkachenko, H. Pustovoyt, S. Rustamian, V. Talash, Iu. Kostrikova, L. Miakinkova, O. Gutsalenko

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.06

Hemodialysis versus peritoneal dialysis in COVID-19 clinical characteristics and outcomes: A single-center experience

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Citation:

Yarmola T, Tkachenko L, Pustovoyt H, Rustamian S, Talash V, Kostrikova Iu, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis in COVID-19 clinical characteristics and outcomes: A single-center experience. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):40-48. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.06.

Abstract. *The aim of this work was to perform a comparative analysis of the prevalence and clinical and laboratory features of the course of COVID-19 infection in patients with end-stage chronic kidney disease receiving kidney replacement therapy (KRT).*

Methods. *A retrospective analysis of 73 medical records of patients undergoing KRT and infected COVID-19 between January 1, 2021 and December 31, 2021. The patients were divided into two groups. The first group consisted of 54 hemodialysis (HD) patients, and the second group included 19 peritoneal dialysis (PD) patients. Routine clinical and laboratory characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 depending on KRT modality were analysed.*

Results. *The overall prevalence of COVID-19 was 37.63%. Mortality in this cohort of patients was 19.07%, and mortality associated with COVID-19 was 6.19%. Despite the predominance of COVID-19-associated morbidity in HD patients (46.55% vs. 24.36%, $p = 0.05$), mortality was not statistically significantly different between the studied groups (26.32% in PD patients vs. 12.96% in HD patients, $p = 0.17$).*

HD patients had more severe lung injury as measured by SpO₂ ($p=0.18$) and CT ($p=0.003$), while PD patients had lower hemoglobin ($p=0.001$), platelet ($p=0.001$), total protein ($p<0.001$), and albumin ($p<0.001$) levels.

A direct correlation was found between the percentage of lung injury according to the CT data and the leukocyte count in both the HD ($r = 0.24$) and PD ($r = 0.56$) groups. In addition, an inverse correlation between leukocyte and SpO₂ values and between the percentage of lung injury according to the CT data and SpO₂ indicators was found in the HD ($r = -0.51$ and $r = -0.66$) and PD ($r = -0.47$ and $r = -0.63$) groups, respectively.

Conclusions. *The results of our study are in complete agreement with published data and show the same COVID-19-associated mortality in HD and PD patients, with a statistically significantly higher prevalence of COVID-19 in HD patients. The course of COVID-19 in HD patients is characterized by more severe lung injury compared to PD patients, while PD patients had more pronounced anemia and significantly lower platelet, total protein, and blood albumin concentrations.*

Key words: COVID-19, hemodialysis, peritoneal dialysis, prevalence, mortality.

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

© T. Yarmola, L. Tkachenko, H. Pustovoyt, S. Rustamian, V. Talash, Iu. Kostrikova, L. Miakinkova, O. Gutsalenko, 2023.

Correspondence should be addressed to Tetiana Yarmola: tyarmola@gmail.com

Article history:

Received January 09, 2023

Received in revised form

January 30, 2023

Accepted January 31, 2023



© Ярмола Т. І., Ткаченко Л. А., Пустовойт Г. Л., Рустамян С. Т., Талаш В. В.,
Кострікова Ю. А., М'якінькова Л. О., Гуцаленко О. О., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27+[616.61:616.381-089.819]:[616.98:578.834]

Т.І. Ярмола, Л.А. Ткаченко, Г.Л. Пустовойт, С.Т. Рустамян, В.В. Талаш,
Ю.А. Кострікова, Л.О. М'якінькова, О.О. Гуцаленко

Клінічна характеристика та наслідки COVID-19 у пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (гемодіаліз проти перитонеального діалізу): досвід роботи одного центру

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Резюме. Метою роботи було провести порівняльний аналіз поширеності та клініко-лабораторних особливостей перебігу COVID-19 у пацієнтів із термінальною стадією хронічної хвороби нирок, які лікувались діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ).

Методи. Ретроспективний аналіз 73 медичних карт пацієнтів, які лікувались ДНЗТ та були інфіковані COVID-19 у період з 1 січня 2021 року по 31 грудня 2021 року. Пацієнти були розділені на дві групи. Першу групу склали 54 хворих, які лікувались методом гемодіалізу (ГД), а другу — 19 пацієнтів, які лікувались методом перитонеального діалізу (ПД).

Аналізу підлягали рутинні клініко-лабораторні характеристики пацієнтів, захворюваність та смертність від COVID-19 залежно від модальності ДНЗТ.

Результати. Загальна поширеність COVID-19 склала 37,63%. Смертність у цій когорті пацієнтів становила 19,07%, а смертність, пов'язана з COVID-19, — 6,19%. Незважаючи на переважання COVID-19-асоційованої захворюваності у ГД пацієнтів (46,55% проти 24,36%, $p = 0,05$), рівень смертності не мав статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами (26,32% у ГД пацієнтів проти 12,96% у ПД пацієнтів, $p = 0,17$).

ГД пацієнти мали більш важке ураження легенів, визначене за допомогою SpO_2 ($p=0,18$) і відсотка ураження легень за даними КТ ($p=0,003$), тоді як ПД пацієнти мали нижчий рівень гемоглобіну ($p=0,001$), тромбоцитів ($p=0,001$), загального білка ($p<0,001$), та рівні альбуміну ($p<0,001$).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між відсотком ураження легенів за даними КТ та кількістю лейкоцитів як у групі ГД ($r = 0,24$), так і в групі ПД ($r = 0,56$). Крім того, визначено обернений кореляційний зв'язок між значеннями лейкоцитів і SpO_2 , а також між відсотком ураження легенів і показниками SpO_2 в ГД ($r = -0,51$ і $r = -0,66$) та ПД ($r = -0,47$ і $r = -0,63$) групах відповідно.

Висновки. Результати нашого дослідження повністю узгоджуються з опублікованими даними та демонструють однакову COVID-19-асоційовану смертність у ГД та ПД пацієнтів, зі статистично значущо вищою поширеністю COVID-19 у ГД хворих. Перебіг COVID-19 у ГД пацієнтів характеризується більш важким ураженням легенів порівняно з ПД хворими, тоді як ПД пацієнти мали більш виражену анемію та значно нижчі концентрації тромбоцитів, загального білка та альбуміну крові.

Ключові слова: COVID-19, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, поширеність, смертність.

Вступ. 11 березня 2020 р. ВООЗ визнала коронавірусну хворобу (COVID-19) пандемією. Вже через п'ять місяців після того, як вірус SARS-CoV-2 був знайдений в Ухані, Китай, в 215 країнах було виявлено більше шести мільйонів випадків коронавірусної хвороби [1], а вже до липня 2022 року було зареєстровано майже 571 мільйон випадків хвороби та 6,3 мільйонів випадків смерті [2]. Наразі, ми не можемо говорити про завершення цієї

пандемії, підтвердженням чого є стрімке зростання числа інфікованих у грудні 2022 року у Китаї (десятки мільйонів щодня та 248 мільйонів у перші 20 днів грудня, що становить майже 18% населення країни) [3] та Японії. Наприкінці грудня 2022 р. кількість смертей від COVID-19 в Китаї зросла до 9000 на день [4].

COVID-19 є мультисистемним запальним розладом, який може призвести до пошкодження ендотелію, підвищеного ризику тромбоемболії, цитокінового шторму та аутоімунних явищ. Збудником її є вірус SARS-CoV-2, який має особливі біологічні властивості, що лежать в основі його мультиорганного тропізму. І тому, екстрареспіраторним проявом може бути ураження нирок, що прогресує або виникло вперше. Відомо, що не менше ніж у 50% пацієнтів, госпіталізованих

Ярмола Тетяна Іванівна
tyarmola@gmail.com

з приводу COVID-19, виявляють протейнурію, гематурію і ознаки дисфункції нирок, які в ряді випадків досягають ступеню гострого пошкодження нирок [5].

Виділяють основні патофізіологічні механізми ураження нирок при коронавірусній хворобі – прямий цитопатичний ефект SARS-CoV-2 на нирковий епітелій з розвитком гострого тубулоекрозу і синдромом цитокінового шторму, що виникає внаслідок гіперактивації імунної системи з розвитком гострого ниркового та мультиорганного запального пошкодження разом з гіпоксією, персистуючою гіпотензією, рабдоміолізом, гіперактивацією каскаду коагуляції та порушенням мікроциркуляції [6, 7]. Вірус заражає господаря за допомогою рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2, які широко експресуються на ендотеліальних клітинах. Пряма вірусна інфекція ендотеліальних клітин численних органів та дифузного ендотеліального запалення у пацієнтів з COVID-19 підтверджена в ряді досліджень [8]. Через судини вірус може швидко пошкодити кілька органів, що веде до поширення ендотеліальної дисфункції. В свою чергу ендотеліальна дисфункція є головною детермінантою мікросудинної дисфункції, що призводить до ішемії органу, запалення і набряку тканин [9]. Тромботичні та мікросудинні ускладнення можуть бути наслідком навіть легкого перебігу захворювання.

Особливої уваги потребує захворюваність на COVID-19 у хворих з термінальною хронічною хворобою нирок (ХХН), суттєво перевищуючи таку в загальній популяції. За даними звіту Інституту Здоров'я Італії за 2020 рік, ХНН входить в число основних супутніх патологій у померлих від COVID-19, складаючи 23,1% і знаходиться на четвертому місці після артеріальної гіпертензії (66%), цукрового діабету 2 типу (29%) та ішемічної хвороби серця (27,9%) [10].

В 2021 році були опубліковані матеріали системного огляду з мета-аналізом за результатами спостереження за 396062 пацієнтів. Відсоток осіб, які захворіли на COVID-19 серед пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД), коливався від 2,5 до 26,3%, та склав у середньому 7,7%, рівень смертності від COVID-19 у всіх пацієнтів, які лікувались нирковою замісною терапією (НЗТ), склав 32,82% (ГД 33,76%, перитонеальний діаліз (ПД) 45,61%, після трансплантації 24,77%), що суттєво перевищує аналогічний показник серед загальної популяції [11].

Лікування діалізними методами широко використовуються у відділенні інтенсивної терапії для пацієнтів з COVID-19 і коливається в межах від 17 до 21%. Вплив гострого діалізу, як одного з предикторів відсутності відновлення функції нирок, у таких хворих може також мати тенденцію до підвищеного ризику смертності, що потребує детального вивчення [12].

Зустрічаються суперечливі дані, щодо відносно сприятливого перебігу COVID-19 у ГД пацієнтів [13]. Однак, більшість дослідників відмічали тяжкий перебіг і високу частоту летальних наслідків від 13% до 33,3% [14].

У 2020 році міжнародне товариство перитонеального діалізу (ISPD) рекомендувало для пацієнтів, які потребують НЗТ, перитонеальний діаліз в якості лікування першої лінії [15]. В світових джерелах є протиречиві дані стосовно захворюваності та смертності серед ПД пацієнтів, але більшість з них засвідчує більш низький рівень захворюваності COVID-19 [16] і, навіть, відсутність летальності [17].

Деякі центри під час пандемії не виявили різниці між двома модальностями діалізу (ГД, ПД) за рівнем смертності від COVID-19, але він однозначно був вищий серед госпіталізованих, ніж в загальній популяції [18].

Враховуючи різноманіття опублікованих клінічних і статистичних даних щодо перебігу і наслідків COVID-19 у хворих, які лікуються НЗТ, ми вважаємо, що досвід нашого центру також може бути цікавим і корисним.

Метою нашого дослідження було провести порівняльний аналіз захворюваності та клініко-лабораторних особливостей перебігу COVID-19 у хворих, які лікуються діалізою НЗТ.

Матеріал та методи. Робота виконана кафедрою внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна та є фрагментом науково-дослідної теми кафедри: «Дослідження оцінки поєданого впливу факторів кардіоваскулярного ризику на коморбідний перебіг артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і хронічної хвороби нирок, особливості профілактики та реабілітації». Держреєстрація № 0119U102851.

Проведено порівняльний ретроспективний аналіз 73 історій хвороби пацієнтів, які лікувались діалізою НЗТ у період з 1 січня 2021 року по 31 грудня 2021 року та були інфіковані COVID-19 (підтверджено позитивним ПЛР до SARS-CoV-2, взятого з носо- чи ротоглотки). Для аналізу пацієнтів було розподілено на дві групи. Першу групу склали пацієнти, які лікувались методом ГД (n = 54), другу групу (групу порівняння) склали ПД пацієнти (n = 19). Серед пацієнтів 1-ї групи було 18 чоловіків (середній вік склав 48,1±9,6 років) та 36 жінок (середній вік склав 50,5±7,2 років). Загальний середній вік групи склав 49,6±8,1 років. У 2-ій групі було 8 чоловіків (середній вік склав 48,2±7,8 років) та 11 жінок (середній вік склав 42,5±9,1 років). Загальний середній вік цієї групи склав 44,9±8,8 років. Середній діалітичний стаж ГД-пацієнтів склав 4,76±2,53 років, ПД-пацієнтів - 2,69±1,32 років.

Збір клініко-анамнестичних даних проводили шляхом ретроспективного аналізу електронних і архівних історій хвороб та амбулаторних карток.

Порівнювали дані результатів рутинних лабораторних методів дослідження, мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК) та також рівень сатурації крові (SpO₂).

Статистична обробка даних виконана за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Statistica 10. Вірогідність відмінностей між групами порівняння визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Коефіцієнт кореляції визначали за допомогою непараметричного методу кореляції Спірмена та параметричного методу кореляції Пірсона.

Результати. Загальна захворюваність в 2021 році на COVID-19 серед пацієнтів, які лікувались методами ГД та ПД в центрі нефрології та діалі-

зу КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» м. Полтава склала 37,63%. Летальність серед цієї когорти пацієнтів склала 19,07%, тоді як COVID-19-асоційована смертність – 6,19%. Незважаючи на переважання COVID-19-асоційованої захворюваності у ГД пацієнтів (46,55% проти 24,36%, $p = 0.05$), смертність серед досліджуваних груп статистично значущо не відрізнялась (26,32% у ПД пацієнтів проти 12,96% у ГД пацієнтів, $p = 0,17$).

Не було виявлено суттєвих відмінностей між клінічними та фізикальними даними у пацієнтів обох груп, тоді як ГД пацієнти мали більш тяжке ураження легень за даними SpO₂ та КТ ОГК (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз лабораторних даних ГД та ПД пацієнтів

Показник	ГД пацієнти, M ± SD	ПД пацієнти, M ± SD	p-значення
Еритроцити (x10 ¹² /л)	3,6±0,3	3,4±0,3	0,004
Тромбоцити (x10 ⁹ /л)	236,9±143,9	291,7±57,1	0,001
Лейкоцити (x10 ⁹ /л)	10,2±2,9	9,0±1,8	0,094
Гемоглобін (г/л)	92,3±17,1	81,5±9,2	0,010
Загальний білок (г/л)	61,1±7,4	54,0±7,6	0,001
Альбумін (г/л)	40,6±8,5	32,6±5,8	0,001
Д-димер (мкг/мл)	0,9±0,4	0,9±0,3	0,874
С-реактивний білок (мг/л)	35,5±21,1	42,5±12,6	0,177
SpO ₂ (%)	93,5±2,6	95,1±1,3	0,018
% ураження легень за даними КТ	31,0±10,3	23,5±5,9	0,003

Проте, ПД пацієнти мали нижчий рівень гемоглобіну, тромбоцитів, загального білку та альбуміну крові (див. табл. 1).

Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між рівнем лейкоцитів, SpO₂ та відсотком уражен-

ня легень серед пацієнтів обох груп. Так, у 1-й групі виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок між відсотком ураження легень за даними КТ ОГК та рівнем лейкоцитів, $r = 0,24$ (рис. 1).

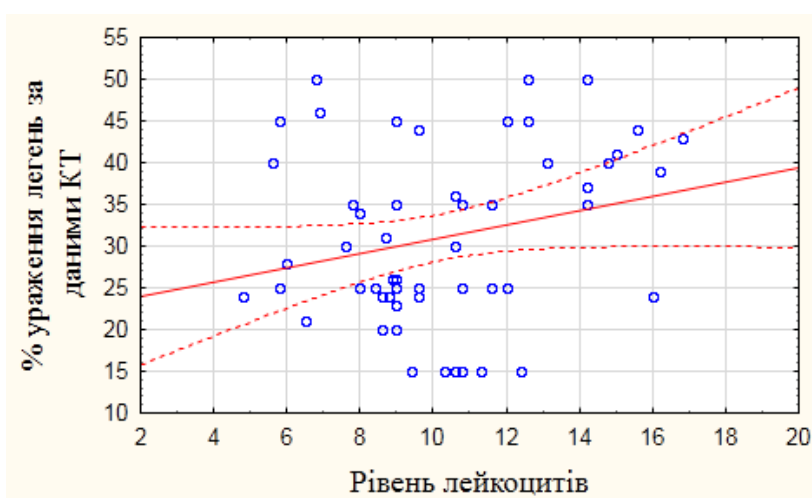


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між % ураження легень за даними КТ та рівнем лейкоцитів у ГД пацієнтів.

Подібний результат виявлено також у 2-й групі: прямий середній кореляційний зв'язок, $r = 0,56$ (рис. 2.)

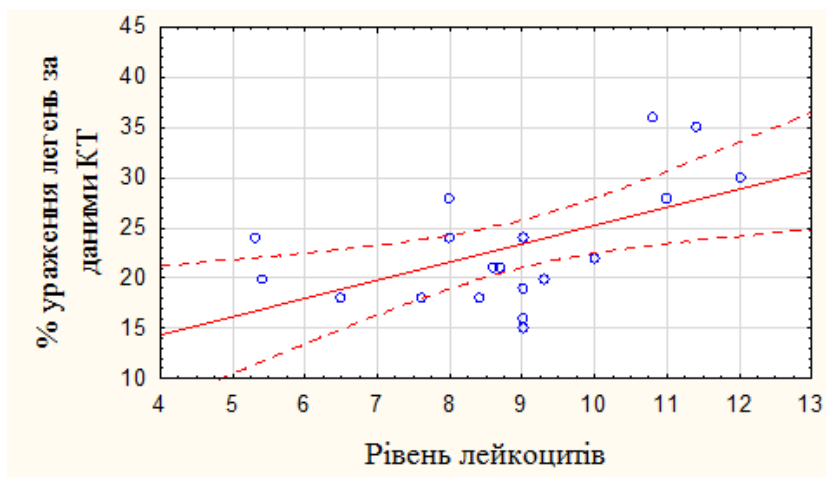


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між % ураження легень за даними КТ та рівнем лейкоцитів у ПД пацієнтів.

Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів та SpO2 у пацієнтів ГД ($r = -0,51$) та ПД ($r = -0,47$) груп (рис. 3, 4).

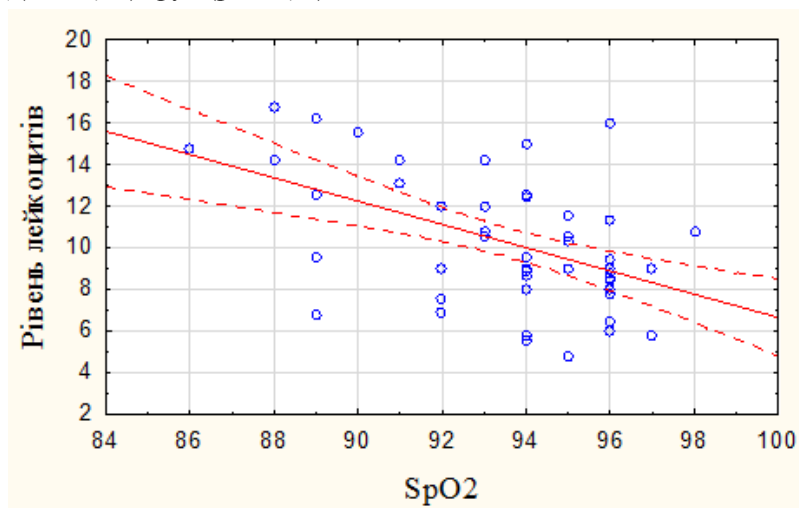


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів та сатурацією у ГД пацієнтів.

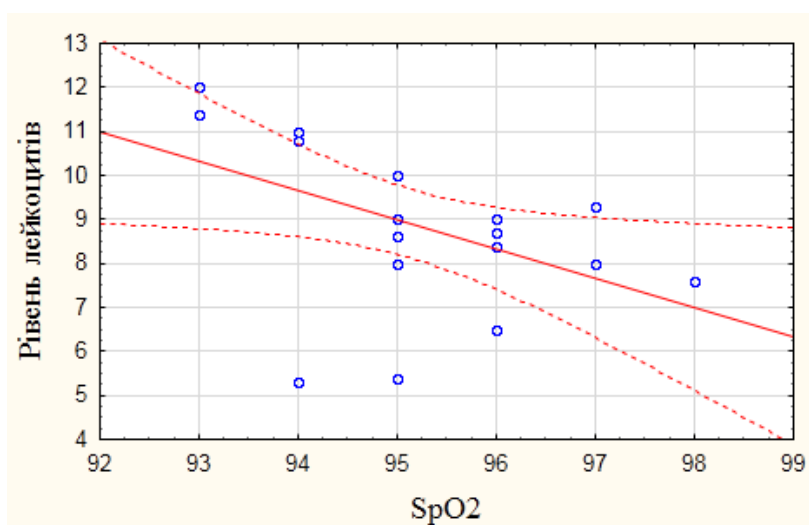


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів та сатурацією у ПД пацієнтів.

Відповідно, SpO₂ зворотно асоціювалось з відсотком ураження легень за даними КТ у ГД ($r = -0,66$) та ПД ($r = -0,63$) групах.

Обговорення. В умовах пандемії COVID-19 патологія нирок, навіть за відсутності термінальної ХХН, є фактором тяжкого перебігу захворювання, а термінальна стадія ХХН стає безпосереднім фактором ризику смертності у пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2 [17]. Починаючи з 2020 року стало зрозуміло, що ГД пацієнти є групою підвищеного ризику щодо захворюваності та смертності від COVID-19. Обумовлено це як специфікою лікування (контакт пацієнтів і медперсоналу, знаходження в загальному діалізованому залі, тощо), так і клінічними особливостями даної популяції хворих (коморбідність, більш зрілий вік, значна частка хворих з діабетом та артеріальною гіпертензією, наявність серцево-судинних та церебро-васкулярних ускладнень, низький імунний захист, супутня патологія дихальної системи, включаючи і патологію, обумовлену уремічною інтоксикацією). Все це обумовлює високу летальність, пов'язану з COVID-19, яка варіює в різних джерелах від 3,8 до 41% [19, 20]. Загальна захворюваність на COVID-19 серед діалітичних пацієнтів нашого центру склала 37,63%, смертність - 6,19%, що співставимо з результатами досліджень інших діалітичних центрів.

Враховуючи повітряно-крапельний шлях передачі інфекції та високу контагіозність COVID-19, зменшення контакту з хворими людьми було основою в рекомендації ISPD для лікування ПД [15]. Проте, незважаючи на переважання захворюваності в 1-й групі (46,55% порівняно з 24,36% в 2-й групі), смертність серед пацієнтів досліджуваних груп статистично значущо не відрізнялась між собою. Смертність, пов'язана з COVID-19, у пацієнтів 1-ї групи склала 12,96%, що відповідає результатам вітчизняних вчених [21], але смертність серед ПД пацієнтів нашого центру була майже вдвічі вища - 26,32%.

Проте, отримані нами дані узгоджуються з даними інших діалітичних центрів щодо відсутності статистичної різниці за рівнем смертності від COVID-19 серед ГД та ПД пацієнтів [18, 22]. Хоча літературні дані [14, 18, 22] свідчать про пряму залежність між летальністю від COVID-19 та тривалістю лікування НЗТ, у результаті нашого дослідження такого зв'язку встановити не вдалося, що, на нашу думку, пов'язано з відносно не тривалим діалітичним стажем в обох групах.

Слід зазначити, що ураження легень у вигляді інтерстиціальної пневмонії, ускладненої гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) та поліорганною недостатністю, за даними багатьох спостережень є основними причинами важкого перебігу COVID-19 [23-25]. Дихальна система хворого, який отримує НЗТ, є безпосередньою «ціллю» для вірусу SARS-CoV-2, враховуючи коморбідність дихальної дисфункції на тлі уремії. Тому як основну

причину смертності серед цих пацієнтів більшість дослідників визначає ГРДС (більше ніж у 80 % випадків), нерідко у поєднанні з серцево-судинною патологією [26, 27].

Одним з ключових показників можна вважати ступінь ураження легеневої тканини за даними КТ у відсотках, що не завжди корелює з клінічними проявами нестачі повітря, але може негативно впливати на прогноз захворювання. Кореляційний зв'язок між показниками SpO₂ та відсотком ураження легень за даними КТ хворих нашого центру демонструє середній зворотній кореляційний зв'язок у пацієнтів обох груп, що співпадає з результатами раніше проведених спостережень [28].

Критерієм сприятливого перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів за даними В.В. Височанської є відсутність лейкоцитозу. Абсолютна кількість лейкоцитів, що перевищує норму у першу добу після госпіталізації розглядається, як один з прогностичних маркерів погіршення стану хворого [32]. За результатами нашого дослідження помірновиражений лейкоцитоз визначали з перших днів захворювання на COVID-19 у ГД пацієнтів. Аналіз наших результатів виявив прямий слабкий кореляційний зв'язок між відсотком ураження легень за даними КТ ОГК та рівнем лейкоцитів у ГД хворих та прямий середній кореляційний зв'язок у ПД хворих, що свідчить про тяжкий перебіг COVID-19 та несприятливий прогноз для даної когорти пацієнтів.

Ендотеліальна дисфункція, патогенетично обумовлена вірусним SARS-CoV-2 ураженням, є важливою детермінантою мікросудинної дисфункції [9]. COVID-19-ендотеліт у комплексі пояснює клінічні наслідки [8], що особливо актуально для діалітичних пацієнтів з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією. Після процедури гемодіалізу патологічні зміни тромбоцитарного та плазменного гемостазу посилюється. З іншого боку, регулярне використання гепарину під час процедури діалізу, призводить до виснаження ендотелію, в наслідок чого зменшується ендотеліальна секреція інгібітору шляху тканинного фактору TFPI та пригнічується активність зовнішнього механізму згортання крові.

Найбільш доступним лабораторним діагностичним маркером гемостатичних та коагуляційних порушень, асоційованих з COVID-19, є визначення рівня D-димеру. В більшості досліджень доведено, що він є найбільш вагомим маркером перебігу захворювання та прогнозування летальності при інфекції, яка пов'язана з SARS-CoV-2 [29]. У проведеному нами дослідженні було виявлено суттєве підвищення D-димеру вже з перших днів захворювання на COVID-19 у пацієнтів обох груп спостереження.

У пацієнтів з термінальною стадією ХХН патогенетично обумовлено спостерігається гіперфібриногенемія та значне підвищення концентрації ан-

тигенів D-димера, фактора фон Віллебранда, фактора VII та фактора XIII у плазмі крові. Також у них діагностується значне зниження концентрації антитромбіна III, вільного протеїна S, плазміногена та тканинного активатору плазміногену [30]. Аналіз основних показників гемостазу виявляє складні та різнонаправлені порушення згортання крові також у діалізних пацієнтів. Важливе значення для формування індивідуального гемостатичного статусу має і тривалість гемодіалізу. В різні періоди діалізотерапії формуються різні комбінації тромбогенних впливів та взаємодій, що підсилюють антикоагуляцію та фібриноліз. Що і є причиною тромботичних ускладнень. Клінічно важливою з точки зору залучення до процесу гіперкоагуляції є ренин-ангіотензин-альдостеронова система, тому що її активація пов'язана зі зростанням концентрації фібриногену, D-димеру та інгібітору активатора плазміногену [31]. Таким чином, динамічне визначення D-димеру в порівнянні з його рівнем до початку захворювання, можливо буде більш корисним для визначення ризиків перебігу коронавірусної хвороби і постковідного синдрому у цих хворих. Нажаль, в нашому дослідженні ми не мали вхідних даних цього маркера, у зв'язку з відсутністю рутинної практики його визначення.

Відомо, що концентрація D-димеру за тривалості НЗТ від 12 до 36 місяців істотно нижча, ніж цей показник у осіб, що отримували лікування діалізом менше 1 року і більше 3 років. Це дає змогу припустити менший ризик гіперкоагуляційних ускладнень у діалізних хворих в даний період. З великою долею імовірності причинами цього є: регулярне видалення з крові пацієнтів уремічних токсинів, що спричиняють активацію плазмових факторів згортання; корекція анемії; введення антикоагулянтних засобів; багаторазова травмація ендотелію, що веде до його «виснаження» зі зменшенням тромбогенності тощо. Беручи до уваги вищезазначене, а також враховуючи середній діалізний стаж пацієнтів, що увійшли до нашого ретроспективного аналізу (в 1-ій групі - $4,76 \pm 2,53$ років, в 2-ій групі - $2,69 \pm 1,32$ років), для прогнозу та профілактики тромботичних і геморагічних ускладнень необхідна індивідуальна оцінка показників коагуляції у кожного пацієнта. На нашу думку, саме динамічне визначення цього показника може стати маркером прогнозування перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів, які лікуються НЗТ.

Як вже зазначалося вище, провідним фактором ризику смертності у пацієнтів з термінальною стадією ХХН інфікованих вірусом SARS-CoV-2, на сьогоднішній день визнано підвищення у крові білків гострої фази та медіаторів запалення, що

загрожує розвитком цитокінового шторму з гіперзапальним синдромом, нестабільною гемодинамікою та формуванням поліорганної недостатності [33]. За нашими даними, окрім суттєвого підвищення D-димеру, вже з перших днів захворювання на COVID-19 у пацієнтів обох груп спостереження виявляли значне підвищення C-реактивного білка. У ПД пацієнтів суттєве підвищення C-реактивного білку супроводжувалось гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією, чого не спостерігалось у ГД пацієнтів. Такі результати можливо пояснити порушенням білкового метаболізму у вигляді протеїнової недостатності за рахунок втрати білка з діалізуючим розчином за наявності високих транспортних характеристик очеревини та повторних епізодів діалізного перитоніту, що сприяє розвитку запальної реакції у ПД пацієнтів [34, 35].

Висновки. Результати нашого дослідження повністю узгоджуються з опублікованими даними та демонструють однакову COVID-19-асоційовану смертність у ГД та ПД пацієнтів за статистично значущо вищою захворюваністю на COVID-19 серед ГД пацієнтів. Перебіг SpO_2 у ГД пацієнтів характеризується більш тяжким ураженням легенів порівняно з ПД пацієнтами, тоді як ПД хворі мали більш виражену анемію та достовірно нижчі концентрації тромбоцитів, загального білку та альбуміну крові. Статистично значущий кореляційний зв'язок між відсотком ураження легень, SpO_2 та лейкоцитів крові підтверджує значення останніх у ранньому прогнозі клінічних наслідків COVID-19 у хворих, які лікуються діалізною НЗТ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Т.І. Ярмола: концепція дослідження, написання статті, остаточне затвердження статті

Л.А. Ткаченко: концепція та дизайн дослідження

Г.Л. Пустовойт: обстеження та лікування хворих на програмному гемодіалізі, збір та аналіз клінічних даних

С.Т. Рустамян: літературний огляд, статистичний аналіз

В.В. Талаш: обстеження та лікування хворих на перитонеальному діалізі, збір та аналіз клінічних даних

Ю.А. Кострікова: літературний огляд, редагування статті англійською мовою

Л.О. М'якінькова: критичний огляд, редагування статті

О.О. Гуцаленко: збір та аналіз клінічних даних, редагування статті.

Література (References):

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Feb;91:264-266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- El Bardai G, Sqalli Houssaini S, Chouhani BA, Kabbali N, Sqalli Houssaini T. Is the Use of Dialysis Associated With an Increased Risk of Death in COVID-19-Related Acute Kidney Injury? *Cureus*. 2022 Dec 10;14(12):e32373. doi: 10.7759/cureus.32373.
- Sharma A, Merriman J. China Estimates COVID Surge Is Infecting 37 Million People a Day. Reuters Health Information. Medscape 2022 December 27. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/986080?src=wnl_edit_tpal&uac=424012FN&impID=5041686&faf=1.
- Woo R, Cash J. Medscape China COVID Deaths Accelerate to 9000 a Day: UK Research Firm Airfinity. Reuters Health Information. 2022 December 30. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/986304>.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int*. 2022 May;101(5):883-894. doi: 10.1016/j.kint.2022.01.022.
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Schimmel L, Chew KY, Stocks CJ, Yordanov TE, Essebiec P, Kulasinghe A, et al. Endothelial cells are not productively infected by SARS-CoV-2. *Clin Transl Immunology*. 2021 Oct 24;10(10):e1350. doi: 10.1002/cti2.1350.
- Deiana G, Azara A, Dettori M, Delogu F, Vargiu G, Gessa I, et al. Deaths in SARS-Cov-2 Positive Patients in Italy: The Influence of Underlying Health Conditions on Lethality. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 21;17(12):4450. doi: 10.3390/ijerph17124450.
- Chen CY, Shao SC, Chen YT, Hsu CK, Hsu HJ, Lee CC, et al. Incidence and Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jan 5;9(1):47. doi: 10.3390/healthcare9010047.
- El Bardai G, Sqalli Houssaini S, Chouhani BA, Kabbali N, Sqalli Houssaini T. Is the Use of Dialysis Associated With an Increased Risk of Death in COVID-19-Related Acute Kidney Injury? *Cureus*. 2022 Dec 10;14(12):e32373. doi: 10.7759/cureus.32373.
- Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jul;76(1):141-143. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009.
- Goicoechea M, Sanchez C, Marañón LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas G, Bascuñana A, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
- Wilkie M, Davies S. Peritoneal Dialysis in the time of COVID-19. *Perit Dial Int*. 2020 Jul;40(4):357-358. doi: 10.1177/0896860820921657.
- Ronco C, Manani SM, Giuliani A, Tantillo I, Reis T, Brown EA. Remote patient management of peritoneal dialysis during COVID-19 pandemic. *Perit Dial Int*. 2020 Jul;40(4):363-367. doi: 10.1177/0896860820927697.
- Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;31(7):1409-1415. doi: 10.1681/ASN.2020040470.
- Yavuz D, Karagöz DS, Demira MD. COVID-19: mortality rates of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2022 Oct;54(10):2713-2718. doi: 10.1007/s11255-022-03193-6.
- Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sanchez-Lvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1540-1548. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.
- Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
- Dudar I, Krasyuk E, Shymova A, Hryhorieva Y, Malasaiev M, Fierients O, et al. COVID-19 u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii. *Ukrainskyi Zhurnal Nefrologii ta Dializu*. 2021; (2(70):38-47. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(70\).2021.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(70).2021.05). [In Ukrainian].

22. *Taji L, Thomas D, Oliver MJ, Ip J, Tang Y, Yeung A, et al.* COVID-19 in patients undergoing long-term dialysis in Ontario. *CMAJ*. 2021 Feb 22;193(8):E278-E284. doi: 10.1503/cmaj.202601.
23. *Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al.* A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):20-26. doi:10.1016/j.kint.2020.04.030.
24. *Creput C, Fumeron C, Toledano D, Diaconita M, Izzedine H.* COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. *Kidney Med*. 2020 Nov-Dec;2(6):716-723.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.09.001.
25. *Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
26. *Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaais L, Richier Q.* COVID-19: physiopathologie d'une maladie plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):375-389. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
27. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.* [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
28. *Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al.* 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>.
29. *Rostami M, Mansouritorghabeh H.* D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov;13(11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
30. *Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J, Said S.* Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jun;23(6):828-35. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80136-3.
31. *Melnyk O.* Systema hemostaza y ee rehuliatyia pry narushenyakh funktsyy pochek. *POChKY*. 2021;3(17):57-75. doi:<https://doi.org/10.22141/2307-1257.3.17.2016.76541>. [In Russian].
32. *Vysochanska VV, Poliak IV, Halamba AA, Kohutykh AI.* Rol pokaznykh zahalnoho analizu krovi v otsyntsi prohnozu koronavirusnoi khvoroby u statsionarnykh khvorykh. *Infektsiini khvoroby*. 2022;1:46-51. doi:<https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.12851>. [In Ukrainian].
33. *Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al.* Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
34. *Galli F.* Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(5):20-36. doi: 10.1093/ndt/gfm294.
35. *Colombo G, Reggiani F, Angelini C, Finazzi S, Astori E, Garavaglia ML, et al.* Plasma Protein Carbonyls as Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 24;2020:2975256. doi: 10.1155/2020/2975256.



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. Pasyechnikov, N. Saidakova, M. Mitchenko,
V. Driianska, G. Kononova

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.07

Improvement of prevention of loss of working capacity and rehabilitation of patients with disability due to non-oncological urological diseases

State Institution “Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

S. Pasyechnikov, N. Saidakova, M. Mitchenko, V. Driianska, G. Kononova. Improvement of prevention of loss of working capacity and rehabilitation of patients with disability due to non-oncological urological diseases. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):49-56. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.07.

Abstract. Improvement of medical and social care, including for patients with disabilities due to diseases of the urinary system, is today a priority task for preserving and restoring the working capacity of the population of Ukraine, which is especially relevant in the conditions of its post-war reconstruction.

The purpose of this work was to analyze the structure of disability as a result of non-oncological urological diseases, deficiencies in the diagnosis and treatment of patients, and to propose conceptual approaches to improving the prevention of permanent disability and rehabilitation of persons recognized as disabled.

Methods. The quality of providing specialized care to persons recognized as disabled due to non-oncological diseases of the genitourinary system was studied, with the development of a model for their monitoring using methods of expert assessment, comparative analysis, and conceptual modeling.

Results. An analysis of the nosological structure of diseases of persons recognized as disabled as a result of non-oncological urological diseases is presented. The distribution of patients according to the nosological form, depending on the disability group, was determined. The shortcomings of diagnosis and treatment of patients, depending on their disability group and nosological form of the disease, are analyzed.

For implementation in medical practice, an organizational and functional monitoring model of persons recognized as disabled due to non-oncological urological diseases is proposed, the basis of which is the formation of a single information system with regional data banks, which determines the regional dynamics of the number and structure of the causes of disability. Dispensary with the development of regional programs to preserve the health of the population and effective interaction of family doctors with urologists of all branches and MSEC is an important component. The personal program of rehabilitation and restorative treatment with the determination of the terms and scope of measures with the possibility of their dynamic correction provides comprehensive interdisciplinary rehabilitation in its three components – medical, professional, social – to preserve and restore the working capacity of the population of Ukraine, which is especially relevant in the conditions of the post-war reconstruction and restoration of Ukraine.

Conclusions. The most frequent causes of disability due to non-oncological urological diseases, deficiencies in diagnosis and treatment depending on the group of disability, and nosological form are determined. An organizational and functional model of monitoring persons recognized as disabled due to non-oncological diseases of the genitourinary system in the general system of observation and restorative treatment has been developed.

Key words: disability, non-oncological urological diseases, organizational and functional monitoring model.

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

© S. Pasyechnikov, N. Saidakova, M. Mitchenko, V. Driianska, G. Kononova, 2023.

Correspondence should be addressed to Galina Kononova: urol.epid@gmail.com

Article history:

Received December 28, 2022

Received in revised form
February 03, 2023

Accepted February 03, 2023



© Пасечніков С.П., **Н.О. Сайдакова**, Мітченко М.В., Дріянська В.Є., Кононова Г.Є., 2023

УДК: 614.39 : 616.6-036.86-084

С.П. Пасечніков, **Н.О. Сайдакова**, М.В. Мітченко, В.Є. Дріянська, Г.Є. Кононова

Удосконалення профілактики втрати працездатності та реабілітації пацієнтів з інвалідизацією внаслідок неонкологічних урологічних захворювань

Державна установа «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Удосконалення медико-соціальної допомоги, в тому числі пацієнтам з інвалідністю внаслідок хвороб сечової системи, на сьогодні є пріоритетним завданням для збереження й відновлення працездатності населення України, що особливо актуально в умовах її післявоєнної відбудови.

Мета роботи – провести аналіз структури інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб, недоліків діагностики та лікування хворих і запропонувати концептуальні підходи щодо удосконалення профілактики стійкої втрати працездатності та реабілітації осіб, визнаних інвалідами.

Матеріали і методи. Досліджували якість надання спеціалізованої допомоги особам, які визнані інвалідами внаслідок неонкологічних хвороб сечостатевої системи, з розробкою моделі їх моніторингу за допомогою методів експертної оцінки, порівняльного аналізу і концептуального моделювання. Використовували пакет програм “SPSS for Windows. Версія 11”, проводили порівняння долі для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йейтса), достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати. Представлено аналіз нозологічної структури захворювань осіб, визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних урологічних захворювань. Визначений розподіл хворих за нозологічною формою залежно від групи інвалідності. Проаналізовані недоліки діагностики та лікування хворих залежно від їх групи інвалідності та нозологічної форми захворювання.

Для впровадження в медичну практику пропонується організаційно-функціональна модель моніторингу осіб, визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних урологічних захворювань, основу якої становить формування єдиної інформаційної системи з обласними банками даних, що визначає регіональну динаміку чисельності та структури причин інвалідності. Диспансеризація з розробкою регіональних програм збереження здоров'я населення і ефективною взаємодією сімейних лікарів з урологами всіх ланок та МСЕК є важливою складовою. Персональна програма реабілітації й відновного лікування з визначенням строків, обсягів заходів з можливістю їх динамічної корекції забезпечує комплексну міждисциплінарну реабілітацію за трьома її складовими – медичною, професійною, соціальною.

Висновки. Визначені найчастіші причини інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб, недоліки діагностики й лікування залежно від групи інвалідності та нозологічної форми. Розроблено організаційно-функціональну модель моніторингу осіб, визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних хвороб сечостатевої системи, в загальній системі спостереження та відновного лікування.

Ключові слова: інвалідизація, неонкологічні урологічні захворювання, організаційно-функціональна модель моніторингу.

Вступ. Програмним документом, яким аргументується надзвичайна затребуваність та актуальність даного дослідження, є прийнята Генеральною Асамблеєю ООН (2006 р.) Конвенція про права інвалідів (Резолюція ГАА/RES/61/106), що вважається міжнародним договором у галузі прав людини. Україна входить в число 158 країн, що підписали та ратифікували Конвенцію. Кожна країна згідно рівню свого розвитку, пріоритетам та можливостям формує соціальну і економічну політику щодо осіб

з інвалідністю. Проте, можливості суспільства визначаються не тільки ступенем розуміння проблеми, але й наявними економічними ресурсами [1].

Рівень інвалідності складає понад мільярд чоловік або 15% жителів планети, і цей відсоток співпадає з результатом неофіційних підрахунків стосовно інвалідності серед населення України. До того ж, в нашій країні з 90-х років відбулося зрушення вікового складу первинно-визнаних інвалідами на тлі їхнього зменшення в бік молодих серед працездатної категорії. Причиною цього стало скорочення обсягів соціальної допомоги та заходів соціального захисту, природне зменшення населення.

Наразі потребують удосконалення практика медико-соціальної експертизи, принципи класифікації та критерії встановлення інвалідності, види медико-соціальної допомоги. На сучасному етапі

Галина Кононова
urol.epid@gmail.com.

реорганізація медичної допомоги, спрямованої на профілактику, ранню діагностику, постстаціонарну терапію з реабілітацією пацієнтів в амбулаторно-поліклінічних і санаторних умовах із вирішенням питань механізмів компенсації та адаптації, передусім, на соціальному рівні, – є основними загальними принципами, що змінюють методичні підходи до експертизи й зміщують акценти при вирішенні проблем інвалідності [2-4].

Інвестиції в здоров'я охоплюють широке коло витрат із профілактики, оплати медичних послуг, реабілітації. Окремим, актуальним напрямком у цьому сенсі є утримання осіб з інвалідністю [5-6]. Передусім, цілком логічним є факт, що зазначена категорія населення відноситься до найбільш активних користувачів медичної допомоги, складає значний контингент пацієнтів амбулаторно-поліклінічних установ та стаціонарів, значна їх доля також потребує надання широкого спектру соціальних послуг [7-8].

Інтерес представляє нозологічна структура захворювань, що призводять до визначення інвалідності. Згідно з даними літератури, виділяють 5 груп захворювань з найбільшою кількістю осіб з інвалідністю. Це злоякісні новоутворення, хвороби системи кровообігу, церебро-васкулярна патологія, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, а також нервової системи [9]. На хвороби сечостатевої системи, за даними різних авторів та в залежності від років, припадає 0,5-2,3% від усіх первинно визнаних інвалідами [10].

За даними літератури, первинна інвалідність внаслідок захворювань сечостатевої системи (ССС) серед дорослого населення стабільно складає 0,8-1,0% в загальній структурі; в перерахунку на 100 000 населення це 6-7 осіб. Серед урологічної патології найбільш поширеною причиною інвалідності пацієнтів є хвороби нирок (90,4%), сечокам'яна хвороба та хвороби передміхурової залози [11].

Щодо порівняння з окремими нефрологічними нозологіями, рівні первинної інвалідності внаслідок хронічного гломерулонефриту та хронічного пієлонефриту в Україні впродовж останніх років складають 2 на 100 тисяч населення працездатного віку. Наразі спостерігається тенденція до суттєвого зниження показника інвалідності внаслідок хронічного гломерулонефриту та зниження рівня інвалідності внаслідок хронічного пієлонефриту в більшості регіонів, зокрема у Дніпропетровській (0,3–0,2), Івано-Франківській (0,3–0,2), Миколаївській (0,3–0,1), Запорізькій (0,4–0,2) областях [12].

За таких умов пошук причин інвалідності, вивчення повікових особливостей, важкості і динаміки її поширеності із врахуванням регіональних особливостей, вважаються важливими базовими даними для урологічної служби [13-15]. Це дозволить краще зосередитись на організації надання якісної спеціалізованої медичної допомоги, ініці-

ювати прийняття своєчасних і адекватних клініко-організаційних рішень.

Мета роботи: провести аналіз структури інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб, недоліків діагностики та лікування хворих і запропонувати концептуальні підходи щодо удосконалення профілактики стійкої втрати працездатності та реабілітації осіб, визнаних інвалідами.

Матеріал та методи. Досліджували якість надання спеціалізованої допомоги особам, які визнані інвалідами внаслідок неонкологічних хвороб сечостатевої системи. Аналізували історії хвороб осіб окресленого контингенту, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України». Для виконання роботи складено спеціальну карту для внесення необхідних, зумовлених задачею, даних. Вона містила чотири складові: паспортні дані з основними елементами аналізу хвороби; дві наступні стосувалися оцінки якості діагностики та лікування, наступна, четверта, була присвячена висновкам щодо виявлених недоліків та пропозиціям щодо їх усунення.

Період вивчення охоплював 2019–2021 рр. Загальна кількість спостережень склала 103 історії хвороби. Для статистичного аналізу розподілу хворих (%) за нозологічною формою та недоліками діагностики й лікування використовували пакет програм “SPSS for Windows. Версія 11”, проводили порівняння долі для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Йейтса), достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити особливості інвалідизації внаслідок неонкологічних урологічних захворювань із обґрунтуванням заходів профілактики та зниження стійкої втрати працездатності серед дорослого населення України» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з питань етики ДУ “Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України” (Протокол № 7 від 04.11.2022 р.).

Результати. Вивчено історії хвороби 103 осіб з інвалідністю, спричиненою хворобами ССС та іншими захворюваннями, що перебували на лікуванні в ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМНУ» упродовж 2019–2021 років. Серед них 49 (47,6%) пацієнтів набули інвалідність внаслідок неонкологічних урологічних захворювань та 54 (52,4%) з приводу інших хвороб. Особи, визнані інвалідами внаслідок неурологічних хвороб, мали захворювання сечових та чоловічих статевих органів, що обтяжували перебіг основного захворювання та мали з ним єдину патогенетичну основу.

Перше місце в нозологічній структурі урологічних захворювань досліджених хворих займала сечокам'яна хвороба (СКХ) – 45 (43,7%), друге

стриктура сечівника травматичної та ятрогенної природи – 17 (16,5%), третє нейрогенний сечовий міхур – 13 хворих (12,6%). Інші нозології склали: стриктура сечоводу – 12 випадків (11,6%), аномалії розвитку сечових шляхів – 5 (4,9%), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – 3 (2,9%), інтерстиціальний цистит та сечоміхурово-піхова нориця – по 2 жінки (по 1,9%), по одному випадку – травма нирки, гломерулонефрит, гострий пієлонефрит, проста кіста нирки (по 0,1%).

Неурологічні причини інвалідності були наступні: спинальна патологія (перелом хребта, операції на спинному мозку, гостре порушення спинального кровообігу) – 16 (15,5%) хворих; церебральні порушення (черепно-мозкова травма, гостре порушення мозкового кровообігу, операції на головному мозку) – 7 пацієнтів (6,8%); жіночі онкологічні захворювання (рак шийки матки, рак молочної залози) – 7 жінок (6,8%). По 5 (4,8%) хворих представлено кардіологічною патологією та цукровим діабетом. Решту обговорюваного спектру

хвороб 14 пацієнтів (13,6%) склали хворі на гастро-ентерологічні, шкірні, неврологічні, очні хвороби, травматологічну патологію.

Серед госпіталізованих хворих переважали містяни – 71 (68,9%), сільських мешканців було 32 (31,1%). Переважну більшість досліджених пацієнтів склали чоловіки – 66,0%; достовірних значень ця різниця набула у осіб із I та II групами інвалідності. Хворі пенсійного віку становили лише 18,5% у досліджуваній популяції. Працездатні особи віком 18-59 років склали 81,6%, що підтверджує актуальність і соціальну значимість предмету дослідження, а серед них достовірно з показником 25,2% переважали пацієнти з III групою інвалідності у віці 40-59 років. Серед усіх досліджених переважали особи з II групою інвалідності – 45 пацієнтів (43,7%). III група представлена 36 (35,0%), а I група – 22 хворими (21,3%).

В табл. 1 представлено розподіл хворих з інвалідністю за нозологічною формою захворювання.

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічною формою залежно від групи інвалідності

Нозологічна форма	Групи інвалідності			
	I група (n=22)	II група (n=45)	III група (n=36)	Загалом (n=103)
Сечокам'яна хвороба (n=45)	11 (24,5%)	15 (33,3%)	19 (42,2%)	45 (43,7%)
Стриктура сечівника (n=17)	5 (29,4%)	8 (47,1%)	4 (23,5%)	17 (16,5%)
Нейрогенний сечовий міхур (n=14)	4 (28,6%)	7 (50,0%)	3 (21,4%)	14 (13,6%)
Стриктура сечоводу (n=11)	0	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (10,7%)
Інші хвороби (n=16)	2 (12,5%)	9 (56,3%)	5 (31,4%)	16 (15,5%)

Вивчення групи хворих на сечокам'яну хворобу, що значно переважала інші нозології, засвідчило тенденцію до переважання числа осіб із III групою інвалідності (42,2% проти 24,4% у I групі, $p=0,118$). У хворих на стриктуру сечівника переважали пацієнти з II групою інвалідності (47,1%), але також без статистично достовірної різниці при порівнянні як з I ($p=0,483$), так і з II групою ($p=0,288$). Схожа картина спостерігалася у хворих на нейрогенний сечовий міхур (50,0% пацієнтів з II групою) – відповідно, $p=0,442$ та $p=0,241$. Звертає увагу відсутність осіб із I групою інвалідності серед хворих на

стриктуру сечоводу, що свідчить про високий рівень ефективності лікування даної патології.

Наступний аналіз окремих нозологічних форм із визначенням усереднених величин із стандартною похибкою дозволив розкрити можливості визначення першочерговості дій та рангового розподілу патологій. Недоліки діагностики та лікування хворих оцінювали залежно від набутої групи інвалідності (табл. 2) та нозологічної форми захворювання (табл. 3). Враховувалися недоліки, адресовані як первинній ланці медичної допомоги за місцем проживання, так і набуті у клініках спеціалізованого закладу.

Таблиця 2

Розподіл хворих за недоліками діагностики й лікування залежно від групи інвалідності

Недоліки	Групи інвалідності			
	I група (n=22)	II група (n=45)	III група (n=36)	Загалом (n=103)
Діагностики	17 77,3±8,9	22 48,9±7,5 $P_{2-1}=0,049$	18 50,0±8,3 $P_{3-1}=0,073$	60 58,3±4,9
Лікування	13 59,1±10,5	21 46,7±7,4 $P_{2-1}=0,486$	15 41,7±8,2 $P_{3-1}=0,312$	49 47,6±4,9

Констатовано переважання частоти недоліків діагностики у хворих I групи інвалідності порівняно з II (достовірно) та III (тенденція) групами, що пояснюється обмеженими можливостями інвалідів I групи й низькою їх мобільністю; суттєвих відмінностей щодо лікування різних груп не виявлено ($p > 0,05$) (див. табл. 2). Факт наявності зауважень у 48-50% випадків щодо якості діагностики і 41-46% – щодо лікування осіб із II та III групами інва-

лідності вимагає серйозних управлінських рішень від закладів охорони здоров'я.

Лідерами серед патологій, коли помилки й недоліки траплялися найчастіше, були СКХ і стриктура сечівника, обидва показники достовірно відрізнялись порівняно з наступними нозологіями: нейрогенний сечовий міхур та стриктура сечоводу (табл. 3), що свідчить про необхідність внесення змін у протоколи ведення хворих.

Таблиця 3

Розподіл хворих за недоліками діагностики й лікування залежно від нозологічної форми захворювання

№	Нозологічна форма	Недоліки	
		діагностики	Лікування
1	Сечокам'яна хвороба (n=45)	n=32 (71,1%) P1-3=0,006 P1-4=0,005	n=32 71,1% P1-3=0,025 P1-4=0,005
2	Стриктура сечівника (n=17)	n=14 (82,4%) P2-3=0,005 P2-4=0,004	n=15 (88,2%) P2-3=0,006 P2-4=0,002
3	Нейрогенний сечовий міхур (n=13)	n=3 (23,1%)	n=4 (30,8%)
4	Стриктура сечоводу (n=11)	n=2 (18,2%)	n=2 (18,2%)
5	Інші нозології (аномалії розвитку, ДГПЗ, інтерстиціальний цистит, сечоміхурово-піхвова нориця та ін.) (n=16)	n=6 (37,5%)	n=4 (25,0%)
	Загалом (n=103)	n=57 (55,3%)	n=57 (55,3%)

Спираючись на результати проведених досліджень, для впровадження у лікувально-профілактичних закладах запропоновано організаційно-функціональну модель моніторингу осіб, визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних хвороб сечової та чоловічої статеві системи в загальній системі спостереження та відновного лікування контингенту на регіональному рівні рис. 1).

Таким чином, на основі аналізу інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб для підвищення якості та індивідуалізації медичної допомоги запропоновано модель моніторингу та лікування, яка має 4 етапи: 1 – отримати персоніфікований облік осіб із інвалідністю з приводу хвороб сечостатевої системи; 2 – окреслити інформаційні потоки; 3 – розробити інформаційно-аналітичні системи, 4 – створити банк даних щодо контингенту на базі областей.

Формується єдиний інформаційний простір та єдина інформаційно-аналітична система для прийняття управлінських рішень, медико-організаційних заходів за участю лікувально-профілактичних установ, законодавчих, виконавчих органів влади, соціальних, громадських організацій тощо. З цією метою залучаються практично усі рівні за-

кладів охорони здоров'я. Моніторинг починається в філіалах (первинних) бюро МСЕК, куди потрапляють статистичні талони та акти медичного огляду, де вказано прізвище, ім'я та по-батькові, вік, діагноз, група інвалідності, причина, тощо. На 2 етапі – формуються інформаційні потоки – вперше визнаних інвалідами, повторно визнаних інвалідами, складна група хворих із інвалідністю з будь-яких хвороб органів та систем, що обтяжена урологічною супутньою патологією, патогенетично пов'язана з нею. Третій – присвячений розробці інформаційно-аналітичних систем із залученням сімейних лікарів та профільних спеціалістів. Він є найбільш відповідальним в плані забезпечення індивідуального підходу до розробки принципів інвалідності. Він базується на поглибленому знанні регіональних особливостей, в тому числі характеру епідеміологічних змін, ресурсної бази, можливостей закладів, тощо. Разом з цим викристалізуються уніфіковані підходи, що разом дозволяють створити інформаційно-аналітичні схеми реабілітації при тих чи інших захворюваннях. Програми реабілітації в своєму комплексі передбачають медичну, професійну, соціальну складові.

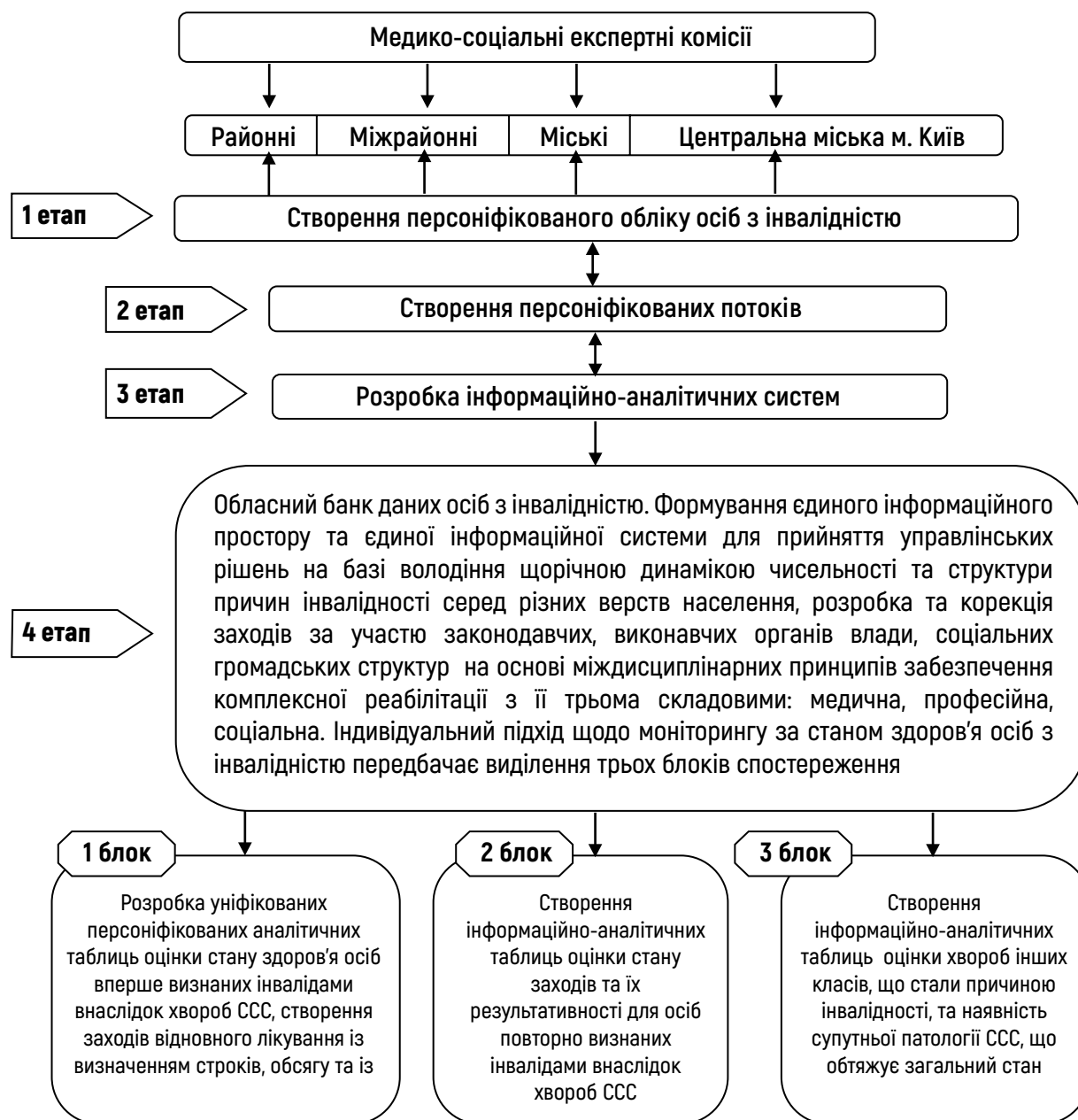


Рис. 1. Організаційно-функціональна модель моніторингу осіб, визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи (ССС) в загальній системі спостереження та відновного лікування контингенту (на регіональному рівні).

Обговорення. Аналіз інвалідизації внаслідок неонкологічних урологічних захворювань та оцінка якості надання спеціалізованої урологічної допомоги демонструють перше за частотою місце хворих-інвалідів з СКХ (43,7%) і високі показники у них недоліків діагностики та лікування (71,1%), що свідчить про відсутність належної метафілактики рецидивування хвороби та обгрунтованість зауважень щодо диспансерного нагляду за місцем проживання – відсутність моніторингу УЗД й інфекцій сечової системи із відповідною літотолічною й етіотропною антибактеріальною терапією, а також своєчасного направлення хворих на санаторно-курортне лікування. Наслідком цього може бути формування ускладнень – кораловидні або

множинні камені, гідронефроз, піелонефритично зморщена нирка, хронічна ниркова недостатність (ХНН).

Також, за нашими даними, частою причиною інвалідизації є стриктура сечівника (16,5%), особливо післятравматичний її варіант, як одна з найважчих урологічних нозологій. Масивні фіброзні зміни, порушення кровообігу сечівника й оточуючих тканин, зумовлених важкими переломами кісток таза з розривом сечівника, складність адекватної і тривалої деривації сечі із запобіганням її доступу до зони анастомозу, профілактики сечової інфекції призводять до частих рецидивів стриктури. Але саме у цих пацієнтів виявлені недоліки діагностики й лікування, частота яких (відповід-

но, 82,4% та 88,2%) достовірно перевищувала таку у інвалідів, хворих на нейрогенний сечовий міхур (23,1% та 30,8%) (відповідно, $p=0,005$ і $0,006$), а також стриктуру сечоводу (18,2% та 18,2%) ($p=0,004$ та $0,002$).

Незадовільним можна вважати і диспансерний нагляд за пацієнтами із інвалідністю, зумовленою нейрогенним сечовим міхуром, частина яких мали прояви запущених уретерогідронефрозів, ХНН на тлі інфекцій сечових шляхів. Активне спостереження, якого потребують такі хворі з метою своєчасної нейропротекторної терапії та запобігання утворенню інфекційних біоплівки (санітарно-гігієнічні правила, використання закритих дренажних систем й одноразових катетерів, вчасна заміна й догляд за дренажами, застосування ефективних антисептичних засобів для їх промивання й обробки) можливо тільки за умов вдосконалення системи спостереження та відновного лікування.

На цей час накопичений вітчизняний й закордонний досвід теорії і практики медико-соціальної експертизи, висвітлені якісні та кількісні показники інвалідності та показники, що пов'язані з нею, а також принципи класифікації та критерії її встановлення, види медико-соціальної допомоги, в яких має потребу кожна особа даної категорії [4]. Інвалідність призводить до скорочення тривалості здорового періоду життя та суттєвого економічного збитку [8]. Тому проблеми медико-соціальної експертизи та комплексної реабілітації вимагають удосконалених обґрунтованих наукових підходів та ефективних практичних механізмів забезпечення життєдіяльності й підвищення рівня якості життя осіб з інвалідністю.

Запобігання захворюванням і подовження тривалості життя людини, в тому числі з інвалідністю як наслідком багатьох патологій, є визначальним результатом державної політики для розвитку суспільства й достатнього рівня якості життя [16].

Але незважаючи на актуальність проблеми, в доступних джерелах інформації спостерігається дефіцит статистичних даних щодо поширеності інвалідності, зокрема спричиненої урологічними захворюваннями. За останні 30 років, після матеріалів Павлової Л.П. та співав. [17] в фаховій літературі майже не публікувались узагальнені статистичні матеріали щодо даної проблеми в Україні. Звернула увагу робота Сайдакової Н.О. та співав. [14], які встановили зменшення кількості вперше визнаними інвалідами за останні 5 років на 28, 9% та 26, 4% відповідно серед дорослого населення і працездатного контингенту. Потреба більш глибокого аналі-

зу сприяла виконанню цих досліджень з розробкою на сучасному рівні шляхів удосконалення медичної допомоги інвалідам з хворобами сечової системи.

Запропонована організаційно-функціональна модель моніторингу дозволить підвищити ефективність заходів спостереження з метою профілактики погіршення стану та підвищення результативності своєчасного лікування для осіб, визнаних інвалідами внаслідок хвороб сечостатевої системи, що підтверджує актуальність даного дослідження та його медико-соціальне значення.

Висновки:

1. Дослідження особливостей інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб продемонстрували її найчастіші причини – СКХ (43,7%) та стриктура сечівника (16,5%).

2. Визначено недоліки діагностики й лікування залежно від групи інвалідності та нозологічної форми.

3. Розроблено і запропоновано для впровадження у лікувально-профілактичних закладах на регіональному рівні організаційно-функціональну модель моніторингу осіб, визнаних інвалідами внаслідок неонкологічних хвороб сечової та чоловічої статевих систем в загальній системі спостереження та відновного лікування контингенту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити особливості інвалідизації внаслідок неонкологічних урологічних захворювань із обґрунтуванням заходів профілактики та зниження стійкої втрати працездатності серед дорослого населення України».

Інформація про внесок кожного учасника:

Сергій Пасєчніков: концепція дослідження, узагальнення результатів, висновки;

Микола Мітченко: визначення недоліків діагностики й лікування залежно від групи інвалідності та нозологічної форми, написання частини статті;

Наталія Сайдакова: аналіз динаміки інвалідності внаслідок неонкологічних урологічних хвороб, розробка організаційно-функціональної моделі моніторингу пацієнтів та єдиної інформаційної системи;

Вікторія Дріяєвська: аналіз результатів дослідження, написання частини статті;

Галина Кононова: дизайн запропонованої моделі та аналіз літератури.

Література (References):

1. Disability and health: Fact sheet Reviewed November 2016. World Health Organization: website. Geneva: WHO, 2020. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/en/>.
2. Bondar NO. Justification of the selection of criteria for evaluating the effectiveness of social protection for the disabled. Soc. economy. 2012;4:156-163. Available from: <https://www.sworld.com.ua/konfer35/470.pdf>. [In Ukrainian].

3. Situational tasks regarding management decision-making in the field of health care (CASE-STUDY): method. rec. / uklad. MM Bilynska, SE Mokretsov, NO Vasyuk, et al.; NAD. Kyiv; 2017.60 s. [In Ukrainian].
4. *Chichkan MV*. International legal standards in the field of social protection of the disabled. Science Herald of Kherson state university. 2014;1(3):259–263. Available from: <http://ir.stu.cn.ua/123456789/8293>. [In Ukrainian].
5. *Ipatov AV, Khanyukova IYa*. The concept of disability in the aspect of modern international law. Ukrainian Herald of Medical and Social Expertise. 2015;3:15-21. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmse_2015_3_4. [In Ukrainian].
6. *Medvedovska NV*. Current state of health of the population of working age in Ukraine. Ukraine. Health of the nation. 2010;2:24-33. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2010_2_5. [In Ukrainian].
7. *Kirichenko A.G*. The structure of the primary disability of the population of Ukraine. Universum: Medicine and Pharmacology. 2014;1(2). Available from: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/878>. [In Ukrainian].
8. *Parovyshnyk OV*. Ensuring the rights of the disabled in Ukraine: theoretical and practical principles of administrative and legal regulation: monograph. Kharkiv: Pravo, 2016. 264 s. Available from: <https://dspace.nlu.edu.ua/handle/123456789/14825>. [In Ukrainian].
9. *Obolenskyi Yu, Sobol E*. Organizational and legal measures of rehabilitation of the disabled. Legal Bulletin of the Ukr. Acad. bank. affairs. 2013;1:82-87. Available from: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/52206/6/Obolenskyi_Reabilitatsiia_invalidiv.pdf. [In Ukrainian].
10. *Barzylovykh AD*. Reforming the health care system in Ukraine: strategic aspects. Investments: practice and experience. 2020;2:134–140. doi: 10.32702/23066814.2020.2.134.
11. *Kornatsky VM*. Regional medical and social problems of diseases of the circulatory system: analytical and statistical manual. Kyiv; 2013. 239 s. [In Ukrainian].
12. *Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG*. The main indicators of urological care in Ukraine for 2018-2019: departmental publication; Ministry of Health of Ukraine; State University “Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine”; DZ Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: Polium; 2019. 216 s. [In Ukrainian].
13. *Ipatov AV, Moroz OM, Khanyukova IYa, et al*. Main indicators of disability and activity of medical and social expert commissions of Ukraine for 2020: analytical and informational guide / Edited by the head of the expert group on medical and social expertise of the Quality of Life Directorate, RYa Perepelichna. Dnipro: Accent PP; 2021.188 s. Available from: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/7183>. [In Ukrainian].
14. *Saidakova NO, Dmytryshyn SP, Grodzinsky VI*. Dynamics of disability due to diseases of the genitourinary system in Ukraine and its regions. Urology. 2019;1(88):5-12. doi: 10.26641/2307-5279.23.1.2019.161628 [In Ukrainian].
15. *Greer JA, Xu R, Propert KJ, Arya LA*. Urinary incontinence and disability in community-dwelling women: a cross-sectional study. NeuroUrol Urodyn. 2015;34(6):539-43. doi: 10.1002/nau.22615.
16. WHO Guidelines on Health-Related Rehabilitation (Rehabilitation Guidelines). [Internet]. World Health Organization. Geneva: WHO, 2020. [cited December 10, 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549974>
17. *Pavlova L.P., Sarychev L.P., Kulchitskaya T.K*. Disability due to urological diseases / Ed. academician A.F. Vozianova. Kyiv: Health; 1991. 112 s. [In Russian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

Research article

I.O. Dudar¹, V.M. Savchuk^{1,2}, O.M. Loboda¹, S.L. Dudar³

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08

Secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

³Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar IO, Savchuk VM, Loboda OM, Dudar SL. Secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):57-65. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.08.

Abstract. *The aim of our work was to study the features of secondary hyperparathyroidism in diabetic kidney disease patients treated with hemodialysis.*

Methods. *We performed a cross-sectional study of 163 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Levels of parathyroid hormone (PTH), glycosylated hemoglobin (HbA1c), 25-hydroxyvitamin D (vitamin D 25-OH), cholesterol (C), triglycerides (TG), alkaline phosphatase (AL), C-reactive protein (CRP), and serum albumin were determined according to the presence of diabetic kidney disease. Triglyceride glucose index (TGI) was calculated. The correlations between the values of the studied indicators and the level of PTH were studied. The relationship between the TGI and the values of the studied indicators was evaluated*

Results. *The level of PTH was significantly lower in HD-treated patients with Diabetes Mellitus (DM) compared with those without DM ($p < 0.05$). The level of AL, vitamin D 25-OH, and albumin was significantly lower in patients with DM, and CRP was higher than in patients without DM ($p < 0.05$). The indicators of lipid metabolism were also significantly higher in patients with DM compared to patients without DM, namely the levels of cholesterol, TG, and calculated triglyceride-glucose index ($p < 0.05$).*

A negative correlation between HbA1c and serum PTH levels ($r = -0.1743$; $p < 0.01$), between the concentration of vitamin D 25-OH and blood serum alkaline ($r = -0.14$; $p < 0.05$), and between the level of vitamin D 25-OH and HbA1c ($r = -0.26$; $p < 0.0001$) were found. The calculated triglyceride-glucose index was negatively correlated with levels of serum albumin ($r = -0.220$), vitamin D 25-OH ($r = -0.236$), and PTH ($r = -0.184$), and had a positive correlation with indicators of alkaline phosphatase ($r = 0.176$), CRP ($r = 0.292$), and HbA1c ($r = 0.569$).

Conclusions. *The level of PTH is lower in patients with diabetes, which is probably due to the suppressive effect of blood glucose on its level.*

The observed correlations between vitamin D level and PTH level 25-OH and HbA1c, alkaline phosphatase, and triglyceride–glucose index may indicate the negative effects of glycation products on bone metabolism and the progression of atherosclerosis.

Key words: *secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, glycosylated hemoglobin, triglyceride-glucose index*

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

© I.O. Dudar, V.M. Savchuk, O.M. Loboda, S.L. Dudar.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: doctor_yelena@ukr.net

Article history:

Received December 28, 2022

Received in revised form

January 16, 2023

Accepted January 18, 2023



© Дудар І. О., Савчук В. М., Лобода О. М., Дудар С. Л.

УДК 616.61-085.38-073.27:616.44]-085

І.О. Дудар¹, В.М. Савчук^{1,2}, О.М. Лобода¹, С.Л. Дудар³

Вторинний гіперпаратиреоз у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

²КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»

³Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика, Київ, Україна.

Резюме. Метою нашої роботи було вивчити особливості ВГПТ у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок, які лікуються методом гемодіалізу.

Методи. Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. До дослідження були залучені 263 гемодіалізних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом. У всіх хворих визначали рівні паратгормону (ПТГ), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), 25-гідроксिवітаміну Д (вітамін Д 25-ОН), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), лужної фосфатази (ЛФ), С-реактивного білку (СРБ), альбуміну сироватки крові, розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ). Проведений аналіз кореляційних зв'язків між рівнями досліджуваних показників та рівнем ПТГ. Було оцінено зв'язок ТГІ з рівнями оцінюваних показників.

Результати. У пацієнтів, які лікуються ГД з ДХН порівняно з хворими без діабету рівень ПТГ був достовірно нижчим. Рівень ЛФ, вітаміну Д 25-ОН, альбуміну були достовірно нижчими у пацієнтів з ДХН, а СРБ вищим ніж у хворих без діабету ($p < 0,05$).

Показники ліпідного обміну були достовірно вищими у пацієнтів з ДХН порівняно з пацієнтами без ЦД, а саме рівень ХС, ТГ, розрахунковий тригліцерид-глюкозний індекс.

Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ($r = -0,1743$; $p < 0,01$), між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ($r = -0,14$; $p < 0,05$), між рівнем вітаміну Д 25-ОН та HbA1c сироватки крові ($r = -0,26$; $p < 0,0001$). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ($r = 0,58$; $p < 0,0001$).

ТГІ мав негативний кореляційний зв'язок з рівнями сироваткового альбуміну ($r = -0,220$), вітаміну Д 25-ОН ($r = -0,236$), ПТГ ($r = -0,184$) та позитивний кореляційний між показниками ЛФ ($r = 0,176$), СРБ ($r = 0,292$) та HbA1c ($r = 0,569$).

Висновки. Рівень ПТГ нижчий у пацієнтів з ДХН, що ймовірно обумовлено пригнічуючим впливом глюкози крові на його рівень.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем ПТГ та вітаміну Д 25-ОН та HbA1c, ЛФ, ТГІ можуть свідчити про негативний вплив продуктів глікозування на кістковий обмін та прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, глікозильований гемоглобін, тригліцерид-глюкозний індекс.

Вступ. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) є поширеним і серйозним ускладненням хронічної хвороби нирок (ХНН) у пацієнтів на діалізі, який проявляється гіперплазією парацистовидних залоз, спричиненою порушенням метаболізму кальцію та фосфору, резистентністю до вітаміну Д, які приводять до деформації, перебудови кісток, переломів, остеоартралгій, серцево-судинної та тканинної кальцифікації, що сприяє прогресування атеросклерозу, виникненню серцево-судинних ускладнень та зниження якості життя пацієнтів з ХНН [1, 2]. З іншого боку, ХНН підвищує ризик атеросклеротичної хвороби коронарних судин на 87%. Причини підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) пов'язані

з ХНН-асоційованими мінерально-кістковими розладами (ХХН-МКР) [2]. Три нові СС фактори ризику були ідентифіковані в рамках ХХН-МКР, а саме гіперфосфатемія, кальцифікація судин і підвищення рівня фактора росту фібробластів-23 (ФРФ-23) [2, 3].

Відомо, що для цукрового діабету (ЦД) характерні апластичні розлади або розлади кісткової тканини з низьким оборотом, які супроводжуються зниженням кісткової щільності та ведуть до підвищення ризику розвитку переломів [4]. Окрім того, для пацієнтів з ЦД характерний більш ранній швидко прогресуючий перебіг атеросклеротичних бляшок з великою кількістю фіброзної тканини та схильністю до розривів на фоні процесів хронічного запалення [5, 6].

Отже, виявлення та вчасна корекція показників, які впливають на перебіг ВГПТ та прогресування атеросклерозу у пацієнтів з ХНН на ГД представляє клінічний інтерес.

Олена Лобода

doctor_yelena@ukr.net

Тому **метою** нашої роботи було вивчити особливості ВГПТ у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН), які лікуються методом гемодіалізу.

Матеріал та методи. Ми провели поперечне (одномоментне) дослідження. Дослідження було виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

До дослідження були залучені 263 пацієнтів, які лікувались в КНП «КМЦНтаД», який є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування НЗТ (нирково-замісною терапією) більше 3-х місяців, наявність постійного судинного доступу, $Kt/V > 1,2$; лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год, інформована згода хворого прийняти участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вважались: попередня паратиреоїдектомія та стани, які характеризуються високим рівнем запалення, а саме: гемодіаліз із тимчасовим центральним венозним катетером, новоутворення, активна інфекція, яка спричинила госпіталізацію за 15 днів до забору крові, активний гепатит В або С; відмова пацієнта.

Кожному діалізованому хворому в КНП «КМЦНтаД» щомісяця визначався стандартний біохімічний профіль, який включає сечовину, креатинін сироватки крові; сироваткові рівні загального білку, альбуміну, калію, кальцію, фосфату, гемоглобіну, білірубину, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), глюкози. Кожні 3 міс. визначався паратгормон, феритин та % насичення трансферину (НСТ), ліпідний профіль.

Додаткового до стандартних методів дослідження у всіх хворих визначали рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), вітаміну Д 25-ОН, холестерину, тригліцеридів, С-реактивного білку (СРБ), розраховувався тригліцерид-глюкозний індекс (ТГІ). ТГІ – це простий та доступний опосередкований маркер для виявлення інсулінорезистентності та високого ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань придатний для скринінгового застосування. Згідно з дослідженням Salazar et al. порогова резистентність до інсуліну встановлюється за значенням індексу $TGI=4,49$, з чутливістю 82,6% і специфічністю 82,1% ($AUC=0,889$, 95% ДІ: 0,854-0,924). Суб'єкти з індексом 4,49 або вище, швидше за все, страждають від

резистентності до інсуліну. ТГІ розраховується за наступною формулою:

$$TGI = \frac{\text{тригліцериди натщесерце (mg / dl)} \times \text{глюкоза натщесерце (mg / dl)}}{2}$$

<https://www.mdapp.co/tyg-index-calculator-359/> [7].

Залежно від наявності чи відсутності ДХН хворі були розподілені на 2 групи: 1 – хворі без цукрового діабету та 2 – хворі з ДХН. Загальна характеристика пацієнтів та лабораторні показники, що визначалися, подана в таблиці 1.

Матеріали дослідження статистично проаналізовані. Використані методи параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник – StatSoft, Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього квантилей (Q1; Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Встановлювали наявність чи відсутність зв'язку між досліджуваними показниками за допомогою кореляційного аналізу і визначали коефіцієнт (r) кореляції Пірсона для показників, що відносяться до інтервальної або номінальної шкали, або ранговий коефіцієнт (r) кореляції за Спірменом, якщо хоча б один з двох показників відносився до порядкової шкали чи не був нормально розподілений. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за показником достовірності коефіцієнту кореляції. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Результати роботи. Клініко-лабораторна характеристика залучених до дослідження пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика досліджуваних хворих

Показник	Хворі без діабету (n=207)	ДХН (n=56)	p
Вік, роки	61 [41; 65,5]	54 [44; 64]	0,2283
Стать (жінки, n/%)	81/38,2%	17/30,3%	0,2283
Тривалість ГД, міс.	41,5[27; 66]	42 [37; 54,5]	0,16722

Продовження таблиці 1

Показник	Хворі без діабету (n=207)	ДХН (n=56)	p
Кальцій, ммоль/л	2,2 [2,0; 2,4]	2,2 [2,0; 2,31]	0,99696
Фосфор, ммоль/л	1,81 [1,39; 2,26]	1,81 [1,35; 2,26]	0,93138
ПТГ, пг/мл	474 [214; 864]	256 [120; 444]	0,00059*
Лужна фосфатаза, ОД/л	116 [87; 149]	132 [113; 156]	0,00439*
Феритин, мкг/л	213 [59,3; 353]	333 [129; 467]	0,005*
%НСТ	25 [18; 34]	24 [20; 35]	0,70265
Вітамін Д 25-ОН, нмоль/л	30,55 [20,6; 39,9]	21,8 [13,3; 33,4]	0,00073*
Холестерин, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,5]	6,3 [5,95; 6,7]	0,00001*
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,47; 1,85]	2,19 [1,97; 2,52]	0,00001*
Сечовина, ммоль/л	19 [15,1; 23,9]	20,9 [15,8; 29,3]	0,05348*
Креатинін, мкмоль/л	716 [559; 871]	648 [518; 798]	0,10292
НbА1с, %	4,8 [4,5; 5,2]	7,1 [6,6; 7,65]	0,00001*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,6; 5,77]	8,01 [6,54; 10,8]	0,00001*
СРБ, мг/мл	2,7 [1,7; 3,9]	5,0 [3,3; 6,1]	0,00001*
Гемоглобін, г/л	98 [86; 111]	90,5 [83; 110]	0,10044
Сироватковий альбумін, г/л	38,5 [35,7; 41,1]	36,2 [33,7; 38,2]	0,000206*
Загальний білок, г/л	67 [63,1; 71,3]	66,3 [62; 72,6]	0,4644
Тригліцерид-глюкозний індекс	4,76 [4,68; 4,83]	5,13 [5,02; 5,28]	0,00001*

Примітка *p<0,05 – достовірно значуща відмінність

Встановлено, що рівень ПТГ у пацієнтів з ДХН був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами без діабету у пацієнтів, які лікуються ГД: 256 [120; 444] проти 474 [214; 864] пг/мл (p<0,005), що співпадає з даними багатьох досліджень [4, 8].

ЛФ перевищувала норму у 60,7% (n=34) пацієнтів з ЦД на відміну від пацієнтів без діабету 31,4% (n=65). Недостатність вітаміну Д 25 (ОН) оцінена на рівні <50 нмоль/л була виявлена у 91% (n=51) серед пацієнтів з ЦД, з них важкий дефіцит вітаміну Д <25 нмоль/л був у 51,7% (n=29) пацієн-

тів, а серед пацієнтів без діабету недостатність вітаміну Д 25 (ОН) визначалась у 92% (n=192) пацієнтів, з них важкий дефіцит вітаміну Д у 33,3% (n=69) пацієнтів. Отримані дані співставні з джерелами літератури [9, 10].

Підвищений ТГІ був у 100% (n=56) пацієнтів з ЦД, 10% (n=20) у пацієнтів без діабету, що може бути прогностичним фактором високого ризику КВЗ [7].

Кореляційні зв'язки тригліцерид-глюкозного індексу подані при умові p<0,05 у табл. 2.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки тригліцерид-глюкозного індексу з клініко-лабораторними показниками у діалітичних пацієнтів

Показник	Достовірний зв'язок (r), p<0,05	Недостовірний зв'язок (r), p>0,05
Стать	-	-0,102
Вік, роки	-	0,048
Тривалість ГД, міс.	-	0,010
Нb, г/л	-	-0,108
Загальний білок, г/л	-	-0,013
Альбумін, г/л	-0,227	-
Креатинін, мкмоль/л	-	-0,067
Сечовина, ммоль/л	-	0,019
Кальцій, ммоль/л	-	0,030
Фосфор, ммоль/л	-	0,095

Продовження таблиці 2

Показник	Достовірний зв'язок (r), p<0,05	Недостовірний зв'язок (r), p>0,05
Феритин, мкг/л	0,170	-
%HCT	-	-0,09
ПТГ, пг/мл	-0,184	-
Холестерин, ммоль/л	0,570	-
Лужна фосфатаза, ОД/л	0,176	-
СРБ, мг/мл	0,292	-
HbA _{1c} , %	0,569	-
Вітамін Д 25-ОН, нмоль/л	-0,236	-

Виявлений негативний кореляційний зв'язок між концентрацією HbA_{1c} та ПТГ сироватки крові (рис. 1).

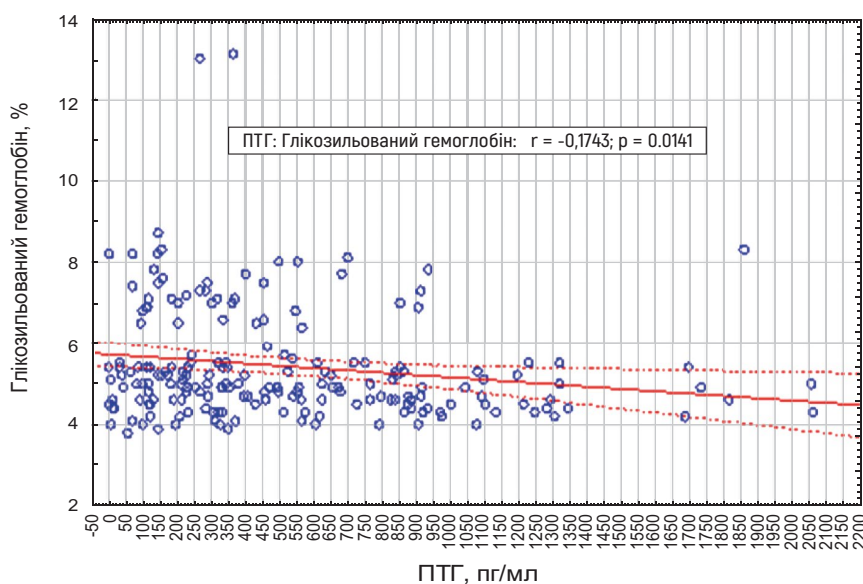


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем HbA_{1c} та ПТГ сироватки крові у гемодіалітичних пацієнтів.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та ПТГ сироватки крові (рис. 2).

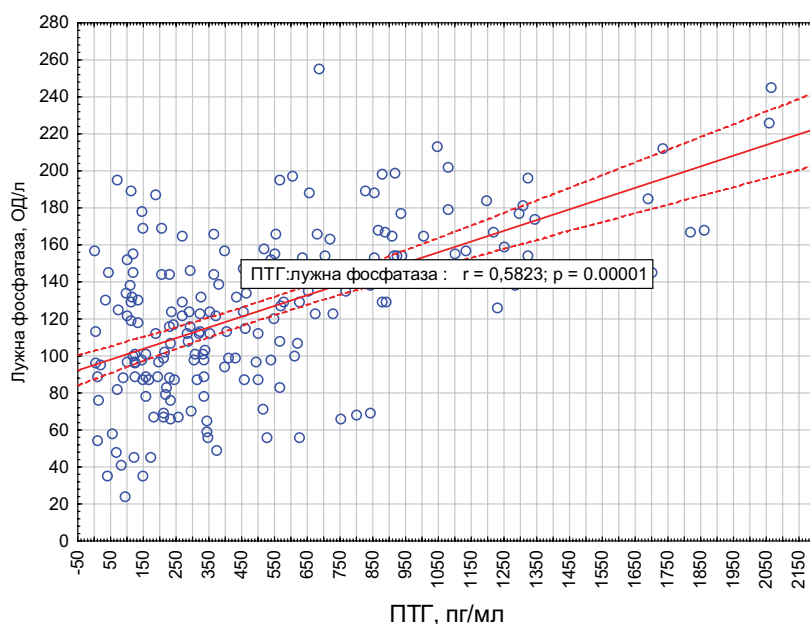


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ.

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією віт Д 25-ОН, ЛФ (рис. 3) та HbA1c сироватки крові (рис. 4).

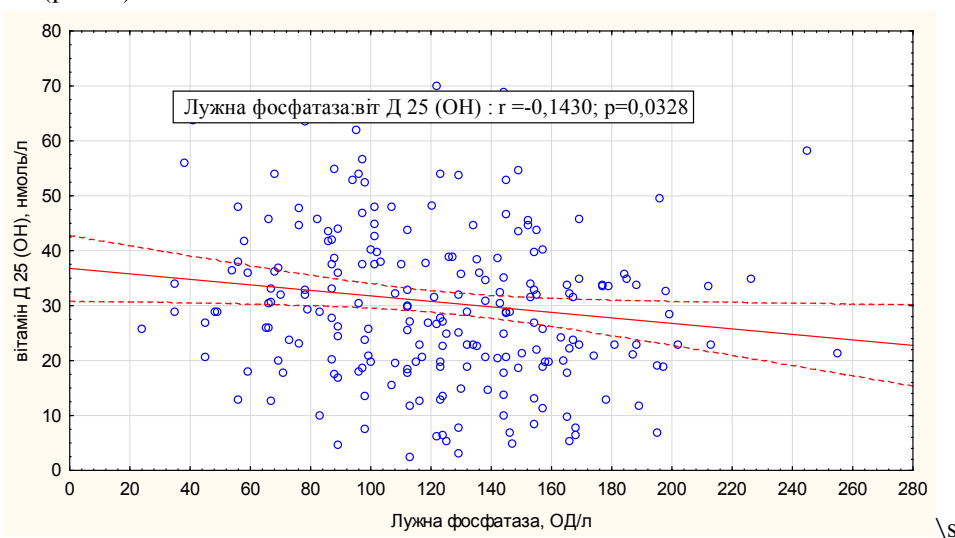


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією вітамін Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД.

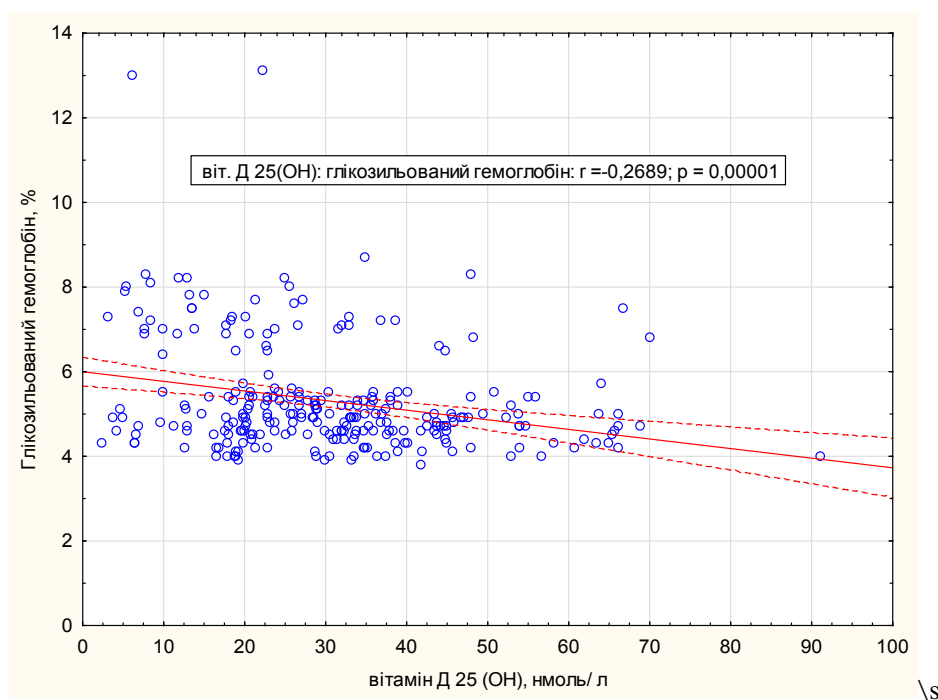


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між концентрацією вітамін Д 25-ОН та HbA1c сироватки крові у пацієнтів на ГД.

Обговорення. ВГПТ є поширеним і серйозним ускладненням ХНН у пацієнтів на діалізі, пов'язаний з підвищеною частотою переломів, кардіоваскулярних захворювань та розвитком серцево-судинної недостатності, а також корелює з формуванням резистентності до терапії еритропоетином при лікуванні анемії [1, 2]. ХНН легкого та середнього ступеня тяжкості підвищує ризик атеросклеротичної хвороби коронарних судин на 87%. Однією з причин підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань є ХХН-МКР. Три нові СС фактори ризику були ідентифіковані в рамках ХХН-МКР, а саме гіперфосфатемія, кальцифікація судин і підвищення рівня ФРФ-23 [2, 3]. Незважаючи на те, що відомо багато факторів

прогресування атеросклерозу, таких як високий рівень фосфору, ЛФ в сироватці крові, гіперліпідемія, анемія ВГПТ залишається вагомим предиктором кальцифікації коронарних артерій та інших периферичних судин, які приводять до СС подій та сприяють прогресуванню серцевої недостатності у пацієнтів із ХХН VД стадії [3, 5, 6]. Окрім того, відомо, що підвищений рівень ПТГ при ВГПТ активує симпатичну нервову систему і ендотеліальний стрес. ВГПТ безпосередньо пов'язаний із рівнем сироваткової ЛФ, яка виступає предиктором кальцифікації коронарних артерій у пацієнтів із ХХН, які лікуються ГД [11]. Припускають, що високий рівень ПТГ має прямий токсичний вплив на еритроїдні клітини кісткового мозку, посилює гемоліз

еритроцитів або опосередковано сприяє фіброзу кісткового мозку. Ця теорія підтверджується зменшенням анемії та зменшенням фіброзу кісткового мозку після паратиреоїдектомії. В свою чергу гіперфосфатемія є фактором ризику ССЗ у пацієнтів із ХХН. В експериментальній моделі гіперфосфатемія сприяла атеросклерозу шляхом активації білка-2, який зв'язує регуляторний елемент стеролу, що контролює гомеостаз холестерину (ХС). Ще у 1998 році Block et al. показали, що гіперфосфатемія та високий вміст кальцію фосфору незалежно пов'язані зі смертністю у пацієнтів на діалізі [12]. Для пацієнтів з ЦД характерний високий ризик ССЗ та смертності, як результат раннього швидко прогресуючого атеросклерозу на фоні гіперліпідемії з формуванням атеросклеротичних бляшок з великою кількістю фіброзної тканини та схильністю до розривів на фоні процесів хронічного запалення [6, 7, 13]. Відомо, що при ЦД є захисний ефект від скелетних проявів ВГПТ, оскільки у цих хворих рівень ПТГ значно нижчий, ніж у пацієнтів без діабету [4, 8]. Однак низькі рівні ПТГ у сироватці крові пригнічують швидкість утворення кісткової тканини та призводять до ниркової остеодистрофії, яка характеризується апластичним розладом або розладом кісткової тканини з низьким оборотом [4]. Повідомляється, що висока концентрація глюкози в сироватці крові пригнічує секрецію ПТГ в культивованих бичачих паразитовидних клітинах *in vitro* [8]. Також повідомляється, що концентрація глюкози в сироватці крові обернено корелює з рівнем ПТГ у сироватці хворих на ЦД із ХХН [1]. У хворих на ЦД без ниркової недостатності обмін кісткової тканини пригнічений, оскільки утворення кісткової тканини знижене через низький рівень остеокальцину відповідно до їх глікемічного контролю. З іншого боку, у хворих з ХХН-V стадії, коли пацієнти з ДХН потребують лікування гемодіалізом сироваткові рівні ПТГ значно нижчі порівняно з тими, хто не має діабету [1, 4, 8]. Таким чином, ниркова остеодистрофія з апластичними або низькообмінними порушеннями кісткової тканини, яка є найбільш характерною для хворих на гемодіалізі з цукровим діабетом, спричинена як порушенням секреції ПТГ, так і зниженням кісткоутворення [4, 8]. Було продемонстровано, що підвищення секреції ПТГ у відповідь на низьку концентрацію кальцію в сироватці крові пригнічується кінцевими продуктами глікозування [8]. Крім того, було також показано, що кінцеві продукти глікозування пригнічують синтез остеокальцину у відповідь на 1,25 (ОН) вітамін D3 у культивованих остеобластах людини, які, як було доведено, мають рецептори до кінцевих продуктів глікозування [1]. Таким чином, пацієнти з діабетом, які перебувають на ГД з високим рівнем кінцевих продуктів глікозування у сироватці крові, страждають від розладів кісткової тканини з низьким оборотом, спричинених як порушенням секреції ПТГ, так і зниженням кісткоутворення.

Відомо, що у пацієнтів, які лікуються ГД, спостерігаються зміни в метаболізмі ліпопротеїдів, які призводять до розвитку дисліпідемії. Порушення ліпідів здебільшого спричинені дисрегуляцією метаболізму ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і багатих на ТГ ліпопротеїнів. Знижена регуляція експресії кількох генів разом зі змінами складу ліпопротеїнових частинок і прямим інгібуючим ефектом різних уремічних «токсинів» на ферменти, що беруть участь у метаболізмі ліпідів, є найважливішими патофізіологічними механізмами, що лежать в основі розвитку гіпертригліцеридемії [6, 12]. Рівні ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) зазвичай не підвищені. Кілька механізмів, які працюють узгоджено, можуть лежати в основі зниження рівня ЛПВЩ, що зазвичай вказує на порушення зворотного транспорту холестерину. Зокрема, порушується дозрівання ЛПВЩ і змінюється його склад. Таким чином, у пацієнтів з уремією спостерігаються знижені рівні аполіпопротеїнів AI і AII, знижена активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази, а також підвищена активність білка-переносника ефіру ХС, який полегшує перенесення ефірів холестерину з ЛПВЩ до багатих ТГ ліпопротеїнів, таким чином зменшуючи концентрацію ЛПВЩ [6].

Вітамін D має плейотропну дію на імунну, серцево-судинну та неврологічну системи, а також протипухлинну активність. Позаниркові органи мають ферментативну здатність перетворювати 25(ОН)D в 1,25(ОН)D. Пацієнти із ХХН >80% мають низькі рівні 25(ОН)D у сироватці крові [9, 10]. Спостережені дослідження повідомляли про прогресуюче погіршення дефіциту вітаміну D від III до 5V D стадії [20]. Однак у перехресному дослідженні Guesseous et al. повідомили, що дефіцит вітаміну D однаково спостерігається як у пацієнтів із ХХН, так і в загальній популяції. Наше дослідження показало, що більшість наших пацієнтів на ГД (74,3%) мали дефіцит вітаміну D. Поряд із відомим впливом вітаміну D на гомеостаз кальцію і кістковий метаболізм деякі дослідження виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і метаболічними порушеннями, у тому числі абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю (IR), дисліпідемією і артеріальною гіпертензією з подальшим ризиком розвитку ССЗ та ЦД II типу [14]. У дослідженні Nigwekar та ін. (2012) показано, що дефіцит вітаміну D нижче 30 нг/мл констатовано у 71% хворих на ХХН III ст., 84% при ХХН IV ст. та 89% при ХХН V ст. З багатьох причин пацієнти з ХХН часто стикаються з дефіцитом як неактивного вітаміну D (кальцидіол або 25-гідроксивітамін), так і активного вітаміну D (кальцитріол або 1,25-дигідроксивітамін D). Це може бути викликано порушенням синтезу вітаміну D у шкірі, дієтичними обмеженнями, зниженням доступності попередників 25-гідроксивітаміну D холекальциферолу/ергокальциферолу. Крім того, ХХН пригнічує 1 α -гідроксилазу CYP27B1, яка каталізує активацію

25-гідроксивітаміну Д, порушується біосинтез вітаміну Д, а протеїнурія та уремія сприяють втраті білків, що зв'язують вітамін Д [15].

Тригліцерид-глюкозний індекс є простим та доступним опосередкований маркер для виявлення інсулінорезистентності та високого ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань придатний для скринінгового застосування [7].

Протягом останніх років проводилися вивчення механізмів розвитку кальцифікації судин у пацієнтів із ХХН. Відомо, що кальцифікація інтими, спричинена ХХН, сприяє кальцифікації атеросклерозної бляшки через збільшення остеокластів у неоінтимальному шарі. Цей тип кальцифікації спочатку відбувається в дрібних м'язових і мезенхімальних клітинах. Кальцифікація середнього судинного шару корелює зі змінами в клітинах судин гладких м'язів хрящів і кісток [2, 6, 8, 12].

Наявні знання ще не привели до розробки надійних терапевтичних заходів для попередження виникнення таких розладів.

В нашій роботі ми вивчили особливості ВГПТ у гемодіалізних пацієнтів з ДХН.

Рівень ПТГ у пацієнтів з ДХН був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами без діабету, що співпадає з даними багатьох досліджень.

Нами було показано, що пацієнти з ДХН на відміну від пацієнтів без діабету мали достовірно нижчий рівень 25-гідроксивітаміну Д та вищий рівень ЛФ. Разом з тим за рівнем кальцію та фосфору достовірних відмінностей не виявлено.

Показники ліпідного обміну були достовірно вищими у пацієнтів з ДХН порівняно з пацієнтами без ЦД, а саме рівень холестерину та ТГ. ТГ перевищував рівень 4,49 у 100% пацієнтів з ЦД та 10% без ЦД, що розцінювалось, як резистентність до інсуліну з одного боку, а з іншого як показник прогресування атеросклерозу з високим ризиком розвитку КВЗ та серцево-судинних подій. Розрахунковий ТГ достовірно вищим був у пацієнтів з ДХН порівняно з хворими без діабету. Отримані дані можуть вказувати на високий ризик розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності та високу імовірність виникнення розладів кісткової тканини з низьким оборотом у пацієнтів з ДХН.

У нашому дослідженні був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ($r=-0,1743$; $p<0,01$), що можливо свідчить про пригнічуючий вплив глюкози на кісткоутворення. Результати корелюють з даними літературних джерел [4, 8].

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ($r=0,58$; $p<0,0001$), негативний кореляційний зв'язок між концентрацією вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ($r=0,14$; $p<0,05$), що може свідчити про роль ЛФ в прогресуванні атеросклерозу та в перебудові кістки. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією

вітаміну Д 25-ОН та HbA1c в сироватці крові ($r=-0,26$; $p<0,00001$), що імовірно обумовлено з одного боку участю, що не виключає негативний вплив продуктів деградації глюкози на метаболізм вітаміну Д.

При вивченні зв'язків ТГ при ($p<0,05$), виявлено негативну кореляцію між рівнями сироваткового альбуміну ($r=-0,223$), вітаміну Д 25-ОН ($r=-0,236$), ПТГ ($r=-0,180$) та позитивну кореляцію з рівнями холестерину ($r=0,560$), HbA1c ($r=0,569$), феритину ($r=0,16$), лужної фосфатази ($r=0,176$), СРБ ($r=0,292$), тобто можна припустити, що підвищений ТГ вірогідно відображає наявне хронічне запалення, прогресуюче пошкодження стінки судин атеросклерозом, IP та сприяє змінам кісткової тканини при ВГПТ на фоні ХХН VD стадії у пацієнтів на ГД.

Не виявлено достовірного зв'язку зі статтю, віком, тривалістю ГД, рівнем гемоглобіну, кальцію, фосфору.

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, мала кількість хворих в досліджуваних підгрупах. Також в нашому дослідженні ми не вивчали та не враховували можливий ефект лікарських засобів, які впливають на фосфор-кальцієвий обмін (кальциміметики, активні метаболіти вітаміну Д, фосфатбіндери тощо).

Висновки:

1. Для ГД пацієнтів з ДХН та ВГПТ характерні нижчі рівні ПТГ порівняно з пацієнтами без діабету.
2. У пацієнтів з ДХН достовірно нижчий рівень 25-гідроксивітаміну Д та вищий рівень ЛФ.
3. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем HbA1c та ПТГ сироватки крові ($r=-0,1743$; $p<0,01$), між рівнем вітаміну Д 25-ОН та ЛФ сироватки крові у пацієнтів на ГД ($r=-0,14$; $p<0,05$) та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЛФ та сироватковим ПТГ ($r=0,58$; $p<0,0001$).
4. ТГ достовірно вищий у пацієнтів з ДХН та перевищує встановлену межу в 100% пацієнтів з ЦД на відміну від пацієнтів без ЦД.
5. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між концентрацією ТГ та ПТГ сироватки крові ($r=-0,18$; $p<0,05$), вітаміну Д 25-ОН ($r=-0,236$; $p<0,05$), позитивний зв'язок з рівнем лужної фосфатази ($r=0,176$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,292$, $p<0,05$) у даної когорти хворих.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Внесок кожного автора

Дудар І.О.: концепція та дизайн дослідження, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті;

Лобода О.М., Савчук В.М.: обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біоло-

гічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів;

Дудар С.Л.: обстеження та ведення хворих, які потребували супроводу травматолога-ортопеда, аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. *Muhetaer G, Liu G, Zhang L, Jiang H.* Severe secondary hyperparathyroidism in a chronic kidney disease patient treated with Radiofrequency ablation: One case report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:876692. doi: 10.3389/fmed.2022.876692.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
3. *Habas. ESr, Eledrisi M, Khan F, Abdel-Naser Y Elzouki.* Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021; 13(7): 1-10. doi: 10.7759/cureus.16388.
4. *Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Takanori E, et al.* Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Jan; 23(1): 315–320. doi: 10.1093/ndt/gfm639.
5. *Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova V A, Alfieri V, Orekhov AN.* The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835.
6. *Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R J, De Leon J.* CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018; 278:49-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046.
7. *Ding X, Wang X, Wu J, Zhang M, Cui M.* Triglyceride–glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 76 (20): 76. doi: 10.1186/s12933-021-01268-9.
8. *Inaba M, Nagasue K, Okuno S, Ueda M, Kumeda Y, Imanishi Y, et al.* Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2002 ;39(6):1261-9. doi: 10.1053/ajkd.2002.33400.
9. *Ali M, Ejaz A, Solangi SA, Junejo AM, Yaseen M, Iram H, et al.* Vitamin D Deficiency in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *Cureus*. 2020;12(11):e11668. doi:10.7759/cureus.11668.
10. *Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV.* Vitamin D (25(OH) D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med (Cali)*. 2019; 50(1): 4930. doi: 10.25100/cm.v50i1.4444.
11. *Shantouf R, Csaba CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, et al.* Association of Serum Alkaline Phosphatase with Coronary Artery Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(6): 1106–1114. doi: 10.2215/CJN.06091108.
12. *Okute Y, Shoji T, Shimomura N, Tsujimoto Y, Nagata Y, Uedono H, et al.* Serum phosphate as an independent factor associated with cholesterol metabolism in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis of the DREAM cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;23: gfac222. doi: 10.1093/ndt/gfac222.
13. *Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, Borisov E, Sukhorukov V, Orekhov A.* Atherosclerosis Specific Features in Chronic Kidney Disease (CKD). *Biomedicines*. 2020. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/9/2094>.
14. *Pokhrel S, Giri N, Pokhrel R, Pardhe B, Lamichhane A, Chaudhary A, et al.* Vitamin D deficiency and cardiovascular risk in type 2 diabetes population. *Open Life Sciences*. 2021 Feb; 16: 464–474. doi:10.1515/biol-2021-0050.
15. *Brandenburg V, Ketteler M.* Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*. 2022;14(15):3009. doi:10.3390/nu14153009.



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. P. Fomina

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.09

Nephrotic syndrome in children: international evidence and Ukraine 2022

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

Citation:

Fomina S. Nephrotic syndrome in children: international evidence and Ukraine 2022. 2023;1(77):66-82. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.09.

Summary. *This review aimed to summarize the current recommendations for conversion treatment of children with nephrotic syndrome and to identify the specifics of therapeutic management in Ukraine.*

The KDIGO guidelines of 2021 and the IPNA recommendations of 2020 and 2023, previous experience in Ukraine, and relevant clinical and legal aspects in 2022 were analyzed. Differences in the definitions of nephrotic children adopted in recent years were noted. International practice on disease conversion at the onset of nephrotic syndrome in children, steroid dependence, frequent recurrent course, and steroid resistance was summarized, and current measures of renal protection in children were presented. The spectrum of medicine used to treat nephrotic syndrome (glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, levamisole, chlorambucil, rituximab), their priority, dosage, monitoring, and duration of treatment in pediatrics depending on disease characteristics were presented. The consistency between the national treatment protocol and international recommendations for the main groups of medicines available in Ukraine was noted. In addition, the focus and limitations of treatment interventions depending on glucocorticosteroid sensitivity in Ukraine under martial law were summarized and practical points to facilitate clinical decision-making were highlighted. The urgency of establishing an adaptive guideline for the treatment of nephrotic children based on international experience and Ukrainian capabilities depending on the challenges of martial law was confirmed.

Article history:

Received December 25, 2022

Received in revised form
January 30, 2023

Accepted January 31, 2023

Key words: *steroid-sensitive nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome, treatment protocol, glucocorticosteroids, immunosuppression, renoprotection, evidence base, practice points, martial law.*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

© S. Fomina, 2023.

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



© Фоміна С.П., 2023

УДК 616.61-008.6-053.2-085(100+477)

С. П. Фоміна

Нефротичний синдром у дітей: світовий досвід та Україна 2022

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

Резюме. Мета роботи: огляд актуальних рекомендацій щодо конверсійної терапії дітей з нефротичним синдромом та визначення особливостей терапевтичного супроводу в Україні.

Проведено аналіз настанов KDIGO 2021 та рекомендацій IPNA 2020 і 2023, українського досвіду минулих років, клінічних і правових аспектів, актуальних в 2022 році. Розкрито відмінності визначень, що характеризують нефротичний синдром у дітей, прийняті в останні роки. Підсумовано міжнародний досвід по заходах, направлених на конверсію захворювання, при першому епізоді нефротичного синдрому у дітей, стероїдозалежності, часторецидивуючому перебігу, стероїдорезистентності та представлено актуальні засоби для ренопротекції у дітей. Окреслено спектр лікарських засобів, спрямованих на конверсію нефротичного синдрому (глюкокортикостероїди, кальциневірин інгібітори, циклофосфамід, мікофенолату мофетіл, левамизол, хлорамбуцил, ритуксимаб), їх пріоритетність, дози, моніторинг та тривалість застосування в педіатричній практиці з урахуванням особливостей захворювання. Визначена узгодженість національного протоколу лікування та міжнародних рекомендацій по основним групам лікарських засобів, доступним в Україні. Крім того були узагальнені спрямованість та обмеження терапевтичних заходів залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів в Україні під час воєнного стану та виділено практичні точки для полегшення прийняття клінічного рішення. Підтверджено нагальність створення адаптивної настанови по лікуванню нефротичного синдрому у дітей на основі міжнародного досвіду та українських можливостей, з урахуванням викликів воєнного стану.

Ключові слова: стероїдочутливий нефротичний синдром, стероїдорезистентний нефротичний синдром, протокол лікування, глюкокортикостероїди, імуносупресія, ренопротекція, доказова база, практичні точки, воєнний стан.

«Найбільш складним для діагностики та лікування в структурі хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей є гломерулонефрит з нефротичним синдромом (НС), який в спеціалізованій нефрологічній клініці займає перше місце за частотою госпіталізації, складністю терапевтичного супроводу, неоднозначністю прогнозу і темпами прогресування...» [1]. Такий початок публікацій щодо НС залишається актуальним протягом десятиріч як в Україні, так і за її межами. З часом змінилися дефініції, уточнено діагностичні та прогностичні критерії, розширено спектр рекомендованих лікарських засобів (ЛЗ), але змінити наслідки НС, як і раніше, може тільки терапія «імуного впливу» (імунотропна терапія, конверсійна терапія), що включає глюкокортикостероїди (ГКС) та імуносупресанти.

Метою даної роботи став огляд актуальних рекомендацій щодо конверсійної терапії дітей з нефротичним синдромом та визначення особливостей терапевтичного супроводу цієї когорти в Укра-

їні. Проведено аналіз настанов KDIGO 2021 [2] та рекомендацій IPNA 2020 і 2023 [3, 4], співставлення з діючим в Україні протоколом лікування дітей з НС [5]. Вивчено правову базу застосування міжнародного досвіду в медичній практиці країни [6]. Узагальнено дані, отримані в процесі спілкування з дитячими нефрологами країни в 2022 році, по особливостям надання медичної допомоги дітям з даною патологією в умовах воєнного стану з його обмежуючими лікувальний процес складовими.

На сьогодні світова спільнота при виборі тактики ведення пацієнта з НС спирається на настанови KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [2], оновлені в 2021 році. Окрім спеціально виділеної глави по НС у дітей в [2], дитячі нефрологи в 2020 та 2023 роках отримали розлогі клінічні рекомендації IPNA (International Pediatric Nephrology Association) по лікуванню стероїдочутливого (СЧ) та стероїдорезистентного (СР) НС [3, 4]. Поновлено визначення, що характеризують НС у дітей (табл. 1) [2-4].

Фоміна Світлана Петрівна

sfomina@meta.ua

Таблиця 1

Стандартні визначення для характеристики НС у дітей

Термін	Значення
нефротичний синдром (НС)	наявність протеїнурії нефротичного рівня та гіпоальбумінемії (<30 г/л) або набряків (якщо рівень альбумінемії не відомий)
протеїнурія нефротичного рівня	співвідношення протеїн/креатинін сечі (UPCR) в разовій порції ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) або протеїнурія ≥ 1 г/м ² /доба, або >40 мг/м ² /год, або тест-смужка +++ чи ++++
	>3.5 г/доба або UPCR >3 г/г, або >3 г/10 ммоль креатиніна у дітей >16 років (визначення, прийняте для дорослих)
стероїдоочутливість (СЧ)	повна ремісія (ПР) протягом 4 тижнів ГКС у стандартній дозі
стандартна доза ГКС, доба	60 мг/м ² або 2 мг/кг (максимум 60 мг)
повна ремісія (ПР)	3 і більше днів UPCR в разовій порції ≤ 20 мг/ммоль (0.2 мг/мг) або протеїнурія <0.1 г/м ² /доба, або негативний результат, або тест-смужка негативна
часткова ремісія (ЧР)	UPCR в разовій порції >20 , але <200 мг/ммоль (>0.2 мг/мг, але <2 мг/мг) і альбумінемія ≥ 30 г/л
рецидив	поява протеїнурії нефротичного рівня протягом 3 днів у дитини з документованою ПР або ЧР
часті рецидиви	≥ 2 рецидивів в перші 6 місяців після ПР (перший епізод НС) або ≥ 3 рецидивів протягом будь-яких 12 місяців
стероїдозалежність (СЗ)	2 рецидиви під час терапії ГКС (перший епізод НС або рецидив) або протягом 14 днів після відміни ГКС в стандартній дозі (рецидиви на низькій дозі – 0.5–0.25 мг/кг - чи 14 днів після неї не є свідченням СЗ)
пізня відповідь (пізня СЧ)	відсутність ПР протягом 4 тижнів ГКС в стандартній дозі, але досягнення її в період підтвердження (між 4 і 6 тижнями)
період підтвердження	5 та 6-й тижні лікування ГКС в стандартній дозі для підтвердження пізньої відповіді або стероїдорезистентності (СР)
НС, контрольований під час терапії	відсутність частих рецидивів або стійка ремісія та відсутність значної токсичності ЛЗ

Принципові зміни сталися в визначенні безпосередньо НС – з 5-ти класичних ознак залишено дві, причому наявність протеїнурії відповідного рівня є обов'язковою умовою для підтвердження діагнозу, а другою ознакою (на вибір) може бути гіпоальбумінемія або наявність набряків (якщо немає можливості визначити альбуміни сироватки). Змінився діапазон показників для альбуміну сироватки – точку відліку піднято до 30 мг/л проти попередньої 25 г/л (через варіації до 5.5 г/л при застосуванні різних методів дослідження, які можуть вплинути на клінічне рішення). Наголошено на важливості дослідження сечі протягом 3-х послідовних днів без чи з протеїнурією в якості критерія рецидиву чи ремісії.

Однозначно прийнято підтвердженням СЧ вважати досягнення ПР у хворого, яка докумен-

тована не пізніше 4-го тижня лікування ГКС в стандартній дозі, а тих, хто нормалізував аналіз сечі пізніше (до 6-го тижня: період підтвердження) – визнано СЧ з пізньою відповіддю (та більш складним перебігом надалі). Зміни торкнулися і дефініції часторецидивуючого НС, СЗ (рецидиви на низьких дозах ГКС не є ознакою СЗ), з'явилася додаткова опція «контрольованого НС» (див. табл. 1). Зрозуміло, що в протоколі лікування дітей з НС, що було прийнято в 2004 році (і чинність підтверджена до вересня 2023 року) [5], ці визначення не використовують.

Так само, чинний протокол розглядає клінічні рішення 20-ти річної давності, але напрацьований в подальшому доказовий досвід [1] оптимізував лікувальну тактику в Україні (рис. 1).

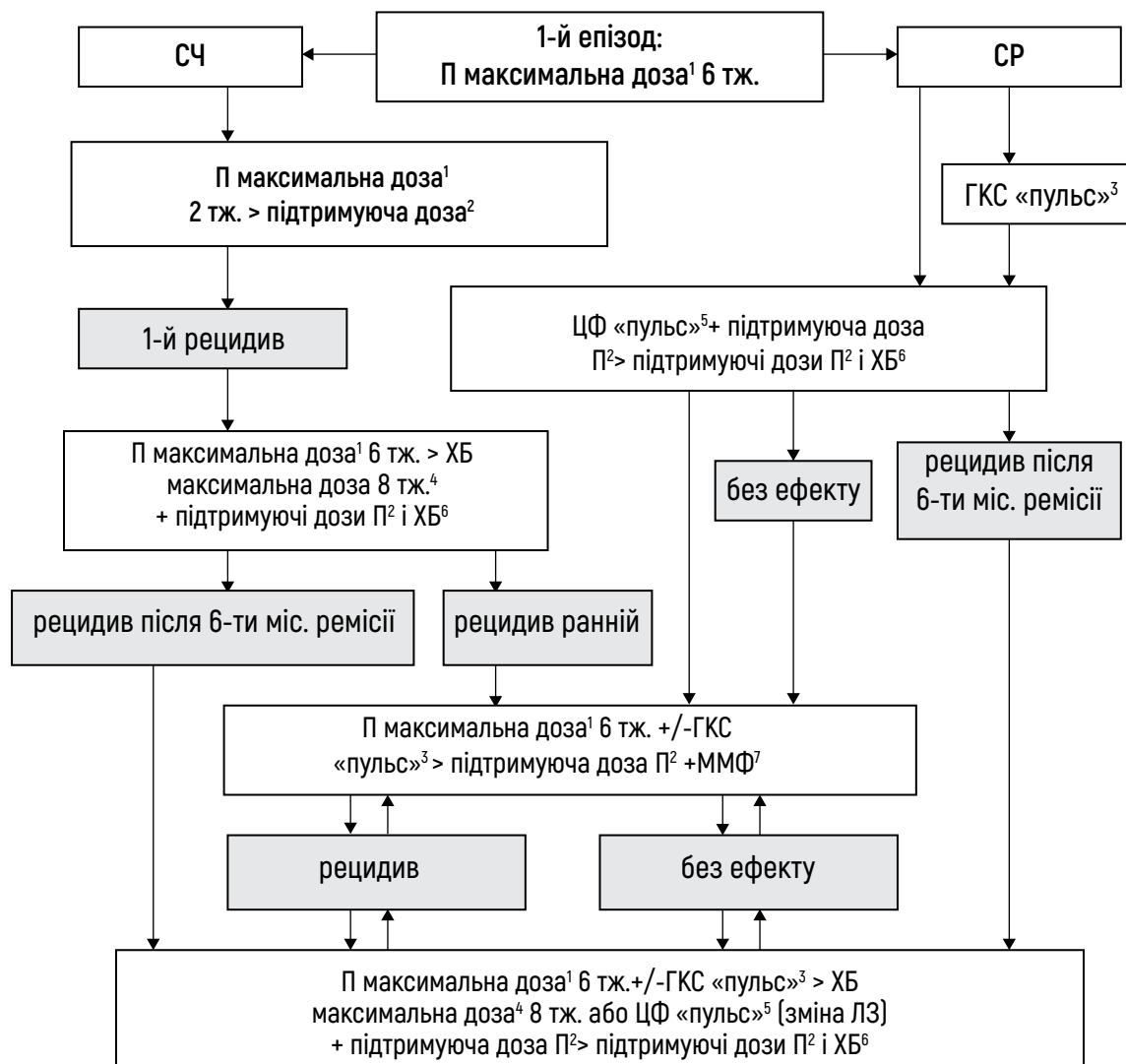


Рис. 1. Імунотропне лікування дітей з НС [1].

Примітка 1. Глюкокортико-стероїди (ГКС – преднізолон/П): ¹1.5-2 мг/кг/доба per os, ²зниження 5 мг/доба до 30-50% → підтримуючий режим зі зниженням протягом 9-12 місяців на 2.5 мг кожні 6-12 тижнів до 2.5-5 мг/доба;

Примітка 2. ГКС «пульс» внутрішньовенно: ³10-25 мг/кг (<1 г/доза) №3 через день;

Примітка 3. Хлорамбуцил (ХБ): ⁴0.15-0.2 мг/кг/доба per os (кумулятивна доза 8.5-10 мг/кг), ⁶0.1 мг/кг/доба 9-10 місяців (кумулятивна доза 20-27 мг/кг);

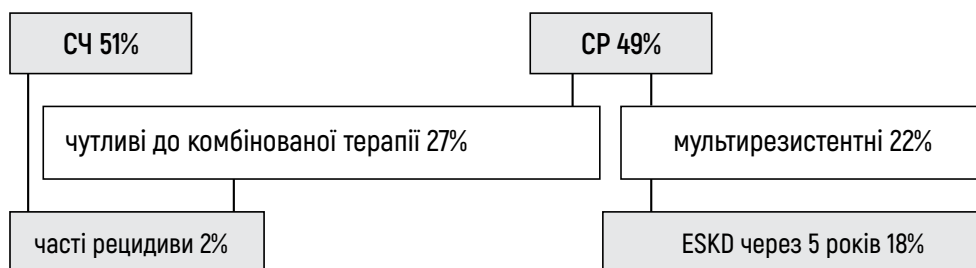
Примітка 4. Циклофосфамід (ЦФ): ⁵довенно 10-25 мг/кг (<1 г/доза) 1 раз в 3 тижні №3 (кумулятивна доза 30-36 мг/кг);

Примітка 5: ММФ: ⁷500-600 мг/м² на добу 12 місяців;

Примітка 6: СЧ стероїдочутливий, СР стероїдорезистентний, ЛЗ лікарський засіб.

Його ключовими моментами, що відрізняли режими лікування НС у дітей в Україні від світових стандартів, стали пролонгація максимальної дози ГКС (8 тижнів при 1-му СЧ епізоді, 6 тижнів в інших випадках) та підтримуючої терапії (до 9-12 місяців), розширені показання до імуносупресивних препаратів з акцентом на алкілюючі агенти (призначення їх вже при 1-му рецидиві СЧ НС, використання циклофосфаміда (ЦФ) в якості 1-го спаринг-агента при СР з пролонгацією). Відносна агресивність конверсійної терапії порівняно з міжнародною практикою була покликана «обіграти»

або загальмувати патологічний процес в нирках, її виправдовували особливості організаційної моделі системи охорони здоров'я країни та економічна ситуація. Однак аналіз наслідків НС у більш ніж 2000 дітей при застосуванні [1, 5] (референтний центр: відділ дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НМАН України» на базі КНП «ДКЛ № 7», відділення дитячої нефрології) підтвердив ефективність терапевтичного супроводу данної когорти хворих, що заслуговує на повагу нефрологічної спільноти (рис. 2).



Примітка. ESKD End Stage Kidney Disease.

Рис. 2. Наслідки імунотропної терапії НС у дітей: 1980-2011 [1].

Сучасні медичні технології передбачають користування міжнародними ресурсами при виборі тактики ведення хворих і МОЗ України ініціювало імплементацію рекомендацій з якісною доказовою базою в практику надання медичної допомоги в країні [6]. На що може спиратися український лікар в клінічній практиці сьогодні? На чинний наказ, яким затверджено Протокол лікування - в нашому випадку це [5], повнота висвітлення теми в якому перевірені часом, однак її актуальність для 2004 року безумовно поступається сьогоднішньому рівню клінічної практики. Законодавством передбачено використання нового клінічного протоколу з рекомендованих МОЗ України англomовних джерел (при цьому обов'язковим є наявність затвердженого МОЗ перекладу та повне дотримання послідовності дій та фармацевтичного спектру) [6]: такі протоколи відсутні. Серед переліку джерел клінічних настанов (останнє оновлення 2018 року) тільки Кохранівська бібліотека з її об'ємними та досить складними для сприйняття оглядами має публікації щодо НС у дітей [7-9], але вони навряд чи зможуть бути впроваджені в медичну практику будь-якої країни, оскільки створюються зовсім інших цілей і не дають чітких рекомендацій по тактиці ведення пацієнта. Правові підстави для використання є, також, у локального нового клінічного протоколу із затверджених МОЗ джерел [6] при дотриманні певних умов: 1) наявності затвердженого закладом охорони здоров'я (ЗОЗ) перекладу (хто підтверджує адекватність та легітимність перекладу – не уточнено); 2) наказу по ЗОЗ щодо засто-

сування перекладеного протоколу; 3) оформленою додатково інформованою згодою пацієнта (для дітей певного віку – обох батьків, а в разі неповної сім'ї чи опікунства відповідальності не доопрацьовані); 4) повної відповідності дії та складових (обсяг обстеження, ЛЗ, дози, моніторинг, тощо) тим, що зазначені в первинному документі. Такі локальні протоколи, навіть за їх наявності, враховуючи економічні та технологічні можливості системи охорони здоров'я України (зокрема - в діагностиці та лікуванні дітей з НС), навряд чи будуть дієздатними. Єдиний правовий шлях актуалізації клінічного супроводу хворих (в тому числі і дітей з НС) залишається створення адаптованих клінічних настанов з наступним поновленням протоколів МОЗ. Ініціація цього процесу назріла, але на жаль серед існуючих на сайті МОЗ рекомендованих посилань, які можуть стати основою для опрацювання, не згадано флагманів нефрології та дитячої нефрології – KDIGO та IPNA.

Чинний протокол [5] має чудову особливість – окремі положення сформовані таким чином, що дозволяють їх тлумачити в поновленому сьогоднішніми знаннями варіанті, не виходячи за правові межі. В першу чергу це стосується ренопротекції. Разом з формування поняття ХХН на перетині ХХ-ХХІ сторіччя концепція ренопротекції трансформувалася в щоденну клінічну практику. Наказ 2004 року не уточнює дози лікарських засобів (ЛЗ) для ренопротекції (на той момент доказова база по ним тільки створювалася), тож сьогодні ми користуємося вже актуалізованими даними (табл. 2).

Таблиця 2

Лікарські засоби (ЛЗ), що використовують для ренопротекції у дітей

ЛЗ	Вікові межі	Доза		Кратність призначення на добу
		початкова	максимальна	
Benazepril	≥6 років*	0.2 мг/кг/доба (до 10 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1
Captopril	новонароджені	0.05 мг/кг/доза	6 мг/кг/доба	1-4
	діти	0.5 мг/кг/доза	6 мг/кг/доба	3
Enalapril	≥1 місяць*	0.08 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1-2

Продовження таблиці 2

ЛЗ	Вікові межі	Доза		Кратність призначення на добу
		початкова	максимальна	
Fosinopril	≥6 років до 50 кг*	0.1 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	40 мг/доба	1
	>50 кг*	5 мг/доба	40 мг/доба	1
Lisinopril	≥6 років*	0.07 мг/кг/доба (до 5 мг/доба)	0.6 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	1
Ramipril**	-	1.6 мг/м ² /доба	6 мг/м ² /доба	1
Quiapril	-	5 мг/доба	80 мг/доба	1
Candesartan**	1-5 років*	0.02 мг/кг/доба (до 4 мг/доба)	0.4 мг/кг/доба (до 16 мг/доба)	1-2
	≥6 років до 50 кг*	4 мг/доба	16 мг/доба	1
	>50 кг*	8 мг/доба	32 мг/доба	1
Irbesartan**	6-12 років	75 мг/доба	150 мг/доба	1
	>13 років	150 мг/доба	300 мг/доба	1
Losartan**	≥6 років*	0.7 мг/кг/доба (до 50 мг/доба)	1.4 мг/кг/доба (до 100 мг/доба)	1
Olmestartan**	≥6 років до 35 кг*	10 мг/доба	20 мг/доба	1
	>35 кг*	20 мг/доба	40 мг/доба	1
Valsartan**	≥6 років*	1.3 мг/кг/доба (до 40 мг/доба)	2.7 мг/кг/доба (до 160 мг/доба)	1

Примітка 1. *FDA ліцензований.

Примітка 2. **основний метаболізм в печінці: не потрібна корекція дози при ХХНЗ-4.

Дозування по ЛЗ для ренопротекції вперше комплексно окреслено в [10] і підтверджено в рекомендаціях IPNA [3]. З переліку інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) тільки раміприл не потребує корекції дози при уповільненні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, мл/хв.), оскільки має основний метаболізм печінковий. Сартани (блокатори рецепторів до ангіотензину II - БРА), які застосовують в Україні у дітей не так часто, знаходяться через особливості метаболізму в значно вигіднішій позиції. Дози ЛЗ

для ренопротекції розраховують до максимально переносимих (в межах дозволених). Що вперше підкреслено в [2] і є новим для української аудиторії – іАПФ/БРА з метою ренопротекції не призначають в дебюті НС, оскільки вони можуть провокувати гостре пошкодження нирок (особливо при нефропатії мінімальних змін). В листі призначень ці ЛЗ мають з'являтися після 4-го тижня ГКС. Крім того, експерти наголошують на недоцільності їх застосовувати при СЧ НС (табл. 3).

Таблиця 3

Ренопротекція у дітей з НС [3, 4]: іАПФ/БРА – take home points (головне)

Так:
– з 4 тижня ГКС після підтвердження СР (В, помірна)*; – максимальна доза (С, слабка)*, максимально переносима дозволена доза (мета: зменшення протеїнурії <1 г/доба); – перевага ЛЗ з позанирковим метаболізмом (D, слабка)*
Ні:
– при внутрішньосудинній гіповолемії (Х, сильна)*; – при швидкій втраті функції нирок; – при гострому пошкодженні нирок (Х, сильна)*; – при гіперкаліємії (Х, сильна)*; – при частій блювоті/діареї (Х, сильна)*; – в дебюті НС через можливу провокацію гострого пошкодження нирок (особливо при N04.0); – при очікуванні швидкого покращення (N04.0, N04.1, СЧ)
Обережно:
при ХХН4 (Х, сильна) у дівчат з можливістю вагітності – обов'язкова контрацепція (Х, сильна)*

Примітка. *рівень та сила доказів [3].

Основою конверсійної терапії НС сьогодні, як і 50 років тому, залишаються ГКС [11]. В дебюті НС загальна планована тривалість застосування преднізолону (П) за міжнародними рекомендаціями складає 8-12 тижнів (табл. 4), з них половина – щоденний прийом в стандартній дозі 2 мг/кг

(індукція), інша половина – 1.5 мг/кг через день без зменшення дози. Менша стандартна доза може пришвидшити ранній рецидив, а триваліше застосування ГКС в дебюті СЧ НС збільшує ризик побічних ефектів без впливу на вірогідність та частоту наступних загострень [4].

Таблиця 4

Застосування ГКС (за преднізолоном) у дітей з НС

Стан	Варіант	Тривалість, тижні (режим)	Добова доза		
			мг/м2	мг/кг	максимальна
Дебют (стандартний режим)	1	1 етап: 4 (щоденно)	60	2	60
		2 етап: 4 (через день)***	40	1.5	50
	2	1 етап: 6 (щоденно)	60	2	60
		2 етап: 6 (через день)***	40	1.5	50
Дебют (при СР)		1 етап: 4 (щоденно)	60	2	60
		2 етап (підтвердження): 2 (щоденно)	60	2	60
	3 етап (зниження на фоні СНІ): по 4 (через день)	40	1.5	50	
		30			
		20			
		10			
		10			
	або 3 етап: 24 (через день)***		<0.25		
Рецидив (при СЧ)		1 етап: *(щоденно)	60	2	60
		2 етап: ≥4 (через день)**	40	1.5	50
		3 етап: 16-24** ***	0.5		
ГРВІ (при СЧ)		1 (щоденно)		0.5	

Примітка 1. *1 раз на день максимальна доза до ПР плюс ≥3 днів.

Примітка 2. **при частих рецидивах та відсутності серйозних побічних ефектів, у віці 4-6 років (ризик частих рецидивів); можливий щоденний прийом.

Примітка 3. ***практичні точки [2].

Досягнення ПР до кінця 4-го тижня терапії ГКС, як зазначалось вже вище, підтверджує СЧ, але у одного хворого з 30-ти існує шанс пізньої відповіді (в наступні 2 тижні), через що загальну тривалість лікування рекомендують подовжити до 12 тижнів (6 тижнів стандартна доза, 6 тижнів – зменшена і через день), такий режим можливий на розсуд клініциста і у тих, хто досяг ПР в перші 4 тижні [2].

На відміну від українського протоколу, який пропонує дотримуватися фізіологічного циркадного ритму при прийомі ГКС, міжнародна спільнота віддає перевагу разовому прийому П вранці, вважаючи його більш комфортним та таким, що зменшує ризик пригнічення залежних ендокринних складових та порушення сну [4]. Допускають прийом ГКС і за два рази в першій половині дня з переходом на разовий прийом при зменшенні дози до 30 мг/доба [2].

Щодо вибору ЛЗ: в Україні існує практика використання замість П інших ГКС (частіше метилпреднізолон/МП чи медрол, в яких атом водню замінено на метильну групу). Міжнародні експерти наполягають на застосуванні саме П (або його попередника–проліки преднізону) для підтвердження

СЧ чи СР [2]. МП може бути використаним за потреби парентерального введення ГКС на короткий термін: надвисокі дози (при проведенні «пульс»-терапії) або еквівалентні дози (5 мг П=4 мг МП) при певних обставинах (непереносимість орального шляху введення, недотримання режиму прийому ЛЗ дитиною) [2]. В жодному актуальному джерелі в показаннях до внутрішньовенного введення не згадано набряковий синдром, що широко практикують в Україні, опираючись на міркування порушення всмоктування через набряклу слизову кишківника. Натомість акцентована інша можливість неадекватного дозування ГКС, що призводить до хибної оцінки СЧ – ситуація виникає тоді, коли розрахунок дози проводять за вагою. Дітям, особливо маленьким, рекомендують відштовхуватися від площі тіла (розрахунок по вазі може призвести до втрати до 15% ЛЗ, що надважливо при визначенні СР), а у випадку генералізованих набряків щоб уникнути передозування – від «сухої» ваги (орієнтовної ваги без набряків) [2, 4]. Для закріплення окремих нюансів по ГКС-терапії, які надважливі у визначенні СЧ чи СР при НС у дітей, має сенс для самоконтролю відповіді на питання (табл. 5).

Таблиця 5

Контрольні питання по застосуванню ГКС при НС у дітей

1. Дитина вагою 40 кг отримувала 35 мг П протягом 6 тижнів. Протеїнурія зберігається. Це СР?
2. Дитина отримує МП протягом 4 тижнів при індукційній терапії в дозі еквівалентній П. Протеїнурія зберігається. Це СР?
3. Дитина отримує П стандартну дозу per os при значних набряках. Доцільно переходити на внутрішньовенне введення ГКС?
4. Внутрішньовенне дозування ГКС передбачає подвоєння дози, порівняно з рекомендованою per os?
5. Дитина, хвора на СЧ НС, отримує підтримуючу терапію П більше 3-х місяців (доза 7.5 мг). Після ГРВІ з'явилася протеїнурія, набряки. Це свідчить про СЗ?
6. «Пульт» ГКС для підтвердження СР при 1-му епізоді НС проводять в 1-й день 5-го тижня лікування ГКС?

Примітка. Правильні відповіді в кінці публікації.

Окрім додаткових 2-х тижнів ГКС в стандартній дозі, в окремих випадках для підтвердження СР використовують введення надвисоких доз МП («пульс»). Оскільки «пульс» ГКС не є обов'язковою опцією, то існує декілька сценаріїв цієї процедури, подібних по ефекту, який оцінюють не раніше, ніж через 2 тижні. Trautmann et al пропонує варіант з введенням МП в дозі 15-30 мг/кг/доза (≤ 1 г) 1 раз на день №3 (або №5) і можливими повторами інфузії кожні 2-4 тижні до досягнення ремісії [3]; KDIGO рекомендує вводити ГКС 1 раз на добу тричі в разовій дозі 500 мг/м² [2]. При застосуванні «пульсу» ГКС послідовність дій лікаря виглядає так: 1) за відсутності ПР при лікуванні П протягом 4 тижнів в стандартній дозі розпочати ренопротекцію (іАПФ/БРА); 2) продовжити ГКС до 6 тижнів в тій же дозі (шанс пізньої відповіді); 3) призначити «пульс» МП №3 (або №5 з можливими повторами, день старту не уніфіковано); 4) після 6-го тижня документувати СР.

Важливим кроком після підтвердження СР є пошук генетичної складової НС, що можлива в кожного третьої дитини (якщо спроектувати дані по відомим когортним дослідженням). При моногенному варіанті захворювання експерти не бачать доцільності продовжувати ГКС, але гетерогенність генетично детермінованого НС залишає шанс пацієнтам на можливу стабілізацію на фоні спаринг-агентів та ренопротекції [12]. Надважливою складовою в прогнозі та формуванні тактики ведення хворого є, також, результати прижиттєвого дослідження тканини нирок, однак обговорення цієї теми потребує окремих публікацій через накопичений обсяг інформації. Заключення патогістолога рідко буває однозначним, і при його оцінці клініцист не тільки розглядає клініко-гістологічні паралелі перед прийняттям рішення, але мусить звертати увагу і на дотримання сучасного стандарту дослідження нефробіоптату, що присутнє далеко не завжди. В будь-якому разі ідеальний ланцюг

формування подальшого супроводу дитини з СР НС починається з терапії ГКС, потім – генетичне тестування, потім – нефробіопсія, а вже за ними – прийняття клінічного рішення.

Лікування рецидиву НС при збереженні СЧ проводять стандартною дозою ГКС до 3-х днів після отримання негативного по білку аналізу сечі, повторюючи аналізи щоденно, далі – ще 4 тижні в альтернуючому режимі (див. табл. 1, 4). При частих рецидивах, так само як і у хворих віком 4-6 років з потенційно можливими частими рецидивами, допускають тривалішу терапію високими дозами ГКС та пролонгацію низьких доз ще на 24 тижні (див. табл. 4). Можливе призначення низьких доз ГКС і щоденно, а не через день – доказова база по вибору режиму ще не удосконалена [5]. Так само немає спільного рішення щодо застосування ГКС у СЧ хворих при ГРВІ: [2] вважає доцільним короткий курс П щоденно (навіть вже після відміни ГКС) у випадку СЗ чи частих рецидивах, на відміну від рекомендацій IPNA [4], яка допускають щоденне призначення тільки у тих, хто отримує підтримуючу терапію П та має в анамнезі рецидиви НС на фоні ГРВІ (див. табл. 4).

ГКС-обмежуючі ЛЗ (спаринг-агенти), які в національному протоколі призначають при 1-му рецидиві СЧ НС, в міжнародному просторі визнано опцією після 2-3 рецидиву та при часторецидивуючому перебігу чи СЗ. Їх застосовують тільки після досягнення ПР на фоні ГКС, підтвердивши попередньо збереження СЧ (послідовне призначення після ГКС, а не одночасне), з подовженням П мінімум ще на 2 тижні (після включення в протокол спаринг-агента). KDIGO наголошує, що вибір ЛЗ спирається на практичні точки, а не докази високої якості, і залежить від особливостей конкретного хворого [2]. Рекомендована пріоритетність (вибір 1-го шансу та альтернативи) має певні відмінності в різних рекомендаціях (табл. 6).

Таблиця 6

Пріоритетність спаринг-агентів в терапії дітей з НС

Стан	Послідовність використання			
	1	2	3	4
СЧ, 3-й рецидив	вибір серед наявних ЛЗ, обумовлений ресурсами, вподобаннями, наявністю побічних ефектів [2, 4]			
СЧ, часті рецидиви	ЦФ [2]	левамізол [2]		
	левамізол [4]	ММФ [4]	ЦФ [4]	
СЧ із СЗ	ММФ [2, 4]	Rtx [2]	CNI [2]	
		CNI [4]	Rtx [4]	ЦФ [4]
СР	CNI [2, 3]	ЦФ [2, 3]	ММФ [2, 3]	Rtx [2, 3]

1-й вибір при часторецидивуючому НС за [4] належить ЦФ *per os*. Його застосування рекомендують обмежити при СЧ одним курсом та часом досягнення кумулятивної дози (табл. 7), з обов'язковим супроводом низькими дозами ГКС (в альтернуючому режимі, починаючи з дози 1.5 мг/кг зі зменшенням до 0.3 мг/кг/доба) та адекватним лабораторним контролем для своєчасного виявлення

міелосупресії. Перевага внутрішньовенному ЦФ (див. табл. 7) надається у випадку, коли прихильність пацієнта до лікування та дотримання рекомендацій сумнівна. Основне занепокоєння викликає при лікуванні ЦФ можлива дисфункція гонад, однак ризик безпліддя має дозозалежний характер і дотримання рекомендовано режиму призначення його мінімізує.

Таблиця 7

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СЧ варіант)

Пріоритет	ЛЗ	Дозування		Режим	Тривалість
		на добу	особливості		
1-а лінія	ЦФ (<i>per os</i>)	2 мг/кг	≤168 мг/кг/курс	щоденно	≤12 тижнів
	левамізол	2-2.5 мг/кг	≤150 мг/доба	через день	≥12 місяців
Альтернатива	ММФ	1200 мг/м ²	прийом за 2 рази	щоденно	≥12 місяців
	ЦФ (внутрішньовенно)	500 мг/м ²	≤1 г/доба, разова інфузія	1 раз на місяць	6 місяців
	Rtx	375 мг/м ²	разова інфузія	перерва 1-2 тижнів	від 1 до 4-х інфузій
	ЦсА	4-5 мг/кг	≤250 мг/доба, C0 60-150 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
	Тас	0.1 мг/кг	≤10 мг/доба, C0 3-7-(10) нг/мл	щоденно	≥12 місяців

Примітка. C0 концентрація в крові до прийому ЛЗ.

В Україні з алкілюючих агентів в правовому полі залишається актуальною опція хлорамбуцилу при рецидиві НС [5]. В міжнародному просторі через гірший профіль безпеки його згадують тільки в історичному аспекті [4].

Останні роки відкрили заново для міжнародної нефрологічної спільноти левамізол, з підтвердженням в 2023 році IPNA в якості спаринг-агента 1-ї лінії при СЧ [4] (див. табл. 6). Його призначають, як і всі ГКС-обмежуючі ЛЗ, після досягнення ПР, через день (якщо на фоні альтернуючої дачі П – то в дні перерви) і тривало (див. табл. 7), з обов'язковим лабораторним контролем (щоквартально: аналіз крові клінічний, АлТ/АсТ; 1 раз на півроку – ANCA). В Україні є досвід використання левамізолу в якості додаткового імуномодулятора у частохворюючих дітей, а мінімальний моніторинг робить цей ЛЗ привабливим в умовах обмежених ресурсів.

Спаринг-агентом 1-го вибору при СЗ НС підтверджено ММФ та його похідні (тут і надалі вказано дози саме для ММФ щоб не ускладнювати сприйняття матеріалу, однак вибір цього ЛЗ чи його похідних та переваги визначаються здебільш ситуаційно) (див. табл. 6). В протоколі, який діє в Україні, дози ММФ не уточненні (на той час їх тільки досліджували), але прийняті розрахунки, актуальні на початку ери ММФ в педіатричній нефрології (500-600 мг/м²) з підтвердженими ефективністю та безпечністю [1]. Рекомендовані дози [2, 4] вдвічі вищі, спираються на якісну доказову базу і потребують для зменшення ризиків визначення C0 та фармакодинаміки ЛЗ (серії досліджень впродовж доби). Технічна складність цієї процедури є проблемою і для розвинутих країн, а в Україні, наскільки відомо, не виконується поза межами клінічних досліджень. Через можливість рецидиву НС після відміни тривалість застосування

ММФ має бути не менше ніж 12 місяців (див. табл. 7), надалі можна зменшувати дозу з відміною через 3–6 місяців [2, 4].

Останні роки в Україні стали ширше використовувати при лікуванні НС ЛЗ таргетної (цільової) дії ритуксимаб (Rtx). Світова спільнота звертається до цього ЛЗ при частих рецидивах СЧ НС або СЗ, або після «втрати контролю» над захворюванням (відсутності стійкої ПР після лікування ЛЗ 1-ї лінії вибору), особливо за наявності проблем з дотриманням рекомендацій у хворого (важливо у старших за віком дітей та підлітків) [4]. Режим використання Rtx та акценти лабораторного супроводу наведені в табл. 7 (див. і підсумовуючу таблицю), але хочу наголосити – призначення ЛЗ таргетної дії без контролю кластерів диференціації (CD) (можливість цього дослідження не завжди супроводжує наявність ЛЗ в ЗОЗ) знецінює наслідки. На сьогодні дані по Rtx у дітей обмежені, він не заявлений офіційно як ЛЗ при лікуванні НС (<https://www.dec.gov.ua/materials/>), але створення доказової бази відбувається «на наших очах».

Кальцінейрін інгібітори (CNI), які в світовому просторі конкурують з Rtx за право бути 2-м шансом у хворих з СЗ (після ММФ), мало залучені в практику дитячих нефрологів України через обмежену доступність до контролю адекватності дози (рівень в цільній крові) та нефротоксичність. Їх призначають, також, при частих рецидивах після 1-ї лінії (ЦФ або левамизол) чи за наявності побічних ефектів. Починають з мінімальної дози, достатньої для підтримки ПР, з подальшим контролем концентрації (C) та відміною не раніше ніж через 12-24 місяці. Звичай орієнтуються на рівень ЛЗ в крові перед його прийомом (C0), що можна досліджувати в широкий часовий проміжок (від 8.00 до 14.00 залежно від ситуації), хоча більш точні дані по метаболізму дає визначення через 2 години (C2) – але тоді потрібно дотримуватися жорсткого терміну з відхиленням у часі не більше 1-15 хвилин. Цільовий діапазон показників відштовхується від даних по трансплантації (хоча стартова доза вдвічі менша), оскільки для клубочкових захворювань C0 в принципі не опрацьовані [2]. До-

датково з уроків трансплантації: обов'язкові фіксовані години прийому CNI (з однаковим проміжком перед чи після їжі через особливості всмоктування); обов'язковий повторний підбір дози при переході з однієї форми на іншу чи зміні виробника; розподіл добової дози на 2 рази (у дітей до 6-ти років – на 3); обов'язкова корекція дози при взаємодії з іншими ЛЗ та при діарейі; перевага циклоспорину А (ЦсА) над такролімусом (Tac) за наявності обтяженого анамнезу по цукровому діабету, при ФСГС, важких інфекційних процесах. В жодному з актуальних джерел не згадано, однак акцентовано в інструкції по застосуванню ЦсА у дітей з НС: стартову дозу зменшують вдвічі за наявності порушення азотовидільної функції нирок (до 2.5 мг/кг) (<https://www.dec.gov.ua/materials/>). Щодо Tac, то в переліку показань для його призначення НС поки не зазначено.

Проблему повторних рецидивів СЧ НС у дітей [5] намагається вирішити так само, як прийнято в Україні – індукція ГКС та зміна спаринг-агента (згідно переліку доступних). Достатні докази для оптимальної послідовності ЛЗ на сьогодні відсутні. Вибір має спиратися на переваги сім'ї та лікаря, ризики захворювання та побічних дій, клінічні особливості кожного пацієнта. Можливість завершення терапії розглядають не раніше 12-го місяця за умови ПР.

Більш прискіпливої уваги через важкість прогнозу потребує супровід дітей із СР НС. Значна обмеженість доказової бази (з невисокими за якістю та силою доказами) ускладнює прийняття клінічного рішення, однак безумовним є необхідність призначення ГКС-обмежуючого ЛЗ після підтвердження СР (див. підсумовуючу таблицю). Зниження ГКС пролонгують на 20 і більше тижнів, з огляду на їх геномні ефекти та для нейтралізації можливих побічних ефектів від спаринг-агенту (див. табл. 4). До імуносупресії 1-ї лінії (так звана ініціальна 2-а лінія після ГКС) відносять CNI – саме вони найчастіше індукують ремісію при СР НС (табл. 9). Ці ЛЗ не призначають при ХХН4, гострому пошкодженні нирок, артеріальній гіпертензії (див. підсумовуючу таблицю).

Таблиця 9

Рекомендовані ГКС-обмежуючі ЛЗ у дітей з НС (СР варіант)

Пріоритет	Лікарський засіб	Дозування		Режим	Тривалість
		на добу	особливості		
1-а лінія	ЦсА	4-5 мг/кг	C0 60-150 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
	Tac	0.1 мг/кг	C0 5-10 нг/мл	щоденно	≥12 місяців
Альтернатива	ЦФ	500 (750) мг/м ²	разова інфузія	перерва 4 тижні або 1 місяць	6 місяців
	ЦФ	2.5 мг/кг	≤150 мг/кг/курс	щоденно	8 тижнів
	ЦФ	2.5 мг/кг		щоденно	3-6 місяців
	ХБ	0.2 мг/кг		щоденно	12 тижнів
	ММФ	1200 мг/м ²	C0 80-120 нг/мл	щоденно	тривало
	Rtx	375 мг/м ²	разова інфузія	перерва 2 тижнів	≤2 інфузії

Стартові дози СNI та пріоритети такі самі, як і при СЧ НС (див. табл. 9), тривалість – мінімум 6 місяців [2-4], за винятком ситуацій, коли в процесі спостереження зафіксовано уповільнення ШКФ до рівня ХХН4 (розрахунок ШКФ визнано параметром безпеки при використанні СNI). При позитивних змінах в сечовому синдромі на фоні лікування (ПР чи ЧР) хворому подовжують СNI до 12-ти місяців і довше з можливим поступовим зменшенням дози для уникнення токсичних ефектів (розглядають перехід на ММФ). Однозначних рекомендацій щодо мінімізації дози та тривалості призначення СNI після досягнення ремісії не існує, але етапи терапії СР НС (без відомої генетичної детермінанти) залежно від її ефективності можна окреслити так: 1) СNI 6 місяців + іАПФ/БРА + зменшення ГКС (до відміни); 2) при досягненні ПР: зменшення СNI протягом 12-24 місяців з відміною або заміною на ММФ (6 місяців), іАПФ/БРА; 3) при досягненні ЧР: подовження СNI без зміни дози + іАПФ/БРА, при досягненні ПР – див. п. 2; 4) за відсутності ефекту: відміна СNI, подовження іАПФ/БРА, участь в тематичних клінічних дослідженнях, пошук альтернативних ЛЗ; 5) при рецидиві після ПР чи ЧР: лікування за сценарієм, що був ефективним на попередньому етапі [3].

Якщо призначення СNI не можливе (немає ЛЗ чи обмежений лабораторний контроль), то першим альтернативним актуальним спаринг-агентом залишається ЦФ, в комбінації зі ГКС чи без. Його застосування актуальне в Україні, однак міжнародні рекомендації приділяють ЦФ, як і іншим алкілюючим агентам при СР НС, мінімальну увагу (з більшою концентрацією інформації в додаткових матеріалах, а не в основному тексті), бо дослідження ефективності та ризиків цього ЛЗ проводилися на малих спеціальних групах і мають не високу якість та силу доказів. Через це [3] відмічає декілька схожих за ефектом варіантів застосування ЦФ (див. табл. 9). Перевага надають внутрішньовенному введенню з розрахунком на площу поверхні тіла (збільшення дози до 750 мг/м² допускають за рішенням клініциста вже на старті лікування або за відсутності ефекту після попередніх 3-х інфузій в дозі 500 мг/м² з частотою інфузій 1 раз на 4 тижні (див. табл. 9). Питання не перевищення кумулятивної дози не акцентують (на відміну від режимів ЦФ при СЧ НС), хоча і згадують при можливих ризиках [2, 3]. Вочевидь такий підхід обумовлений складним прогнозом та наслідками більшості випадків СР НС, коли в виборі ко-

ристь-ризик перевага надається можливості досягти стабілізації патологічного процесу при зростанні ускладнень чи побічних ефектів від терапії. Окремі зауваження стосуються техніки інфузії (тривалість – 4 години) та корекції дози при зменшенні рівня лейкоцитів крові (до 4 x 10⁹/л) чи уповільненні ШКФ (15-30 мл/хв: 70% вікової норми; <15 мл/хв: 50%). ЦФ *per os* менш прийнятний, але також можливий: крім рекомендованих доз та режимів (див. табл. 9), розглядають і інші – 2 мг/кг/д протягом 12-ти тижнів або 5 мг/кг/д зі зменшенням до 1-3 мг/кг при рівні лейкоцитів крові <5 x 10⁹/л [3]. В українському сегменті також не має уніфікованого підходу до ЦФ: в 2004 році [5] було розглянуто застосування ЦФ внутрішньовенно (подібний режим до згаданих вище, але з розрахунком дози на вагу) та *дом'язово* (через токсичність та некомплаєнтність не застосовується), форми *per os* на тоді були відсутні; в 2013 році [1] дозування було переглянуто в сторону збільшення і наблизилось до міжнародного стандарту [3]. Дійсно, якщо умовна дитина в 6 років з вагою 20 кг та зростом 116 см мала отримати разову дозу інфузійно 400 мг за [3] (площа поверхні тіла 0.8 м² – доза 500 мг/м²), то в Україні 2004 року це становило 200-240 мг (10-12 мг/кг), в 2013 році – 200-500 мг (10-25 мг/кг). Щодо іншого представника алкілюючих агентів, що використовували в Україні протягом довгого періоду за [5], і продовжують призначати сьогодні за відсутності іншого вибору – хлорамбуцилу, то IPNA не дає рекомендацій щодо нього, але не заперечує, наводячи в додаткових матеріалах поодинокі дослідження з позитивними наслідками в окремих групах хворих [3].

Все ширше при СР НС призначають ММФ: після ЦсА чи ЦФ, а за певних обставин – замість них (технічна неможливість адекватного супроводу ЛЗ 1-ї лінії, побічні явища або ШКФ<30) в дозі, прийнятої для СЧ НС (див. табл. 9); тривалість лікування не визначена чітко, але становить не менше 12-ти місяців після досягнення ремісії, з поступовим зниженням надалі [3].

Роль Rtx при СР НС можна назвати «терапією відчаю» з обмеженою доказовою базою та відсутнім правовим полем у дітей з НС в Україні (див. табл. 9).

Основні положення оновленої доказової бази IPNA по конверсійному лікуванню дітей з НС в адаптованому вигляді наведено в таблиці 10. Оцінка рівня доказів за якістю (A, B, C, D, X) та силою (сильна, помірна, слабка та не визначена) представлена згідно першоджерел [3, 4].

Таблиця 10

Основні положення оновленої доказової бази IPNA

А. СЧ НС у дітей (2023 рік)

1-й епізод: призначити ГКС у дітей від 3-х місяців до 18-ти років в дозі 60 мг/м ² щоденно (або 2 мг/кг, максимум: 60 мг/доба) 4 тижні, потім 40 мг/м ² через день (або 1,5 мг/кг, максимум: 40 мг через день) або ті ж дози тривалістю по 6 тижнів (А, сильна)
ГКС: приймати <i>per os</i> 1 раз на день вранці (В, помірна)
ГКС: не зменшувати дозу під час дозування через день (А, сильна)

Продовження таблиці 10

ГКС: розрахунок дози на вагу («суха» вага) або площі поверхні тіла (В, слабка)
ГКС: на початку ГРВІ не використовувати короткий курс ГКС щоденно (низькі дози) для запобігання рецидиву (В, помірна)
ГКС: на початку ГРВІ використовувати короткий курс ГКС щоденно (низькі дози) у тих, хто отримує ГКС через день і мають в анамнезі інфекційно-асоційовані рецидиви (D, слабка)
1-й епізод: не використовувати інші імуномодулюючі або імуносупресивні ЛЗ, крім ГКС (С, слабка)
ГКС: використовувати преднізон або преднізолон як взаємозамінні ЛЗ, в однаковій дозі, при 1-му епізоді і наступних рецидивах (В, помірна)
Рецидив: ГКС один раз на день в дозі 2 мг/кг/доба (або 60 мг/м ² /доба, максимум: 60 мг) до ПР (УРСг ≤ 20 мг/ммоль або 0.2 мг/мг, або негативний, або сліди по тест-смужці протягом 3-х та більше днів поспіль), потім 1,5 мг/кг/доза (або 40 мг/м ² /доза, максимум: 40 мг) через день 4 тижні (В, помірна)
СЗ та часті рецидиви: підтримуюча терапія ГКС у всіх (В, помірна)
Часті рецидиви: призначення ГКС-обмежуючого ЛЗ або підтримуюча терапія низькими дозами ГКС щоденно чи через день (А, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: призначають при відсутності контролю НС на терапії, ускладненому рецидиві або СЗ (В, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: вибір спільно з пацієнтами і їх опікунами, з урахуванням ефективності і можливих побічних ефектів (Х, сильна)
ГКС-обмежуючий ЛЗ: вибрати з – СNІ, ЦФ, левамизол, ММФ (А, сильна)
Rtx: вибір при СЗ чи частих рецидивах при відсутності контролю (стійкої ПР) після курсу лікування в адекватній дозі хоча б одного з інших спаринг-агентів (В, помірна)
СЗ та часті рецидиви: перехід на інший спаринг-агент при відсутності контролю під час терапії за допомогою першого (Х, сильна)
ГКС-обмежуючий агент: припинення лікування (ГКС, левамизол, ММФ, СNІ) при ПР 12 і більше місяців (Х, середня)
СNІ: контроль С0 для забезпечення оптимальної дози (В, помірна)
ЦсА: початкова доза 3-5 мг/кг/доба (максимум: 250 мг) за 2 рази (кожні 12 годин), мета – С0 60–100 нг/мл або С2 300-550 нг/мл (В, помірна)
Тас: початкова доза 0.1-0.2 мг/кг/доба (максимум: 10 мг) за 2 рази (кожні 12 годин), мета – С0 3-7 нг/мл (С, помірна)
СNІ: використовувати найменшу ефективну дозу (Х, сильна)
СNІ: уникати використання більше, ніж 2-3 роки (В, помірна)
СNІ: проведення нефробиопсії при необхідності призначення більше 2-3 років для виключення токсичності (В, помірна)
ЦФ: один курс, розпочинати рег ос після ПР на фоні ГКС в дозі 2 мг/кг/доба (максимум: 150 мг/доба) 12 тижнів або 3 мг/кг/доба (максимум: 150 мг/доба) 8 тижнів (В, помірна)
ЦФ: максимальна кумулятивна доза – до 168 мг/кг (С, помірна)
ЦФ: один курс, внутрішньовенно 500 мг/м ² /доза (максимум: 1 г/доза) 1 раз на місяць №6 при невідомій прихильності пацієнта лікуванню (В, помірна)
ЦФ: одночасно призначати ГКС через день 40 мг/м ² (або 1.5 мг/кг) зі зниженням до 10 мг/м ² (або 0.3 мг/кг) (D, слабка)
ЦФ: контроль клінічного аналізу крові 1 раз на 2 тижні, щоб не пропустити нейтропенію (кількість нейтрофілів <1500 клітин/мкл) (D, слабка)
ЦФ: відміна при лейкопенії (<4.0 x 10 ⁹ /л) або нейтропенії (<1500 клітин/мкл), або тромбоцитопенії (<50 x 10 ⁹ /л) (Х, сильна)
ЦФ: після відновлення параметрів клінічного аналізу крові повернення до ЦФ в меншій дозі (Х, сильна)
Левамизол: призначати при ПР на фоні ГКС в дозі 2-2.5 мг/кг через день (максимум: 150 мг/доба) (В, помірна)
ММФ: початкова доза 1200 мг/м ² /доба (максимум: 3000 мг) в 2 прийоми (через 12 годин) (В, помірна)
ММФ: починати на фоні ГКС через день (С, слабка) з можливою відміною ГКС через 6-12 тижнів
ММФ: контроль фармакодинаміки при відсутності стійкої ПР на фоні рекомендованих доз (В, помірна)
ММФ: використання адекватної контрацепції у сексуально активних дівчат-підлітків (Х, сильна)
Rtx: призначати при СЗ чи частих рецидивах у випадку загострення після лікування хоча б одним іншим ГКС-обмежуючим ЛЗ в адекватній дозі (В, помірна), особливо у віці старше 7-9 років (С, слабка)
Rtx: доза 375 мг/м ² для кожної інфузії (максимум: 1000 мг/доза), від 1 до 4-х інфузій, бажано після досягнення ПР/ЧР (С, помірна)

Продовження таблиці 10

Rtx: контроль загальної кількості В-клітин CD19(+) до інфузії через 7 днів (мета - адекватне виснаження В-клітин: CD19 <5 клітин/мм ³ або <1% від кількості лімфоцитів (В, сильна)
Rtx: контроль рівня IgG до інфузії та періодично після для виявлення гіпогамаглобулінемії (В, сильна)
Rtx: після інфузії дозу ГКС та інших спаринг-агентів поступово зменшують за 2-3 місяці (В, сильна)
СЗ чи часті рецидиви: при неконтрольованому перебігу або при токсичності лікування – участь в доступному клінічному випробуванні (Х, сильна)

Б. СР НС у дітей (2020 рік)

Підтвердження СР: дозу ГКС зменшують з відміною через 6 місяців (D, слабка)
Підтвердження СР: почати імуносупресію 1-ї лінії – CNI (ЦсА або Тас) (В, помірна)
ГКС: після початку CNI зменшення дози 40 мг/м ² через день 4 тижні - 30 мг/м ² через день 4 тижні – 20 мг/м ² через день 4 тижні – 10 мг/м ² через день 8 тижнів – відміна (D, слабка)
CNI: не призначають або відміняють при ШКФ<30, гострому пошкодженні нирок та/або неконтрольованій артеріальній гіпертензії (Х, сильна)
Виявлена генетична детермінанта СР (моногенна форма): відміна CNI та ГКС (В, помірна)
ЦсА: початкова доза 3-5 мг/кг/д (максимальна: 250 мг/д) per os за 2 рази (В, слабка)
ЦсА: дозу титрують щоденно до досягнення С0 80-120 нг/мл (метод ТМС) (В, слабка)
Тас: початкова доза 0.1-0.2 мг/кг/д (максимальна: 5 мг/д) per os за 2 рази (В, слабка)
Тас: дозу титрують 1 раз на 3 дні до досягнення С0 4-8 нг/мл (В, слабка)
CNI: контроль С0 щотижня в період титрації (4 тижні), потім – кожні 1–3 місяці разом із рівнем креатинінемії як параметру безпеки (D, слабка)
CNI: дозу зменшують чи відміняють при ШКФ<30 (Х, сильна)
CNI: мінімальний період лікування для оцінки відповіді - 6 місяців (В, слабка)
CNI: за відсутності ЧР відміна через 6 місяців (В, помірна)
CNI: при ПР – зменшення дози до найменшої, можлива відміна через 12-24 місяці через ризик нефротоксичності (С, слабка)
CNI: при ПР 12 і більше місяців можливий перехід на ММФ (С, слабка)
CNI: при ЧР продовжити без зміни дози щонайменше 12 місяців (С, слабка)
CNI: рецидив на лікуванні – ГКС 60 мг/м ² щодня до ПР/ЧР або 4 тижні з подальшим поступовим зниженням дози після досягнення ПР/ЧР (С, слабка)
CNI: при рецидиві після відміни – повторний курс CNI з ГКС 4 тижні у високих дозах або ММФ (С, слабка)
CNI: при рецидиві після ПР/ЧР у випадку появи СЧ можливо призначити ММФ (С, слабка)
CNI: не зрозуміле зниження ШКФ або збільшення протеїнурії – нефробіопсія для оцінки нефротоксичності (С, слабка)
CNI: нефробіопсія при тривалому призначенні (> 2 років) або повторному курсі (С, слабка)
ММФ: призначають при ШКФ<30 (С, слабка)
ЦФ: при відсутності CNI, з високими дозами ГКС або без них (D, слабка)
CNI: за відсутності ефекту – участь в клінічному дослідженні для оцінки нових потенційних методів лікування (не класифіковано)
Rtx: можливе призначення при недоступності клінічного дослідження (С, слабка)
Rtx: дві інфузії в дозі 375 мг/м ² на інфузію (звичайно протягом 2 тижнів), мета – CD19<5 клітин/мкл або 1% (С, слабка)
Rtx: не призначати за наявності туберкульозу, гепатиту В або поліомавірусної інфекції (проводити скринінг перед початком лікування) (Х, сильна)
Rtx: при резистентності чи непереносимістю можливе застосування офатумумабу та екстракорпоральних методів очищення крові - плазмаобміну, імунoadсорбції або аферезу ліпідів (С, слабка)
Відсутність ефекту від імуносупресії: генетичний скринінг для прийняти рішення щодо подальшої імуносупресії (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: відміна та продовження RAASi та інші підтримуючі заходи (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: нові методи лікування, які доступні в клінічних дослідженнях (Х, сильна)
Відсутність ефекту від імуносупресії: рішення про продовження або відміну після обговорення з батьками його переваг та ризиків, вартості терапії (А, сильна)
Рецидив після відміни імуносупресивної терапії: ГКС 60 мг/м ² щодня до ПР/ЧР або максимуму 4 тижні з подальшим зниженням дози після досягнення ПР/ЧР, або альтернатива – відновлення імуносупресії, яка може запобігти рецидивам (D, слабка)

За відсутності ефекту від жодного із зазначених спаринг-агентів міжнародна нефрологічна спільнота бачить вихід в участі пацієнта в клінічних дослідженнях [3]. В рекомендованих МОЗ для імплементації Кохранівських оглядах щодо лікування дітей з НС можна побачити практично синхронні твердження: «Вкрай необхідно провести набагато більш масштабне дослідження, щоб підтвердити ці висновки» [9]; «... ефект від лікування тимчасовий, і багатьом дітям знадобляться додаткові курси Rtx. ... Порівняльні дослідження CNI, MMФ, левамізолу та алкілюючих агентів продемонстрували незначні або відсутні відмінності у ефективності» [7]; «CNI може підвищити ймовірність ПР або ЧР порівняно з плацебо/відсутністю лікування чи ЦФ. Для інших схем залишається невизначеним, чи втручання змінюють результати, оскільки достовірність доказів низька» [8]. Вочевидь, це одна з причин, що сприяла появі після тривалого обговорення в [2] розділу загального плану, де однозначно підкреслена необхідність адаптації настанови до конкретних умов:

«Керівництво призначено для допомоги в прийнятті рішень. Воно не визначає стандарт лікування та не повинно розглядатися як найкращий супровід»; «При використанні цих рекомендації медичні працівники повинні вирішити як застосувати їх у власній клінічній практиці»; «Варіації в практиці неминучі і виникатимуть при врахуванні клініцистами потреб конкретних пацієнтів, доступних ресурсів та обмежень, існуючих в медичному закладі чи притаманних типу медичної практики». Цього разу було виділено не тільки рекомендації з доказовою базою, але й так звані практичні точки (Practice Points), які загалом можна охарактеризувати як експертну думку. Зазначені практичні точки імуносупресії акцентують, що вибір лікувальної тактики, прийняття клінічного рішення є відповідальністю клініциста, що ґрунтується на власному досвіді та знаннях. Ми відштовхуємося від важкості клінічної картини та рівня ШКФ, намагаємося як мінімум уповільнити прогресування захворювання та пам'ятаємо, що не всіх можнавилікувати (табл. 11).

Таблиця 11

Практичні точки імуносупресії (адаптовано [2]): take home points

Вибір терапії:
– залежить від тяжкості клінічних симптомів та морфологічного типу – додержуйтесь безпечна доза ЛЗ з урахуванням рШКФ
Попередження прогресування:
– повна ремісія можлива не завжди – довготривале лікування та повторні курси можуть бути необхідними – зниження протеїнурії – вже позитивне досягнення в певних випадках
Мінімізація побічних дій:
– враховуйте можливість побічних дій – прислухайтеся до точки зору хворого – контролюйте приховані інфекції – контролюйте С0 за потреби – профілактуйте побічні дії ЛЗ – контролюйте кумулятивні дози ЛЗ – вакцинуюте

Життя України після 24 лютого 2022 року радикально змінилося і реаліями медичної спільноти, що працює з цивільним населенням, стала, в першу чергу, турбота про фізичну безпеку всіх учасників лікувального процесу. Ми стикнулися з вимушеними відхиленнями від усіх протоколів та алгоритмів через проблеми лабораторного та клінічного контролю, обмеження пересування, зміни спектру та логістики фармацевтичного ринку. В цих умовах маємо спиратись на рівень грамотності та критичності оточення хворого, здатність до контролю клінічної ситуації людьми, які реалізують рекомендації, але не завжди мають необхідний досвід.

Дітей з НС, що потребують активного лікування та моніторингу, стало менше. Зрозуміло, що через вимушену зовнішню міграцію зменшилась чисельність дитячого населення України, а через внутрішні переміщення – зв'язки із хворими частково втрачені. Однак слід пам'ятати, що в критичні періоди історії кіль-

кість хворих з певними діагнозами часто зменшується через зміну пріоритетів (акцент на вижиття) і, маючи проблеми, звернення до спеціаліста відтермінують.

Формально змінився і клінічний спектр пацієнтів – нефрологи стикаються зі складними і неконтрольованими випадками НС. «Прості» за терапевтичним супроводом випадки (СЧ НС) залишаються в регіонах, виходячи в кращому випадку на рівень вторинної ланки надання медичної допомоги. Батьки пацієнтів з попереднім досвідом лікування НС в мирні часи натепер, в умовах воєнних обмежень, починають діяти самі, орієнтуючись на інформацію та досвід, отримані раніше.

Всі, хто починає терапію, стикаються з лімітованими можливостями дотримання протоколу і специфікою правової бази. Ці місяці навчили використовувати наявний мінімум ЛЗ, а спілкування з колегами і оцінка доступних ресурсів – створити власні практичні точки (табл. 12, 13).

Таблиця 12

Практичні точки імуносупресії СЧ НС у дітей, уроки воєнного стану: take home points

<p>ГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стандартна доза П 1.5-2 мг/кг/доба 6 тижнів (при 1-му епізоді 8 тижнів) [5], далі підтримуюча доза до 6 місяців; – обмеження тривалості максимальної дози (зменшення після 3-х днів без протеїнурії) [2] у випадку контрольованого перебігу НС, за наявності інформзгоди; – при ГРВІ на підтримуючій дозі П – 0.5 мг/кг/доба безперервно 7 днів [2, 5]; – подовження тривалості підтримуючої терапії при часторецидивуючому перебігу чи СЗ [4] за наявності інформзгоди
<p>Левамізол:</p> <ul style="list-style-type: none"> – призначати при 1-му рецидиві в якості ГКС-обмежуючого засобу за наявності інформзгоди (перевага у частохворюючих дітей та при обмеженій можливості моніторингу інших ЛЗ) [2]
<p>2-й та наступні рецидиви:</p> <ul style="list-style-type: none"> – після 4-х тижнів ГКС послідовне призначення спаринг-агента, що не потребує ретельного моніторингу (левамізол або ММФ), при наявності адекватного супроводу – ЦФ per os з можливим обмеженням тривалості до досягнення кумулятивної дози 168 мг/кг [2, 4]; – не повертатися до попереднього спаринг-агента, що отримував перед поточним рецидивом [5]; – при частих рецидивах чи СЗ розглянути можливість СNI або Rtx за наявності адекватного супроводу та інформзгоди [2, 4]

Таблиця 13

Практичні точки імуносупресії СР НС у дітей, уроки воєнного стану: take home points

<p>ГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> – розглянути «пульс» ГКС за відсутності ремісії з 5-го тижня [5]; – подовження тривалості підтримуючої терапії більше 6-ти місяців [3, 5]
<p>Імуносупресія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – з 6-го тижня ГКС [5]; – 1-й вибір – СNI за можливості адекватного супроводу (ЦсА: [5], Тас: [2, 3] за наявності інформзгоди); – альтернативний вибір – за можливості адекватного супроводу ЦФ внутрішньовенно 6 місяців [2, 3] (інформзгода) чи ЦФ per os до досягнення кумулятивної дози [5] без підтримуючої терапії (інформзгода), або ХБ до досягнення кумулятивної дози [5] без підтримуючої терапії (інформзгода); – відсутність ефекту від попередньої імуносупресії – ММФ 12 місяців з можливим подовженням [2, 3] (інформзгода) або Rtx [2, 3] (інформзгода); – уповільнення рШКФ<30 – перехід на ММФ [2, 3] (інформзгода); – відсутність адекватного супроводу – ММФ [2, 3] (інформзгода)

Сьогодні через проблеми фармакологічного забезпечення тривалість підтримуючої терапії ГКС або лікування алкілюючими агентами часто коротші, ніж зазначено в протоколі МОЗ, що наближає їх до міжнародних рекомендацій. Відсутність адекватного лабораторного моніторингу ЛЗ ще більше обмежили використання СNI, зменшили кількість хворих на алкілюючих агентах, надали перевагу ММФ, актуалізували опцію левамізолу при СЧ НС (див. табл. 11). Все частіше, щоб досягти конверсії перебігу СР НС, ми звертаємося до більш агресивних, але простіших за лабораторним контролем опцій – «пульс» ГКС та ЦФ, а в якості підтримуючого ЛЗ – до ММФ (див. табл. 12).

Оскільки правовою основою лікування дітей з НС залишається наказ МОЗ України за 2004 рік, але його дотримання стає складнішим вже не тільки через поновлення доказової бази, а й з технічних причин, неминухих при воєнному стані, клініцист мусить подбати про свою правову безпеку при

прийнятті клінічного рішення щодо терапії. Етапи захисту, які сформовані на підставі ретельного вивчення [6], включають: 1) усне інформування батьків (і хворої дитини в певному віці) про особливості лікування НС за протоколом МОЗ і альтернативними рекомендаціями, і про їх право вибору проміж локальним досвідом, наявною доказовою базою, ресурсами, можливостями та ризиками; 2) отримання письмової згоди на лікування (в тому числі і тоді, коли вибір стосується українського досвіду за протоколом МОЗ, оскільки гарантувати повного його дотримання по ЛЗ, термінам та дозам не можливо); 3) письмове інформування адміністрації ЗОЗ (форма довільна) про прийняте рішення, з посиланнями на міжнародні рекомендації (якщо вибрано їх), аргументацією щодо ресурсів терапевтичного супроводу.

Що маємо в підсумку? Неоднозначні наслідки НС у дітей залишають актуальним проведення нових добре спланованих досліджень для уточнення

ефективності існуючих та пошуку нових протоколів лікування. Докази високої якості, сконцентровані KDIGO та IPNA в 2020-2023 роках, допомагають в прийнятті клінічного рішення в міжнародному просторі, однак знаходяться поза правового поля в Україні. Хоча по багатьом пунктам діючий національний протокол лікування дітей з НС узгоджується з міжнародними рекомендаціями, але він не враховує окремі ефективні групи лікарських засобів, докази по застосуванню яких були напрацьовані після 2004 року, втрату значення інших препаратів, зміну режимів призначення, корекцію дефініцій, тощо. Додаткове навантаження, якого медична спільнота не очікувала, дали радикальні зміни в Україні 2022 року, пов'язані з воєнним станом. Все це підтверджує нагальність створення адаптивної настанови по лікуванню дітей з НС на основі міжнародного досвіду з подальшою розробкою клінічного протоколу медичної допомоги цій

когорті хворих, що візьме до уваги можливість країни (економічні та організаційні), традиції та досвід національної клінічної практики, врахує виклики воєнного стану сьогодні і передбачить особливості неминучого періоду відновлення країни після його завершення.

Конфлікт інтересів: автор була членом робочої групи по створенню чинного Протоколу лікування дітей з нефротичним синдромом [5], захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня д. мед. н. за темою «Імунотропна терапія дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом» (спеціальність 14.01.37) [1].

Подяка. Глибока вдячність всім дитячим нефрологам, які працювали в Україні та продовжують свою роботу сьогодні, бо саме їх увага до НС та відданість справі змусили автора ініціювати цю публікацію.

Відповіді на контрольні питання Таблиці 5

1. Ні. Визначення СР чи СЧ проводять після застосування стандартної дози ГКС.
2. Ні. СР чи СЧ визначають при використанні П. Якісна доказова база по іншим ГКС при НС у дітей відсутня.
3. На розсуд лікаря, доказова база відсутня.
4. Ні.
5. Ні, за новим визначенням СЗ документують при рецидиві НС на дозі П 1.5 мг/кг або в перші 2 тижні після відміни ГКС в ці ж дозі. Рецидив на низьких дозах є просто рецидивом.
6. Можливо, але не обов'язково. Рекомендовано проводити «пульс» ГКС в термін з 5 по 6-й тиждень лікування 1-го епізоду НС, але чітких «прив'язок» до часу не озвучено.

Література (References).

1. *Fomina SP.* Imunotropna terapiia ditei, khvorykh na hlomerulonefryt z nefrotychnym syndromom [dysertatsiia]. Kyiv: Nats. akad. medychnykh nauk Ukrainy, Derzh. ustanova «In-t nefrolohii NAMN Ukrainy»; 2013. 384 p. [In Ukrainian].
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
3. *Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al;* International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-1561. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.
4. *Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al.;* International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3.
5. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia klinichnykh Protokoliv likuvannia ditei zi spetsialnosti «Dytiacha nefrolohiiia» №436 vid 31.08.2004 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0436282-04#Text>. [In Ukrainian].
6. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy» № 751 vid 28.09.2012 [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text>. [In Ukrainian].
7. *Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM.* Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.

8. *Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;2019(11):CD003594. doi: 10.1002/14651858.CD003594.pub6.
9. *Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hobson EM.* Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Aug 31;8;CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub6.
10. *Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, et al;* Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
11. *Gibson KL, Glenn D, Ferris ME.* Back to the future: therapies for idiopathic nephrotic syndrome. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):105-9. doi: 10.1159/000368951.
12. *Preston R, Stuart HM, Lennon R.* Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):195-210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6.

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. Автори, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

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

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

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

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

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

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

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки.

Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000–3500 знаків без пробілів.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

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

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

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

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

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

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

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося X (грант № X).

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

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

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

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

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

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

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-

лення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОBOB'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.

