

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

|  |    |
|--|----|
| <b>THE OUTCOME OF DACLATASVIR AND LOW DOSE SOFOSBUVIR THERAPY<br/>IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION</b><br>M. Mostafi, M. Jabin, Z. Chowdhury, M.U. Khondoker,<br>S.M. Ali, R. Tamanna, R. Rezwan, S.B. Alomgir | 3  |
| <b>PREVALENCE OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AMONG STAGE<br/>3-4 CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS AGED 55 YEARS AND OLDER</b><br>O. Karaarslan Cengiz, G. Nergizoglu  | 9  |
| <b>АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ПОЛІМОРФІЗМУ RS1899663 ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ<br/>РНК НОТАІР ІЗ ВИЖИВАНІСТЮ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ НИРКИ</b><br>А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман, Є.А. Гарбузова, А.В. Колногуз  | 17 |
| <b>НОСІЙСТВО МЕТИЦИЛІН-РЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО СТАФІЛОКОКУ<br/>ТА КОМОРБІДНІСТЬ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ:<br/>3-РІЧНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ</b><br>І.М. Шіфріс  | 24 |

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

|  |    |
|--|----|
| <b>RENAL ARTERY STENOSIS: THE CHALLENGING IN DIAGNOSIS AND THERAPY</b><br>Ivana P. Dewi, Kristin P. Dewi, N. Mardiana  | 32 |
| <b>АНТИКОАГУЛЯНТНА ТА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ<br/>НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК</b><br>І.О. Дудар, І.С. Михалойко    | 40 |
| <b>РОЗШИРЕНИЙ ГЕМОДІАЛІЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ТА НАДІЇ</b><br>Суржко Л.М.  | 47 |
| <b>СИСТЕМНЕ ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ<br/>НИРОК ТА МОЖЛИВІ ЛІКУВАЛЬНІ ПІДХОДИ</b><br>І. О. Дудар | 52 |
| <b>ООНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ, ДІАГНОСТИКИ<br/>ТА ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ</b><br>М. Колесник   | 63 |

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

|                       |    |
|-----------------------|----|
| РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ | 71 |
| ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ | 72 |



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

ISSN 2304-0238  
ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (66) 2020

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор: Колесник Микола Олексійович  
Заступник головного редактора: Степанова Наталя Михайлівна  
Відповідальний секретар: Козлюк Надія Іванівна

Редакційна колегія:

|                               |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Гуревич Костянтин Якович      | Мартинюк Лілія Петрівна     |
| Драннік Георгій Миколайович   | Томіліна Наталія Аркадієвна |
| Дріянська Вікторія Євгенівна  | Фоміна Світлана Петрівна    |
| Дудар Ірина Олексіївна        | William G. Couser           |
| Зуб Лілія Олексіївна          | R.T. Krediet                |
| Король Леся Вікторівна        | F.P. Schena                 |
| Лісовий Володимир Миколайович | Robert W. Schrier           |
| Майданнік Віталій Григорович  |                             |

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

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

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

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

Індексація журналу:

- web-платформа реєстраційної агенції Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- The Directory of Open Access Journals (DOAJ),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- пошукова система академічних текстів Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 3 від 16.04.2020 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;  
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@gmail.com

Здано в набір 17.04.2020. Підписано до друку 26.04.2020  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 260420

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.  
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 466-14-42  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua



Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).  
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.  
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.  
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2020



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

**State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"**  
**National kidney foundation of Ukraine**

 **ISSN 2304-0238**  
 **ISSN 2616-7352**

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

**№ 2 (66) 2020**

**PUBLISHED 4 TIMES A YEAR**

**founded in 04.2004**

**Editor-in-chief:**  
**Deputy Editor:**  
**Executive secretary:**

**Mykola Kolesnyk**  
**Natalia Stepanova**  
**Nadia Kozlyuk**

**Editorial Board :**

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

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

**Founders** – State Institution "Institute of nephrology NAMSU", National Kidney foundation of Ukraine

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

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

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

**Journal indexing:**

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

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

**Recommended** for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (protocol № 3 from April 16, 2020).

**Edition 500 copies**

**Address:** Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: [ukrjnd@gmail.com](mailto:ukrjnd@gmail.com)  
 tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87.

**Put in a set** April 17, 2020. **Signed to print** April 26, 2020.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 7,9. Order № 260420

**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](mailto:office@poligraph-plus.kiev.ua)

Materials are published in original language  
 (Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

Editorial office not always agrees with the authors.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial office

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2020



The Journal is licensed by CC Attribution-ShareAlike 4.0 International



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

## Research Article

M. Mostafi<sup>1,2</sup>, M. Jabin<sup>1,2</sup>, Z. Chowdhury<sup>1,2</sup>, M.U. Khondoker<sup>1,2</sup>,  
S.M. Ali<sup>1,2</sup>, R. Tamanna<sup>2</sup>, R. Rezwan<sup>2</sup>, S.B. Alomgir<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.01

## The outcome of Daclatasvir and low dose Sofosbuvir therapy in end-stage renal disease patients with hepatitis C virus infection

<sup>1</sup>Gonoshasthaya Somaj Vittik Medical College, Bangladesh

<sup>2</sup>Gonoshasthaya Nagar Hospital, Bangladesh

## Citation:

Mostafi M., Jabin M., Chowdhury Z., Khondoker M.U., Ali S.M., Tamanna R., Rezwan R., Alomgir S.B. The outcome of Daclatasvir and low dose Sofosbuvir therapy in end-stage renal disease patients with hepatitis C virus infection. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):3-8. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.01

**Abstract.** Rapid progression of chronic kidney disease (CKD) is seen in patients with hepatitis C virus (HCV) infection compared with uninfected patients. Despite the high efficacy of direct-acting antivirals (DAAs), their cost represents a limiting factor to their use in developing countries.

**Aim.** This study aimed to evaluate the efficacy of low dose Sofosbuvir along with Daclatasvir in the management of HCV infection in end-stage renal disease (ESRD) patients.

**Methods.** A total of 82 HCV positive patients on ESRD were included in this study. The patients were observed for six months without antiviral drugs. Patients who remained seropositive were divided into two groups. The first group included 26 (37%) patients who were treated with half-dose Sofosbuvir 200 mg and Daclatasvir 60 mg and the second group consisted of 44 (63%) patients who have been treated with full-dose Sofosbuvir 400 mg and Velpatasvir 100 mg irrespective of HCV infection genotype for 12 weeks also.

**Results.** 12 (14%) patients became seronegative spontaneously. All patients (100%) of both groups achieved sustained virological response with undetectable HCV RNA in 12 weeks of the treatment. There were nonsignificant gastrointestinal side effects in the full dose Sofosbuvir group. All patients tolerated the DAAs well. No patient discontinued antiviral therapy due to side effects

**Conclusion.** In this study, the spontaneous seroconversion of HCV was 14%. Low-dose Sofosbuvir along with Daclatasvir was safe and as effective as full-dose Sofosbuvir and Velpatasvir in the treatment of HCV in ESRD patients. Low-dose Sofosbuvir regimen can be recommended for HCV infection treatment in ESRD patients.

**Key words:** hepatitis C virus infection, direct-acting antiviral therapy, chronic kidney disease, end-stage renal disease.

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

© Mostafi M., Jabin M., Chowdhury Z., Khondoker M.U., Ali S.M., Tamanna R., Rezwan R., Alomgir S.B., 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Mamun Mostafi: [mamunmostafi@gmail.com](mailto:mamunmostafi@gmail.com)

## Article history:

Received February 02, 2020

Received in revised form  
April 14, 2020

Accepted April 16, 2020



© Мостафі М., Джабін М., Чшвдурі З., Хондокер М.У., Алі С.М., Таманна Р., Резуан Р., Аломгір С.Б., 2020.  
УДК 616.61-085.38-073.27:616.36-002.2]-08

М. Мостафі<sup>1,2</sup>, М. Джабін<sup>1,2</sup>, З. Човдурі<sup>1,2</sup>, М.У. Хондокер<sup>1,2</sup>, С.М. Алі<sup>1,2</sup>,  
Р. Таманна<sup>2</sup>, Р. Резуан<sup>2</sup>, С.Б. Аломгір<sup>2</sup>

## Результат лікування Даклатасвіром та низькою дозою Софосбувіру пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії та вірусним гепатитом С

<sup>1</sup> Гоношастая Самадж Віттік медичний коледж, Бангладеш

<sup>2</sup> Гоношастая Нагар госпіталь, Бангладеш

**Резюме.** Швидке прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (HCV) порівняно з неінфікованими. Незважаючи на високу ефективність протівірусних засобів прямої дії, їх вартість є обмежуючим фактором для застосування в країнах, що розвиваються.

**Мета.** Це дослідження мало на меті оцінити ефективність поєднаного застосування Даклатасвіру з низькою дозою Софосбувіру у лікуванні HCV-інфекції у пацієнтів ХХН V Д стадії.

**Методи.** У дослідження було включено 82 серопозитивних пацієнтів з ХХН V Д стадії та вірусним гепатитом С. Період спостереження без протівірусних засобів склав півроку. Пацієнтів, які залишились серопозитивними, поділили на дві групи. Перша група включала 26 (37%) пацієнтів, які отримували лікування половинною дозою Софосбувіру [200 мг] та Даклатасвіру (60 мг), до другої групи увійшли 44 (63%) пацієнти, які отримували повну дозу Софосбувіру (400 мг) та Велпатасвір (100 мг), незалежно від генотипу протягом 12 тижнів.

**Результати.** У 12 (14%) пацієнтів спостерігалась спонтанна ремісія HCV-інфекції. Усі пацієнти, які отримували протівірусні засоби досягли стійкої вірусологічної відповіді: через 12 тижнів лікування РНК HCV не визначалась. У групі повної дози Софосбувіру не було помітних гастроінтестинальних побічних ефектів. Усі пацієнти добре переносили протівірусні засоби прямої дії. Жоден пацієнт не припиняв протівірусну терапію через побічні ефекти.

**Висновки.** У цьому дослідженні спонтанна HCV сероконверсія становила 14%. Низька доза Софосбувіру разом із Даклатасвіром була безпечною та такою ж ефективною, як повна доза Софосбувіру у поєднанні з Велпатасвіром у лікуванні вірусного гепатиту С у пацієнтів з ХХН V Д. Низька доза Софосбувіру може бути рекомендована для лікування вірусного гепатиту С у пацієнтів з ХХН V Д.

**Ключові слова:** вірусний гепатит С, протівірусна терапія прямої дії, хронічна хвороба нирок, софосбувір, лікування.

**Introduction.** The worldwide prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis (HD) patients is 13.5%, whereas only 3% in the general population [1]. The overall mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD) and coexistent HCV infection is also much higher than non-infected patients [2]. The availability of directly acting antivirals (DAA) for the treatment of chronic hepatitis C infection has transformed the management of HCV infection. However, patients with ESRD are difficult to treat due to a limited number of directly acting antivirals (DAAs) available for the treatment of this subgroup. The only FDA-approved all-oral regimens of DAAs for ESRD patients are Elbasvir/Grazoprevir, Dasabuvir/Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, and Glecaprevir/Pibrentasvir, which are currently not available in Bangladesh

[3-6]. Thus, available approved regimens are limited to Pegylated Interferon with or without low-dose Ribavirin, which is associated with poor tolerance, side effects, high dropout rates, and dismal sustained virological response (SVR) rates [7-12].

In general, there is limited scientific data on the role of DAAs in patients with chronic kidney disease (CKD). The pan-genotypic NS5B inhibitor Sofosbuvir is excreted by the kidney and there are higher concentrations of the active metabolite (GS461203) in ESRD patients. Thus, Sofosbuvir is currently not recommended for HCV infection treatment in CKD and HD patients [13]. However, several small studies have shown that Sofosbuvir based regimens are safe in ESRD patients [14-18].

The present study aimed to describe our experience of using half-dose Sofosbuvir (200 mg/day) with usual doses of Daclatasvir (60 mg) in the treatment of hepatitis C infection in HD patients.

**Materials and Methods.** This prospective study was conducted among the HD patients at Gonoshasthaya dialysis center, Dhanmondi, Dhaka from October 2018 to September 2019. Only adult patients (age >18 years) on HD for at least 3 months were included in this

Mamun Mostafi

mamunmostafi@gmail.com



study. Purposive sampling was done among the patients who fulfilled the selection criteria.

The research protocol was duly approved by the Gonoshasthaya Nagar Hospital ethical committee (Trial Registration Number: GBRAB/105/2019). Informed consent was taken from every patient before the trial.

We included 82 HD patients with CHC. None of the patients was co-infected with hepatitis B or human immunodeficiency virus. The patients were observed for six months without antiviral medicine.

46 (65.7%) patients were on thrice-weekly hemodialysis and 24 (34.28%) patients were on twice-weekly hemodialysis session. (Due to financial constrain some of our patients are taking twice weekly hemodialysis) The mean duration of HD was 2.7 years (0.5 -7 years).

70 seropositive patients were randomly divided into two groups. The first group included 26 (37%) patients who were treated with half-dose Sofosbuvir 200 mg and Daclatasvir 60 mg, given daily for 12 weeks irrespective of CHC genotype. The second group consisted of 44 (63%) patients who were treated with full-dose Sofosbuvir 400 mg and Velpatasvir 100 mg, given daily for 12 weeks irrespective of CHC genotype also.

A complete evaluation of the pretreatment HCV status including HCV RNA, baseline liver and renal functions, and extent of liver disease assessed by ultrasonography was carefully reviewed and recorded.

Patients were followed up with complete hemogram, liver and renal function tests after the end of treatment at 12 weeks. HCV load was checked at 12 weeks post-treatment for a sustained virological response

(SVR 12) in both groups. The virological cure or SVR12 was defined as undetectable HCV RNA 12 weeks after the end of treatment [3, 19]. Side effects if any were recorded by the treating physician in the patients' clinical record file.

Data analysis was done by Statistical Package for Social Science (SPSS-24). The results are presented as tables and diagrams. We used Mean (M), Standard Deviation (SD), Median (Me) and interquartile range (Q25, Q75) of the data in this study and methods of their comparison. P-value <0.05 was considered significant.

**Results:** A total of 82 HD patients with CHC were included in the study. During the observation period of six months, 12 patients (14%) became seronegative spontaneously, 70 (86%) patients remained seropositive after six months. Among them, 40 (57.2%) were female and 30 (42.8%) were male. The average age of the patients was  $43.70 \pm 12.01$  years. The main CKD etiology were diabetic nephropathy in 28 (40%) patients, chronic glomerulonephritis in 22 (31.4%), and hypertensive nephropathy in 20 (28.57%) patients.

The median HCV RNA level in all 70 studied patients was  $2.35 \times 10^4$  ( $1.06 \times 10^3$ – $1.73 \times 10^6$ ) IU. 23% of patients had evidence of cirrhosis, and 100% of patients were treatment naïve.

There were no significant differences in biochemical parameters in pre and post-treatment examination in HD patients treated with the half-dose Sofosbuvir and Daclatasvir (Table 1) and full-dose Sofosbuvir and Velpatasvir group (Table 2).

Table 1

#### Pre- and post-treatment changes in biochemical parameters in half-dose Sofosbuvir and Daclatasvir group

| Investigations                  | Pre-treatment   | Post-treatment  | P-value |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Hemoglobin (g/dl), (M $\pm$ SD) | 9.82 $\pm$ 1.5  | 9.68 $\pm$ 1.3  | 0.546   |
| Bilirubin (mg/dl), Me (Q25-Q75) | 0.79(0.55-1.2)  | 0.81(0.3-1.02)  | 0.876   |
| AST (U/L), Me (Q25-Q75)         | 53.23(19-288)   | 48.87(25-178)   | 0.768   |
| ALT (U/L), Me (Q25-Q75)         | 55.45(22-345)   | 49.23(27-195)   | 0.653   |
| Albumin (mg/dl), (M $\pm$ SD)   | 3.78 $\pm$ 0.38 | 3.92 $\pm$ 0.43 | 0.850   |

Table 2

#### Pre- and post-treatment changes in biochemical parameters in full-dose Sofosbuvir and Velpatasvir group

| Investigations                  | Pre-treatment   | Post-treatment  | P-value |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Hemoglobin (g/dl), (M $\pm$ SD) | 9.66 $\pm$ 1.2  | 9.32 $\pm$ 1.0  | 0.435   |
| Bilirubin (mg/dl), Me (Q25-Q75) | 0.88(0.34-1.7)  | 0.79(0.45-1.5)  | 0.786   |
| AST (U/L), Me (Q25-Q75)         | 58.11(17-322)   | 42.70(22-192)   | 0.879   |
| ALT (U/L), Me (Q25-Q75)         | 56.47(24-387)   | 49.23(27-195)   | 0.884   |
| Albumin (mg/dl), (M $\pm$ SD)   | 3.24 $\pm$ 0.23 | 3.89 $\pm$ 0.43 | 0.782   |

In this series, 100% of both groups patients achieved sustained virological response with undetectable HCV RNA in 12 weeks (Fig. 1).

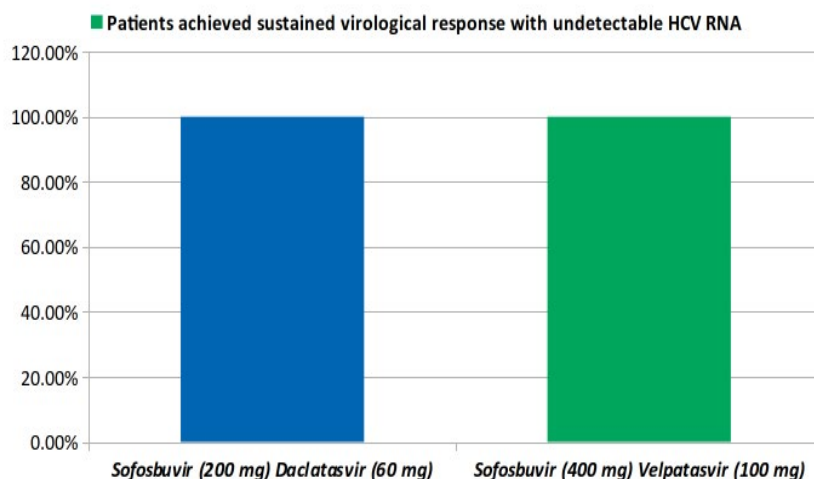


Fig. 1. Virological response in studied HD patients after 12 weeks of the antiviral treatment.

All patients tolerated the DAAs well and none of the patients reported any serious adverse events. No patient discontinued antiviral therapy due to side effects. There were non-significant gastrointestinal side effects (nausea in 8.2% patients) in the full-dose Sofosbuvir group.

In the half-dose Sofosbuvir group, the patient had to expend 500 BDT (588 USD) daily and in the full-

dose Sofosbuvir group, the daily treatment cost was 845 BDT (9.94 USD) ( $p = 0.213$ ).

At the end of 12 weeks, the cost of antiviral treatment was significantly low in the half-dose Sofosbuvir group compared to the full-dose Sofosbuvir group: 42000 BDT (494 USD) vs 70980 BDT (835 USD),  $p = 0.5$  (Fig. 2).

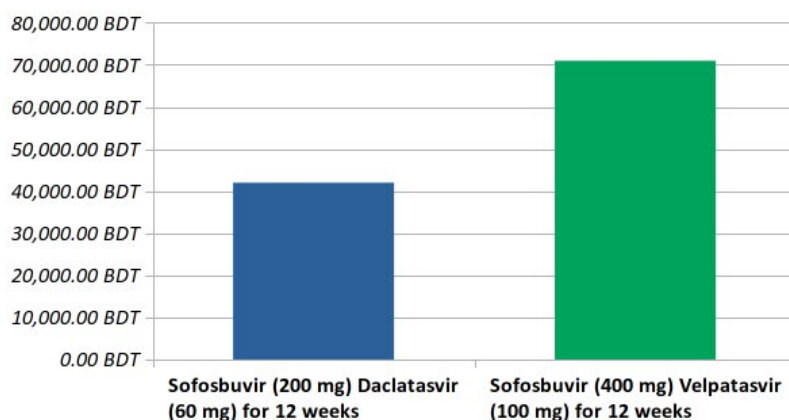


Fig. 2. Medical expenditure after 12 weeks of HCV antiviral treatment in HD patients.

**Discussions.** Sofosbuvir is an NS5B polymerase inhibitor that is metabolized intracellular and forms the active metabolite GS-461203, followed by de-phosphorylation resulting in the inactive compound GS-331007. GS-331007 is primarily excreted by the kidney (78 % of the administered dose) [14-16]. Therefore, increased metabolite levels, safety, and efficacy of Sofosbuvir treatment in HD patients remain an issue.

There are few studies devoted to Sofosbuvir use in ESRD patients. Nevertheless, there is no specific recommendation on this topic yet.

Daclatasvir is an NS5A inhibitor that is administered at a dosage of 60 mg/day. This medicine is highly bound to plasma proteins (99 %). It is hepatically metabolized (CYP3A4) and is a substrate of P-group.

Biliary excretion is the major route of elimination [15]. Studies have demonstrated that no dose adjustments of Daclatasvir are necessary for CKD patients [20, 21].

In our study, 26 HD patients were treated with low-dose (200 mg) Sofosbuvir and full-dose (60mg) Daclatasvir for 12 weeks irrespectively of HCV genotype. All the patients achieved sustained virological response in 12 weeks. Besides, in our study, there were no significant differences in pre- and post-treatment levels of hemoglobin and liver function tests. Similar to our experience Taneja et al. [22] showed sustained virological response in 65 CKD patients with  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  received low-dose Sofosbuvir and full-dose Daclatasvir. Chowdhury et al. [23] demonstrated the sustained virological response in patients who were

treated in an alternate days regime for 12 weeks. In their study, low-dose Sofosbuvir and full-dose Daclatasvir were well tolerated by ESRD patients and there were no major side effects and no treatment discontinuation. A similar result has been obtained in Taneja et al. study [22]. Several small studies and case reports have shown that both low-dose (200 mg) and full-dose (400 mg) of Sofosbuvir treatment were well-tolerated [17, 24]. Several case series have also described a good safety profile of half-dose Sofosbuvir treatment [23, 25–28].

Velpatasvir is a novel NS5A inhibitor that is licensed in a fixed-dose tablet with Sofosbuvir (100 mg/ 400 mg). Velpatasvir is primarily metabolized by the liver and excreted through the biliary system [29–31]. In the present study, 44 HD patients were treated with full-dose Sofosbuvir 400mg and Velpatasvir (100 mg), given daily for 12 weeks. All the patients achieved sustained virological response with undetectable HCV RNA after 12 weeks of the treatment. A similar study has been done by Borgia et al. [32] where 95% of patients achieved sustained virological response.

## References:

1. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65:2335–2342. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00649.x
2. Fabrizi F, Dixit V, Dixit V. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: A link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012;19:601–607. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01633.x
3. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [cited 2018 Feb 2]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org>. Accessed 26 Jan 2018.
4. Roth D, Nelson D, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, Martin P, Pol S, Londoño MC, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet.* 2015;386:1537–1545. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9.
5. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1590–1598. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.
6. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455. doi: 10.1056/NEJMoa1704053
7. Duseja A, Choudhary NS, Gupta S, Dhiman RK, Chawla Y, Sakhuja V. Treatment of chronic hepatitis C in end stage renal disease: experience at a tertiary care centre. *Trop Gastroenterol.* 2012;33(3):189–192. doi:10.7869/tg.2012.47
8. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, Schmid CH, Levey AS, Wong JB. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):263–277. doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.003
9. Alavian SM, Tabatabaei SV. Meta-analysis of factors associated with sustained viral response in patients on hemodialysis treated with standard or pegylated interferon for hepatitis C infection. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):181–194.
10. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JF, Harrison SA. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2123–2134. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01981.x
11. Carrion AF, Fabrizi F, Martin P. Should ribavirin be used to treat hepatitis C in dialysis patients? *Semin Dial.* 2011;24(3):272–274. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00851.x
12. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, Hung PH, Tsai HB, Tsai MK, Chen SI, Lin JW, et al. Pegylated interferon-α2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):729–38. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00005.
13. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with

The main limitation of our study is a small sample size. However, the study might be the basis for future large-scale research.

**Conclusions.** In this study, the spontaneous seroconversion of HCV was 14%. The low-dose of Sofosbuvir with Daclatasvir treatment is safe, well-tolerated and as effective as full-dose Sofosbuvir and Velpatasvir in HD patients with chronic hepatitis C. The cost of low-dose Sofosbuvir antiviral treatment is significantly cheaper compared to the full-dose regime and can be recommended in the treatment of HCV in ESRD patients in the developing countries.

**Disclosure.** Nothing to declare

**Authors contribution.** **M. Mostafi** conceived the original idea and supervised the project. **M. Mostafi** and **M. Jabin** was a major contributor in writing the manuscript. **M. Mostafi** and **M. Jabin** also developed the theory and performed the investigation with the help of **Z. Chowdhury**, **M.U. Khondoker**, **S.M. Ali**, **R. Tamanna**, **R. Rezwan** and **S.B. Alomgir**.



- hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932–954. doi:10.1002/hep.27950.
14. *Cornpropst M, Denning J, Clemons D, et al.* The effect of renal impairment and end stage renal disease on the single-dose pharmacokinetics of PSI-7977 [abstract 1101]. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 18–22, 2012, Barcelona. doi: 10.1016/S0168-8278(12)61113-1
  15. *Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM.* Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf.* 2016;39(7):589–611. doi:10.1007/s40264-016-0420-2.
  16. *Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, Bansal SB, Sharma R, Jain M, Saigal S, Saraf N.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(2):113–116. doi: 10.1007/s12664-017-0735-7.
  17. *Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; HCV-TARGET.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36(6):807–16. doi: 10.1111/liv.13102.
  18. *Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanounieh IA, Alkhouri N.* Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016;36(6):802–806. doi:10.1111/liv.13078.
  19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153–194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
  20. EMA. Daklinza product information. 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daklinza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daklinza-epar-product-information_en.pdf)
  21. *Garimella T, Wang R, Luo WL, Hwang C, Sherman D, Kandoussi H, Marbury TC, Alcorn H, Bertz R, Bifano M.* Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subjects with renal function impairment. *Antivir Ther.* 2015;20(5):535–43. doi: 10.3851/IMP2941.
  22. *Taneja S, Duseja A, De A, Mehta M, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, Gupta KL, Dhiman RK, Chawla Y.* Low-Dose Sofosbuvir Is Safe and Effective in Treating Chronic Hepatitis C in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Dig Dis Sci.* 2018 May;63(5):1334–1340. doi: 10.1007/s10620-018-4979-6.
  23. *Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, Bansal SB, Sharma R, Jain M, Saigal S, Saraf N.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol.* 2017 Mar;36(2):113–116. doi: 10.1007/s12664-017-0735-7.
  24. *Desnoyer A.* Sofosbuvir in hemodialysis: 400mg daily of only the day of hemodialysis? [abstract no. 19]. 16th international workshop of clinical pharmacology of HIV and hepatitis therapy, 26 May 2015, Washington, DC.
  25. *Gane EJ, Robson RA, Bonacine M, et al.* Safety, antiviral efficacy, and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. In: 65th annual meeting of the American association for the study of liver diseases, 7 Nov 2014. Boston, MA; 2014.
  26. *Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P.* Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol.* 2015;63(3):763–5. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.004.
  27. *Sperl J, Frankova S, Kreidlova M, Merta D, Tothova M, Spicak J.* Combination of sofosbuvir and daclatasvir in the treatment of genotype 3 chronic hepatitis C virus infection in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:733–738. doi:10.2147/TCRM.S133983
  28. *Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q.* Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4–5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2019;16(1):34. doi:10.1186/s12985-019-1140-x
  29. *Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17. doi:10.1056/NEJMoa1512612.
  30. *Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599–607. doi:10.1056/NEJMoa1512610.
  31. *Mogalian E, German P, Yang CY, Moorehead L, Brainard D, McNally J, et al.* Evaluation of transporter and cytochrome P450 mediated drug-drug interactions between pan-genotypic HCV NS5A inhibitor GS-5816 and phenotypic probe drugs [abstract O\_07]. 15th international workshop on clinical pharmacology of HIV & hepatitis therapy, 19–21 May 2014, Washington, DC.
  32. *Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, Cramp ME, Cooper C, et al.* Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):660–665. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.028.



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

## Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.02

O. Karaarslan Cengiz<sup>1</sup>, G. Nergizoglu<sup>2</sup>

## Prevalence of abdominal aortic aneurysm among stage 3-4 chronic kidney disease patients aged 55 years and older

<sup>1</sup>Mersin University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatric, Turkey

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Turkey

## Citation:

O. Karaarslan Cengiz, Nergizoglu G. Prevalence of abdominal aortic aneurysm among stage 3-4 chronic kidney disease patients aged 55 years and older. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):9-16. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.02

**Abstract.** The risk of cardiovascular disease begins to increase from the early stages of chronic kidney disease (CKD). Abdominal aortic aneurysms are the most common arterial aneurysms of peripheral arterial diseases. The frequency of abdominal aortic aneurysm varies according to the population studied. This study aimed to determine the prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with stage 3-4 CKD and investigate CKD is a risk factor for abdominal aortic aneurysm formation.

**Methods.** Patients aged 55 years and older who were followed up in the internal medicine outpatient clinics were enrolled. Two hundred CKD patients with glomerular filtration rates between 15-59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> were included in the study group, and 110 patients with glomerular filtration rates of 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> or above were assigned to the control group. An ultrasonography device with a 3.5 MHz probe was used for screening. Abdominal aortic diameters of 3 cm and above were accepted as abdominal aortic aneurysms.

**Results.** Eighteen patients in the study group (9%) and four in the control group (3.6%) had an abdominal aortic aneurysm. The prevalence of abdominal aortic aneurysms was higher in the CKD group. However, the difference was not statistically significant ( $p=0.078$ ). Moreover, the median aortic diameter was 21.8 mm (14-44 mm) in the study group, compared to 21.0 mm (14-46 mm) in the control group. The prevalence of the abdominal aortic aneurysm was 14.9% in stage 4 CKD patients and 6% in stage 3 CKD patients ( $p=0.038$ ).

**Conclusion.** An abdominal aortic aneurysm is more common in patients with CKD although it does not reach statistical significance. The median aortic diameter was significantly wider in CKD patients compared to the control group. The prevalence of abdominal aortic aneurysm increased with an increase in the CKD stage.

## Article history:

Received February 27, 2020

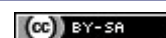
Received in revised form  
March 04, 2020

Accepted March 24, 2020

**Keywords:** chronic kidney disease, abdominal aortic aneurysm, ultrasonography, prevalence.

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

© O. Karaarslan Cengiz, G. Nergizoglu, 2020. All rights reserved.  
Correspondence should be addressed to Özlem Karaarslan Cengiz:  
[ozlemkaraarslancengiz@gmail.com](mailto:ozlemkaraarslancengiz@gmail.com)



© Караарслан Ченгіз О., Нергізоглу Г., 2020

УДК 616.61-036.12-053.88:616.132-007.64

О. Караарслан Ченгіз<sup>1</sup>, Г. Нергізоглу<sup>2</sup>

## Поширеність аневризми черевної аорти серед пацієнтів з хронічною хворобою нирок у віці понад 55 років

<sup>1</sup>Медичний факультет Мерсинського університету, кафедра внутрішньої медицини, відділ геріатрії, Туреччина

<sup>2</sup>Медичний факультет університету Анкари, кафедра внутрішньої медицини, відділ нефрології, Туреччина

**Резюме.** Ризик серцево-судинних захворювань зростає з ранніх стадій хронічної хвороби нирок. Аневризми черевної аорти є найпоширенішими артеріальними аневризмами. Частота аневризми черевної аорти змінюється залежно від досліджуваної популяції. Наше дослідження мало на меті визначити частоту аневризми черевної аорти у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 3-4 стадії та дослідити, чи є ХХН фактором ризику формування аневризми черевної аорти.

**Методи.** Двісті пацієнтів з ХХН III-IV стадій, віком понад 55 років були включені до групи дослідження та 110 пацієнтів того ж віку зі швидкістю клубочкової фільтрації 60 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> або вище були включені до контрольної групи. Для скринінгу був використаний ультразвукографічний прилад із зондом 3,5 МГц. Абдомінальні аорти діаметром 3 см і вище вважались аневризмами черевної аорти.

**Результати.** У вісімнадцяти пацієнтів дослідницької групи (9%) та чотирьох контрольної групи (3,6%) діагностована аневризма черевної аорти. Частота аневризм черевної аорти була вищою серед хворих на ХХН, однак різниця не була статистично значущою ( $p = 0,078$ ). Більше того, середній діаметр аорти у досліджуваній групі становив 21,8 мм (14-44 мм) порівняно з контрольною групою 21,0 мм (14-46 мм). Частота діагностики аневризми черевної аорти становила 14,9% у пацієнтів з ХХН IV стадії та 6% у хворих ХХН III стадії ( $p = 0,038$ ).

**Висновки.** Аневризма черевної аорти частіше зустрічається у пацієнтів з ХХН, хоча статистично не відрізняється. Середній діаметр аорти був значно ширшим у пацієнтів з ХХН. Поширеність аневризми черевної аорти зростала зі збільшенням стадії ХХН.

**Ключові слова:** хронічні захворювання нирок, аневризма черевної аорти, ультразвукографія, поширеність.

**Introduction.** Cardiovascular conditions are the most important cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Deaths related to the heart are 20-30 times more common in patients with CKD compared to individuals without renal disease in the same age group [1]. The risk of cardiovascular disease starts to increase from the early stages of chronic kidney disease [2]. The incidence of cardiovascular disease increases with CKD progression [3].

According to the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Practice Guidelines, peripheral arterial diseases include lower extremity peripheral artery disease, renal artery disease, mesenteric artery disease, and arterial aneurysms [4]. An aneurysm is defined as the irreversible enlargement of an artery by 50% above its expected diameter. Abdominal aortic aneurysms (AAA) are among the most commonly encountered arterial aneurysms [5]. The frequency of AAA varies according to the population studied. Imaging studies show that the prevalence of AAA in people over

60 years is between 4-8% [6]. Known risk factors for AAA are: advanced age, male sex, family history of AAA, arterial aneurysms in other parts of the body (especially femoral and popliteal), smoking, coronary artery disease, and hypertension [7]. In the United States, about 15000 deaths per year are due to aortic aneurysms, 9000 of which are related to AAA [8]. The majority of patients with AAA are asymptomatic. Thus, AAA is frequently detected incidentally. Approximately one-third of untreated AAA cases result in a rupture.

On the other hand, the majority of patients with aneurysm rupture die before reaching the hospital. Mortality is also high in patients who undergo emergency surgery, and the total mortality rate in AAA rupture is 85-95% [9, 10]. United States Preventive Services Task Force (USPSTF) has shown that AAA screening may reduce AAA-related mortality by 43% in men aged 65-74 years [11]. Screening studies to detect and treat aneurysms without rupture are increasing. Considering the cost of screening studies, it is essential to identify the populations that should be screened. USPSTF recommends that men aged 65-75 years, who have smoked at any stage of their life, should be screened once-only for AAA by ultrasonography [11].

Ultrasonography (USG) has a sensitivity of 95-100% and a specificity of approximately 100% in AAA detecting [12]. Because of its high sensitivity, speci-

Özlem Karaarslan Cengiz  
ozlemkaraarslancengiz@gmail.com

ficity, reliability, and low cost, USG is the preferred screening method proven by large randomized trials.

Although there are many studies related to coronary artery disease and heart failure in CKD patients, peripheral arterial diseases have not been adequately studied. This study was planned based on the hypothesis that the risk factors in CKD also play a role in the etiopathogenesis of AAA.

This study aimed to determine the incidence of AAA in CKD stage 3-4 patients aged 55 years and older and investigate whether CKD is a risk factor for AAA formation.

**Methods.** Patients who were followed up in Ankara University Medical Faculty Internal Medicine outpatient clinics and agreed to participate in the study were included in the study. Participants with a poor general condition, unstable renal function, known active infection, and whose aortic diameter could not be measured by USG were excluded.

Glomerular filtration rate (GFR) was calculated in all patients. Aortic diameter measurement with USG was performed only on patients who agreed to participate in the study. GFR was calculated from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula using creatinine value, age, sex, and race. The formula is:  $186 \times \text{creatinine} - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times 0.742$  (if female)  $\times 1.210$  (if black). Two hundred CKD patients with GFR values between 15-59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> were evaluated in the study group, while 110 participants with GFR 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> and above were included in the control group.

In patients with a history of smoking, cigarette exposure (in years) was calculated by multiplying the number of cigarettes smoked (package) and the duration of smoking (years). Body mass index was obtained by dividing the body weight in kilograms by the square of the height in meters. The degree of proteinuria was determined by checking the protein/creatinine ratio in the urine spot. Additionally, family history concerning AAA was queried. However, it was not included in the analyses since most of the participants could not provide sufficient information.

A USG device with a 3.5 MHz probe was used to screen abdominal aortic aneurysm. In the supine position, transverse and anteroposterior diameters of the infrarenal and suprarenal aorta were measured using the B-mode grayscale ultrasonographic projection. An abdominal aortic diameter of 3 cm and above was accepted as an aneurysm.

Patients' hemoglobin, hematocrit, blood chemistry (creatinine, albumin, calcium (Ca), inorganic phosphorus (P), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglyceride (TG), C-reactive protein (CRP), parathormone (PTH), and protein/creatinine ratios in the spot urine taken in the morning were recorded.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For categorical data, the Chi-square test was used for comparison of independent groups (study vs. control), and the Student T-test was used for numerical data. Percentage/ratio and mean  $\pm$  standard deviations were presented for descriptive statistics. Spearman's correlation test was used to evaluate the relationship between an abdominal aortic diameter and study variables. The odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (CI) was calculated using multiple logistic regression analysis. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Before starting the study, approval was obtained from the ethics committee of Ankara University Medical Faculty.

**Results.** The study group consisted of 134 men (67%) and 66 women (33%). The ages of the patients ranged from 55 to 86 years (median age 66 years). There were 71 men (64.5%) and 39 women (35.5%) in the control group, and their ages ranged from 55 to 85 years (median age 65 years). There was no significant difference between the groups regarding age, sex, and body mass index distribution. While there was no significant difference between albumin, CRP, LDL, and TG values between the two groups, there was a statistically significant difference concerning protein/creatinine ratio, hemoglobin, hematocrit, Ca, P, PTH, and HDL values. When the patients were asked for the presence of atherosclerotic heart disease, hypertension, diabetes, and cerebrovascular events, no difference was found between the two groups in terms of the existence of atherosclerotic heart disease, diabetes, or cerebrovascular event. Still, the number of patients diagnosed as hypertension was significantly higher in the study group. Hypertension was present in 85.5% of the study group and 60% of the control group ( $p < 0.001$ ). The rate of smoking and the amount of tobacco use were similar in both groups. The demographic and clinical characteristics of the patients included in the study are summarized in Table 1.

Table 1

Demographic characteristics of the patients included in the study

| Parameter  | Study group         | Control group       | p      |
|--|---------------------|---------------------|--------|
| Age  | 66 (55-86)          | 65 (55-85)          | 0.185  |
| BMI  | 26.45 (16.98-45.91) | 27.68 (20.28-36.79) | 0.064  |
| Creatinine (mg/dl)                                     | 1.7 (0.8-6.7)       | 0.84 (0.5-1.2)      | <0.001 |
| Creatinine clearance (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) | 40.0 (15.0-59.0)    | 85.0 (64.0-150.0)   | <0.001 |
| Protein/creatinine                                     | 0.39 (0.04-17.00)   | 0.11 (0.1-0.90)     | <0.001 |
| Hemoglobin (g/dl)                                      | 12.30 $\pm$ 2.04    | 14.10 $\pm$ 1.60    | <0.001 |



Table 1 continuation

| Parameter                                | Study group              | Control group           | p      |
|--|--------------------------|-------------------------|--------|
| Hematocrit (%)                           | 36.0 (21.0-66.0)         | 42.2 (30.0-54.0)        | <0.001 |
| Albumin (g/dl)                           | 4.2 (1.7-5.1)            | 4.2 (3.4-5.1)           | 0.189  |
| Calcium (Ca) (mg/dl)                     | 9.1 (6.7-11.0)           | 9.3 (7.5-10.6)          | 0.044  |
| Phosphorus (P) (mg/dl)                   | 3.6 (2.1-9.0)            | 3.3 (1.9-4.7)           | <0.001 |
| CaxP                                     | 32.9 (17.8-77.0)         | 30.5 (17.6-43.8)        | <0.001 |
| PTH                                      | 79.6 (18.0-508.0)        | 48.6 (12.5-148.0)       | <0.001 |
| CRP (mg/L)                               | 4.30 (0.22-135.00)       | 4.00 (0.30-46.40)       | 0.062  |
| LDL (mg/dl)                              | 101 (34-253)             | 111 (57-202)            | 0.095  |
| HDL (mg/dl)                              | 41 (22-91)               | 45 (11-78)              | 0.011  |
| Triglyceride (mg/dl)                     | 135 (38-995)             | 131 (52-699)            | 0.387  |
| History of atherosclerotic heart disease | 100/200 patients (50%)   | 55/110 patients (50%)   | 1.000  |
| History of hypertension (HT)             | 167/200 patients (83.5%) | 66/110 patients (60%)   | <0.001 |
| Duration of HT (years)                   | 8 (0-40)                 | 1 (0-30)                | <0.001 |
| History of diabetes mellitus (DM)        | 90/200 patients (45%)    | 52/110 patients (47.3%) | 0.701  |
| Duration of DM (years)                   | 0 (0-43)                 | 0 (0-30)                | 0.453  |
| History of cerebrovascular event         | 21/200 patients (10.5%)  | 7/110 (6.4%)            | 0.224  |
| History of tobacco use                   | 96/200 patients (48%)    | 46/110 patients (41.8%) | 0.296  |
| Tobacco (pack x years)                   | 0 (0-165)                | 0 (0-100)               | 0.464  |
| Abdominal aortic diameter (mm)           | 21.8 (14.0-44.0)         | 21.0 (14.0-46.0)        | 0.004  |

**Abbreviations:** BMI: Body mass index, Ca: Calcium P: Phosphorus, PTH: Parathormone CRP: C-reactive protein, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus

An abdominal aortic aneurysm was detected in 18 (9%) patients in the study group and 4 (3.6%) patients in the control group. 18 (18/22, 81.8%) of the patients with abdominal aortic aneurysm were male,

and 4 (4/22, 18.2%) were female ( $p = 0.107$ ). The AAA was more common in patients with CKD, but the difference was not statistically significant ( $p = 0.078$ ) (Table 2).

Table 2

### AAA frequency in the study and control groups

| Group     | AAA present patient | AAA absent patient | Total      |
|-----------|---------------------|--------------------|------------|
| Study     | 18 (9%)             | 182 (91%)          | 200 (100%) |
| Control   | 4 (3.6%)            | 106 (96.4%)        | 110 (100%) |
| Total     | 22 (7.1%)           | 288 (92.9%)        | 310 (100%) |
| P = 0.078 |                     |                    |            |

**Abbreviations:** AAA: Abdominal aortic aneurysms

However, the median aortic diameter was 21.8 mm (14-44 mm) in the study group and 21.0 mm (14-46 mm) in the control group ( $p = 0.04$ ).

When the patients in the study group were evaluated regarding the stage of CKD, the prevalence of AAA in stage 4 CKD was significantly higher than that in stage 3. While 10 (14.9%) of the 67 CKD stage 4 patients had AAA, the condition was present

in 8 (6%) of the 133 patients with CKD stage 3 ( $p = 0.038$ ).

Patients with AAA and non-AAA in the whole group were compared concerning the studied variables. While creatinine clearance, hemoglobin, hematocrit, and albumin values were significantly lower in patients with AAA, protein/creatinine ratio, PTH, and CRP were substantially higher (Table 3).

Table 3

### Comparison of patients with AAA and without AAA in terms of study parameters

| Parameter  | With AAA            | Without AAA         | p     |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| Age  | 68 (55-81)          | 65 (55-86)          | 0.172 |
| BMI  | 25.90 (17.60-45.90) | 27.05 (16.98-43.86) | 0.269 |
| Creatinine (mg/dl)                                     | 1.8 (1.0-4.2)       | 1.3 (0.5-6.7)       | 0.002 |
| Creatinine clearance (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) | 32 (15.0-81.0)      | 51.5 (15.0-150.0)   | 0.002 |
| Protein/creatinine                                     | 0.57 (0.10-8.00)    | 0.17 (0.04-17.00)   | 0.031 |



Table 3 continuation

| Parameter                                | With AAA               | Without AAA              | p      |
|--|------------------------|--------------------------|--------|
| Hemoglobin (g/dl)                        | 11.7 (8.9-15.1)        | 13.0 (7.0-18.0)          | 0.014  |
| Hematocrit (%)                           | 35.0 (26.0-47.0)       | 39.0 (21.0-66.0)         | 0.019  |
| Albumin (g/dl)                           | 3.9 (1.7-4.8)          | 4.2 (1.9-5.1)            | 0.026  |
| Calcium (Ca) (mg/dl)                     | 9.0 (7.6-10.0)         | 9.2 (6.7-11.0)           | 0.086  |
| Phosphorus (P) (mg/dl)                   | 3.5 (2.6-5.5)          | 3.4 (1.9-9.0)            | 0.406  |
| Ca x P                                   | 31.5                   | 31.6                     | 0.820  |
| PTH                                      | 112.5 (34.0-508.0)     | 61.9 (12.5-487.0)        | <0.001 |
| CRP (mg/L)                               | 7.25 (0.75-80.00)      | 4.00 (0.22-135.00)       | 0.004  |
| LDL (mg/dl)                              | 97 (47-173)            | 109 (34-253)             | 0.103  |
| HDL (mg/dl)                              | 39 (22-91)             | 43 (11-90)               | 0.082  |
| Triglyceride (mg/dl)                     | 128 (70-523)           | 135 (38-995)             | 0.982  |
| History of atherosclerotic heart disease | 11/22 patients (50%)   | 144/288 patients (50%)   | 1.000  |
| History of hypertension (HT)             | 20/22 patients (90.9%) | 213/288 patients (74%)   | 0.076  |
| Duration of HT (years)                   | 6 (0-30)               | 5 (0-40)                 | 0.152  |
| History of diabetes mellitus (DM)        | 9/22 patients (40.9%)  | 133/288 patients (46.2%) | 0.632  |
| Duration of DM (years)                   | 0 (0-30)               | 0 (0-43)                 | 0.898  |
| History of cerebrovascular event         | 4/22 patients (18.2%)  | 24/288 patients (8.3%)   | 0.120  |
| History of tobacco use                   | 15/22 patients (68.1%) | 127/288 patients (44.0%) | 0.029  |
| Tobacco (pack x years)                   | 35 (0-100)             | 0 (0-165)                | 0.021  |

**Abbreviations:** BMI: Body mass index, Ca: Calcium P: Phosphorus, PTH: Parathormone CRP: C-reactive protein, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus

Smoking and the amount of tobacco used were significantly higher in patients with AAA ( $p = 0.029$ ,  $p = 0.021$ , respectively).

The correlations between the variables and abdominal aortic diameter were evaluated in the whole group.

The correlations with creatinine value, creatinine clearance, protein/creatinine ratio, hemoglobin, hematocrit, PTH, CRP, and the amount of tobacco used were significant (Table 4).

Table 4

#### Correlations between study variables and abdominal aortic diameter

| Variable               | r-value | p-value |
|------------------------|---------|---------|
| Age                    | 0.077   | 0.175   |
| BMI                    | -0.031  | 0.585   |
| Creatinine (mg/dl)     | 0.149   | 0.009   |
| Creatinine clearance   | -0.166  | 0.003   |
| Protein/creatinine     | 0.123   | 0.031   |
| Hemoglobin (g/dl)      | -0.151  | 0.008   |
| Hematocrit (%)         | -0.145  | 0.011   |
| Albumin (g/dl)         | -0.041  | 0.471   |
| Calcium (Ca) (mg/dl)   | -0.098  | 0.087   |
| Phosphorus (P) (mg/dl) | 0.054   | 0.347   |
| Ca x P                 | 0.026   | 0.645   |
| PTH                    | 0.209   | <0.001  |
| CRP (mg/L)             | 0.174   | 0.002   |
| LDL (mg/dl)            | -1.100  | 0.079   |
| HDL (mg/dl)            | -0.064  | 0.263   |
| Triglyceride (mg/dl)   | 0.018   | 0.752   |
| Duration of HT (years) | 0.071   | 0.211   |
| Duration of DM (years) | 0.16    | 0.780   |
| Tobacco (pack x years) | 0.114   | 0.045   |

**Abbreviations:** BMI: Body mass index, Ca: Calcium P: Phosphorus, PTH: Parathormone CRP: C-reactive protein, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus

There was a significant negative correlation between abdominal aortic diameter and creatinine clearance, hemoglobin and hematocrit levels. The significant positive correlation was observed between abdominal aortic diameter and creatinine value, protein/creatinine ratio, PTH, CRP levels, and the amount of cigarette consumption. However, in a multiple logistic regression analysis including all studied variables, the only significant independent variables predicting the presence of AAA were PTH (OR=1.007, 95% CI: 1.003-1.012,  $p=0.002$ ) and CRP (OR=1.026, 95% CI: 1.004-1.048,  $p=0.018$ ) levels.

**Discussion.** The frequency of AAA varies according to the characteristics of the population studied. In large studies, it was reported as 4-8% among men aged 65 and over, and 0.5-1% in women [13-15]. There is insufficient data in the literature about the frequency of abdominal aortic aneurysms in chronic kidney disease. In our study, the prevalence of AAA in CKD stage 3-4 was 9%, compared to 3.6% in the control group. Since there is no data on the frequency of AAA in Turkey, no comparison could be made. In a specialty thesis study conducted in Ankara University Faculty of Medicine in 2005, the frequency of AAA in hemodialysis patients was investigated. The rate of AAA was 8.2% and 3.8% in hemodialysis patients and the control group, respectively [16]. The reason why the AAA prevalence in our study was lower than the reference studies may be because our research was done in a population aged 55 years and over. The frequency of AAA increases with age. However, the majority of studies worldwide have been conducted in the population aged 65 years and over.

When patients in the study group were evaluated concerning the CKD stages, the frequency of AAA was found to be 6% and 14.9% in stage 3 and 4 patients, respectively. The difference was statistically significant ( $p = 0.038$ ). This difference can be explained by the higher cardiovascular risk factors in patients with a higher degree of renal dysfunction. The risk of cardiovascular disease begins to increase from the early stages of CKD [2, 17]. Furthermore, the incidence of cardiovascular disease increases with CKD progression [3]. The relationship between CKD and cardiovascular event risk was evaluated in a study of more than 1 million participants. Patients without dialysis and renal transplantation were included in the study, and the GFR was calculated by the MDRD formula. Among the patients, 17.5% had a GFR of  $<60\text{ mL/min per }1.73\text{ m}^2$ . The mean follow-up was 2.8 years, and 138000 cardiovascular events occurred. Compared to those with GFR of  $>60\text{ mL/min per }1.73\text{ m}^2$ , the risk of having any cardiovascular event is 1.4 times in those with GFR 45-59, 2.0 in those with GFR 30-44, 2.8 in those with GFR 15-29, and 3.4 times in patients with GFR  $<15\text{ mL/min per }1.73\text{ m}^2$  [18].

Besides, it is known that AAA develops 4-5 times more frequently in men than in women [13, 19]. In a population survey among 65-80 years-old persons in the USA, the prevalence of AAA was 1.3% in women and 7.6% in men [20]. In our study, although AAA was

detected more frequently in males, the difference was not statistically significant ( $p = 0.107$ ). Of 22 patients with AAA, 18 (81.8%) were male, and 4 (18.2%) were female.

The correlations between the variables and abdominal aortic diameter were evaluated in the whole group. There was a significant negative correlation between abdominal aortic diameter and creatinine clearance, hemoglobin and hematocrit levels. The positive correlation was observed between abdominal aortic diameter and creatinine value, protein/creatinine ratio, PTH, CRP levels, and the amount of cigarette consumption. When multiple logistic regression analysis was performed, only PTH and CRP levels were found to be independent predictors of AAA risk increase.

In recent years, CRP has emerged as a strong and independent risk factor for atherosclerosis and complications associated with atherosclerosis. In a study based on the hypothesis that CRP was produced from aneurysmal tissue, CRP was associated with the size of the aneurysm [21]. Thirty-nine patients with AAA were included in the study. Aneurysmal tissue of 16 patients was evaluated for the presence of CRP mRNA, and CRP mRNA was detected in 25% of these cases. In this study, it was emphasized that CRP production from vascular tissue may contribute to aneurysm formation. In a study conducted by H. Domanovits et al., 225 patients with AAA (111 asymptomatic, 52 symptomatic but not ruptured, 62 ruptured AAA) were evaluated [22]. CRP and white blood cell levels were significantly higher in symptomatic AAA and ruptured AAA than asymptomatic patients. In a study by M. Vega de Ceniga et al. in Spain, 35 patients with AAA and 35 without AAA were compared. Patients with FMF were followed up for 12 months [23]. There was a significant positive correlation between CRP and AAA diameters as well as alpha-1 antitrypsin levels and AAA expansion rate.

Although there is no direct study on the relationship between AAA and PTH in the literature, many studies are evaluating the relationship between PTH and cardiovascular diseases. In a community-based study in Norway, individuals with normal serum creatinine levels were included, where serum PTH levels were measured in 3570 patients having serum Ca levels within the reference range [24]. The coronary heart disease rate was significantly higher in patients with high serum PTH levels. Thus, it was concluded that a high PTH level may be an indicator of coronary heart disease. Considering the etiology of AAA, it may be easier to understand the relationship between AAA and PTH levels. Part of the middle layer in the infrarenal aorta close to the lumen receives oxygen and nutrients through diffusion via the aortic lumen. Atherosclerosis leads to hypoxemia by causing thickening of the intima and decreasing nutrient diffusion into the middle layer. On the other hand, hypoxemia causes ischemia and degeneration of the elastic components in this layer. This degeneration weakens the aortic wall and makes it susceptible to aneurysm development [25].

In our study, the frequency of AAA was 9% in CKD stage 3-4 patients and 3.6% in the control group with a GFR of  $>60$  mL/min per  $1.73$  m<sup>2</sup>. The difference did not reach a statistical significance ( $p = 0.07$ ). We think that this difference can be revealed more clearly by other studies conducted with a higher number of participants. Previous studies have shown that the incidence of cardiovascular disease increases with CKD progression. In line of these results, we showed that the rate of AAA increased with an increase in the stage of CKD. We found that PTH and CRP levels were the most critical factors in the surge of this risk. Our findings suggest that screening programs in CKD patients with these risk factors may detect early AAA and contribute to prolonging their survival by performing necessary interventions.

**Conclusion.** In this study, we found that compared to a control group, AAA is seen slightly more frequently

in patients with CKD, without reaching statistical significance. The prevalence of AAA rose with the increasing stage of CKD. PTH and CRP levels were the most essential risk factors in AAA. Our findings suggest that in CKD patients, aortic aneurysms can be detected earlier with screening programs, which can contribute to their survival by enabling timely interventions.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

**Contribution.** All ultrasonographic examinations in the study were performed by Özlem Karaarslan Cengiz, one of the authors of the study, using the ultrasonography device of the nephrology discipline. The other parameters used in the study were obtained from the data already available in the patient files. Therefore, no budget was required for the study. We thank all the patients who volunteered to participate in this study.

## References:

1. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Dec;9(12):16-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443763>
2. *Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N.* Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jun;20(6):1048-56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>
3. *Guerin AP, Adda H, London GM, Marchais SJ.* Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urology and Nephrology.* 2004 Sep 1;56(3):279-288. URL: <http://europepmc.org/article/med/15467506>
4. *Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B.* ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):654-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>
5. *Thompson MW, Sayers RD.* Arterial aneurysms. In: Beard JD, Gaines PA, editors. *Vascular and Endovascular Surgery.* London: WB Saunders Ltd.; 1998. p. 253-85.
6. *Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, Thompson SG, Walker NM.* The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 16;360(9345):1531-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11522-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11522-4)
7. *Lawrence OF, Oderich GSC, Bhirangi K.* Epidemiology of aortic aneurysmal disease. In: Ballard JL, editor. *Aortic Surgery.* Georgetown: Landes Bioscience; 2000. p. 9-19.
8. *Van Gils PF, de Wit GA, Schuit AJ, van den Berg M.* Screening for AAA effectivity and cost effectiveness. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:B383. URL: <https://research.vu.nl/ws/portalfiles/portal/42107872/chapter+4.+Screening+for+abdominal+aortic+aneurysm%3A+effectiveness+and+cost-effectiveness.pdf>
9. *U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1;142(3):198-202. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00011>
10. *Gillum RF.* Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol.* 1995 Nov;48(11):1289-98. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00045-3](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00045-3)
11. *Cronenwett JL, Krupski WC, Rutherford RB.* Abdominal aortic and iliac aneurysms. In:

- Rutherford RB, Cronenwett JL, Glover P, Johnston KW, Kempczinski RF, Krupski WC, editors. Vascular surgery. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1246-81.
12. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1;142(3):203-11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00012>
  13. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.* 2000 May 22;160(10):1425-30. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1425>
  14. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg.* 2001 Jul;34(1):122-6. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.115275>
  15. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Dickinson JA. Western Australian randomized controlled trial of screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2003 April;90(4):491-509. <https://doi.org/10.1002/bjs.4108>
  16. Kandemir A., Nergizoglu G. Abdominal Aortic Aneurysm Occurrence and Risk Factors In Hemodialysis Patients. *Sakarya Medical Journal* 2018;8(1):14-19. <https://doi.org/10.31832/smj.380824>
  17. Adeera L. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003 Mar-Apr;16(2):101-5. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2003.16025.x>
  18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
  19. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Acher CW, Ballard DJ. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med.* 1997 Mar 15;126(6):441-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00004>
  20. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg.* 1995 Aug;82(8):1066-70. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800820821>
  21. Vainas T, Lubbers T, Stassen FR, Herengreen SB, van Dieijen-Visser MP, Bruggeman CA, Kitslaar PJ, Schurink GW. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1103-5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000059938.95404.92>
  22. Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, Hölzenbein T, Janata K, Bayegan K, Laggner AN. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2002 Aug;163(2):297-302. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00006-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00006-0)
  23. Vega de Céniga M, Esteban M, Quintana JM, Barba A, Estallo L, de la Fuente N, Viviani B, Martin-Ventura JL. Search for serum biomarkers associated with abdominal aortic aneurysm growth – A pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Mar;37(3):297-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2008.11.014>
  24. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb;11(1):69-74. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000114706.27531.01>
  25. Holmes DR, Liao S, Parks WC, Thompson RW. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysm degeneration with pathophysiological implications. *J Vasc Surg.* 1995 May;21(5):761-72. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(05\)80007-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(05)80007-2)





# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

## Research Article

A. Volkogon, V. Harbuzova, A. Ataman, Ye. Harbuzova, A. Kolnoguz

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.03

## Analysis of association between long non-coding RNA HOTAIR gene rs1899663 polymorphism and disease-free survival in kidney cancer patients

Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Citation:

Volkogon A, Harbuzova V, Ataman A, Harbuzova Ye, Kolnoguz A. Analysis of association between long non-coding RNA HOTAIR gene rs1899663 polymorphism and disease-free survival in kidney cancer patients. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):17-23. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.03

**Abstract.** The aim of the current study was to investigate the possible association of HOTAIR gene rs1899663 polymorphism with kidney cancer patients survival and clinicopathological characteristics of kidney cancer.

**Methods.** The whole venous blood of 101 patients with clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) (42 women and 59 men) was used in the study. Genotyping of rs1899663 HOTAIR gene polymorphic locus was performed by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). Statistical analysis was performed using SPSS (version 17.0). The Kaplan-Meier test and the Cox regression were used to test the possible association between rs1899663 polymorphism of long non-coding RNA HOTAIR gene and the age of CCRCC onset. P values < 0.05 were considered as statistically significant.

**Results.** The results of HOTAIR gene rs1899663 polymorphism genotyping showed that the ratio of GG-homozygotes, GT-heterozygotes and TT-homozygotes in CCRCC patients was 39.6%, 52.5%, and 7.9%, respectively. This distribution did not deviate from the expected by Hardy-Weinberg law ( $P = 0.143$ ). Results of one-way ANOVA showed that rs1899663-locus of HOTAIR gene was not associated with tumor size of CCRCC patients ( $P > 0.05$ ), was not related to body mass index, erythrocyte sedimentation rate, fasting glucose, hemoglobin, creatinine and leukocyte amount in the blood of CCRCC patients ( $P > 0.05$ ). In addition, the results of the Kaplan-Meier test showed that life expectancy until the CCRCC occurrence does not depend on rs1899663 SNP (log-rank  $P = 0.739$ ). At the same time, the results of Cox regression analysis both before and after adjusting for covariates (sex, body mass index, metastases, smoking habits and alcohol abuse) showed that CCRCC risk development with age does not depend on HOTAIR gene rs1899663 polymorphism ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions.** This is the first report about the possible link between HOTAIR gene polymorphism and survival of kidney cancer patients both in Ukraine and worldwide. The rs1899663 polymorphic site of HOTAIR gene is not associated with the age of CCRCC onset in the Ukrainian population. In addition, the rs1899663 SNP is also not related to tumor size and clinical and laboratory data in patients with kidney cancer.

**Key words:** HOTAIR, long non-coding RNA, gene polymorphism, kidney cancer, survival.

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

© Volkogon A., Harbuzova V., Ataman A., Harbuzova Ye., Kolnoguz A., 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Andriy Volkogon: [volkogon\\_andrei@ukr.net](mailto:volkogon_andrei@ukr.net)

## Article history:

Received February 29, 2020

Received in revised form  
March 18, 2020

Accepted March 20, 2020





© Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В., Гарбузова Є. А., А.В. Колногуз, 2020

УДК 616.61-006:577.213/.216

А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман, Є.А. Гарбузова, А.В. Колногуз

## Аналіз зв'язку поліморфізму rs1899663 гена довгої некодуючої РНК HOTAIR із виживаністю пацієнтів із раком нирки

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення можливої асоціації поліморфного сайту rs1899663 гена HOTAIR із виживаністю пацієнтів із раком нирки та його клініко-патологічними характеристиками.

**Методи.** У роботі було використано венозну кров 101 пацієнта зі світлоклітинним нирково-клітинним раком (СКНKP) (42 жінки і 59 чоловіків). Генотипування за поліморфним локусом rs1899663 гена HOTAIR проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Статистичний аналіз виконували за допомогою пакету SPSS (версія 17.0). Тест Каплана-Мейєра та регресія Кокса були використані для перевірки можливого зв'язку між поліморфізмом rs1899663 гена довгої некодуючої РНК HOTAIR та віком виникнення СКНKP. Значення  $P < 0,05$  вважали статистично значущими.

**Результати.** Результати генотипування за rs1899663-поліморфізмом гена HOTAIR показали, що у хворих із СКНKP співвідношення гомозигот GG, гетерозигот GT і гомозигот TT складає 39,6 %, 52,5 % і 7,9 %, відповідно. Цей розподіл не відхилявся від очікуваного за законом Харді-Вайнберга ( $P = 0,143$ ). Результати однофакторного дисперсійного аналізу показали, що rs1899663-локус гена HOTAIR не асоційований із розмір пухлини хворих із СКНKP, не пов'язаний із показниками індексу маси тіла, швидкістю осідання еритроцитів, вмістом глюкози, гемоглобіну, креатиніну та лейкоцитів у крові пацієнтів із СКНKP ( $P > 0,05$ ). Крім цього результати тесту Каплана-Мейєра показали, що тривалість життя до моменту виникнення СКНKP не залежить від rs1899663-локусу (log rank  $P = 0,739$ ). Разом із цим результати аналізу методом регресії Кокса без та з поправкою на коваріати (стать, індекс маси тіла, наявність метастазів, звички курити та зловживання алкоголем) продемонстрували, що ризик виникнення СКНKP з віком не залежить від поліморфізму rs1899663 гена HOTAIR ( $P > 0,05$ ).

**Висновки.** Виконане дослідження є першим щодо пошуку асоціації генетичного поліморфізму HOTAIR із виживаністю пацієнтів із раком нирки як в Україні, так і в усьому світі. Поліморфний сайт rs1899663 гена HOTAIR не асоційований із віком виникнення СКНKP в українській популяції. Крім цього, rs1899663-локус також не пов'язаний із розмірами пухлини та даними клініко-лабораторних досліджень у хворих із раком нирки.

**Ключові слова:** HOTAIR, довга некодуюча РНК, генетичний поліморфізм, рак нирки, виживаність.

**Вступ.** HOTAIR (Homeobox transcript antisense intergenic RNA) — це довга некодуюча РНК (lncRNA), що бере участь у регуляції активності багатьох генів на епігенетичному та транскрипційному рівнях [1]. Основний молекулярний механізм дії HOTAIR полягає у взаємодії з PRC2 (полікомбінний репресивний комплекс 2), що призводить до посилення метилювання гістону H3K27 та пригнічення експресії таргетних генів [2]. Нині показано, що HOTAIR є негативним прогностичним фактором багатьох пухлинних захворювань [3], зокрема і раку нирки.

Групою Pan et al. було виявлено підвищення експресії HOTAIR у клітинах нирково-клітинного раку (НKP) [4]. Авторами також було встановлено, що надмірна продукція HOTAIR сприяє проліфе-

рації, міграції та інвазії клітин НKP. Значне зростання експресії HOTAIR в клітинах НKP та її важливу роль у прогресії НKP було також встановлено в дослідженнях Dasgupta et al. [5] та Wu et al. [6].

Разом із цим колективом Xia et al. показано, що HOTAIR сприяє метастазуванню клітин НKP шляхом підвищення активності гістон H3K27 деметилази JMJD3 [7]. А у роботі Hu et al. [8] і Wang et al. [9] показано, що хворі на НKP з високим рівнем експресії HOTAIR мають значно менший показник виживаності, ніж хворі із низьким рівнем продукції цієї РНК.

На сьогодні особливий інтерес становить також вивчення зв'язку генетичного поліморфізму HOTAIR із виникненням та характеристиками різних пухлин. Одним із найбільш клінічно значущих поліморфних сайтів гена HOTAIR вважається rs1899663.

У дослідженні Dadas et al. показано, що гаплотип Trs12826786/Crs1899663 гена HOTAIR асоційований із підвищенням ризиком виникнення раку легень [10]. Колективом Taheri et al. було встановлено, що іранські чоловіки, які є носіями мінорного rs1899663T-алелю мають вищий ризик виник-

Волкогон Андрій Дмитрович  
volkogon\_andrei@ukr.net

нення гіперплазії передміхурової залози, ніж гомозиготи GG [11]. А Hassanzarei et al. виявлено, що серед іранських жінок rs1899663T-алель має захисний ефект стосовно настання раку молочної залози [12]. При цьому дані стосовно зв'язку генетичного поліморфізму HOTAIR, зокрема локусу rs1899663, із виникненням та характеристиками раку нирки на сьогодні відсутні. Це і спонукало нас до проведення власного дослідження.

**Мета роботи:** вивчення можливого зв'язку поліморфного сайту rs1899663 гена HOTAIR із виживаністю пацієнтів із раком нирки та його клініко-патологічними характеристиками.

**Пацієнти та методи.** У роботі було використано венозну кров 101 пацієнта зі світлоклітинним нирково-клітинним раком (СКНKP) (42 жінки і 59 чоловіків). Спостереження за хворими здійснювалось на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру з 2005 по 2016 рік. Морфологічний діагноз СКНKP встановлювався відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі пацієнти мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин.

Дослідження проводили у відповідності до основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженнях.

ДНК із цільної венозної крові екстрагували за стандартним протоколом із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Розподіл алелів за поліморфним сайтом rs1899663 гена HOTAIR встановлювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Суміш для ампліфікації містила 0,1 мМ прямого (5'-TGAAAGCCAGGATCATTTAACA-3') праймеру, 0,1 мМ зворотнього (5'-GGGCTCATGGAGACATTTTAAG-3') праймеру, 5 мМ DreamTaqTM Green Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific, США), 0,5 мМ dNTP (Thermo Fisher Scientific, США), 1 U Taq-полімерази (Thermo Fisher Scientific, США), 100 нг ДНК та 24,25 мкл деіонізованої води. Ампліфікація потрібного фрагмента гена HOTAIR складалася із 33 циклів: денатурація – 94°C (45 с), гібридизація – 59,0°C (45 с), елонгація

– 72°C (45 с). Для рестрикції 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин із 2 мкл рестриктази BseG1 (ThermoFisher Scientific, США). Якщо в rs1899663-сайті гена HOTAIR містився гуанін, ампліфікат, що складався з 401 пар основ, розщеплювався ендонуклеазою BseG1 на два фрагменти – 76 і 325 пар основ. У разі заміни гуаніну на тимін вихідний ампліфікат розрізався на три частини – 63, 76 та 262 пар основ.

Горизонтальний електрофорез (10 V/см) проводили в 2,5 % агарозному гелі з додаванням бромистого етидію (30 хв). ДНК візуалізували на транслюмінаторі «Біоком».

Математичний аналіз виконано за допомогою пакету SPSS (версія 17.0). Безперервні дані представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  SD, номінальні дані подані у вигляді кількісних та відсоткових значень. Перевірку безперервних даних на нормальність розподілу здійснювали за допомогою тесту Шапіро – Вілка. Перевірку відповідності розподілу алелів за rs1899663-сайтом рівновазі Харді-Вайнберга проводили за допомогою  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Достовірність відмінностей середніх величин у групах із різними rs1899663-генотипами визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Тест Каплана-Мейера та регресія Кокса були використані для перевірки можливого зв'язку між поліморфізмом rs1899663 гена HOTAIR та віком виникнення СКНKP. Регресія Кокса виконувалась в рамках домінантної, супердомінантної та рецесивної моделей успадкування як без, так і з поправкою на стать, індекс маси тіла пацієнтів, наявність в них метастазів, звички палити та зловживання алкоголем. Значення  $P < 0,05$  вважали статистично значущими.

**Результати.** Результати генотипування за поліморфним локусом rs1899663 гена HOTAIR продемонстрували, що у хворих із СКНKP співвідношення гомозигот GG, гетерозигот GT і гомозигот TT складало 39,6 %, 52,5 % і 7,9 %, відповідно. Указаний розподіл (частота мінорного алелю Т – 0,34) не відхилявся від очікуваного за законом Харді-Вайнберга ( $P = 0,143$ ).

Результати аналізу асоціації поліморфізму rs1899663 гена HOTAIR із деякими клініко-лабораторними показниками пацієнтів із СКНKP та морфометричними параметрами пухлин наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Клініко-патологічна характеристика пацієнтів із СКНKP залежно від генотипу за локусом rs1899663 гена HOTAIR**

| Показник                      | Генотип        |                |               | P     |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|-------|
|                               | GG<br>(n = 40) | GT<br>(n = 53) | TT<br>(n = 8) |       |
| Клініко-лабораторні показники |                |                |               |       |
| ІМТ, кг/м²                    | 26,4 ± 4,5     | 27,3 ± 4,3     | 28,0 ± 4,0    | 0,454 |
| Нb, (г/л)                     | 130,7 ± 17,9   | 130,0 ± 18,0   | 128,4 ± 24,5  | 0,947 |

Продовження таблиці 1

| Показник                          | Генотип        |                |               | P     |
|-----------------------------------|----------------|----------------|---------------|-------|
|                                   | GG<br>(n = 40) | GT<br>(n = 53) | TT<br>(n = 8) |       |
| Лейкоцити, (10 <sup>9</sup> /л)   | 6,3 ± 2,1      | 6,0 ± 2,1      | 6,8 ± 1,5     | 0,532 |
| ШОЕ, (мм/год)                     | 16,5 ± 11,2    | 18,5 ± 15,9    | 14,3 ± 14,2   | 0,639 |
| Глюкоза натще, (ммоль/л)          | 5,7 ± 1,8      | 5,3 ± 1,4      | 5,6 ± 1,4     | 0,516 |
| Креатинін, (мкмоль/л)             | 93,2 ± 46,0    | 90,3 ± 28,6    | 94,5 ± 31,8   | 0,910 |
| <b>Морфологія пухлини</b>         |                |                |               |       |
| Довжина пухлини, (см)             | 6,0 ± 1,6      | 6,4 ± 1,5      | 6,6 ± 2,5     | 0,451 |
| Ширина пухлини, (см)              | 5,7 ± 1,4      | 5,8 ± 1,5      | 6,3 ± 1,4     | 0,568 |
| Висота пухлини, (см)              | 6,2 ± 2,0      | 6,1 ± 1,6      | 6,8 ± 2,4     | 0,615 |
| Об'єм пухлини, (см <sup>3</sup> ) | 252,1 ± 257,0  | 256,6 ± 165,4  | 353,3 ± 340,8 | 0,484 |

Примітки: СКНKP – світлоклітинний нирково-клітинний рак; ІМТ – індекс маси тіла; Нb – гемоглобін; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; n – кількість пацієнтів

Показано, що величина досліджуваних показників у хворих із СКНKP не залежала від генотипу за rs1899663-локусом (P > 0,05).

Після цього нами був проведений аналіз можливого зв'язку rs1899663-сайту гена HOTAIR із віком виникнення СКНKP. У таблиці 2 наведений середній вік настання СКНKP у дослідних осіб

залежно від rs1899663-генотипу. На рисунку 1 показана крива Каплана-Мейєра, що відображає залежність ймовірності не захворіти на СКНKP від віку в осіб із різними генотипами за поліморфізмом rs1899663 гена HOTAIR (аналіз виконано в рамках адитивної моделі успадкування).

Таблиця 2

#### Аналіз залежності віку виникнення СКНKP від поліморфного сайту rs1899663 гена HOTAIR

| Генотип | n  | Середній вік | SE  | 95 % CI   | log rank P |
|---------|----|--------------|-----|-----------|------------|
| GG      | 40 | 57,9         | 1,5 | 54,9-60,7 | 0,739      |
| GT      | 53 | 55,6         | 1,5 | 52,6-58,6 |            |
| TT      | 8  | 53,6         | 4,0 | 45,7-61,5 |            |

Примітки: СКНKP – світлоклітинний нирково-клітинний рак; SE – стандартна похибка; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; n – кількість пацієнтів

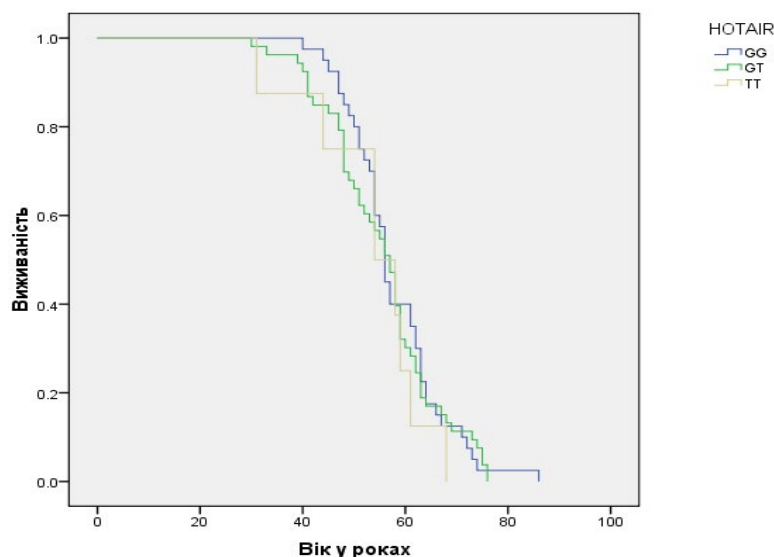


Рис 1. Крива Каплана-Мейєра для аналізу ймовірності не захворіти на рак нирки залежно від віку в осіб із різними генотипами за поліморфним локусом rs1899663 гена HOTAIR.

Встановлено, що тривалість життя до моменту виникнення СКНKP не залежить від rs1899663-локусу (log rank  $P = 0,739$ ).

У таблиці 3 представлені результати аналізу методом регресії Кокса. Виявлено, що в рамках жодної моделі успадкування ризик виникнення

СКНKP з віком не залежав від поліморфного сайту rs1899663 гена HOTAIR ( $P > 0,05$ ). Статистично достовірні результати були відсутніми і після врахування таких факторів ризику, як стать, індекс маси тіла хворих, наявність метастазів, звичка палити та зловживання алкоголем ( $P > 0,05$ ).

Таблиця 3

**Аналіз ризику настання СКНKP залежно від віку в осіб із різними генотипами за поліморфізмом rs1899663 гена HOTAIR**

| Модель      | Однофакторний аналіз |             |       | Мультифакторний аналіз |             |       |
|-------------|----------------------|-------------|-------|------------------------|-------------|-------|
|             | HR                   | 95 % CI     | P     | HR                     | 95 % CI     | P     |
| TT+GT vs GG | 1,089                | 0,727-1,631 | 0,679 | 1,130                  | 0,736-1,734 | 0,576 |
| GT vs TT+GG | 1,013                | 0,682-1,506 | 0,947 | 1,102                  | 0,723-1,682 | 0,651 |
| TT vs GT+GG | 1,297                | 0,626-2,687 | 0,483 | 1,077                  | 0,506-2,292 | 0,847 |

Примітки: СКНKP – світлоклітинний нирково-клітинний рак; HR – ризик небезпеки; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал

**Обговорення.** За останні декілька років стало зрозуміло, що lncRNAs відіграють ключові ролі в реалізації різних фундаментальних біологічних процесів, а зміна їх експресії специфічно корелює із виникненням і метастазуванням пухлин [13]. Глибоке розуміння зв'язку між lncRNAs та молекулярною біологією злоякісних новоутворень дозволить розробити нові терапевтичні цілі для своєчасної діагностики та лікування різноманітних пухлинних захворювань, включаючи і рак нирок [14].

Результати експериментальних досліджень показали, що однією із lncRNA, причетних до ниркового туморогенезу, є HOTAIR [13]. Відомо, що ген цієї РНК має довжину 12,649 пн, а його кодуючий ланцюг є частиною мінус-ланцюга довгого плеча 12-ї хромосоми (12q13.13) [15]. Станом на лютий 2020 року в гені HOTAIR налічується 3828 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) (за даними NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR>), серед яких rs1899663 є одним із найбільш досліджених у контексті зв'язку із пухлинними патологіями.

Сайт rs1899663 локалізується в інтронній ділянці гена HOTAIR (позиція 4903 відповідно до NC\_000012.12). Враховуючи таке його розташування, можна припустити, що вказаний SNP може впливати на регуляцію транскрипції свого гена. Біоінформатичний аналіз показав, що rs1899663-поліморфізм змінює спорідненість до факторів транскрипції PAX-4, SPZ1 та ZFP281, що в кінцевому результаті може змінити рівень експресії всього гена HOTAIR [11]. Поряд із цим функціональні дослідження Gong et al. встановили, що трансверсія rs1899663G на rs1899663T призводить до підвищення мінімальної вільної енергії у центральній ділянці молекули HOTAIR (на 7,8 ккал/моль), що може ставати причиною зміни її вторинної структури [16].

У нашому дослідженні був проведений аналіз залежності тривалості життя до часу виникнення СКНKP від генотипу за rs1899663-поліморфізмом локусом гена HOTAIR. Як вже зазначалось, експериментальні дослідження Hu et al. [8] і Wang et al. [9] виявили, що високий рівень експресії HOTAIR пов'язаний зі значним зменшенням показника виживаності у хворих із раком нирки. При цьому результати нашого аналізу показали, що вік настання СКНKP не пов'язаний із поліморфізмом rs1899663 гена довгої некодуючої РНК HOTAIR. Схожі результати були отримані і групою Weng et al. [17], які не виявили зв'язку rs1899663-локусу із виживаністю та часом настання рецидиву в азіатських жінок із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією.

Разом із цим у нашій роботі був проведений аналіз асоціації між генетичним поліморфізмом HOTAIR і морфологічними показниками пухлини пацієнтів із СКНKP. Колективом Hu et al. [8] показано, що нокдаун гена HOTAIR призводить до зменшення об'єму та ваги пухлини нирки in vitro. Окрім цього у роботі Dasgupta et al. [5] показано, що введення в пухлину miR-203 – мікроРНК, що пригнічує активність HOTAIR – призводить до значного зменшення розміру злоякісної пухлини нирки. Проте, отримані нами результати показали, що заміна нуклеотидів у rs1899663-локусі гена HOTAIR не впливає на структуру пухлини хворих із СКНKP, так само як і не чинить впливу на показник індексу маси тіла дослідних пацієнтів, вміст глюкози, гемоглобіну, креатиніну та лейкоцитів у їх крові, а також на швидкість осідання еритроцитів.

Обмеженням нашого дослідження стала відсутність аналізу залежності показника експресії гена HOTAIR від поліморфного сайту rs1899663. При цьому певним обмеженням можна вважати та-



кож і відносно малий розмір вибірки для аналізу. Можливо, збільшення кількості хворих із СКНKP разом із функціональним аналізом rs1899663-поліморфізму дозволять зробити кінцевий висновок про його вплив на виживаність пацієнтів із раком нирки. Поряд із цим слід вказати, що дане дослідження є першим щодо пошуку асоціації генетичного поліморфізму HOTAIR із виживаністю пацієнтів із раком нирки як в Україні, так і в усьому світі.

**Висновки.** Отже, поліморфний локус rs1899663 гена довгої некодуючої РНК HOTAIR не пов'язаний із віком виникнення СКНKP. Крім цього, rs1899663-поліморфізм також не асоційова-

ний із розмірами пухлини та даними клініко-лабораторних досліджень у хворих із СКНKP.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**А.Д. Волкогон:** підбір хворих для дослідження, написання манускрипту.

**В.Ю. Гарбузова:** статистичний аналіз та інтерпретація отриманих даних.

**О.В. Атаман:** планування дослідження, затвердження остаточної версії статті.

**Є.А. Гарбузова:** генотипування за rs1899663-поліморфізмом.

**О.В. Колмогуз:** виділення ДНК із крові пацієнтів.

### Література (References):

1. Yu X, Li Z. Long non-coding RNA HOTAIR: A novel oncogene (Review). *Mol Med Rep* 2015; 12(4):5611-8. doi: 10.3892/mmr.2015.4161.
2. Cai B, Song XQ, Cai JP, Zhang S. HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA. *Neoplasma* 2014; 61(4):379-91. doi: 10.4149/neo\_2014\_075.
3. Hajjari M, Rahnema S. Association Between SNPs of Long Non-coding RNA HOTAIR and Risk of Different Cancers. *Front Genet.* 2019 Feb 28;10:113. doi: 10.3389/fgene.2019.00113.
4. Pan Y, Wu Y, Hu J, Shan Y, Ma J, Ma H et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through alpha-2, 8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124. *Cell Prolif.* 2018;51(6):e12507. doi: 10.1111/cpr.12507.
5. Dasgupta P, Kulkarni P, Majid S, Shahryari V, Hashimoto Y, Bhat N et al. MicroRNA-203 Inhibits Long Noncoding RNA HOTAIR and Regulates Tumorigenesis through Epithelial-to-mesenchymal Transition Pathway in Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(5):1061-1069. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0925.
6. Wu Y, Liu J, Zheng Y, You L, Kuang D, Liu T. Suppressed expression of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and tumorigenicity of renal carcinoma cells. *Tumour Biol.* 2014;35(12):11887-94. doi: 10.1007/s13277-014-2453-4.
7. Xia M, Yao L, Zhang Q, Wang F, Mei H, Guo X et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3. *Oncotarget.* 2017;8(12):19795-19802. doi: 10.18632/oncotarget.15047.
8. Hu G, Dong B, Zhang J, Zhai W, Xie T, Huang B et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates the Hippo pathway by directly binding to SAV1 in renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(35):58654-58667. doi: 10.18632/oncotarget.17414.
9. Wang C, Li Y, Li Y, Zhang H, Gong H, Yuan Y et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(11):1797-1803. doi: 10.1038/s41401-018-0083-x.
10. Dada E, Aydın M. Effect of HOTAIR rs12826786 and rs1899663 polymorphisms on lung cancer susceptibility and clinicopathological characteristics in a Turkish population: a hospital-based case-control study. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [Internet]. 2018;64(7):97-102. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974853>
11. Taheri M, Habibi M, Noroozi R, Rakhshan A, Sarrafzadeh S, Sayad A, Omrani MD, et al. HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene.* 2017; 613:20-24. doi: 10.1016/j.gene.2017.02.031.
12. Hassanzareei S, Hashemi M, Sattarifard H, Hashemi SM, Bahari G, Ghavami S. Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumour Biol.* 2017; 39(10): doi: 10.1177/1010428317727539
13. Blondeau JJ, Deng M, Syring I, Schröter S, Schmidt D, Perner S. Identification of novel long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics.* 2015;7:10. doi: 10.1186/s13148-015-0047-7
14. Jiang MC, Ni JJ, Cui W, Wang BY, Zhuo W. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2019;9(7):1354-1366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682721/>
15. Bhan A, Mandal S. LncRNA HOTAIR: A master regulator of chromatin dynamics and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(1):151-64. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.07.001.



16. Gong WJ, Yin JY, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, Zhou HH, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016; 37(6):8349-58. doi: 10.1007/s13277-015-4497-5.
17. Weng SL, Wu WJ, Hsiao YH, Yang SF, Hsu CF, Wang PH. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci.* 2018; 15(12):1312-1319. doi: 10.7150/ijms.27505.



# 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. Shifris

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04

## Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study

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

### Citation:

Shifris I. Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):24-31. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04

**Abstract.** Asymptomatic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization is a confirmed factor that affects the frequency of comorbid bacterial infections and mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD).

The aim was to study the frequency of comorbid conditions and their dynamics in ESRD patients depending on their MRSA status.

**Methods.** To prospective cohort study included 265 ESRD patients, 204 of whom were treated by hemodialysis (HD) and 61 by peritoneal dialysis (PD). All recorded comorbidities, their frequency and the dynamics of change, polymorbidity indices, were analyzed depending on whom had MRSA nasal colonization (group 1, n = 92) and without it (group 2, n = 173). The most common cause of ESRD was glomerulonephritis - 161 patients (60.75%). The groups were representative according to gender, age, type of kidney injury and modality of renal replacement therapy (RRT).

**Results.** According to the results of a 3-year study investigation, the patients with MRSA carriage had a statistically significant higher level of comorbid conditions frequencies compared to the patients who had opportunistic pathogenic bacteria carriage, namely: prevalence of coronary artery disease (55.4% vs 30.1%, p=0.0001), heart failure (44.6% vs 25.4%, p=0.0015), secondary hyperparathyroidism (61.9% vs 45.1%, p=0.009), chronic obstructive pulmonary disease (31.5% vs 17.3%, p=0.0082), peripheral vascular disease (39.15 vs 17.9%, p=0.0001).

The increase in the modified polymorphism index in patients of Group 1 and Group 2 during the observation period, was 30 % and 5% respectively.

One hundred thirty three hospitalization cases were detected during follow-up period: among patients from Group 1 - 66 (71.34%) cases, Group 2 - 67 (38.73%);  $\chi^2 = 26.180$ , p < 0.0001; RR – 1.8524, 95% DI: 1.4760 – 2.3247.

**Conclusions.** Asymptomatic MRSA nasal colonization is a factor that can increase the incidence of coexisting diseases as well as the total number of comorbid conditions in dialysis patients.

**Keywords:** chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, colonization, comorbidity, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, oxidative stress, survival.

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

© I. Shifris, 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Iryna Shifris: [shifris777@gmail.com](mailto:shifris777@gmail.com).

### Article history:

Received February 28, 2020

Received in revised form  
March 14, 2020

Accepted March 17, 2020



© Шіфріс І. М., 2020

УДК 616.61-085.38-073.27:579.861.2

І.М. Шіфріс

## Носійство метицилін-резистентного золотистого стафілококу та коморбідність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: 3-річне проспективне дослідження

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

**Резюме.** Безсимптомна назальна колонізація MRSA є відомим фактором що впливає на частоту коморбідних бактеріальних інфекцій і смертність пацієнтів діалізної популяції.

**Мета роботи:** вивчити частоту коморбідних станів та їх динаміку впродовж 36 місяців спостереження у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії з урахуванням MRSA статусу.

**Методи.** До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 265 пацієнтів з ХХН VД ст. (204 пацієнти, які лікувались гемодіалізом та 57 – перитонеальним діалізом). Всі зареєстровані супутні захворювання, їх частота та динаміка змін, індекс поліморбідності, були проаналізовані з урахуванням наявності (група 1, n = 92) або відсутності (група 2, n = 173) назальної MRSA колонізації. Найбільш частою причиною ХХН VД ст. був гломерулонефрит – 161 (60,75%). Групи були репрезентативні за статтю, віком, причиною ХХН VД ст, тривалістю та модальністю НЗТ.

**Результати.** За результатами 36 місячного дослідження динаміки питомої ваги коморбідних станів встановлено, що в групі хворих з безсимптомною назальною MRSA колонізацією вірогідно більшою є частота ішемічної хвороби серця (55,4% проти 30,1%,  $p=0,0001$ ), вторинного гіперпаратиреозу (61,9% проти 45,1%,  $p=0,009$ ), хронічного обструктивного захворювання легень (31,5% проти 17,3%,  $p=0,0082$ ), серцевої недостатності (44,6% проти 25,4%,  $p=0,0015$ ) та захворювань периферичних судин (39,15 проти 17,9%,  $p=0,0001$ ), ніж в групі хворих з носійством індигенної мікрофлори. Приріст модифікованого індексу поліморбідності (МІП) в хворих групи 1 ( $3,63 \pm 1,14$  проти  $4,71 \pm 1,12$ ;  $p < 0,0001$ ) та групи 2 ( $3,73 \pm 1,22$  проти  $3,92 \pm 1,14$ ;  $p = 0,1354$ ), протягом терміну спостереження, становив 30% та 5%, відповідно

Сумарно за період, що підлягав аналізу, зареєстровано 133 випадки госпіталізації: серед пацієнтів групи 1 – 66 (71,34%) випадків, групи 2 – 67 (38,73%);  $= 26.180$ ,  $p < 0.0001$ ; RR – 1.8524, 95% ДІ: 1.4760 – 2.3247.

**Висновки.** У хворих на ХХН VД ст. безсимптомне назальне носійство MRSA є чинником вірогідного збільшення, як частоти наявних супутніх захворювань, так і загальної кількості коморбідних станів.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, коморбідність, колонізації, метицилін-резистентний *S. aureus*.

**Вступ.** Останні три десятиріччя ознаменувались значним збільшенням поширеності хронічних неінфекційних хвороб. Профілактика та лікування хронічних захворювань визнані пріоритетним проектом Всесвітньої організації охорони здоров'я другого десятиліття XXI ст., спрямованим на продовження тривалості та покращення якості життя населення [1, 2, 3].

Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) є глобальною медико-соціальною проблемою та становить, в середньому, 13,4% зі значними коливаннями показника від 6,76% в Індії та Бангладеш до 14,44% – в США та Канаді [4, 5]. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне щорічне збільшення кількості хворих (в середньому на 2-4 %), які потребують лікування метода-

ми ниркової замісної терапії (НЗТ). За даними US Renal Data System в 2016 році методами ниркової замісної терапії (НЗТ) в світі лікувалось 2,455,004 пацієнтів. Рівень поширеності коливався від 113,0 на один мільйон населення в Бангладеш до 3251 – в Тайвані. Протягом 2003-2016 років питома вага хворих на ХХН, які потребували лікування методами НЗТ, збільшилась на 43%. За розрахунковими даними, лише в США з 2017 по 2030 рік, очікується збільшення діалізної популяції на 29% – 68%. На думку експертів прогресуючий приріст кількості хворих на ХХН V Д ст. зумовлений продовженням середньої тривалості життя, негативними тенденціями в розповсюдженості цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби, ожиріння, а також покращенням показників виживаності хворих діалізної популяції [6, 7].

Водночас, застосування методів НЗТ, зокрема діалізних модальностей, в повній мірі, не вирішує загальної проблеми лікування та реабілітації хворих зазначеної популяції. Висока смертність та частота госпіталізацій, погіршення якості життя, значне споживання ресурсів – далеко не повний перелік

Ірина Михайлівна Шіфріс  
shifris777@gmail.com

проблем, що спонукають світову медичну спільноту до вивчення факторів, пов'язаних з прогнозом. Серед останніх одне з провідних міст посідають дослідження, спрямовані на вивчення коморбідності, яка суттєво впливає на перебіг ХХН ВД ст. та індивідуальний прогноз. За результатами багаточисельних досліджень було констатовано, що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих на ХХН ВД стадії асоціюється з підвищенням ризику смерті на 20-60% [8-10]. Окрім того, наявні дані дозволяють стверджувати, що саме наявність супутніх уражень є фактором не лише несприятливого прогнозу основного хронічного захворювання, але й збільшення споживання ресурсів [8-10].

На думку більшості авторів, зважаючи на глобальний зсув від причин інфекційних хвороб до неінфекційних, старіння загальної популяції, нагальним є проведення досліджень, спрямованих на опрацювання заходів щодо зниження факторів ризику, що сприятимуть поширеності коморбідних захворювань [11-14].

Серед провідних факторів, що впливають на розвиток, та відповідно, частоту, коморбідних станів у хворих на ХХН ВД ст. є незбалансований, внаслідок уремії, напруженості хронічного запалення, імуносупресії, фармакологічних впливів та дієтичних обмежень, мікробом людини. До цього слід додати, що дисбалансу мікробіому, в зазначеній когорті хворих, сприяє наявність судинного доступу, а саме артеріо-венозної фістули (АВФ) чи тимчасового судинного доступу при лікуванні гемодіалізом (ГД) та тривале використання катетера Тенкоффа при лікуванні перитонеальним діалізом (ПД). У механізмах розвитку дисбіозів важливу роль відіграють фактори персистенції та колонізації, ступінь їх експресії як облігатною, так і факультативною мікрофлорою Велика кількість наявних досліджень присвячена взаємозв'язку дисбіозу кишківника з коморбідністю у хворих на ХХН. Проте, на думку дослідників, необхідним є міждисциплінарний підхід для подальшого з'ясування ролі мікробних груп, у всіх середовищах існування організму [15-18].

Однією з відомих причин, що впливає на частоту коморбідності, важкість її перебігу та прогноз для пацієнта є колонізація резистентними штамми, зокрема метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA), носа, шкіри та/чи ротової порожнини. Цій проблемі присвячено багато досліджень, проте більшість з них проведені в загальній популяції. Результати мета-аналізу 38 досліджень продемонстрували роль колонізації резистентними мікроорганізмами (МО) в розвитку інфекційних ускладнень у ГД хворих. Частота останніх склала 19% серед MRSA позитивних проти 2% серед MRSA негативних хворих. За результатами іншого дослідження було констатовано, що понад 15% всіх інвазивних інфекцій, обумовлених MRSA, мали місце в ГД популяції США [19, 20]. Дослідники з

Ірландії виявили, що частота кардіо-васкулярних захворювань (КВЗ) та артеріальної гіпертензії (АГ) була вірогідно вищою у реципієнтів ниркового трансплантата з назальною MRSA колонізацією, виявленою в ході передопераційного скринінгу, ніж у MRSA негативних пацієнтів [21]. Наразі, слід констатувати, що більшість наявних досліджень проведених в діалізній популяції щодо зв'язку MRSA колонізації з супутніми захворюваннями, висвітлюють лише аспекти частоти нозокоміальних бактеріальних інфекцій.

Незважаючи на медико-соціальне значення проблеми, на сьогодні відсутні комплексні дослідження, щодо аналізу структури, частоти та сумарного показника коморбідності з урахуванням MRSA статусу хворих на ХХН ВД ст.

**Мета роботи:** вивчити частоту коморбідних станів та їх динаміку впродовж 36 місячного спостереження у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії з урахуванням MRSA статусу.

**Матеріал та методи.** До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 265 хворих на ХХН ВД ст., які лікувались діалітичними методами НЗТ протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». З загального числа 204 (77,0%) пацієнти лікувались ГД та 61 (23,0%) – ПД. Включення пацієнтів в дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування діалітичними методами НЗТ, наявність постійного судинного доступу - АВФ, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, при лікуванні ПД загальний тижневий  $Kt/V < 1,7$ , при лікуванні ГД  $eKt/V < 1,2$  за ГД сесію, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції на протязі місяця, що передувало включенню в дослідження, поточне та попереднє застосування антибактеріальних лікарських засобів препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. У всіх пацієнтів на момент включення в дослідження були наявні результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки носової порожнини.

З загального числа хворих жінок було 113 (42,6%), середній вік яких склав –  $50,95 \pm 13,87$  та чоловіків – 152 (57,4 %), середній вік –  $51,77 \pm 15,92$ . За типом ураження нирок переважали хворі на недіабетичні гломерулярні – 161 (60,75%) особа, діабетичні та негломерулярні – 55 (20,75%) та 49 (18,5%) пацієнтів, відповідно. Середня тривалість лікування методами НЗТ на момент включення в дослідження становила  $28,6 \pm 12,8$  місяців.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі хворих було розподілено на дві групи в залежності від результатів скринінгового мікробіологічного дослідження: до першої групи (n=92/34,7%) увійшли пацієнти з ідентифікованою назальною колонізацією MRSA (70

ГД та 22 ПД хворих), другу – склали пацієнти (n=173/65,3%) в яких ідентифіковано колонізацію іншими умовно-патогенними бактеріями (134 ГД та 39 ПД хворих). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ (табл. 1).

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика хворих на ХХН VД ст. в групах спостереження

| Показник                                 | Групи хворих |             | p      |
|--|--------------|-------------|--------|
|  | I група      | II група    |        |
| Загальна кількість пацієнтів (n)         | 92           | 173         |        |
| Вік (роки, M±SD)                         | 49.77±13.81  | 50.61±12.55 | 0.6170 |
| Чоловіків (n/%)                          | 51/55.43     | 101/58.38   | 0.6445 |
| Тривалість лікування НЗТ (місяці, M ±SD) | 27.9±14.8    | 30.5±12.72  | 0.1361 |
| Гломерулярні ураження нирок (n/%)        | 55/59.78     | 108/62.43   | 0.6735 |
| Негломерулярні ураження нирок (n/%)      | 15/16.3      | 34/19.65    | 0.5044 |
| Діабетична нефропатія (n/%)              | 22/23.91     | 33/19.07    | 0.3559 |
| Лікування ГД (n/%)                       | 70/76.09     | 134/77.46   | 0.8012 |

В групах порівняння проведено аналіз коморбідного статусу та основних клініко-лабораторних показників на момент включення в дослідження. Аналізу піддавались всі коморбідні стани, що були зареєстровані на підставі клінічного спостереження, моніторингу лабораторних та інструментальних досліджень, консультативних висновків суміжних фахівців, наявних виписок з історій хвороб та інших даних, внесених до карти амбулаторного хворого. Для кількісної характеристики коморбідності обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МІП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини [22]. На другому етапі дослідження проведено проспективне вивчення динаміки клініко-лабораторних показників, частоти найбільш поширеної коморбідної патології, значення МІП, питомої ваги госпіталізованих. Спостереження за пацієнтами здійснювалось протягом 3 років з моменту включення в дослідження чи до моменту смерті або втрати зв'язку з пацієнтом.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведен-

ням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD). Достовірність відмінностей оцінювали за загально-прийнятими у варіаційній статистиці Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального),  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику, з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані дані опрацьовано за допомогою пакету статистичних програм StatSoft Releases STATISTICA Version 10 (TULSA, OK, USA).

Результати. Аналіз лабораторних показників в групах порівняння дозволив констатувати (табл. 2), що як на момент початку дослідження, так і на момент його завершення, рівень альбуміну був достовірно нижчим, а С-реактивного протеїну (СРП) та феритину значуще вищим у хворих на ХХН V Д ст. з ідентифікованою назальною колонізацією MRSA порівняно з MRSA негативними пацієнтами ( $p < 0.05$ ).

Таблиця 2

### Динаміка змін лабораторних показників хворих на ХХН V Д ст. в залежності від ідентифікованої мікрофлори

| Показник         | Пацієнти на початку дослідження |                 | p     | Пацієнти при завершенні дослідження |                 | p       |
|------------------|---------------------------------|-----------------|-------|-------------------------------------|-----------------|---------|
|                  | Група 1 (n=92)                  | Група 2 (n=173) |       | Група 1 (n=92)                      | Група 2 (n=173) |         |
| Гемоглобін (г/л) | 98,9± 8,9                       | 101,2 ± 9,62    | 0,058 | 96,97± 9,44                         | 103,4 ± 9,1     | < 0,001 |
| Альбумін (г/л)   | 34,32±3,65                      | 35,22±3,15      | 0.037 | 32,36±4,65                          | 35,24±3,93      | < 0,001 |



Продовження таблиці 2

| Показник          | Пацієнти на початку дослідження |                     | p     | Пацієнти при завершенні дослідження |                     | p       |
|-------------------|---------------------------------|---------------------|-------|-------------------------------------|---------------------|---------|
|                   | Група 1 (n=92)                  | Група 2 (n=173)     |       | Група 1 (n=92)                      | Група 2 (n=173)     |         |
| СРП (мг/л)        | 5,4±1,8                         | 4,9±1,4             | 0,013 | 6,5±1,4                             | 5,1±0,95            | < 0,001 |
| Феритин (нг/мл)   | 564,2<br>[292; 644]             | 443,6<br>[244; 788] | 0,042 | 679,1<br>[352; 851]                 | 498,6<br>[223; 688] | 0,033   |
| %TSAT             | 22,9±4,2                        | 23,92±4,8           | 0,087 | 22,08±4,7                           | 24,03±3,1           | 0,001   |
| ПТГ (пг/мл)       | 734,0<br>[98; 930]              | 564,0<br>[104; 980] | 0,051 | 1043,5<br>[392; 1291]               | 654,0<br>[128; 930] | 0,030   |
| Кальцій (ммоль/л) | 2,22±0,24                       | 2,28±0,26           | 0,067 | 2,14±0,17                           | 2,19±0,24           | 0,077   |
| Фосфор (ммоль/л)  | 1,92±0,86                       | 1,74±0,73           | 0,073 | 2,32±1,02                           | 1,98±0,78           | 0,003   |

Примітка: %TSAT – відсоток насичення трансферину залізом; ПТГ – паратгормон.

Проте, як наочно демонструють дані, наведені в таблиці 2, аналіз динаміки змін лабораторних показників протягом терміну спостереження, дозволив визначити істотну різницю всіх параметрів в групах порівняння, окрім вмісту кальцію. Зокрема, в групі хворих з MRSA колонізацією, з плином часу, рівень гемоглобіну та %TSAT були вірогідно нижчими, а вміст ПТГ та фосфору, вірогідно вищими, ніж в групі хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними бактеріями. Порівняльний аналіз динаміки змін вмісту С-реактивного протеїну дозволив констатувати збільшення його вмісту в першій групі хворих, протягом терміну спостереження, більш ніж на 20% (5,4±1,8 проти 6,5±1,4;  $p < 0,0001$ ) та відсутність суттєвих змін в другій групі хворих (4,9±1,4 проти 5,1±0,95;  $p = 0,1209$ ). Аналогічні дані отримані і при дослідженні динаміки змін сироваткових рівнів фосфору, зокрема приріст рівня на 21% в групі хворих з MRSA колонізацією (1,92±0,86 проти

2,32±1,02;  $p = 0,0045$ ). Суттєві зміни констатовані і при аналізі динаміки рівнів паратгормону: інтенсивність приросту вмісту є майже втричі вищим в першій групі хворих, ніж другій, та становить 42,16% та 15,96%, відповідно. Отримані, протягом терміну, що підлягав аналізу, значні достовірні зміни досліджуваних параметрів в першій групі хворих, опосередковано, дозволяють стверджувати про певну роль безсимптомного носійства MRSA в патогенезі коморбідності у хворих на ХХН VД ст.

Аналіз коморбідного статусу в групах порівняння не дозволив встановити статистично значущі відмінності в залежності від модальності НЗТ. Як наочно демонструють дані, наведені в таблиці 3, проведений аналіз дозволив констатувати, що як на момент початку, так і на момент завершення дослідження наявна вірогідна різниця питомої ваги ЗПС в залежності від наявності / відсутності MRSA колонізації.

Таблиця 3

## Оцінка та динаміка клінічних показників хворих на ХХН V Д ст. в залежності від MRSA статусу

| Показник               | Пацієнти на початку дослідження |                 | p     | Пацієнти при завершенні дослідження |                 | p      |
|------------------------|---------------------------------|-----------------|-------|-------------------------------------|-----------------|--------|
|                        | Група 1 (n=92)                  | Група 2 (n=173) |       | Група 1 (n=92)                      | Група 2 (n=173) |        |
| Коморбідні стани (n/%) |                                 |                 |       |                                     |                 |        |
| Анемія                 | 87/94,6                         | 158/91,3        | 0,334 | 91/98,9                             | 161/93,1        | 0,037  |
| АГ                     | 85/92,4                         | 155/89,6        | 0,459 | 88/95,7                             | 159/91,9        | 0,242  |
| ВГПТ                   | 45/48,9                         | 69/39,9         | 0,159 | 57/61,9                             | 78/45,1         | 0,009  |
| ІХС                    | 32/34,8                         | 41/23,7         | 0,055 | 51/55,4                             | 52/30,1         | 0,000  |
| Хвороби ШКТ            | 29/31,5                         | 42/24,3         | 0,209 | 35/38                               | 54/31,2         | 0,265  |
| ХОЗЛ                   | 15/16,3                         | 22/12,7         | 0,422 | 29/31,5                             | 30/17,3         | 0,008  |
| СН                     | 23/25                           | 34/19,7         | 0,319 | 41/44,6                             | 44/25,4         | 0,002  |
| ЗПС                    | 24/26,1                         | 26/15,0         | 0,028 | 36/39,1                             | 31/17,9         | 0,000  |
| ЦВЗ                    | 28/30,4                         | 45/26,0         | 0,446 | 32/34,8                             | 48/27,7         | 0,232  |
| МІП (бали, M ± SD)     | 3,63±1,14                       | 3,73±1,22       | 0,517 | 4,71±1,12                           | 3,92±1,14       | <0,001 |
| Випадки смерті         |                                 |                 |       | 39/42,4                             | 31/17,9         | <0,001 |

Продовження таблиці 3

| Показник  | Пацієнти на початку дослідження |                 | p | Пацієнти при завершенні дослідження |                 | p     |
|---|---------------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|-----------------|-------|
|   | Група 1 (n=92)                  | Група 2 (n=173) |   | Група 1 (n=92)                      | Група 2 (n=173) |       |
| Госпіталізації протягом терміну спостереження (n/%) |                                 |                 |   |                                     |                 |       |
| КВЗ   |                                 |                 |   | 26/28,7                             | 28/16,18        | 0,017 |
| Бак. інфекції                                       |                                 |                 |   | 17/18,48                            | 15/8,67         | 0,020 |
| ЦВЗ   |                                 |                 |   | 4/4,35                              | 8/4,62          | 0,920 |
| Анемія  |                                 |                 |   | 19/20,65                            | 16/9,25         | 0,009 |

Примітка: ІХС - ішемічна хвороба серця; СН - серцева недостатність; ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень; ШКТ - шлунково-кишковий тракт; ЗПС - захворювання периферичних судин; ЦВЗ - цереброваскулярні захворювання; ВГПТ - вторинний гіперпаратиреоз.

Проте, аналіз динаміки поширеності коморбідних станів дозволив встановити, що в групі хворих з безсимптомною колонізацією слизової носа MRSA через 36 місяців вірогідно більшою є частота ІХС ( $p=0,0001$ ), ВГПТ ( $p=0,0093$ ), ХОЗЛ ( $p=0,0082$ ), СН ( $p=0,0015$ ) та анемії ( $p=0,0374$ ), ніж в групі хворих з носійством індигенної мікрофлори. Наголошує потребує саме вірогідний приріст питомої ваги ІХС на 59 % (34,8% проти 55,4%;  $p=0,0051$ ), ХОЗЛ на 93% (16,3% проти 31,5%;  $p=0,0159$ ), СН на 78% (25,0% проти 44,6%;  $p=0,0054$ ) в групі MRSA позитивних пацієнтів.

Слід зазначити, що не залежно від наявності / відсутності MRSA колонізації, з плином часу, питома вага всіх коморбідних станів мала тенденцію до збільшення. Водночас значення та динаміка змін величини МІП наочно демонструє важке навантаження супутніми захворюваннями в досліджуваній популяції хворих. Останнє наглядно демонструє динаміка змін зазначеного сумарного показника коморбідності, а саме його приріст протягом 3-х років майже на 30% у хворих з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією ( $3,63 \pm 1,14$  проти  $4,71 \pm 1,12$ ;  $p < 0,0001$ ). Аналіз динаміки МІП у хворих групи порівняння (Група 2) демонструє аналогічну спрямованість показника, проте його зміни є менш інтенсивними та не є статистично значимим в порівнянні зі станом на початку дослідження ( $3,73 \pm 1,22$  проти  $3,92 \pm 1,14$ ;  $p=0,1354$ ).

Протягом терміну спостереження померли 70 (26,4%) хворих, питома вага померлих в першій групі хворих була більш ніж вдвічі вищою, ніж в другій (RR – 2,3657, 95% ДІ: 1,5888 – 3,5224;  $p < 0,0001$ ). Аналогічні дані отримані і при аналізі госпіталізацій в групах порівняння: відсоток госпіталізацій протягом 3-х років був майже вдвічі вищим серед пацієнтів з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією (66/71,34% проти 67/38,73%;  $\chi^2 = 26,180$ ,  $p < 0,0001$ ), ніж в групі хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними МО (RR – 1,8524, 95% ДІ: 1,4760 – 2,3247;  $p < 0,0001$ ). Водночас, слід зазначити, що вірогідні відмінності при аналізі випадків госпіталізації констатовані для КВЗ (RR – 1,7461, 95% ДІ: 1,0912 – 2,7941;

$p=0,0201$ ), бактеріальних інфекцій (RR – 2,1312, 95% ДІ: 1,1163 – 4,0686;  $p=0,0218$ ) та анемії (RR – 2,2330, 95% ДІ: 1,2072 – 4,1307;  $p=0,0105$ ).

**Обговорення.** На думку провідних експертів доцільним та нагальним є проведення досліджень, спрямованих на вивчення факторів ризику виникнення коморбідних станів, що дозволить знизити частоту останніх та, відповідно, покращити прогноз перебігу основного хронічного захворювання [11-14]. На сьогодні є загальновідомим, що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих на ХХН V Д стадії асоціюється з підвищенням ризику смерті на 20-60% [8-10]. Зокрема, в дослідженні James B Wetmore зі співав. повідомляється, що такі коморбідні стани, як бактеріальні інфекції та ХОЗЛ, є розповсюдженими в діалізній популяції та значно збільшують ризики раптової серцевої смерті [10]. Результати нашого попереднього дослідження продемонстрували, що наявність понад 4-х коморбідних станів, окрім безпосередньо ХХН V Д стадії та причини її виникнення, не залежно від модальності НЗТ, є незалежним фактором, що має негативний вплив на прогноз. Кумулятивне однорічне виживання в групі хворих з високим значенням МІП ( $\geq 5$  балів) при ініціації НЗТ становило 42% проти 85% в групі з середнім значенням показника (2-4 бали) [22].

Порушений, незбалансований, внаслідок тривалої уремії, активації хронічного запалення, попередньої імуносупресії та інших ятрогенних фармакологічних втручань, мікробом людини визнаний одним з провідних факторів, що сприяє, як виникненню коморбідних захворювань, так і збільшенню їх питомої ваги, у хворих на ХХН V Д ст. Окрім того, наявність судинного доступу, зокрема АВФ при лікуванні гемодіалізом (ГД) та тривале використання катетера Тенкоффа при лікуванні перитонеальним діалізом (ПД) є ще однією причиною порушення балансу мікробіому у хворих діалізної популяції. Дослідники наголошують, що в патогенезі розвитку дисбіозів ключова роль належить персистенції та колонізації різних біотопів, як облігатною, так і факультативною мікрофлорою. Проте, в більшості наявних досліджень проведених в популяції хворих

на ХХН, висвітлені аспекти зв'язку коморбідності з дисбіозом кишківника [15–18].

Водночас відомим фактором, що збільшує частоту коморбідності та негативно впливає на перебіг ХХН є безсимптомна колонізація інших біотопів (носа, шкіри, ротової порожнини) штамами мікроорганізмів з множинною резистентністю, зокрема MRSA. Вивчення цієї проблеми в діалізній популяції, в переважній кількості наявних досліджень, зводиться до лише епідеміологічних аспектів, зокрема, визначенню частоти безсимптомного носійства та зв'язку з виживаністю [23]. За результатами мета-аналізу 38 досліджень, проведеному Ioannis M. Zacharioudakis зі співав. доведена роль MRSA колонізації в розвитку інфекційних ускладнень у хворих, які лікуються діалітичними методами НЗТ. Питома вага зазначених важких бактеріальних інфекцій становила 19% серед хворих з виявленим безсимптомним носійством MRSA в порівнянні з 2% серед MRSA негативних хворих [19]. Отримані в ході власного поточного дослідження дані, деякою мірою, підтверджують дані мета-аналізу. Зокрема, питома вага епізодів госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій була вірогідно вищою в групі хворих з безсимптомним назальним носійством MRSA, ніж у хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними бактеріями, та становила 18,48% і 8,67%, відповідно. Водночас, встановлені, за результати поточного дослідження, вірогідні відмінності частоти KBЗ респондуються з даними отриманими Carmel Moore зі співавторами [21]. В своїй роботі автори констатували вірогідно більшу частоту KBЗ серед MRSA позитивних реципієнтів ниркового трансплантату, ніж хворих в яких не виявлено носійство зазначеного патогену. Аналогічні дані отримані Chih-Cheng Lai зі співав., які виявили вірогідне, більш ніж в 5 разів, збільшення частоти серцевої недостатності серед літніх пацієнтів, які лікувались ГД в Тайвані [24].

Проведене дослідження має певні обмеження. Дослідження проведено як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на діалізну популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого центру. Водно-

час, за результатами середньострокового проспективного дослідження, проведеного на значному клінічному матеріалі, вперше визначені клінічні аспекти безсимптомного назального носійства MRSA в популяції хворих на ХХН ВД ст. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим в якому проведений комплексний аналіз коморбідної патології, динаміки її кількісної оцінки та змін питомої ваги коморбідних станів, структури госпіталізації хворих на ХХН ВД ст., в залежності від MRSA статусу.

**Висновки.** Проведене проспективне 3-річне дослідження продемонструвало наявність достовірного збільшення частоти ІХС ( $p=0,0001$ ), серцевої недостатності ( $p=0,0015$ ), ЗПС ( $p=0,0002$ ), ВГПТ ( $p=0,0047$ ) та ХОЗЛ ( $p=0,0082$ ) у хворих на ХХН ВД ст. з безсимптомним назальним носійством MRSA.

Встановлено, що MRSA позитивні хворі характеризуються вірогідно нижчими показниками гемоглобіну ( $p<0,001$ ), альбуміну ( $p<0,001$ ), коефіцієнту насичення трансферину ( $p=0,001$ ) та вищими рівнями сироваткового феритину ( $p=0,033$ ), паратгормону ( $p=0,030$ ), СРП ( $p<0,001$ ) та фосфору ( $p=0,003$ ) в порівнянні з хворими, в яких були ідентифіковані колонізації представниками індивідуальної флори.

У хворих на ХХН ВД ст. безсимптомне назальне носійство MRSA є чинником вірогідного збільшення кількості коморбідних станів: значення МІП через 36 місяців становить  $4,71\pm 1,12$  та  $3,92\pm 1,14$  бали в групі хворих з носійством зазначеного мікроорганізму та в групі порівняння, відповідно ( $p=0,0001$ ). Темп приросту значення МІП у хворих з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією, протягом 3-х років, становить майже 30%.

Питома вага хворих, які потребували госпіталізації є майже вдвічі вищою за наявності MRSA колонізації, ніж в групі порівняння та становить 71,34% проти 38,73% (RR – 1.8524, 95% ДІ: 1.4760 – 2.3247;  $p<0,0001$ ).

**Конфлікт інтересів:** автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Література (References):

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016;388(10053):1659–1724. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000– 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
3. World Health Organization. (2006). Stop the global epidemic of chronic disease : a practical guide to successful advocacy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43513>
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.

5. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017;2(2):e000380. doi:10.1136/bmjgh-2017-000380.
6. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3) (suppl 1): S1-S772. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
7. Keith P, McCullough, Hal Morgenstern, Rajiv Saran, William H. Herman and Bruce M. Robinson. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *JASN* January. 2019; 30 (1): 127-135; doi: 10.1681/ASN.2018050531.
8. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(6): 1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
9. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(4):1005-12. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
10. Wetmore JB, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Improving Outcomes in Patients Receiving Dialysis: The Peer Kidney Care Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1297-1304. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
11. Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006;367(9510):550-1. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68198-1.
12. Roger Jones. Chronic Disease and Comorbidity. *British Journal of General Practice*. 2010; 60 (575): 394. doi: 10.3399/bjgp10X502056.
13. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3-11. doi:10.1371/journal.pone.0102149.
14. Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, Dimitrov B. D., Allan G. H. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Surveys. *BMC Public Health*. 2015;15:776-786. doi:10.1186/s12889-015-2008-7.
15. Ranganathan N., Friedman E.A., Tam P., Rao V., Ranganathan P., Dheer R. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada, *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8): 1919-30. doi: 10.1185/03007990903069249.
16. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., Piceno Y.M., Yuan J., DeSantis T.Z., Z. Ni, T.H. Nguyen, G.L. Andersen, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-15. doi: 10.1038/ki.2012.345.
17. Wang F., Jiang H., Shi K., Ren Y., Zhang P., Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients, *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17(8):733-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x.
18. Liliana Simões-Silvaabc, Ricardo Araujoad, Manuel Pestanaabef, Isabel Soares-Silvaabg, Benedita Sampaio-Maia. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacological Research*. 2018; 130:143-151. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.011.
19. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):752-758. doi: 10.2215/CJN.04651107.
20. Ioannis M. Zacharioudakis, Fainareti N. Zervou, Panayiotis D. Ziakas and Eleftherios Mylonakis Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(9): 2131-41. doi: 10.1681/ASN.2013091028.
21. Moore C, Davis NF, Burke JP, Power R, Mohan P, Hickey D, et al. Colonisation with methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to renal transplantation is associated with long-term renal allograft failure. *Transpl Int*. 2014; 27(9):926-30. doi: 10.1111/tri.12357.
22. Shifris IM, Dudar IO. Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis* 2015; 4 (48): 30-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06. [In Ukrainian].
23. Shifris I. M. Carriage of opportunistic microorganisms and survival of patients with chronic kidney disease stage 5 D. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; (1(53): 13-20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.02. [In Ukrainian].
24. Chih-Cheng Lai, Wei-Jie Wang, Vin-Cent Wu, Cheng-Yi Wang, Yu-Feng Lin, Yen-Hung Lin, et al. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among elderly patients with end-stage renal disease in Taiwan. *American Journal of Infection Control*. 2010;38(6):499-500. doi: 10.1016/j.ajic.2009.10.010.





## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Nephrology School

Ivana P. Dewi<sup>1,2</sup>, Kristin P. Dewi<sup>1,2</sup>, N. Mardiana<sup>1,3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.05

### Renal artery stenosis: the challenging in diagnosis and therapy

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University Airlangga, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup> Nephrology and Hypertension Division, Departement of Internal Medicine, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia

### Citation:

Ivana P. Dewi, Kristin P. Dewi, N. Mardiana. Renal artery stenosis: the challenging in diagnosis and therapy. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):32-39. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.05

### Article history:

Received February 05, 2020

Received in revised form

February 08, 2020

Accepted March 02, 2020

**Abstract.** Hypertension is still the most prevalent non-communicable diseases in Indonesia. Renovascular hypertension is one type of secondary hypertension. It is commonly caused by the presence of renal artery stenosis (RAS). Whereas, atherosclerosis (ARAS) and fibromuscular disease (FMD) are the most common causes of RAS. Early diagnosis is necessary because it has the potential to be cured by eliminating stenosis of the renal artery. However, the signs and symptoms of renovascular hypertension are not specific. The supporting examination to diagnose RAS is also expensive. So, screening in the population at risk is needed. The examinations to prove the presence of RAS are arteriography, captopril renogram, renal ultrasonography, renal Doppler ultrasonography, magnetic resonance angiography (MRA), and computed angiographic tomography (CTA).

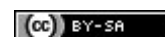
Until now, three therapeutic modalities can be selected in the management of renovascular hypertension; pharmacological therapy, surgical intervention, percutaneous intervention angioplasty with and without stenting. This narrative review summarizes the literature focused on the diagnosis and therapy of RAS.

**Keywords:** renal artery stenosis, diagnosis, therapy.

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

© Ivana P. Dewi, Kristin P. Dewi, N. Mardiana, 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ivana P. Dewi [dr\\_ivanapd@staff.ukdw.ac.id](mailto:dr_ivanapd@staff.ukdw.ac.id)



© Деві І. П., Деві К. П., Мардіана Н., 2020.

УДК: 616.136.7:616.61]-07-085

Івана П. Деві<sup>1,2</sup>, Крістін П. Деві<sup>1,2</sup>, Н. Мардіана<sup>1,3</sup>

## Стеноз ниркової артерії: складне діагностичне та терапевтичне завдання

<sup>1</sup>Медичний факультет університету Ерланга, Сурабая, Індонезія

<sup>2</sup>Медичний факультет Християнського університету Дута Вакана, Джокарта, Індонезія

<sup>3</sup>Відділення нефрології та гіпертонії відділу внутрішньої медицини, головного госпіталю ім. Соетомо, Сурабая, Індонезія

**Резюме.** Артеріальна гіпертензія є найпоширенішим неінфекційним захворюванням в Індонезії. Реноваскулярна гіпертензія зазвичай викликана наявністю стенозу ниркової артерії (СНА). В той час, як атеросклероз та фіброзно-м'язова хвороба є найпоширенішими причинами СНА. Однак ознаки та симптоми реноваскулярної гіпертензії не є специфічними, а діагностичні методи – високовартісні. Існуючі на сьогодні методи дослідження щодо підтвердження наявності СНА включають: артеріографія, каптоприл-ренограма, ниркова ультрасонографія, доплерографія, магнітно-резонансна ангіографія та комп'ютерна ангіографічна томографія.

На сьогодні запропоновано 3 терапевтичні стратегії лікування реноваскулярної гіпертензії: фармакологічна терапія, хірургічне втручання, черезшкірна інтервенційна ангіопластика з та без стентування. Цей наративний огляд узагальнює наукову літературу, зосереджену на сучасних підходах до діагностики та лікування СНА.

**Ключові слова:** стеноз ниркової артерії, діагностика, лікування.

**Introduction.** Hypertension is a disease that has the highest prevalence of non-communicable diseases in Indonesia. Hypertension can be divided into essential or primary hypertension and secondary hypertension. The cause of essential hypertension is unknown and covers 90-95% of hypertension cases. The other 5-10% is secondary hypertension. Secondary hypertension is hypertension that has clear pathophysiology, and in some cases, has specific clinical and laboratory manifestation [1]. Renovascular hypertension is one form of secondary hypertension. It causes the most secondary hypertension. There are strong indications to diagnose secondary hypertension because this type of hypertension could be removed with a particular procedure or intervention surgery [2].

Renovascular hypertension is defined as the sudden enhancement of blood pressure as a consequence of various conditions relating to the main renal arteries or its branches. The prevalence of renovascular hypertension is 1-4% in all hypertension population [3]. Diagnosis of renovascular hypertension is often missed, even though this type of hypertension can be handled and cured at all ages. However, if this hypertension is not immediately treated, then there is less possibility to eliminate the etiology and control the blood pressure if kidney nephrosclerosis has already happened [4].

**Etiology.** The most common etiology of renovascular hypertension is renal artery stenosis (RAS), kidney parenchymal disease, or a combination of them. RAS happens when there is a narrowing of one or both

of the renal arteries and its branches that will cause renal ischemia. Most people with RAS are asymptomatic because the blood flow to the kidney is still adequate. However, in some individuals, it will manifest as hypertension with or without disturbance in renal function. Generally, stenosis of 60-70% will cause consequences of hypoperfusion and renal ischemia that induce renovascular hypertension conditions [4]. Various pathological circumstances, such as minor or significant lesions can cause RAS. Two major causes of RAS are atherosclerosis artery renalis (ARAS) and fibromuscular dysplasia (FMD). While the minor lesions that are known to play a role in RAS include; Takayasu arteritis, polyarteritis nodosa, aortic dissection, radiation arteritis, and embolism [5].

Atherosclerosis artery renalis (ARAS) is the most common form of RAS, and it accounts for 80-90% of this condition. ARAS commonly happens in the male and geriatric populations. In the ages of more than 50 years in the population, atherosclerotic lesions in the renal arteries cause 60% of RAS [6]. Atherosclerosis lesions in renal arteries are rarely found in older women with an age less than 50 years or in women who have not yet gone through menopause. Some risk factors could influence and stimulate the formation of the atherosclerotic lesion.

The risk factors can be divided into modifiable and non-modifiable risk factors. Modifiable risk factors are smoking, hypercholesterolemia, hypertension, diabetes mellitus, and obesity. While the non-modifiable risk factors are old age, being male, and having a family history of atherosclerosis disease. The predilection of the atherosclerotic lesion usually constricts the lumen of the one-third proximal renal artery. Ostium can be involved in about 75% of cases. Narrowing of arterial lumen up to 75% is associated with a significant decline

Ivana P. Dewi

dr\_ivanapd@staff.ukdw.ac.id

of glomerular filtration rate (GFR). ARAS can worsen over time, causing hypertension and chronic kidney disease [2].

More rarely, about 10-20% RAS can be caused by fibromuscular dysplasia (FMD), which are fibrous changes in two-third distal renal arteries and intrarenal branches. FMD is usually bilateral. These fibrous changes influence the tunica media artery renalis (65-75%). FMD has a typical stenotic area alternating with widening aneurysms (a string of pearls) in the distal renal artery which sometimes extends to the branches of the main renal artery. The cause of FMD is not fully known yet. Genetic factors and smoke habit suspected as factors that can improve the possibility someone suffers from these abnormalities. FMD is usually seen in women and young age (40-80%). FMD is more commonly found in the Caucasians compared to African Americans or in Asian populations [3].

Renovascular hypertension pathophysiology is related directly with declining kidney perfusion that arises as a consequence of RAS existence. Kidney hypoperfusion will cause renal ischemia that activates the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system. The kidney baroreceptor adapts with the increased release of renin from the juxtaglomerular apparatus to the systemic circulation. This condition will cause the formation of angiotensin II. Angiotensin II will mediate vasoconstriction to maintain blood flow in the stenosis artery. Vasoconstriction mainly occurs in efferent arterioles of glomerulus to preserve GFR even though kidney perfusion decreases. Angiotensin II also stimulates aldosterone secretion from the adrenal cortex that plays a role in fluid and sodium retention [7].

There are differences between renovascular hypertension pathophysiology caused by stenosis in one kidney and two kidneys. Two of Goldblatt's model experiments explained it (Figure 1). The first model is two kidney – one clip hypertension. Stenosis of artery renalis happens only on one side and kidney contralateral is still intact. This condition will increase renin activity that stimulates the production of angiotensin II. Angiotensin II is a potent vasoconstrictor. So, in this stage, the hypertension is renin-angiotensin dependent. Increasing of angiotensin II will stimulate the adrenal cortex to release aldosterone that causes sodium and water retention. Salt and water retention results in a decline in renin production. At this stage, hypertension is volume dependent. On another side, kidney contralateral will increase the excretion of sodium (pressure natriuresis) and prevent the occurrence of overload syndrome. In the two kidney – one clip model, administration of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEI) will give a significant hypotension effect because there is hyperreninemia condition. The second experiment is one kidney one – clip hypertension. Renal arteries are experiencing stenosis bilateral or unilateral stenosis in a solitary kidney. In this condition, hypertension occurs because no diuresis pressure and natriuresis pressure is resulting in salt and air retention rapidly (volume expansion). This condition gives rise to feedback on barriers to renin production, so generally, renin levels become normal or low. Therefore in the one kidney - one clip hypertension model, the administration of ACEI, does not have a hypotensive effect [8].

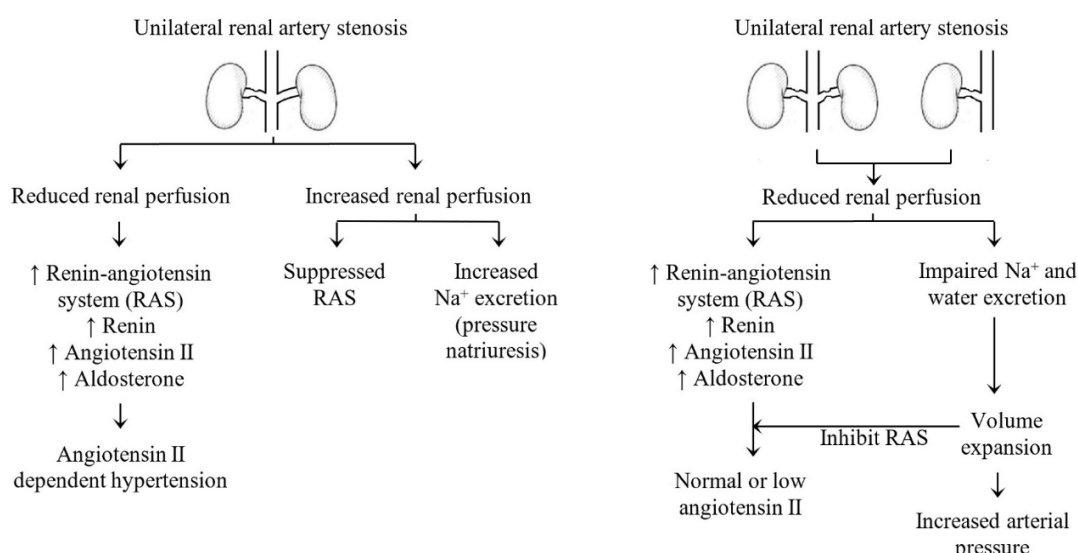


Fig. 1. Goldblatt hypertension models [7].

Correcting RAS will restore blood pressure into normal values. However, in some cases, blood pressure still increases, while plasma renin and aldosterone levels begin to decline into normal value. So that at the lat-

er stage, the correction of stenosis is not able to restore blood pressure. It is because there are already renal tubular atrophy and extensive interstitial fibrosis due to a prolonged state of hypoperfusion. Likewise, in the

contralateral kidney, a long period of intraglomerular hypertension may cause proteinuria and glomerulosclerosis that result in extensive damage to the nephrons.

**Diagnosis.** Clinical manifestations of RAS are often asymptomatic and are found incidentally during general check-ups. RAS needs to be suspected in children, adolescents, young women, men with atherosclerosis risk factors (smoking or having dyslipidemia), and a history of vascular occlusions, such as coronary heart disease, stroke, peripheral vascular occlusion, and aortic aneurysm abdominal if they suffer from hypertension [9]. Signs and symptoms of RAS are usually not specific and are often associated with target organs that are affected by hypertension. Headache, changes in consciousness, blurred vision, and vomiting are common symptoms. ARAS can be asymptomatic or can manifest and cause hypertension, ischemic nephropathy, or both. To diagnose RS, from the anamnesis we can get information such as;

- Abrupt onset of hypertension with fast progression from mild to severe,
- The onset of HT <30 years without familial history of severe HT >55 years,
- Hypertension w/ recurrent pulmonary edema,
- Resistant hypertension with 3 or more antihypertension drugs in optimal dose,
- Hypertension with worsening of renal function after ACEI or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) therapy,
- Hypertension with a history of occlusive vascular disease: CAD, stroke, peripheral

occlusive vascular disease, abdominal aorta aneurysm [3].

Hypertension that cannot be controlled with drugs will disrupt the function of both kidneys due to a lack of blood supply (ischemic nephropathy). In some patients, acute pulmonary edema can occur due to sudden heart failure in the left ventricle. FMD does not cause ischemic nephropathy or pulmonary edema [4].

From physical examination to the diagnosis of RAS, abdominal bruit, pain in the flank area, retinopathy, and pulses deficit are commonly found. Abdominal bruits found in the epigastrium or upper quadrant are important diagnostic features. From laboratory results, it can be found that hypokalemia is caused by increased renin activity (secondary aldosteronism) and increased serum creatinine levels caused by ischemic nephropathy [2].

The gold standard diagnostic tool for the diagnosis of RAS is the arteriography of artery renalis. Arteriography can show atherosclerotic characteristics and the location of RAS. Arteriography is needed if the patient will undergo angioplasty and stent placement. The limitations of renal arterial arteriography are an expensive and invasive procedure. Arteriography also does not provide information about the functional significance value of the lesion. Because of these limitations, other more new examination modalities have been developed including captopril renogram, renal ultrasonography (USG renal), renal Doppler ultrasonography (USG Doppler), magnetic resonance angiography (MRA), computed angiographic tomography (CTA). The sensitivity, specificity, advantages, and limitations of every modality are described in Table 1.

Table 1

Modalities to Diagnose Renal Artery Stenosis

| Modality             | Sensitivity   | Specificity   | Advantages   | Limitation  |
|----------------------|---------------|---------------|--|---|
| Arteriography        | Gold standard | Gold standard | evaluate the characteristic of RAS   | expensive, invasive, does not provide a functional significance value of the lesion |
| Captopril Renography | 79%           | 82%           | evaluate GFR and renal perfusion   | lack of anatomical info   |
| USG Renal/ Doppler   | 82-98%        | 62-99%        | easy to be found in many health facilities   | ↓ quality of imaging in the obese patient and depends on operator skills            |
| CTA                  | 86%           | 94%           | detect stenosis that can't detect with USG   | use iodine as contrast media (nephrotoxic)  |
| MRA                  | 88%           | 88%           | can detect small stenosis, direct visualization of renal artery without contrast media, evaluate blood flow velocity, GFR, and renal perfusion | Not readily available in many health facilities                                     |



Captopril renogram is a screening modality with a nuclear technique that aims to evaluate the GFR and perfusion of each kidney. Patients should be well hydrated before the examination. Captopril 25-50mg was given to inhibit angiotensin I conversion to angiotensin II. In the process, the patient is monitored with a gamma camera. Blood pressure and pulse are monitored every 15 minutes for 1 hour. Captopril will cause efferent vasoconstriction to disappear and reduce intraglomerular pressure resulting in decreasing in GFR. The results of the examination can be interpreted as renovascular hypertension if there is a decrease in GFR in the arteries undergoing stenosis [10].

Renal ultrasonography can measure kidney size and structure, while USG Doppler can assess abnormalities of renal arterial blood flow. USG Doppler is an examination that is easily found in various health facilities compared to other modalities. The diagnosis of RAS can be established through USG Doppler by assessing the renal-aorta ratio (RAR) and peak systolic velocity (PSV) (Table 2).

Table 2

#### USG Doppler to assessing Renal Artery Stenosis [12]

| Stenosis Degree | PSV        | RAR             |
|-----------------|------------|-----------------|
| Normal          | < 180 cm/s | < 3,5           |
| <60%            | > 180 cm/s | < 3,5           |
| >60%            | > 180 cm/s | > 3,5           |
| Occlusion       | No flow    | can't be assess |

RAS can be enforced if the degree of stenosis is more than 60% [11]. From USG Doppler, we can also calculate Resistance Index (RI) as a prognostic value when RAS is to be revascularized. RI > 80 indicates no benefit after revascularization.

CTA is an imaging study to visualize arterial anatomy. The disadvantage of CTA is the use of iodine contrast media that is nephrotoxic to produce 3-D imaging of the kidneys and blood vessels. MRA is a non-invasive technique that can show vascular anatomy and physiological information from renal function. MRA can visualize arteries directly without contrast agents, blood flow rates, GFR, and perfusion. CTA and MRA can detect small levels of stenosis from renal Doppler ultrasound. The American College of Radiology Association recommends MRA or CTA as a supporting modality for normal kidney function. In patients with kidney disorders, the modalities chosen are Doppler USG or MRA, followed by a captopril renogram [13].

Because unclear signs and symptoms and examinations to prove the presence of RAS are very expensive and are also not always available in all health facilities, screening to look at the possibility of RAS is necessary. Screening should be done in groups of hypertensive patients who have a history and clinical features with suspicion of a RAS, such as:

1. The low index of clinical suspicion
  - Borderline and mild hypertension without hypertensive target-organ damage

2. Moderate index of clinical suspicion
  - Severe hypertension (diastolic blood pressure (DBP) > 120 mmHg)
  - Refractory hypertension to standard therapy (excluding ACEI and ARB)
  - Onset hypertension ≤ 20 years or ≥ 50 years
  - Hypertension with abdominal or flank bruit
  - Moderate hypertension (DBP > 105-120 mmHg) in patients with evidence of occlusive vascular disease in the abdomen or the legs, and patients with a serum creatinine
3. A high index of clinical suspicion
  - Severe hypertension with either progressive renal insufficiency or refractoriness to standard treatment, especially in patients with evidence of occlusive vascular disease in the abdomen or legs
  - Accelerated or malignant hypertension
  - Hypertension with a recent elevation of serum creatinine induced by an ACEI (13)

**Management and Therapy.** RAS requires serious and immediate management because it has the potential to be cured by eliminating the underlying cause of renal artery stenosis. The goal of RAS therapy is to reduce morbidity and mortality due to increased blood pressure, prevent the progression of renal artery stenosis which can cause a decrease in kidney function, prevent cardiovascular target organ complications that are detrimental, and reduce the likelihood of recurrent pulmonary edema. Pharmacological therapy with antihypertensive drugs can control hypertension but does not affect the progression of the lesions. Therefore subsequent RAS management is carried out by revascularization.

Three therapeutic modalities can be chosen in the management of RAS; pharmacological therapy by administering antihypertensive drugs, revascularization with percutaneous intervention, and surgical intervention. These three therapeutic modalities are not independent but can be combined. Several factors must be considered in choosing which therapeutic approach to be used [14]. Each therapeutic modality has its advantages and disadvantages.

**Pharmacological Therapy.** Pharmacological therapy for renovascular hypertension does not differ considerably with essential hypertension. Sometimes, a combination of several types of antihypertensive drugs is needed to get optimal blood pressure control. By its pathophysiology, first-line therapy recommended are agents that inhibit the RAA system such as ACEI or ARB. If the blood pressure target has not been reached, Calcium Channel Blocker (CCB) or diuretic can be given. The recommended blood pressure target is below 140/90 mmHg or below 130 / 80mmHg for patients with chronic kidney failure (CKD) and diabetes. Special attention must be considered if we want to give an ACEI or ARB. Both of these drugs are options for uni-

lateral stenosis with functioning contralateral kidney. Conversely, the administration of ACEI or ARB is contraindicated in bilateral renal artery stenosis, unilateral stenosis with contralateral renal dysfunction, or a single kidney with renal artery stenosis because it can cause deterioration of renal function and acute renal failure. Acute kidney failure occurs because ACEI generates a loss of glomerular transcapillary filtration pressure as a result of the dilation of efferent arterioles through angiotensin II blockage [15].

Van de Ven et al. conducted a study on 108 hypertensive patients with a high risk of RAS. All patients received two weeks of ACEI therapy. There was an increase in serum creatinine more than 20% in 52 patients with severe bilateral RAS. However, this increase in serum creatinine is always reverted after the use of ACEI stop [16]. Therefore it can be concluded that increasing serum creatinine induced by ACEI is a very sensitive parameter to bilateral RAS in high-risk groups [17]. Long-term studies of more than 6-24 months investigation in small numbers of patients, show ACEI is an effective medication in reducing or normalizing blood pressure and does not lead to decreased kidney size and function [18].

CCB is a vasodilator that affects the afferent arterioles. CCB increases GFR and reduces serum creatinine. CCB does not change the excretion of microalbumin in the urine. In RAS patients, this drug does not decrease renal function like ACE inhibitors. Other pharmacological therapies are beta-blockers. Beta-blockers are also useful in reducing blood pressure because their work that inhibits renin secretion, but the risk of decreasing GFR in the stenotic kidney still occurs. Diuretics can be used in resistant hypertension but are generally not very effective.

*Revascularization with Surgical Intervention.* Various types of revascularization surgery techniques that can be done include unilateral nephrectomy, partial nephrectomy in segmental hypoplasia and stenosis in the branches of the renal artery, endarterectomy, in situ aortorenal bypass, alternative bypass, atherectomy, and extracorporeal microvascular reconstruction and autotransplantation for stenosis in the renal artery branches. The revascularization surgery technique chosen depends on the location, extent, and severity of the lesion in the renal artery. Some cases are recommended for immediate revascularization with surgery such as extensive cases to segmental arteries FMD with microaneurysms, multiple ARAS in the ventral branch, and ARAS which at the same time requires aortic reconstruction, for example in patients with aortic aneurysms or severe aortoiliac occlusion. For ostial atherosclerotic lesions, aortorenal endarterectomy and bypass aortorenal can be performed. Grafts for FMD lesions can be harvested from the hypogastric artery. Aortorenal vein bypass grafts can also be done for atherosclerotic lesions and fibromuscular lesions.

In the last decade, percutaneous intervention has begun to replace surgery. This is because the percuta-

neous modality provides a less invasive and more accessible to implement with same or more therapeutic benefits. Percutaneous angioplasty and stenting have become a standard approach in several countries. This is why surgical revascularization declines dramatically.

*Revascularization with Percutaneous Intervention.* Percutaneous intervention can be carried out as balloon angioplasty with or without stenting. Dotter and Judkins first introduced percutaneous Transluminal Renal Angioplasty (PTRA) in 1964 and was later developed and modified by Gruntzig et al. in 1978. Since the first introduced, PTRA received widespread attention. PTRA has advantages in the absence of general anesthesia and shorter hospital stays. There are many reports of the success of PTRA procedure, even some of them suggest PTRA as an initial RAS management [19].

*PTRA Balloon Angioplasty.* PTRA is the treatment of choice in FMD cases to reduce blood pressure and prevent the worsening of ischemic nephropathy. The success rate of this technique reaches 85-100%, where 55% of patients can be cured and 40% have improved significant blood pressure control. The incidence of recurrent stenosis after PTRA is also quite low (5-10%) in the first year after revascularization [20]. In ARAS, the success of PTRA is less than FMD. This is because stenosis due to atherosclerosis is more rigid lesions so the higher tendency of the arteries to return to their initial form (elastic recoil). The risk of arterial dissection is also high in ARAS [17].

*PTRA with Stenting.* The approach of PTRA followed with stenting started when failure rates and restenosis rates after PTRA procedure are high. The installation of a stent can ensure the stenosis part does not collapse after dilatation using balloon angioplasty. At first, stents used a simple stainless-steel coil, but in 1969, Dotter introduced metallic stents for intravascular use. Since then, there have been many various types of stents, both in terms of material and design.

Angioplasty with stenting is the recommended treatment option in ARAS cases. Several studies have shown that there is a significant reduction in blood pressure after stenting in ARAS patients [17]. However, renal dysfunction as a stenting adverse event has been found in several studies. The worsening kidney function is suspected because of atheroembolism. Atheroembolism happens because the stent that is placed tears the atheroma plaque so that microembolism is released. Microembolism clogs the microcirculation at the bottom of the stent and causes a significant decrease in kidney function after stenting. Renal dysfunction from embolism may manifest in several weeks to months after the installation of stents. Atheroembolism is often mistaken with kidney damage because of the contrast material used during the procedure. This adverse event can be prevented by installing an embolic protection device distal to the lesion. Embolic protection devices installed at the bottom of the lesion before stenting are expected to capture lost debris during the installation of stents so that they can help reduce the risk of athero-

embolism. Malposition, migration, embolization of the stents, and difficulties in pulling the balloon from stents are also limitations of this technique [18].

**Pharmacology and Revascularization comparison therapy.** Until now, the most superior therapeutic modalities in the management of renovascular hypertension caused by RAS are still under debate. There are several randomization studies that compare the effectiveness of therapy with revascularization and pharmacological therapy alone, including:

1. Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie (EMMA)
2. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group (SNRASCG)
3. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative (DRASTIC)
4. Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL)
5. The Benefit Stent Placement and Blood Pressure and Lipid-lowering for The Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of The Renal Artery (STAR)
6. Nephropathy Ischemic Therapy (NITER)
7. A Randomized, Multicenter, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients with Hemodynamically Relevant Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (RADAR)
8. Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)

From the studies, there are two most extensive studies ASTRAL (2009) with 850 subjects and CORAL (2014) with 950 subjects. The ASTRAL study did not show any significant differences in blood pressure control between the two groups [15]. CORAL compares the results of stenting with pharmacological therapy in ARAS cases. In the group that received stent placement, a significant reduction in blood pressure was found, but this therapeutic modality did not reduce cardiovascular events [21].

From the meta-analysis of the eight studies, there were no significant differences in the increase of serum

creatinine and the incidence of cardiovascular also renal complications [22]. However, there are significant differences in increasing diastolic pressure and reducing the amount of antihypertensive medication in the stenting group compared to pharmacological therapy only. Overall, the results of the meta-analysis show that the benefits of revascularization for patients with RAS are still limited [22].

**Prognosis.** Renovascular hypertension is hypertension which has the potential to be cured by removing the underlying cause of RAS. The retrospective study reported that the mortality rate is 30% in 3 years and 35% in 5 years due to cardiovascular events and strokes. However, in patients with end-stage chronic kidney failure, the survival rate is decreased, 18% in 5 years and 5% in 10 years [7].

**Conclusion.** Renovascular hypertension is the most prevalent secondary hypertension. It is commonly caused by the presence of RAS. ARAS and FMD are the most common causes of RAS. Early diagnosis is necessary because this disorder has the potential to be cured by eliminating renal artery stenosis. Renovascular hypertension has non-specific signs and symptoms, so screening the populations at risk is recommended. The gold standard examination is to prove the presence of RAS is by arteriographic examination. Other newer examination modalities include captopril renogram, USG renal, USG Doppler, MRA, and CTA. Until now, three therapeutic modalities can be selected in the management of renovascular hypertension; pharmacological therapy through the administration of antihypertensive drugs, surgical intervention, revascularization with angioplasty with and without stenting. The renovascular hypertension prognosis is quite good, except in patients with end-stage chronic kidney failure.

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

**Financial support and sponsorship.** None

**Contribution.** IPD conceived idea and write the review manuscript. KPD help gathered the evidenced. NM is senior supervisor that contributed in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## References:

1. *Moraes F De, Lacerda MB, Moreno LA.* Prevalence of High Blood Pressure in 122 ,053 Adolescents: A Systematic Review and Meta-Regression. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):1–10. doi: 10.5546/aap.2017.eng.5
2. *Berl T, Himmelfarb J, Mitch WE, Murphy B, Salant DJ, Yu AS.* Therapy in Nephrology & Hypertension. 2008. isbn: 9780323249454
3. *Falah A, Harun H.* Hipertensi Renovaskular. *J Kesehat Andalas.* 2018;7:70–3. doi: <https://doi.org/10.25077/jka.v7i0.852>
4. *Chonchol M, Linas S.* Diagnosis and Management of Ischemic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:172–81. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00940905>
5. *Weber BR, Dieter RS.* Renal artery stenosis : epidemiology and treatment. *Int J Nephrol dan Renov Dis.* 2014;7:169–81. doi: 10.2147/IJNRD.S40175. eCollection 2014
6. *Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y.* Atherosclerotic Renal Artery Stenosis – Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):649–57. doi: 10.4065/mcp.2011.0181

7. *Textor SC, Greco BA.* Renovascular Hypertension and Ischemic Renal Disease. Fourth Edi. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Inc.; 2010. 451–468 p. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00037-X>
8. *Bavishi C, Leeuw PW De, Messerli FH.* Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med.* 2016;129(6):635.e5–635.e14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.010>
9. *Holley K, Hunt J, Brown A, Kincaid O, Sheps S.* Renal Artery Stenosis A Clinical – Pathologic Study in Normotensive and Hypertensive Patients. *Am J Med.* 1964;37:14–22
10. *Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K, et al.* Captopril Renography in the Diagnosis of Renal Artery Stenosis: Accuracy and Limitations. *Am J Med.* 1991;90:30–40. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90503-P](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90503-P)
11. *Zierler R, Bergelin R, Davidson R, Cantwell-Gab K, Polissar N, Strandness DJ.* A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1996;11(11):1055–61. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(96\)00196-3](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00196-3)
12. *Schaberle W, Leyerer L, Schierling W, Pfister K.* Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis. *Gefässchirurgie.* 2016;21:S4–13. doi: [10.1007/s00772-015-0060-3](https://doi.org/10.1007/s00772-015-0060-3)
13. *Mann SJ, Pickering TG.* Detection of Renovascular Hypertension: State of Art. *Ann Intern Med.* 1992;117:845–53. doi: [10.7326/0003-4819-117-10-845](https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-10-845)
14. *Martin LG, Rundback JH, Wallace MJ, Cardella JF, Angle JF, Kundu S et al.* Quality Improvement Guidelines for Angiography, Angioplasty, and Stent Placement for the Diagnosis and Treatment of Renal Artery Stenosis in Adults. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:421–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.391>
15. *Wheatley K, Ives N, Gray R, Philip A, Hos- SR, Moss JG, et al, The ASTRAL Investigators.* Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953–62. doi: [10.1056/NEJMoa0905368](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905368)
16. *van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJA, Woittiez AJ, Buskens E, et al.* Early reports Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease : a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:282–6. doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)04432-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04432-8)
17. *Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Buskens E.* Annals of Internal Medicine Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:840–8. doi: [10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00119)
18. *Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, et al.* Significant Reduction in Systolic Blood Pressure Following Renal Artery Stenting in Patients With Uncontrolled Hypertension : Results From The HERCULES Trial. *Catheter an Cardiovasc Interv.* 2012;000:000–000. doi: <https://doi.org/10.1002/ccd.24449>
19. *Hu Y, Zhang Y, Wang H, Yin Y, Cao C, Luo J, et al.* Percutaneous renal artery stent implantation in the treatment of atherosclerotic renal artery stenosis. *Experimetal Ther Med.* 2018;16:2331–6. doi: [10.3892/etm.2018.6440](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6440)
20. *Trinquart L, Mounier-vehier C, Sapoval M, Gagnon N.* Efficacy of Revascularization For Renal Artery Stenosis Caused by Fibromuscular Dysplasia A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2010;56:525–32. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918>
21. *Cooper CJ, Murphy, Timothy P Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen, David J Matsumoto AH, et al.* Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis Christopher. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13–22. doi: [10.1056/NEJMoa1310753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753)
22. *Jenks S, Yeoh S, Conway B.* Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis (Review). *Cochrane Collab John Wiley Sons, Ltd.* 2014;(12). doi: [10.1002/14651858.CD002944.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002944.pub2)





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

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06

## Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients

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

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

## Citation:

Citation: Dudar I, Mykhaloiko I. Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):40-46. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06

**Abstract.** *Despite recent advances in nephrology, the problem of inhibition of progression of chronic kidney disease (CKD) remains to be completely unresolved. According to current medical statistics, kidney disease is found in 10% of adults population worldwide and requires treatment with renal replacement therapy.*

*CKD patients are at high risk of thromboembolic events and bleeding. Uremic toxins, anemia, as well as hemo- and peritoneal dialysis affect blood clotting, platelet function and platelet interaction with the vascular wall. The stages of CKD 2-3a are associated with a 2.5-fold increase in the risk of thromboembolic complications, while in patients with CKD 3b-4 stages, the risk increases 5.5 times.*

*The delicate balance between the risk of thromboembolic complications and bleeding is a critical issue for CKD patients.*

*The current pharmacological market offers a wide range of antiplatelet agents and anticoagulants. Our review presents the possibility of using, advantages and disadvantages of anticoagulants and antiplatelet agents in the treatment of CKD patients as well as the prospects for further research.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, hemostasis, thromboembolic complications, treatment, antiplatelet agents, anticoagulants.*

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

© I. Dudar, I. Mykhaloiko, 2020. All rights reserved.

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

## Article history:

Received November 07, 2019

Received in revised form  
November 19, 2019

Accepted December 28, 2019



©Дудар І. О., Михайлоко Ш. С., 2020

УДК: 616.61- 036.12-082

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

## Антикоагулянтна та антиагрегантна терапія хворих на хронічну хворобу нирок

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

**Резюме.** Незважаючи на досягнення нефрології, проблема гальмування прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається не вирішеною. За статистичними даними, на хронічну хворобу нирок хворіють щонайменше 10 % дорослого населення світу.

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотеч. Уремічні токсини, анемія, а також гемо- та перитонеальний діаліз впливають на згортання крові, функцію тромбоцитів та взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою. У хворих на ХХН II-IIIa ст. ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 разів, а IIIb-IV ст ХХН – у 5,5 разів.

Хиткий баланс між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є складною проблемою лікування пацієнтів з ХХН.

Фармакологічний ринок пропонує велику кількість різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних лікарських засобів.

Ця робота присвячена аналізу доцільності застосування, переваг та недоліків цих лікарських засобів для лікування хворих на ХХН.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемостаз, тромбоемболічні ускладнення, лікування, антиагреганти, антикоагулянти.

**Вступ.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невинно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. ХХН збільшує тривалість перебування в стаціонарі, погіршує якість життя, потребує пожиттєвого спостереження і лікування. ХХН займає 3-тє місце після СНІДу і цукрового діабету за кількістю втрачених років життя через передчасну смертність [1].

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотечі. Уремічні токсини, анемія, а також методи ниркової замісної терапії впливають на згортання крові, функцію тромбоцитів та взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою [2]. У хворих на ХХН II-IIIa ст. ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 рази, в той час як у разі IIIb-IV ст ХХН – у 5,5 разів [3].

Рівень первинного/вторинного венозного тромбозу за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) 60-89 мл/хв. становить 0,7/1,2, а за ШКФ 15-59 мл/хв. – 2,0/2,5 порівняно з 0,6/0,8 на 1000 осіб у пацієнтів без ниркової недостатності [4].

За наявності ХХН досягнення балансу між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є непростим завданням з наступних причин: пацієнти із термінальною стадією ХХН як правило включаються до контрольованих рандомізованих досліджень, тому мало даних про ефективність і безпеку антикоагулянтів та антиагрегантів у цих хворих [6]; відсутні шкали тромбоемболічного та геморагічного ризику, які б адекватно визначали індивідуальний ризик [7]; існують фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості, пов'язані зі зниженням ШКФ та взаємодією з іншими лікарськими засобами, що вимагає індивідуалізації призначення та коригування терапевтичної дози антикоагулянтів та антиагрегантів [8, 9]; немає єдиної думки щодо рекомендацій з виконання антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, особливо для ХХН IV-V ст. [10].

Сучасний фармакологічний ринок пропонує багато різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних засобів. У цій роботі ми проаналізували їх переваги і недоліки у лікуванні хворих на ХХН, використовуючи класифікацію АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) лікарських засобів.

**Ефективність застосування антиагрегантів у хворих на ХХН (АТС-шифр B01A).** У 2013 році був опублікований Кокранівський огляд присвячений застосуванню антиагрегантів у хворих на ХХН. Даний огляд включав 50 досліджень (27 139 учасників). 44 дослідження (21 460 учасників) порівнювали антиагрегант з плацебо і шість досліджень (5679

Михайлоко Ірина Степанівна  
iralisn@gmail.com

учасників) безпосередньо порівнювали один антиагрегант з іншим. У порівнянні з плацебо антиагреганти знижували ризик тромбоемболічних подій (28 досліджень; 0,87, 95% ДІ 0,76 - 0,99), серцево-судинну смертність (19 досліджень; 0,89, 95% ДІ 0,70-1,12). Антиагрегантні препарати підвищують ризик великих кровотеч (27 досліджень; 1,33, 95% ДІ 1,10 до 1,65) і незначних кровотеч (18 досліджень; 1,49, 95% ДІ 1,12-1,97). Мета-регресійний аналіз не показав відмінностей у відносній користі або шкоді від лікування за типом антиагреганта (ризик загальної смертності, інфаркту міокарда або великих кровотеч) або стадією ХХН. Наявні обмежені дані для прямих порівнянь антиагрегантів для первинної профілактики або ризику прогресування ХХН. Автори дійшли висновків, що антиагрегантні засоби зменшують виникнення трмбоемболічних подій у хворих на ХХН, але збільшують великі кровотечі. Ризики можуть перевищувати користь серед людей із низьким рівнем ризику розвитку серцево-судинних подій. Потрібні дослідження, які порівнюють один антиагрегант з іншим, щоб визначити найкраще лікування для хворих на ХХН з метою профілактики тромбоемболічних подій [11].

У 2012 році був опублікований Кокранівський огляд присвячений вивченню ефективності лікування та доцільності застосування пентоксифіліну (pentoxifylline) у хворих на діабетичну нефропатію (ДН). Цей систематичний огляд включав 17 досліджень, в яких взяли участь 991 хворих. Дослідження проводились у Китаї (п'ять досліджень), Мексиці (чотири дослідження), Іспанії (три дослідження), Італії (два дослідження), Туреччині, Бразилії та Ірані (по одному дослідженню у кожній країні) та є репрезентативними для широкого кола расових, культурних та соціальних груп. Результати виявили, що: у порівнянні з плацебо, пентоксифілін знижує рівень креатиніну, мікроальбумінурію та явну протеїнурію у пацієнтів із ДН. Пентоксифілін не відрізнявся від плацебо щодо поліпшення кліренсу креатиніну. Однак більшість досліджень були погано зареєстровані, невеликі та методологічно невдалі. Доказів на підтримку застосування пентоксифіліну для ДН було недостатньо для розробки рекомендацій щодо його застосування у цій популяції пацієнтів [12].

У 2019 році був проведений системний мета-аналіз присвячений визначенню ефективності антиагрегантної терапії у хворих на ХХН. Систематичний огляд та мета-аналіз показав, що антиагрегантна терапія призводить до значного зниження (на 15%) розвитку великих серцево-судинних подій і незначного зниження протеїнурії, порівняно з плацебо або групою контролю з базовою терапією. Для хворих на ХХН IV-V ст. антиагрегантні засоби майже вдвічі зменшили шанси на порушення судинного доступу. Ці сприятливі ефекти були досягнуті ціною значного збільшення ускладнень кровотечею, включаючи великі та незначні крово-

течі. Однак чистий абсолютний ефект показав, що користь переважає ризик кровотечі [13].

Аспірин (aspirin) — антиагрегант, який найбільш часто використовується при ХХН. Він пригнічує ЦОГ-1 і зменшує вироблення тромбоксану тромбоцитами. Антитромбоцитарний ефект дипіридамолу (dipyridamole) опосередковується за допомогою інгібування фосфодіестерази. Дипіридамолом — слабкий антиагрегантний засіб та його ефекти посилюються при одночасному застосуванні з низькою дозою аспірину [14].

Цилостазол (cilostazol) — це новий інгібітор фосфодіестерази, який інгібує агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном і покращує функцію ендотеліальних клітин. Цилостазол є потужним антиагрегантом і його призначення може бути особливо доречним у хворих на ХХН, у яких дисфункція клітин ендотелію призводить до порушення антитромбогенної активності судинної стінки [13]. У 2018 році були опубліковані результати когортного дослідження, яке вивчало вплив цилостазолу в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на функціональні показники нирок. В дослідження було включено 5505 пацієнтів з ХХН I-II ст. З часом ШКФ знижувалася у більшості пацієнтів, але зниження було достовірно меншим у пацієнтів групи, що отримувала цилостазол (0,80; 95% ДІ 0,66-0,98), що дало можливість дослідникам зробити висновок, що лікування цилостазолом в поєднанні з іАПФ або БРА гальмує прогресування ХХН [15].

**Сучасні аспекти застосування нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та гепариноїдів у хворих на ХХН (АТС-шифр B01AB).** У минулому НФГ були антикоагулянтами вибору для пацієнтів із ХХН через незалежність їх дозування від ШКФ. Однак сьогодні НМГ і гепариноїди значною мірою замінили використання НФГ через меншу кількість випадків тромбоцитопенії та кровотеч. У зазначених препаратах успішно поєднуються такі ефекти як антитромботичний, антикоагулянтний і ліпідознижуючий втім, як і в НФГ. Однак цим антикоагулянтам притаманний також ряд інших важливих властивостей, які вигідно відрізняють їх від НФГ [16]. Модифікуванням молекулярної маси пояснюються низький зв'язок НМГ з ендотелієм судин, білками плазми (фактором Віллебранда, фібронектином, глікопротеїнами) і тромбоцитарним фактором 4, тому на відміну від НФГ, НМГ значно довше циркулюють в крові і викликають більший антитромботичний ефект [17]. Не менш важливі і протизапальні ефекти цих препаратів: пряме пригнічення еластази і тканинних макрофагів, гальмування хемотаксису нейтрофілів, активності мієлопероксидази, лізосомальних протеаз, вільних радикалів, функції Т лімфоцитів і комплемента [18].

Сприяє широкому застосуванню НМГ і гепариноїдів в клініках також їх антимітогенна і антипроліферативна дія на гладкомязеві клітини судин, здатність знижувати в'язкість крові. Інша їх якісна відмінність полягає в тому що при підшкірному введенні в низьких і помірних дозах вони слабо впливають на загальні коагуляційні тести (активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ); тромбіновий час (ТЧ). В зв'язку з цим не потрібно щоденного моніторингу за їх дією [8]. НМГ переважно елімінуються нирками, тому необхідна корекція їх дози при ХХН IV-V ст. [19]. Для корекції дози рекомендується контролювати рівень анти-Ха. Еноксапарин (enoxaparin) найчастіше застосовується з усіх НМГ. Схема 1 мг/кг рекомендується при ХХН IV-V ст. Немає даних для дальтепарину (dalteparin) та тинзапарину (tinzaparin) при ХХН IV-V ст., тому бажано уникати їх прийому на цих стадіях [20].

Експериментальні дані показують, що сулодексид (sulodexide) та інші гепариноїди сприятливо впливають на рівень протеїнурії при ХХН, проте ряд клінічних досліджень із застосуванням цих препаратів дав суперечливі результати. Механізми нефропротекції сулодексиду були предметом багатьох досліджень, оскільки цілком очевидно, що їх осмислення призведе до раціонального використання нових лікарських засобів при ниркових хворобах [21].

Гіпотеза, яку висунув Olson, що захисний ефект, який здійснює сулодексид обумовлений механічним відновленням негативного заряду базальної мембрани клубочків, виявилася мало ймовірною [22]. Сулодексид інгібує проліферацію мезангіальних клітин *in vitro* та на тваринних моделях. Спираючись на деякі з цих спостережень, Coffey and Karnovsky запропонували теорію, що сулодексид уповільнює прогресування клубочкових захворювань, замінюючи втрачений ендогенний гепаран сульфат, тим самим відновлюючи нормальну проліферацію клітин клубочків. Однак це не єдиний механізм, оскільки є ряд експериментальних досліджень, які демонструють позитивний ефект сулодексиду у лікуванні ДН, в якій відсутні дані про проліферацію мезангіальних клітин [23]. Власне, при експериментальному діабеті та *in vitro*, сулодексид нормалізує сульфатацію та синтез протеогліканів [24]. Цікаво, що сулодексид запобігає розширенню екстрацелюлярного матриксу нирок та відкладенню колагену III та IV типу [21].

Хоча експериментальні дані дуже цікаві та переконливі, особливо у неімунологічних моделях, немає переконливих доказів, що підтверджують ефективність використання сулодексиду при захворюваннях нирок у людей. При гострому та хронічному гломерулонефриті проведена невелика кількість досліджень [25], на жаль, деякі з них — без морфологічного контролю. Багато досліджень

присвячених ефективності сулодексиду при ДН. На початку ДН сукупність даних свідчить про те, що він має протиальбумінуричну активність, але на жаль недостатньо тривалих досліджень про вплив сулодексиду на перебіг ДН при зниженні ШКФ [26].

У 2010 році був проведений Кокранівський огляд присвячений ефективності НФГ і гепариноподібних речовин у хворих на ДН. У ньому були наведені дані, що гепарин може запобігати альбумінурії та потовщенню базальної мембрани клубочків у шурів з індукованим діабетом (Gambaro 1992), а сулодексид може ефективно знижувати швидкість виведення альбуміну з сечею та запобігати потовщенню базальної мембрани клубочків у шурів з індукованим діабетом (Shu 2009). Паралельно з цими експериментальними дослідженнями клінічні дослідження також продемонстрували кілька позитивних ефектів НФГ та гепариноподібних речовин (НМГ, гепариноїди) на затримку прогресування діабетичної нефропатії (Achour 2005; Gambaro 2002; Solini 1997; Tamsma 1996; Van der Pijl 1997; Van der Pijl 1999). Однак, чи можуть НФГ та гепариноподібні речовини запобігти появі ДН і чи рекомендувати їх до рутинного використання для первинної профілактики ДН досі невідомо. Небагато досліджень спостерігали початок мікроальбумінурії у хворих на діабет. Більшість досліджень (таких як Achour 2005; Li 2007) роблять акцент на впливі гепарину та гепариноподібних речовин на прогресування від мікро- до макроальбумінурії або регресії від мікро- до нормоальбумінурії [27].

У 2011 році був проведений Кокранівський огляд присвячений не імуносупресивній терапії IgA нефропатії. В ньому описано 5 досліджень (152 учасники) присвячених ефективності антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у хворих з IgA нефропатією. Три з п'яти досліджень підтвердили ефективність застосування антиагрегантів і антикоагулянтів у терапії IgA нефропатії. Cheng у 1998 році та Frasca у 1997 році порівнювали ефективність застосування комбінації антикоагулянту і стероїду проти монотерапії стероїдом. Єдиним значущим результатом було зниження протеїнурії при застосуванні комбінованої терапії порівнянні з монотерапією (1 дослідження, 30 учасників: добова протеїнурія -0,50 г / 24 год, 95% ДІ -0,89 до -0,11). Yoshikawa у 2006 році повідомив, що комбінована терапія (цитостатик, стероїдний гормон, антикоагулянт) можуть затримати ремісію протеїнурії порівняно з монотерапією стероїдними гормонами (1 дослідження, 78 учасників). В інших 2 дослідженнях результати були без достовірної різниці [28].

**Сучасні аспекти використання пероральних антикоагулянтів у хворих на ХХН (АТС-шифр B01AA; B01AE).** Пероральні антикоагулянти (ПА), що застосовуються при ХХН, не відрізняються від



застосовуваних в загальній практиці і представлені антагоністами вітаміну К та прямими пероральними антикоагулянтами (ППА) [29].

Антагоністи вітаміну Кшироко використовуються, незважаючи на високі ризики кровотеч. Крім того, на реакцію на варфарин (warfarin) впливають дієтичні правила, волемічні зміни, зміни в метаболізмі та дефіцит вітаміну К. Для запобігання ризику кровотечі потрібно в середньому зменшити дозу варфарину на 10 % у пацієнтів із ШКФ від 30 до 59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та на 19 % у тих, хто має ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, щоб підтримувати міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) ≤ 3 [30].

Особливим аспектом використання варфарину є ризик гострої ниркової недостатності при порозі МНС > 3, відоме як нефропатія, викликана варфарином. Вона визначається як необґрунтоване підвищення рівня креатиніну в сироватці крові ≥ 0,3 мг/дл протягом 7 днів при МНС > 3 у пацієнта, який отримував варфарин. Субстратом є гломерулярні крововиливи та тубулярна непрохідність з еритроцитарними циліндрами. Дана нефропатія частіше зустрічається при існуючій ХХН [31].

Зрештою, особливою проблемою є відносини між варфарином – судинною кальцифікацією – зниженням функції нирок. Варфарин пригнічує синтез вітаміну К, що опосередковано гальмує матриксний білок G1a, таким чином сприяючи кальцифікації судин та кальцифікації. Прогресування ниркових судинних кальцифікатів пов'язане зі зниженням ниркової функції та підвищенням геморагічного та тромбоемболічного ризику [32].

Американська асоціація серця, Американське товариство кардіології та серцевого ритму рекомендують варфарин на всіх стадіях ХХН. Канадські рекомендації віддають перевагу варфарину при ХХН IV стадії, а настанови Європейського товариства з кардіології не дають конкретної інформації з призначення ПА на будь-якій стадії ХХН [33].

ППА мають ряд очевидних переваг, однак у разі порушення функції нирок їх використання потребує корекції дози, оскільки вони мають високий ступінь ниркового кліренсу. Існують рекомендації щодо дозування ППА у хворих на ХХН на основі клінічних випробувань (дабігатран (dabigatran) – RE-LY, ривароксабан (rivaroxaban) – ROCKET-AF, апіксабан (apixaban) – ARISTOTLE, едоксабан (edoxaban) – ENGAGE-AF TIMI) [8]. Дані дослідження спрямовані на порівняння ефективності ППА і варфарину у хворих на ХХН I-III ст. показали, що ППА є ефективними для зменшення тромбоемболічних подій, а також епізодів кровотечі порівняно з варфарином. Проте, пацієнти зі ШКФ < 30 мл/хв були виключені з досліджень RE-LY, ROCKET AF та ENGAGE-AF. А пацієнти зі ШКФ < 25 мл/хв були виключені з дослідження ARISTOTLE. Отже, були розроблені рекомендації

щодо застосування прямих ППА для ХХН I-III ст. та рекомендовано адаптацію дози на основі випробування [10, 34].

Нещодавно опублікований метааналіз, який порівнював лікування з дабігатраном, ривароксабаном, едоксабаном та апіксабаном у 14 000 пацієнтів із фібриляцією передсердь та ХХН I-III ст. за аналізом ефективності та безпеки відповідно. У цій групі пацієнтів, використання ППА було пов'язане зі значним зменшенням тромботичних подій разом із покращенням безпеки щодокровотеч порівняно з варфарином. З точки зору комбінованої ефективності та безпеки, апіксабан та едоксабан були кращими порівняно з дабігатраном та ривароксабаном [35, 36].

На сьогодні тривають кілька рандомізованих досліджень, які порівнюють ефективність та безпеку ППА та варфарину у хворих з фібриляцією передсердь та ХХН IV-V ст., а також дослідження, зосереджені на ефективності ППА у діалітичних хворих (пероральна антикоагуляція у хворих на гемодіалізі – AVK DIAL, порівняння апіксабану та варфарину у пацієнтів з фібриляцією передсердь та ХХН V ст. – AXADIA, оцінки антикоагуляційної терапії у хворих з фібриляцією передсердь, які лікуються гемодіалізом – RENAL-AF) [10, 37].

**Обговорення.** Залишається багато відкритих питань щодо антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у популяціях із ХХН, які можуть допомогти створити основу для майбутніх досліджень. Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, індивідуалізована оцінка має бути обов'язковою. Потрібна цілісна система оцінки ефективності і моніторингу антиагрегантної і антикоагулянтної терапії. Майбутні дослідження щодо порівняння антиагрегантних і антикоагулянтних препаратів необхідні для висвітлення, чи існують важливі відмінності у можливостях профілактики великих тромботичних подій та ризику кровотечі, а також щодо дозової, типової чи комбінованої схем. Також, безумовно необхідні дослідження щодо впливу антиагрегантів і антикоагулянтів на прогресування ХХН.

Пацієнти з ХХН часто потребують антикоагулянтної терапії, але докази рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують високу ефективність ППА включають пацієнтів тільки з ХХН I-III ст., тому слід уникати застосування ППА при ХХН IV-V ст. Незважаючи на те, що антагоністи вітаміну К мають ряд недоліків, їх головна перевага полягає в тому, що їх можна використовувати і при ХХН IV-V ст. Варфарин залишається препаратом першої лінії при термінальній ХХН.

НФГ можна використовувати безпечно у хворих з ХХН, при цьому НМГ можуть накопичуватися у пацієнтів зі зниженою функцією нирок, тому їх призначення при ХХН IV-V ст. потребує корекції дози.

Існує ряд переконливих експериментальних доказів ефективності використання гепариніду сулодексиду при захворюваннях нирок, проте недостатньо хорошої якості довготривалих досліджень у людей.

Загалом хворі на ХХН, зокрема ті, хто має середній та тяжкий ступінь ХНН, потребують чітких показань до антикоагулянтної або антиагрегантної терапії — необхідна відповідна адаптація дози, а також регулярний моніторинг функції нирок та ефективності терапії.

**Висновки.** Розуміння характеру і вираженості змін показників системи гемостазу у хворих на ХХН дозволить своєчасно застосовувати антиагрегантну та антикоагулянтну терапію. З одного боку, монотерапія або комбінація з гормонами/цитостатиками може впливати на перебіг гломерулопатій,

у тому числі і ДН (перш за все на рівень протеїнурії), з другого — на темпи прогресування ХХН і, у той же час, сприяти профілактиці кардіоваскулярних ускладнень, рівень яких значно перевищує аналогічний у загальній популяції.

Безумовно необхідні проспективні рандомізовані дослідження з великою кількістю учасників для визначення найбільш ефективної і безпечної терапії антикоагулянтами і антиагрегантами у хворих на ХХН, розробки шкали індивідуального ризику та критеріїв ефективності застосовуваної терапії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного автора.**

**І.О. Дудар:** концепція та керівництво роботою;

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

## Література:

1. *Kolesnyk M.* Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukr JNephrol Dial.* 2019;1(61):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01 [In Ukrainian].
2. *Pavord S, Myers B.* Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001
3. *Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al.* Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1449-1454. DOI:10.1111/jth.12652
4. *Folsom A, Lutsey P, Astor B et al.* Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25: 3296-3301. doi: 10.1093/ndt/gfq179
5. *Hughes S, Szeki I, Nash M, Thachil J.* Anticoagulation in chronic kidney disease patients — the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442-449. doi: 10.1093/ckj/sfu080
6. *Lutz J, Jurk K.* Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients with Chronic Kidney Disease — from Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(9): 1366-1376. doi:10.2174/1381612822666161205112156.
7. *Saheb Sharif-Askari F., Syed Sulaiman S., Saheb Sharif-Askari N.* Anticoagulation Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:101-114. doi: 10.1007/5584\_2016\_109
8. *Sciascia S, Radin M, Schreiber K, et al.* Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(8): 1101-1108, doi: 10.1007/s11739-017-1753-2.
9. *Wilke T, Wehling M, Amann S, Bauersachs RM, Bottger B.* Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(17):e166-e174. doi: 10.1055/s-0041-103168.
10. *Lutz J, Jurk K, Schinzel H.* Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 135-143, doi: 10.2147/ijnrd.s105771.
11. *Di Micco M, Palmer S, Craig J et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews Antiplatelet agents for chronic kidney disease Cochrane Systematic Review. Intervention Version published: 28 February 2013 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub2>
12. *Pentoxifylline for diabetic kidney disease* Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 15 February 2012 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006800.pub2>
13. *Su X, Yan B, Wang L et al.* Effect of antiplatelet therapy on cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 309. doi: 10.1186/s12882-019-1499-3
14. *Jain N, Hedayati S, Sarode R et al.* Antiplatelet Therapy in the Management of Cardiovascular Disease in Patients with CKD: What Is the Evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:665-674. doi: 10.2215/CJN.06790712
15. *Noh Y, Lee J, Shin S et al.* Effects of cilostazol and renin-angiotensin system (RAS) blockers on the renal disease progression of Korean patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):160-168. doi: 10.1007/s11096-017-0578-4.
16. *Dager WE, Kiser TH.* Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(5):420-427. doi: 10.1053/j.ackd.2010.06.002.

17. *Lim W, Dentali F.* Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of internal medicine.* 2006; 144(9):673–84. doi: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011.
18. *Pai M, Adhikari N, Ostermann M et al.* Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One.* 2018 Jun 1;13(6):e0198285. doi: 10.1371/journal.pone.0198285
19. *Hoffmann P, Keller F.* Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):757–765. doi: 10.1007/s00228-011-1149-6.
20. *Brophy DF, Sica DA.* Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2007; 30(11): 991–994. doi:10.2165/00002018-200730110-00001.
21. *Masola V, Zaza G, Gambaro G.* Sulodexide and glycosaminoglycans in the progression of renal disease *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:74–79. doi: 10.1093/ndt/gft389.
22. *Coffey AK, Karnovsky MJ.* Heparin inhibits mesangial cell proliferation in habu-venom-induced glomerular injury. *Am J Pathol [Internet].* 1985; 120: 248–255. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887836/>
23. *Burg M, Ostendorf T, Mooney A et al.* Treatment of experimental mesangioproliferative glomerulonephritis with non-anticoagulant heparin: therapeutic efficacy and safety. *Lab Invest [Internet].* 1997; 76: 505–516. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111513>
24. *Stryzhak V, Hrachak M, Babych N.* Klinichniy dosvid upovilnennia tempiv prohresuvannia hlo-merulopatii na pochatkovii stadii khronichnoi nyrkovoi nedostatnosti za dopomohoiu vykorystan-nia sulodeksydu. Aktualni problemy nefrolohii. 2003;9:184–187. [In Ukrainian].
25. *Yung S, Chau MK, Zhang Q et al.* Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013; 8: 545–551. doi: 10.1371/journal.pone.0054501.
26. Heparin and related substances for preventing dia-betic kidney disease Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 08 September 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005631.pub2>
27. Non-immunosuppressive treatment for IgA ne-phropathy Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 16 March 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003962.pub2>
28. *Klil-Drori AJ, Tagalakis V.* Direct oral anticoagu-lants in end-stage renal disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(4): 353–363. doi: 10.1055/s-0037-1621715.
29. *Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al.* Warfarin dosing in patients with impaired kidney func-tion. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):823–831. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.023.
30. *Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J.* Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2015;14(3):461–467. doi: 10.1111/jth.13229.
31. *Jain N, Reilly RF.* Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(2): 278–287. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02170218>.
32. *Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al.* Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K an-tagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:431–442. doi: 10.1681/ASN.2013040361.
33. *Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
34. *Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH.* Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1452–1464. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057.
35. *Bhatia HS, Hsu JC, Kim RK.* Atrial fibrillation and chronic kidney disease: a review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboem-bolism risk. *Clin Cardiol.* 2018;41:1395–1402. doi: 10.1002/clc.23085.
36. *Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ.* Evaluation of dose-re-duced direct oral anticoagulant therapy. *Am J Med.* 2016;129:1198–1204. doi: 10.1016/j.am-jmed.2016.05.041.



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

## Nephrology School

L. Surzhko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.07

## Expanded hemodialysis: new opportunities and hopes

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

## Citation:

Surzhko L. Expanded hemodialysis: new opportunities and hopes. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):47-51. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.07

**Abstract.** *In the field of hemodialysis technologies, as in other fields of medicine, evolutionary changes are constantly taking place. The innovations are driven by unachieved clinical outcomes and desire to improve the quality of care of patients with CKD 5D. Recent advances in dialysis techniques resulted in the possibility to expand the permeability of dialysis membranes for a wider spectrum of uremic toxins that lead to the enhancement of long-term outcomes improving quality of life and reducing the mortality rate of dialysis patients. The inadequacy of existent dialysis techniques, at least in part, is due to the chronic accumulation of organic retention solutes of middle and large molecules, which are poorly or even not removed during dialysis.*

*A gradual improvement in the elimination of uremic toxins is observed as a result of the development of new alternative approaches of hemodialysis therapy, such as high-flux hemodialysis, hemodiafiltration, expanded hemodialysis (HDx). However, some techniques have had limited success due to a host number of organizational, technological, financial and human factors. Expanded hemodialysis offers a novel blood purification technology in removal of the large spectrum of uremic toxins, in particular large medium molecules, due to the new structure of the dialysis membrane. There are a number of studies that prove the potential benefits of a new method of dialysis therapy over the previous ones, suggesting a reduction in cardiovascular mortality, vascular calcification and inflammation. In addition, there is evidence of a positive effect of HDx on the quality of life in dialysis patients. In particular, to minimize the manifestations of skin itching, restless legs syndrome, asthenic syndrome. The method also has economic appeal because of its economic availability and ease of use in clinical practice.*

## Article history:

Received March 10, 2020

Received in revised form  
March 18, 2020

Accepted March 22, 2020

**Keywords:** *expanded hemodialysis, middle molecules, uremic toxins, hemodiafiltration, THERANOVA, high-flux membranes.*

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

© L. Surzhko, 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Lyudmila Surzhko: [milasurzh@gmail.com](mailto:milasurzh@gmail.com)





© Суржко Л.М., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27:615.015:338.5

Суржко Л.М.

## Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії

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

**Резюме.** Технології діалісної ниркової замісної терапії постійно змінюються. Причина, — незадовільні клінічні наслідки лікування та бажанням їх покращити. Нещодавно з'явилась нова діалізна мембрана, яка надає можливість розширити спектр виведення уремичних токсинів, що у свою чергу може покращити якість життя та подовжити виживання хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) ВД стадії.

Розширений гемодіаліз пропонує новітні мембрани для очищення крові від уремичних токсинів, зокрема великих середніх молекул. Проведені дослідження продемонстрували потенційні переваги нового методу діалісної терапії порівняно із попередніми, вказуючи на зниження кардіоваскулярної смертності, кальцифікації судин та запалення. Крім того, існують свідчення про позитивний вплив розширеного гемодіалізу (HDx) на якість життя хворих на ХХН ВД ст., зокрема щодо мінімізації проявів шкіряного свербіжжю, синдрому неспокійних ніг, астеничного синдрому.

**Ключові слова:** розширений гемодіаліз, середні молекули, уремичні токсини, гемодіафільтрація, THERANOVA, високопоточні мембрани.

За період 1990-2010 років розповсюдженість термінальної стадії ХХН збільшилась в 1,7 разів [1]. У 60-ті роки сесія гемодіалізу виглядала як тривала повільна процедура доступна для невеликої кількості пацієнтів, на сьогоднішній день вона доступна. Вперше у дослідженні The Early National Cooperative Dialysis Study [2] почали розглядати можливість скорочення термінів процедури. У подальшому, дослідження НЕМО продемонструвало, що збільшення дози діалізу  $Kt/V$  більше 1,3 не впливає на результати лікування [3].

За останні роки у лікуванні методом гемодіалізу відбулось багато змін, спрямованих на подовження тривалості і якості життя хворих на ХХН 5Д ст. Однак, не дивлячись на це, довгострокові наслідки лікування залишаються невтішними. Все ще має місце високий відсоток госпіталізації та смертності в когорті гемодіалізних хворих. Так, згідно даних національного реєстру хворих на ХХН та пацієнтів із гострим пошкодженням нирок за 2018 рік [4] в Україні кількість хворих, що отримують ниркову замісну терапію складає 9411 осіб. із них гемодіалізом лікується 5365 хворих (57%); гемодіафільтрацією — 2061 (21,9%). Переважна більшість хворих отримують низько- та високопоточний гемодіаліз. Смертність серед хворих, що лікуються гемодіалізом склала 12,3%, гемодіафільтрацією — 8,2%. Серед причин смертності перше місце посідають серцево-судинні захворювання

62,1% та 77,6% для ГД та ГДФ відповідно. Частково такі дані можуть бути пов'язані із віком пацієнтів та великою кількістю коморбідних станів на початку лікування ГД. Однак, вагомий негативний внесок також чинить і недосконалість діалізних технологій, зокрема діалізних мембран, які в достатній мірі не можуть забезпечити адекватного видалення уремичних токсинів — значної кількості молекул із середньою молекулярною масою (рис.1).

В дослідженні НЕМО не виявлено переваг щодо мембран для високопоточного ГД (high-flux, HFHD) порівняно із низькопоточними (low-flux, LFHD). Однак, це дослідження не є достатньо потужним для визначення суттєвої різниці між двома мембранами [5]. Європейське дослідження МРО показало перевагу при використанні HFHD у хворих на діабет та із рівнем сироваткового альбуміну нижче 40 г/л [6]. Мембрани для високопоточного діалізу на сьогоднішній день широко застосовуються в практиці. Однак, не дивлячись на більш широкий спектр видалення уремичних токсинів, якість клінічних показників лікування хворих все ще залишається на невисокому рівні. В той час, як мембрани HFHD здатні виводити молекули із більшою молекулярною масою ніж LFHD, уремичні токсини із масою більшою за 20 кДа залишаються в організмі. Молекули в межах 20 — 60 кДа (розмір подібний до молекули альбуміну) не виводяться і ми тільки починаємо досліджувати та розуміти їх токсичний вплив на організм.

Суржко Людмила Мирославівна  
milasurzh@gmail.com

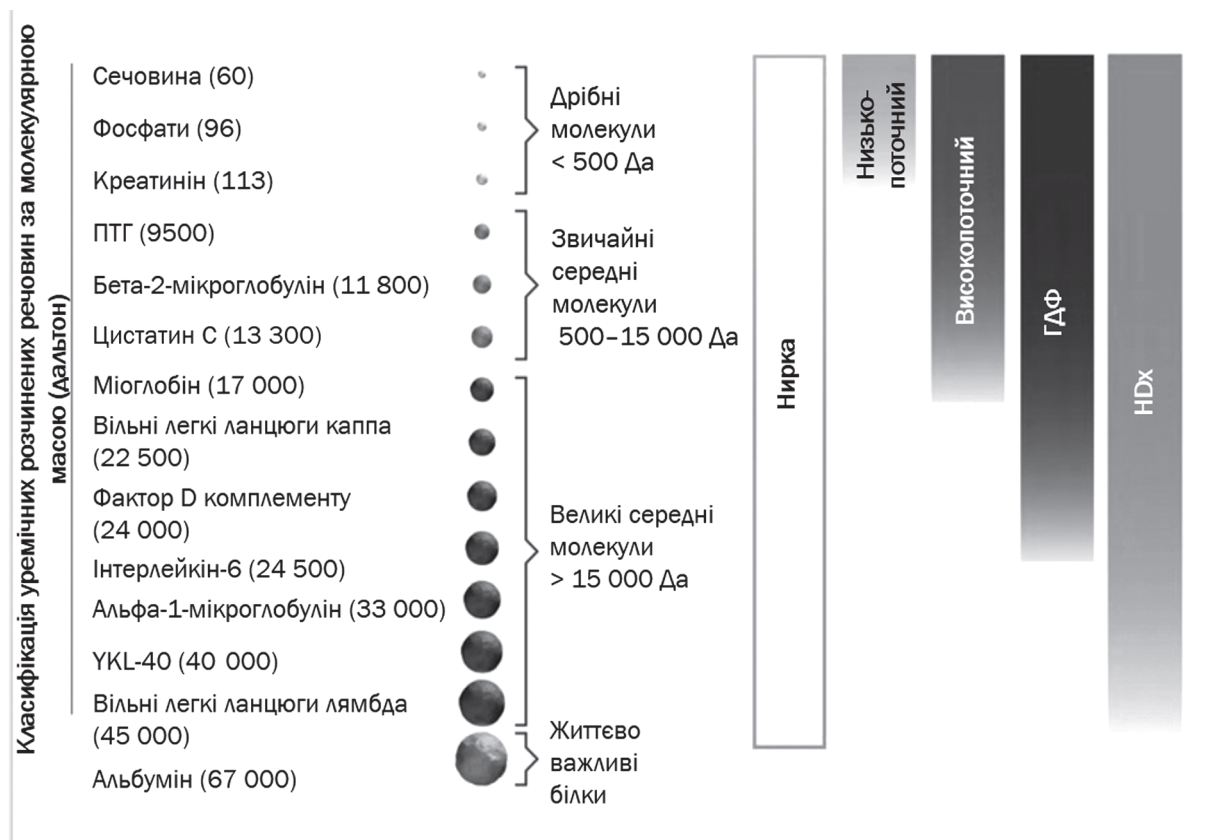


Рис. 1. Видалення уремичних токсинів при ГД, ГДФ, HDx та здоровими нирками.

Гемодіалізація (ГДФ) – метод, що поєднує в собі 2 фізичні процеси – дифузію та конвекцію. Технологія передбачає необхідність спеціального обладнання для продукції ультрачистого замісуючого розчину (субституату), який і забезпечує краще видалення уремичних токсинів із молекулярною масою 20–25 кДа [7]. Проте результати 3х рандомізованих досліджень із цього приводу – суперечливі. Так, у дослідженні ESHOL виявлено суттєве зменшення загальної, серцево-судинної та смертності від інфекційних ускладнень, що пов'язано із лікуванням ГДФ. На противагу цьому, результати дослідження CONTRAST та Turkish не виявили переваг порівняно із HFHD. При подальшому аналізі встановлено, що об'єми субституату, які використовувались в дослідженні ESHOL, були вищими порівняно із двома іншими, таким чином, доведено суттєву перевагу ГДФ над високопоточним гемодіалізом тільки у випадку застосування великих об'ємів субституату [8, 9, 10]. Крім того, в ESHOL, частота інтрадіалізної гіпотензії у групі ГДФ була суттєво нижчою порівняно із ГД - групою. Отже, переваги ГДФ-онлайн можна пов'язати із швидкістю обміну між кров'ю та діалізатом, та покращеним виведенням середніх молекул. Останнє строго залежить від об'єму субституату, що застосовується. Більші об'єми замісуючого розчину вимагають особливих діалізаторів, ідеальних умов для забезпечення ефективної швидкості кровотоку, опти-

мального судинного доступу – що може бути важко досяжним в клінічній практиці.

Більше того, при процедурі ГДФ спостерігається швидке збільшення в'язкості крові за рахунок високих об'ємів ультрафільтрації. Цей ефект в першу чергу пов'язаний із збільшенням гематокристу та концентрації плазматичних білків, що негативно впливає на мікроциркуляцію в органах, погіршуючи їх перфузію, підвищуючи тим самим, кардіоваскулярний ризик [12].

Покращене видалення середніх молекул досягнуто після розробки мембран із високою точкою відсікання. Однак в когорті гемодіалітичних пацієнтів існують обмеження їх застосування у зв'язку із високою втратою альбуміну під час процедури. Покращення виведення середніх молекул із молекулярною масою більше 20 кДа у хворих на ХХН 5ГД ст. стало можливим після застосування розробленого нового класу мембран для гемодіалізу із середньою точкою відсікання та збільшеним діаметром пор – THERANOVA. Це дало поштовх до початку нової процедури гемодіалізу, яка має назву розширений гемодіаліз (рГД, HDx). За рахунок спеціальної тришарової мембрани, різного діаметру пор та особливостей вкладання волокна всередині мембрани забезпечується видалення середніх молекул розміром до 45 кДа [13], при цьому у разі застосування цих мембран втрата альбуміну менша, ніж у випадку використання мембран із ви-

сокою точкою відсікання, проте, більша, ніж при HFHD та ГДФ (всередньому 2,9 г при HDx проти 0,2 г при HFHD), однак менша ніж у хворих на перитонеальному діалізі [14]. Дані мембрани прості у використанні, не потребують спеціального обладнання, виготовлення заміщуючого розчину та можуть використовуватись у пацієнтів навіть із судинним доступом, що не забезпечує високу швидкість кровотоку. При проведенні процедури гемодіалізу із застосуванням мембран THERANOVA забезпечується кращий кліренс  $\lambda$ -легких ланцюгів (45 кДа) порівняно із HFHD та ГДФ [13]. Як додаток до цього, використання цих мембран забезпечує зниження продукції IL-6 та фактору некрозу пухлин –  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), регресію запалення у хворих на ХХН 5Д ст. порівняно із HFHD. Як показують дослідження, транскрипція прозапальних цитокінів в лейкоцити периферійної крові помітно знижується і видалення розчинних медіаторів посилюється після 12 тижнів розширеного гемодіалізу [15].

Свербіж, симптом неспокійних ніг – достатньо часті, докучливі та виснажливі симптоми, що трапляються у діалітичних хворих, при тривалому лікуванні гемодіалізом. Їх розвиток пов'язують саме із недостатнім виведенням великих середніх молекул, яке не може забезпечити процедура звичайного гемодіалізу [16-18]. Згідно даних Florence N [19] HDx знижує прояв симптомів свербіжу та неспокійних ніг у хворих через деякий час після зміни методики.

Безумовно, цей прогрес у галузі мембранних технологій є перспективним для покращення клінічних наслідків в результаті виведення більшої кількості уремичних токсинів. Однак, щоб підтвердити вплив даної процедури на віддалені наслідки, такі, як виживання та смертність необхідно провести додаткові дослідження.

В світлі реформування системи охорони здоров'я, введення тарифів на послугу гемодіалізу, – застосування розширеного гемодіалізу в клінічній практиці має переваги, пов'язані не лише із простотою використання, якістю і клінічною ефективністю, але і з економічною доступністю. Отже, зрозуміло, що особливого значення набуває урахування потенційних витрат на проведення гемодіалізу та пошук шляхів оптимізації економічних витрат при забезпеченні високої якості діалітичної терапії. Тому врахування вартості витратних матеріалів для гемодіалізу (діалізатор, кровопровідна магістраль, артеріальна та венозна фістульні голки, картридж порошковий для бікарбонатного гемодіалізу, ультрафільтр для надтонкого очищення води, кислотний концентрат) із одночасною високою якістю процедури для хворого мають визначальне значення.

Аналіз гемодіалітичних методик, які використовуються в Україні, свідчить про те, що залежно від ГД технологій вартість витратних матеріалів може варіювати (табл. 1) [20, 21].

Таблиця 1

**Вартість розхідних матеріалів на одну процедуру при різних видах гемодіалітичної НЗТ, грн.**

| Методи Гемодіалітичної НЗТ                    |                   |                       |
|---|-------------------|-----------------------|
| Гемодіаліз (низько поточний, високо поточний) | Гемодіафільтрація | Розширений гемодіаліз |
| 1461,72                                       | 1515,09           | 1031,76               |

#### Висновки:

1. Застосування розширеного гемодіалізу не вимагає додаткового спеціального технічного оснащення; процедура здійснюється на звичайних машинах для гемодіалізу.
2. Розширений гемодіаліз забезпечує унікальну можливість видалення уремичних токсинів, у діапазоні неможливого для звичайного гемо-

діалізу та ГДФ, накопичення яких призводить до небажаних клінічних наслідків.

3. Розширений ГД відкриває нові перспективи для покращення якості та тривалості життя хворих на ХХН V.

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

**Література (References):**

1. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, et al. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol* 201;26:2621–33. doi:10.1681/ASN.2014101017
2. Lowrie E, Laird N, Parker T, Sargent J. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981;305:1176–81. doi: 10.1056/NEJM198111123052003
3. Eknayan G, Beck G, Cheung A, Daugirdas J, Greene T, Kusek J, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–19. doi: 10.1056/NEJMoA021583
4. Kolesnyk MO, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patiientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2018 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2019.178 s. [In Ukrainian].
5. Cheung A, Levin N, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3251–63. doi: 10.1097/01.asn.0000096373.13406.94.
6. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–54. doi: 10.1681/ASN.2008060590.
7. Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke H, Dhondt A, Glorieux G, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2624–30. doi: 10.1093/ndt/gfq803.
8. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Moracia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–97. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
9. Grooteman M, van den Dorpel M, Bots M, Penne E, van der Weerd N, Mazairac A, et al. Effect of on-line hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–96. doi: 10.1681/ASN.2011121140.
10. Ok E, Asci G, Toz H, Ok E, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OLHDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
11. Van der Sande F, Kooman J, Konings C, Leunissen K. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1916–20.
12. Canaud B, Rodriguez A, Chenine L, Morena M, Jaussent I, Leray-Moragues H, et al. Whole-blood viscosity increases significantly in small arteries and capillaries in hemodiafiltration. Does acute hemorheological change trigger cardiovascular risk events in hemodialysis patient? *Hemodial Int* 2010;14:433–40. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00496.x.
13. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson L-G, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–72. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
14. Krediet R, Zuyderhoudt F, Boeschoten E, Arisz L. Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 1986;42:133–140.
15. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients – a Randomized Controlled Clinical Trial. *PloS One* 2017;12:e0169024. doi: 10.1371/journal.pone.0169024.
16. Mathur V, Lindberg J, Germain M et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1410–19. doi: 10.2215/CJN.00100110.
17. Simonsen E, Komenda P, Lerner B et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017;70:638–55. Doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.018.
18. Aoiike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes—long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:v13–9. doi: 10.1093/ndt/gfm295.
19. Florens N, Juillard L. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl\_3):iii48–52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
20. Kolesnyk M, Likunova L., Seleznova T., Maistrenko T. Vartist likuvannia khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V stadii iz zastosuvanniam metodiv dializnoi nyrkovoї zamisnoi terapii v Ukraini. *Ukr. Zhurnal nefrolohii ta dializu*.2019.4(64):4-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.01 [In Ukrainian].
21. Systema publichnykh zakupivel Prozorro (Internet). Ukraine, 2019. Available from: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2019-09-20-000247-c>[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>

## Nephrology School

I. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08

## Systemic chronic inflammation in end-stage renal disease patients and possible treatment approaches

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

### Citation:

Dudar I. Systemic chronic inflammation in end-stage renal disease patients and possible treatment approaches. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):52-61. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08

**Abstract.** *Systemic chronic inflammation (SCI) is a common feature of chronic kidney disease (CKD) which is most pronounced in dialysis patients. SCI is associated with cardiovascular pathology, various comorbid conditions and high mortality risk in dialysis patients.*

*The existing dialysis methods are ineffective for removing substances involved in SCI (medium molecular uremic toxins: cytokines, growth factors, adiponectin, hormones, and other substances).*

*The dialysis technology development has always aimed to create the membranes that will be as close as possible to the natural glomerular membrane.*

*Currently, Middle Cut-Off membranes have been created. The use of Middle Cut-Off membranes is implemented in a new method of dialysis therapy entitled expanded hemodialysis (HDx).*

*Further studies will determine the expected perspective of these membranes and HDx in the treatment of dialysis patients.*

### Article history:

Received February 10, 2020

Received in revised form

February 28, 2020

Accepted March 03, 2020

**Key words:** *systemic chronic inflammation, medium molecules, uremic toxins, hemodialysis, dialysis membranes, advanced hemodialysis.*

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

© I. Dudar, 2020. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Iryna Dudar: [irina\\_d@ukr.net](mailto:irina_d@ukr.net)



© Дудар І. О., 2020

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. Дудар

## Системне хронічне запалення у хворих на хронічну хворобу нирок та можливі лікувальні підходи

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

**Резюме.** Системне хронічне запалення (СХЗ) — загальна ознака хронічної хвороби нирок (ХХН), найбільше виражена у діалізних хворих. СХЗ пов'язано з серцево-судинною патологією, різними коморбідними станами та високим ризиком смертності хворих, які лікуються діалізом.

Існуючі методи діалісної терапії є малоефективними у видаленні речовин, причетних до СХЗ, так званих середньомолекулярних уремичних токсинів (цитокінів, факторів росту, адипонектинів, гормонів та інших речовин).

Розвиток та пошук діалізних технологій тривало був направлений на створення мембран, максимально наближених до природної гломерулярної мембрани.

На сьогодні задекларовані так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, MCO). Використання MCO мембран реалізовано у новому методі діалісної терапії — розширеному гемодіалізі (HDx). Подальші дослідження визначають очікувану перспективність даних мембран та даного методу діалісної терапії.

**Ключові слова:** системне хронічне запалення, середні молекули, уремичні токсини, гемодіаліз, діалізні мембрани, розширений гемодіаліз.

Протягом останніх років привертає увагу проблема системного хронічного запалення (СХЗ) у хворих на ХХН 5 стадії, які лікуються різними методами діалісної ниркової замісної терапії (НЗТ). Процес СХЗ формує декілька феноменів: первинна та вторинна системна альтерація, системна запальна реакція, дистрес-реакція нейроендокринної системи, органна дисфункція, аутогенна інтоксикація, а також зміни стану буферних систем антизапальної резистентності та функціональних резервів органних систем. Відомо, що реалізація запалення, в тому числі хронічного у хворих на ХХН 5Д ст., базується на важливій ролі прозапальних цитокінів, які є обов'язковими чинниками здійснення ендогенної регуляції всіх ланок імунітету, гемопоєзу, запалення і міжклітинної взаємодії [1]. Вони приймають участь в регуляції проліферації Т- та В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукують синтез інтерферонів, хемоатрактантів, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), колагена, активують фібробласти та коагуляцію, впливають на механізми апоптозу та розвиток атеросклеротичних уражень.

**Механізми системного хронічного запалення у хворих на ХХН.** В розвитку хронічного запалення у хворих на ХХН, провідну роль відіграє розвиток дисфункції ендотелію, яку можна вважати дисбалансом між медіаторами, які забезпечують опти-

мальний перебіг всіх ендотелій-залежних процесів [1], важливу роль грають фактори росту.

Відомо, що під дією трансформуючого фактору росту — ТФР- $\beta$  знижується експресія судинного ендотеліального фактору росту (СЕФР) у нирці і зникає здатність ендотелію до проліферації/регенерації. Це, в свою чергу, призводить до підвищення чутливості ендотеліальних клітин до апоптозу і, як наслідок, тубулоінтерстиціального склерозування та втрати функції нирок [1]. Хронічне запалення є наслідком дії багатьох факторів, перш за все імунозапального процесу в нирках, зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення рівня прозапальних цитокінів, дії факторів росту, процедури діалізу, дії інфекції (найчастіше пов'язаної з наявністю вогнища інфекції в організмі та судинним доступом для діалізу), уремичного оточення, запалення суглобів, травми, різних новоутворень та інших процесів [2]. Наявність стану СХЗ може бути тісно пов'язана з розвитком прискореного атеросклерозу, судинної кальцифікації, білково-енергетичної недостатності, анорексії, анемії, сверблячкою, синдромом безпокійних ніг, нутритивних розладів, сприймання інфекцій [2] та інших ускладнень.

Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, рівня анти запальних цитокінів, підвищенням числа коморбідних станів (табл.1)[2].

Дудар Ірина Олексіївна  
irina\_d@ukr.net

Таблиця 1

**Механізми, якими ренальна дисфункція може сприяти виникненню прозапальної активності**

|    |   |
|----|---|
| 1  | Падіння кліренсу цитокінів.<br>На моделі нефректомії у мишей показано підвищення концентрації ІЛ-6, що свідчить про елімінацію цитокіну нирками     |
| 2. | Падіння ниркових функцій асоціюється з прозапальним станом.   |
| 3. | Нирки продукують супресорний цитокіновий сигнал ( СЦС, suppressors of cytokine signaling (SOCS). Рівень СЦС падає з падінням ниркових функцій.      |
| 4. | Захворювання нирок асоціюються з прозапальною активністю, оксидативним стресом, активацією симпатичної нервової системи та перевантаженням рідиною. |

Падіння кліренсу прозапальних цитокінів. Погіршення ниркових функцій може підвищувати запальну відповідь, із-за падіння ниркового кліренса факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні. Так, наприклад, період напівжиття прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$  та ІЛ-1) більше у тварин з втраченою нирковою функцією, ніж при їх збереженні. У людей, падіння ниркових функцій також впливає на кліренс різних молекул запалення: С-реактивний білок, ІЛ-6 і рівень гіалурону зворотно пропорційно корелюють з кліренсом креатиніну. Крім того, в деяких роботах показано, що у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю та наявністю залишкової функції нирок показники хронічного запалення нижчі, в порівнянні з хворими, у яких залишкова функція нирок відсутня. Крім того, збільшена продукція цитокінів також може впливати на процес прогресування ХХН, впливати на темпи прогресування та сприяти розвитку коморбідних станів.

Перевантаження об'ємом та ендотоксемія асоціюються з процесами, що супроводжуються ураженням гастроінтестинального тракту та приводять до акумуляції ендотоксинів: ліпополісахаридів та бактерій. Ці процеси в свою чергу стимулюють

моноцити та підвищують виділення прозапальних цитокінів, таким чином посилюючи процеси хронічного запалення.

**Оксидативний та карбонільний стрес.** Збільшення продукції цитокінів у пацієнтів з ХХН може бути наслідком оксидативного стресу (рис.1) [2]. Оксидативний стрес, який відбувається в умовах надмірного утворення вільних радикалів, має важливе значення в розвитку ендотеліальної дисфункції, запалення та атерогенезу. Зменшення рівня плазмалогену, як індикатора цього стану, може бути значущим при запаленні та мальнутриції у пацієнтів з ХХН-5 стадії [2, 3]. З розвитком захворювання, молекули, що не являються цитокінами, також можуть накопичуватися та провокувати розвиток запальної відповіді. Так наприклад, кінцеві продукти гліколізу, як результат карбонільного стресу, можуть ініціювати хронічне запалення.

Зменшення антиоксидантів. При ХХН, особливо на термінальній стадії вживання та рівень деяких антиоксидантів знижується. Гостра фаза запалення асоціюється з падінням рівня у плазмі таких важливих антиоксидантів, як концентрації вітаміну С [4]. Взаємозв'язок оксидативного стресу та хронічного запалення подано на рис.1

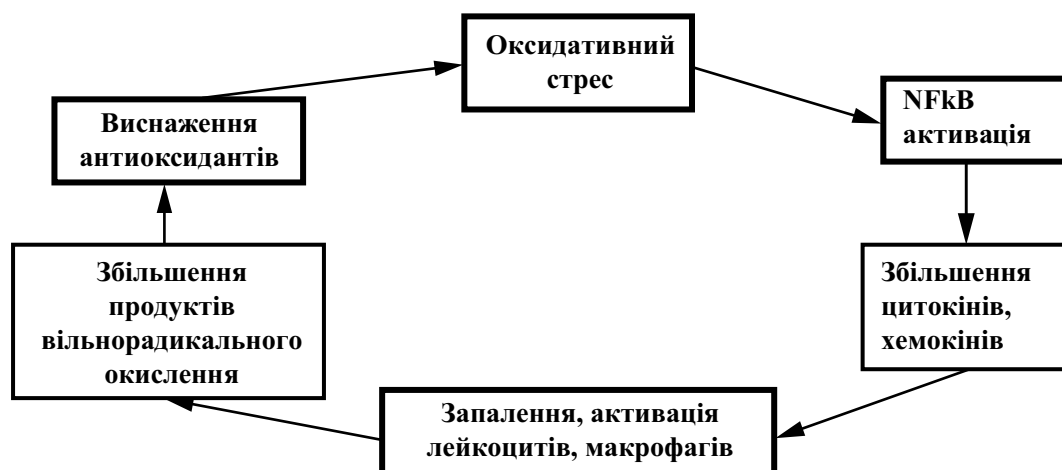


Рис. 1. Взаємозв'язок оксидативного стресу та хронічного запалення.

До розвитку хронічного запалення причетні середні молекули. Уремичні токсини розділені на три групи: (1) низькомолекулярні водорозчинні, наприклад, фосфати, (2) середньо-молекулярні, наприклад,  $\beta_2$ -мікроглобулін і (3) пов'язані з білками, наприклад, індоксил-сульфат. З 2003 року робочою групою ERA-EDTA (EUTOX) формується база даних уремичних токсинів (в даний час в ній - 130 речовин) з доступною інформацією про кожний. З цих речовин 67 - низькомолекулярні з діапазоном кратності підвищення при уремії від незначного до 130 разів, 30 середньо-молекулярних з кратністю підвищення від норми до 225 разів і 33 пов'язані з білками (велика частина з останніх - з власним молекулярною вагою (МВ) - не більше 500 дальтон) з кратністю підвищення від норми до 339 разів. Тільки для 72 речовин знайдені патологічні асоціації, частіше за інших - з серцево-судинними ускладненнями (20 речовин). Тільки для 18 речовин ці зв'язки знайдені в більш ніж одному дослідженні [5].

**Запалення та коморбідні стани.** Коморбідні стани. Часте виникнення коморбідних станів у пацієнтів з ХНН супроводжується катаболізмом та посиленням СХЗ [1, 2, 4], в свою чергу запалення сприяє розвитку коморбідних станів [6]. У діалітичних пацієнтів процес системного хронічного запалення існує навіть при відсутності клінічної маніфестації запалення. Він підтримується постійною гострою відповіддю на процедуру діалізу. Істотне значення має і системний аутоімунний стан при ХНН, підвищена чутливість до інфекцій, яка була описана у діалітичних пацієнтів, внаслідок впливу уремії, похилого віку, коморбідних станів. Тісний зв'язок СХЗ з коагуляцією пояснюють нестабільність згортання крові за умови напруженості хронічного запалення та тромбоутворення [8].

**Гемодіаліз (ГД).** Крім усіх вищевказаних причин, які можуть лежати в основі або підтримувати запалення у хворих на ХНН, у пацієнтів, які знаходяться на лікуванні програмним гемодіалізом процес запалення хронічно посилюється кожним контактом з діалізаторами та мембранами, особливо при низькій біосумісності мембран [2]. Низька якість діалізату, особливо при його зворотній фільтрації або зворотній дифузії сприяє можливому навантаженню ендотоксинами. Присутність інородних тіл (політетрафлуоротилену судинного протеза), або внутрішньовенного катетера може бути джерелом хронічної, рецидивуючої та латентної інфекції, яка також сприяє підтриманню СХЗ.

**Перитонеальний діаліз (ПД).** Фактори, які присутні тільки у пацієнтів, що лікуються ПД можуть також підвищувати стан СХЗ [2, 7]: епізоди активного або латентного перитоніту, наявність ПД катетеру, особливо інфікованого, постійна експозиція ПД розчину, який також може містити біонесумісні субстанції та ендотоксини, зменшення залишкової функції нирок та перевантаження рідиною.

Наявність нефункціонуючого транспланта ту нирок у хворих, які повернулися до лікування гемодіалізом, а нефректомія не функціонуючої нирки не проведена, також посилюють стан хронічного запалення [2]. Важкість проявів генералізованого хронічного запалення зменшується після вилучення трансплантованої нирки.

Список можливих причин запалення у діалітичних пацієнтів, складається із причин пов'язаних та не пов'язаних з діалізом. Об'єднаний список можливих причин запалення у діалітичних пацієнтів та можливі стратегії впливу подані на рис. 2.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Коморбідні стани, які можуть спричинити запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• інфекційні ускладнення</li> <li>• безсимптомна ішемічна хвороба серця</li> <li>• інтеркурентні клінічні стани</li> <li>• захворювання періодонту</li> <li>• недостатнє функціонування трансплантованої нирки</li> </ul> | <p>Потенційно діалізпов'язані причини запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нестерильний діалізат</li> <li>• інфекційні ускладнення судинного доступу для гемодіалізу</li> <li>• тромбоз фістули/протезу</li> <li>• небіосумісні мембрани</li> <li>• небіосумісні діалізні рідини</li> <li>• небіосумісна діалізна мембрана</li> <li>• перитоніт;</li> <li>• зменшення залишкової функції нирок</li> </ul> | <p>Стратегії впливу на процес запалення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• правильне харчування</li> <li>• фізичні тренування</li> <li>• фармакологічні препарати</li> <li>• апаратні методи, нові мембрани</li> </ul> |
|--|--|---|

Рис. 2. Об'єднаний список можливих причин запалення у діалітичних пацієнтів, пов'язаних та не пов'язаних з діалізом, можливі стратегії впливу.



**Маркери СХЗ та асоціації з клінічними станами.** Декілька показників загального запалення зазвичай використовуються у пацієнтів з ХХН [2]: сироватковий рівень позитивних реактантів гострої фази запалення: С-реактивний протеїн (С-РП), ферритин, фібриноген, які підвищуються при гострому епізоді запалення.

Сироватковими негативними білками гострої фази є альбумін, трансферин, рівень яких знижується на протязі процесу запалення.

Епізоди прихованого або клінічно активного запалення можуть мати хронічний або рецидивуючий характер, при загостренні, або рецидиві вони

презентуються як процес гострої фази хронічного запалення. Таке хронічне запалення асоціюється з підвищенням рівня гострофазових білків плазми, включаючи С-реактивний протеїн, швидкість зсідання еритроцитів, сироватковий амیلійд – А та інших прозапальних цитокінів.

Багато прозапальних цитокінів мають підтверджений або передбачуваний зв'язок з коморбідними станами у хворих на ХХН 5Д стадії. В табл. 2 подані середньо-молекулярні сполуки, щодо яких підтверджений зв'язок запаленням з серцево-судинною патологією [5].

Таблиця 2

**Середньо-молекулярні сполуки, щодо яких підтверджений зв'язок запаленням з серцево-судинною патологією [5]**

| Молекула   | Молекулярна вага кДж | Біологічна роль в фізіологічних умовах          | Підвищення рівня у рази |
|--|----------------------|---|-------------------------|
| <b>Цитокіни</b>  |                      |   |                         |
| інтерлейкіни IL-18, IL-6, IL-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ | 18-28                | прозапальні                                     | 2-5                     |
| <b>Білки</b>   |                      |   |                         |
| розчинний  | 17-30                | Знижують активність ФНП- $\alpha$               | 3-10                    |
| рецептор ФНП-1 та -2                                   | 40                   | активація комплемента, активація макрофагів     | 2-7                     |
| пентраксин-3   | 40                   | локальна запальна відповідь                     | 2-5                     |
| YKL-40 (CHI3L1)  | 26                   | активує простаноїди                             | >35                     |
| $\beta$ -слідовий протеїн фактор комплімента D         | 24                   | альтернативний шлях                             | 4-17                    |
| <b>Адипоктини</b>                                      |                      |   |                         |
| адипонектин  | 30                   | регуляція глюкози та окислення жирних кислот    | 2-3                     |
| висфатин (NAMPT)                                       | 52                   | ангіогенез і проліферація ендотелію             | 3-6                     |
| лептин   | 16                   | регуляція апетита та запасів енергії            | 3-4                     |
| <b>Фактори росту</b>                                   |                      |   |                         |
| судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF)            | 34                   | проліферація ендотелію міграція і диференціація | 2                       |
| FGF-2  | 18                   | ангіогенез                                      | 5-20                    |
| FGF-23   | 32                   | обмін фосфатів                                  | >200                    |
| <b>Гормони и другие</b>                                |                      |   |                         |
| пролактин  | 23                   | Різна   | 2-4                     |
| кінцеві продукти глікозування                          | <1-70                | Не відома                                       | 2-20                    |

Примітки: ФНО-фактор некрозу пухлин, FGF- фактор росту фібробластів

Визначені патологічні асоціації середніх молекул з серцево-судинними ускладненнями реалізуються наступними механізмами: IL- $\beta$  реалізує свій вплив через прозапальний компонент атерогенезу і пов'язаний з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, IL-18 асоціюється з кальцифікацією коронарних артерій, а IL-6 бере участь у локаль-

ній активації згортання крові та формування пристіночних тромбів. IL-6 маже мати центральну роль в патофізіології запалення у пацієнтів з ХХН [1]. Негативна роль ФНП- $\alpha$  при ХХН [1] також є різноманітною як і його біологічні ефекти у фізіологічних умовах: провокує формування гіпертрофії лівого шлуночка, фіброзу і дисфункції міокарда,

активізує фактори коагуляції, диференціації та міграції гладком'язевих клітин судин. Направлені в нормі на дезактивацію ФНП- розчинні рецептори до ФНП, при ХХН 5 стадії можуть збільшити тривалість його напівжиття, і таким чином потенціювати його прозапальну та ангіогенну активність. Пентраксин-3 – відносно новий біомаркер запалення. Його особливість в порівнянні з іншими прозапальними цитокінами в тому, що він синтезується і надмірно експресується в ендотеліальних та гладком'язевих клітинах, які є складовими судинної стінки та атеросклеротичної бляшки і діє локально в області атеросклеротичного ураження, сприяє його прогресуванню. Високий рівень адипонектину в загальній популяції пов'язаний з кращим прогнозом серцево-судинних подій та метаболічних розладів, однак при ХХН такий зв'язок відсутній, що пояснюється, високою напруженістю запалення та білково-енергетичними розладами [5]. На відміну від адипонектину, лептин має доказовий негативний вплив: відбувається порушення вазодилатації, стимуляція виділення ендотеліну та дисрегуляція синтезу оксида азота. Самий великий з відомих середньомолекулярних токсинів – висфатин (52 кДа) – сприяє росту судинних гладком'язевих клітин, перешкоджає апоптозу макрофагів і посилює пошкодження ендотелію. Високий рівень циркуляції висфатину асоціюється з нестабільністю атеросклеротичних бляшек [1, 5]. Сімейство факторів росту має безліч пересічних впливів, та закономірності, що виявлені у загальній популяції, не завжди відтворюються у діалізних пацієнтів і навпаки. В цілому мова йде про широкую стимуляцію проліферації і диференціації клітин. FGF2 бере участь в процесах розвитку гіпертрофії міокарда, забезпечуючи паракринний зв'язок між серцевими фібробластиками і кардіоміоцитами. В експерименті показано прямий вплив FGF23 на гіпертрофію міокарда, а клінічні дослідження підтверджують розповсюдженість цього висновку на діалізну популяцію. Фактор комплементу D – ключовий регулятор активації комплементу за альтернативним шляхом, додатково сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції. Прозапальну дію шляхом адгезії мононуклеарів до ендотелію має і пролактин, що продемонстровано в експерименті і підтверджено клінічними асоціаціями. Кінцеві продукти глікозування представлені широким рядом сполук з різною молекулярною масою, але найтипівішими для гемодіалізних пацієнтів є фракції близько 70 і 14 кДа. Їх накопичення сприяє структурним пошкодженням судин і є предиктором серцево-судинної летальності у діалізних пацієнтів [5].

β2-МГ (білок з молекулярною вагою (МВ) 11800 Да) з біологічної точки зору є компонентом головної системи гістосумісності, але відомий він став з кінця 1980-х, коли з його накопиченням пов'язали розвиток діалізного амілоїдозу [9], що

клінічно проявляється у вигляді синдрому карпального тунелю, де відкладення амілоїду перешкоджає вільному переміщенню сухожиль. Після публікації результатів НЕМО дослідження [10] і Японського когортного дослідження [11] β2-МГ став вважатися головним атрибутом уремичного токсину: рівні β2-МГ нижче 27,5 мг / л і 32,2 мг / л, відповідно, були пов'язані в цих двох великих дослідженнях з виживанням. У японських клінічних рекомендаціях (2015 рік) встановлено цільові переддіалізні рівні β2-МГ (<30 мг/л, «по можливості <25 мг/л») [12]. Здається, що оптимальним критерієм і характеристикою діалізаторів була б частка зниження β2-МГ за сеанс діалізу, яка для високопоточних діалізаторів становить 50-60%, для діалізаторів із середнім рівнем відсікання – близько 70%, а для високоефективної гемодіалізації (ГДФ) – 80-85% [13].

Деякі сполуки середньої МВ можуть бути цікавими для клініцистів не тільки через те, що вони є уремичними токсинами, а завдяки доступності лабораторного рутинного визначення. Так білок α1-мікроглобулін (МВ≈33 кДа) в сечі визначають для оцінки тяжкості тубулоінтерстиціального фіброзу. У той же час, близькість його молекулярної ваги до FGF23 (32 кДа), IL-1β (32 кДа), і ФНП-α (26 кДа) робить його привабливим сурогатом для оцінки видалення середньомолекулярних речовин [13].

Паратгормон (МВ-9225 Да) і FGF23 (МВ33 кДа) – найважливіші речовини мінерально-кісткових розладів при ХХН (МКРН-ХХН) за молекулярною вагою могли б поповнити ряд уремичних токсинів. Однак, треба зазначити, що рівень FGF23, як і паратгормона, незрівнянно більше залежать від рівнів фосфату, кальцію і від терапевтичних втручань, ніж від їх виведення діалізом. Тому хоча історично паратгормон і називали головним кандидатом на статус уремичного токсину, в даний час цільових параметрів виведення цього гормону не встановлено [5, 13].

Незважаючи на суперечливі дані деяких досліджень, недавній систематичний огляд підтвердив токсичність найвідоміших пов'язаних з білками уремичних токсинів Р-крезол-сульфату і індоксил-сульфату [14], і вони зайняли місце в списку шести найбільш експериментально і клінічно підтверджених уремичних токсинів, пов'язаних з білками [15]. Відмінністю цих речовин від інших уремичних токсинів є додаткова можливість знижувати їх рівень шляхом не тільки інтенсифікації діалізу та збереження залишкової функції нирок, але і шляхом зниження їх генерації в кишківнику про- і пребіотиками [16]. Вільні легкі ланцюги імуноглобулінів (25 кДа для мономерів) також належать до уремичних токсинів, оскільки вони не тільки мають підвищений рівень при ХХН-5Д, а й погіршують функцію лейкоцитів. Діалізатори із середнім рівнем відсікання здатні видалити легкі ланцюги Ig на відміну від стандартних високопоточних ГД і ГДФ [17].

Вивчаються патологічні асоціації середніх молекул з іншими комор- бідними станами діалітичних хворих, як-то: свербіж, синдром неспокійних ніг, астения, депресія, розлади харчування та інші.

Свербіж, синдром неспокійних ніг і астения. Свербіж - один з найбільш виснажливих і інвалідизуючих симптомів у хворих, які лікуються ГД [18]; більшість страждає на свербіж під час процедури ГД, і це залишається нез'ясованою проблемою [19]. Свербіж серед ГД хворих виникає внаслідок дії багатьох факторів: накопичення великих уремичних токсинів, високого рівню фосфору, високій напруженості СХЗ та недостатній біосумісності ГД мембран [20].

Синдром неспокійних ніг (RLS) – ще один із виснажуючих та до кінця не з'ясованих синдромів пов'язаних з ГД. Патогенез неясний, але зв'язок з уремичними токсинами, процесами хронічного запалення та кінцевою стадією ХХН, а також зникнення його у хворих після трансплантації нирок [21] є підґрунтям для пошуку нових та застосування різних методик лікування. Було перевірено ба-

гато методів лікування, однак їх ефективність залишається частковою [22].

Серед усіх наслідків рутинного ГД, часто пацієнти повідомляють про тимчасове погіршення стану-астенію після діалізу, яка потребує різного, інколи тривалого часу відновлення. Ця виснажуюча астения сильно впливає на якість життя ГД хворих, що зменшує тривалість задовільного стану після сеансу ГД.

Мальнутриція або білково-енергетична недостатність (БЕН) присутня у більшості пацієнтів, що лікуються ГД, є сильним фактором ризику щодо збільшення числа госпіталізацій та смертності цих хворих [2]. Найвність БЕН у діалітичних хворих може призводити до парадоксального анулювання факторів ризику або повністю змінювати епідеміологію факторів ризику. Серед діалітичних пацієнтів, наприклад, низький (а не високий) індекс маси тіла, або низька (а не висока) концентрація холестерина сироватки крові пов'язана з підвищенням летальності. Зв'язок БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу подано на рис. 3.

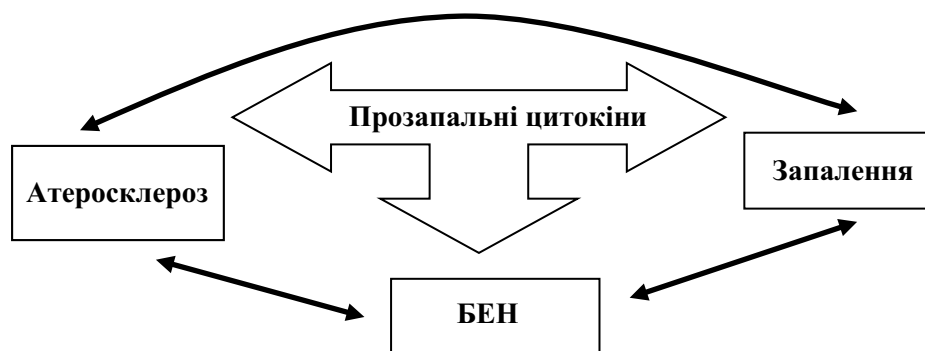


Рис. 3. Зв'язок БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу.

### Можливі лікувальні підходи та рекомендації.

Розглядаються наступні стратегії протизапального лікування: правильне харчування, фізичні тренування, фармакологічні препарати, застосування діалітичних методів лікування, направлених на видалення середніх молекул (рис.3).

Запалення, яке безпосередньо є наслідком будь якого ідентифікованого джерела, як наприклад, тривалої хронічної інфекції, підлягає агресивній терапії з обов'язковим досягненням її вилучення. Ознаки, які можна використовувати як неспецифічний показник для зменшення процесу системного хронічного запалення є менш з'ясованими.

Хоча епідеміологічно очевидні зв'язки запалення та швидкого перебігу захворювання у пацієнтів з ХХН, відсутні рандомізовані клінічні дослідження, які б довели, що темпи прогресування ХХН гальмуються при застосуванні неспецифічних методів зменшення запалення. Саме тому відсутній консенсус уніфікованої стандартизованої стратегії лікування системного хронічного запалення у пацієнтів з ХХН.

Лікувальні моделі в основному направлені на зменшення хронічного запалення, покращення показників оксидативного стресу та ендотельної дисфункції. Розглядається перспективність застосування статинів для зменшення рівнів С-РП, незалежно від їх впливу на ліпіди [2, 5, 23]. Було констатовано зменшення С-РП (9-5 мг/л) та концентрацію холестерину (175 и 156 мг/дл), збільшення рівнів альбуміну сироватки (36,9 та 39,9 г/л). Незважаючи на деякі протиріччя, показано, що ІАПФ можуть зменшувати запалення не тільки в загальній популяції, але й у хворих на ХХН [2].

Вітамін Е може мати антизапальний та антиоксидантний ефект, його застосування сприяє зменшенню кардіоваскулярної смертності у діалітичних хворих [2].

Антизапальні та антицитокінові агенти, наприклад, такі як пентоксифілін, мають бути досліджені у цьому напрямку [2]. Необхідно проведення рандомізованих клінічних досліджень для визначення антизапального ефекту багатьох препаратів, їх впливу на харчовий статус пацієнтів с

синдромом БЕН. Лімітовані дослідження показують можливість застосування деяких фармакологічних препаратів для зменшення запалення [2]:

статины, інгібітори АПФ, N-ацетилцистеїн, севеламер та інші, які мають істотний антизапальний ефект (табл. 3).

Таблиця 3

### Приклади можливих антизапальних терапевтичних стратегій, що можуть використовуватися при ХХН

| Харчові та терапевтичні стратегії | Продукт/засіб   |
|-----------------------------------|---|
| Харчові інгредієнти               | Соя<br>Омега 3 жирні кислоти<br>Антиоксиданти (ягоди, фрукти, горіхи, зернові та інші.)   |
| Фізичні тренування                | 5 разів на тиждень  |
| Фармакологічні препарати          | Статини<br>ІАПФ<br>N-acetylcysteine<br>Гепарин<br>Севеламер<br>D-вітамін<br>Аспірин/нестероїдні протизапальні препарати<br>Цільва антицитокінова терапія<br>γ-токоферол<br>Застосування пре і пробіотиків |

Для деяких речовин кишкового походження (триметіламін-N-оксид з МВ = 75Да та індол-сульфат з МВ = 212Да) зниження їх концентрації можна досягти не тільки інтенсифікацією діалізу, але і зниженням продукції цих речовин за допомогою пре- і пробіотиків. Підвищення концентрації цієї речовини підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [5]. Індол-сульфат підвищується при хронічній нирковій недостатності більш ніж у 60 разів і має прокоагулянтну активність. Орієнтація на підвищення рівня цієї речовини відкриває можливості використання антитромботичних препаратів. Ризики тромбозу при високих концентраціях індолів відносяться і до тромбозів артеріовенозної фістули.

**Застосування апаратних стратегій.** На сьогоднішній день для зниження концентрації речовин, які причетні до СХЗ та прогресування клінічних синдромів, обумовлених хронічним запаленням в тому числі і серцево-судинних ускладнень стандартний діаліз вважається недостатнім. Стандартний діаліз добре видаляє низькомолекулярні уремичні токсини, не пов'язані з білками, і маркером такого видалення за відсутності кращої альтернативи багато десятиліть є кліренс сечовини, що став (в формі  $K_t / V$ ) загальноприйнятою оцінкою дози діалізу. Розвиток аналітичних методів в біохімії дозволив за останні десятиліття ідентифікувати широкий спектр середніх молекул з МВ до 40 кДа, деякі з них вдалося зв'язати з конкретними аспектами уремичної токсичності. Накопились свідчення, що уремичними токсинами можуть бути і білки, які за своєю молекулярною вагою наближаються до молекулярної

ваги альбуміну, а їх видалення потребують наближення діалізних мембран за властивостями до ниркового фільтру. Розвиток діалізних технологій було пов'язано зі збільшенням кліренсу середньомолекулярних сполук з МВ до 15 кДа (таких як β2-МГ) при виключенні втрат альбуміну з МВ до 66 кДа. Гемодіалізація (ГДФ) досягла рівня видалення молекул з МВ до 25 кДа, а сучасні дослідження спрямовані на підтвердження клінічних переваг так званих мембран з «середньою точкою відсікання» («medium cut-off» (МСО), які ефективно видаляють речовини з МВ до 50 кДа, а також виключають істотні втрати альбуміну [24]. Сучасне виробництво діалізаторів орієнтоване на звуження ширини розподілу розмірів пор, що дозволяє збільшити частку пор досить великих розмірів для видалення великих середньомолекулярних токсинів, і відсутності пор, які пропускають альбумін. Такі діалізори дають в порівнянні зі стандартними високопоточними збільшення кліренсу, наприклад, комплементу з 2 до 26-36 мл / хв, а частка зниження УКЛ-40 (40 кДа) за сеанс збільшилася з 19% до 61-71% [17]. Клінічні дослідження МСО-мембран підтверджують їх здатність більшою мірою знижувати концентрації прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин і інтерлейкін 6, вільних легких ланцюгів імуноглобулінів каппа і лямбда, 1-мікроглобуліну, фактор комплементу D [17, 25] порівняно з класичними високопоточними мембранами. Тенденція до гіпоальбумінемії, що спостерігалася протягом першого місяця лікування на МСО-мембранах, нівелювалася в ході подальших 8 тижнів, що автори пов'язують з позитивним впливом мембран на стан системного



хронічного запалення, характерного для пацієнтів з нирковою дисфункцією [26]. Таким чином, на сьогоднішній день максимальним наближенням до природної гломерулярної мембрани можна вважати так звані мембрани з середньою точкою відсікання (Middle cut-off, MCO). Використання MCO мембран реалізовано в новому методі діалітичної терапії — розширеному гемодіалізі (HDx). Метод визначено як гемодіаліз, який поєднує дифузний і конвекційний транспорт в оптимальному співвідношенні за рахунок використання діалізаторів із середньою точкою відсікання. Для проведення розширеного ГД використовується стандартна технологія звичайного ГД. Підвищене видалення великих середніх молекул при HDx може призвести до покращення клінічних наслідків, зокрема: зменшення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень, зниження загальної та серцево-судинної смертності у діалітичних пацієнтів, покращення ефективності лікування, зменшення частоти багатьох виснажливих коморбідних станів.

### Література (References):

1. *Driianska VYe, Dudar IO, Shifris IM, Honchar YuI, Loboda OM, Haiseniuk FZ, Krot VF.* Tsytokinova lanka imunitetu u khvorykh na KhKhN V st., yaki likuiutsia metodamy HD, HDF abo PD. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2016;4(52): 47-51. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(52).2016.03
2. *Dudar I.* Khronichne zapalennia pry khronichnii khvorobi nyrok. Hipotezy ta vidpovidi. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dizu. 2007;1(13):33-42. [In Ukrainian].
3. *Dudar I, Shymova A, Krasiuk E.* Porushennia nutrytsiinoho statusu u khvorykh, yaki likuiutsia perytonealnym dializom: rol khronichnoho zapalennia. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2017;1(53):70-73. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.10
4. *Korol L, Dudar I, Mihal L, Honchar Yu, Shifris I.* Praktychna tsinnist vyznachennia oksydantno-antyoksydantnykh pokaznykiv krovi u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodializu. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2018;1(57):48-56. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(57).2018.05
5. *Wolley MJ, Hutchison CA.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.
6. *Driianska V, Korol L, Dudar I, Myhal L.* ta in. Prozapalni tsytokiny (IL-1, FNP-alfa) ta oksydantno-antyoksydantnyi balans krovi khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok V D stadii z riznym stanom komorbidnosti. Immunolohiia ta alerholohiia. Nauka i praktyka. 2014;1:25-30. [In Ukrainian].
7. *Malasaiev MO, Dudar IO, Shymova AYU.* Perytonity, asotsiovani z postiynym ambulatornym perytonealnym dializom. Ukr. zhurn. nefrolohii ta dializu. 2019.3(63):47-52. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.07
8. *Suarez-Alvarez B, Liapis H, Anders H.* Links between coagulation, inflammation, regeneration, and fibrosis in kidney pathology. Laboratory Investigation. 2016; 96:378-390. doi: 10.1038/labinvest.2015.164.
9. *Gejyo F, Yamada T, Odani S. et al.* A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun. 1985; 129(3): 701-706. doi: 10.1016/0006-291X(85)91948-5
10. *Cheung AK, Rocco MV, Yan G. et al.* Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2): 546-555. doi: 10.1681/ASN.2005020132
11. *Okuno S, Ishimura E, Kohno K. et al.* Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):571-7. doi: 10.1093/ndt/gfn521.
12. *Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K. et al.* Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". Ther Apher Dial. 2015; 19 (Suppl 1):67-92. doi: 10.1111/1744-9987.12294.
13. *Masakane I, Sakurai K.* Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl\_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.

**Конфлікт інтересів.** Робота підтримана науковим грантом, наданим компанією Baxter.

14. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A. et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25:1897-1907. doi: 10.1681/ASN.2013101062
15. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1). pii: E33. doi: 10.3390/toxins10010033.
16. Vanholder RC, Elloot S, Glorieux GL. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. *Am J Kidney Disease*. 2016; 67(4): 664-676. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
17. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG. et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(1): 165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310
18. Mathur VS, Lindberg J, Germain M. et al. A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1410–1419. doi: 10.2215/CJN.00100110
19. Simonsen E, Komenda P, Lerner B. et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 638–655. doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.018
20. Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes—long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: v13–v19. doi: 10.1093/ndt/gfm295
21. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C. et al. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 388–396. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.10.007
22. Scherer JS, Combs SA, Brennan F. Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 117–128. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.07.031
23. Nans Florens, Laurent Juillard. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: iii48–iii52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
24. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5): 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917.
25. Ok E, Asci G, Toz H. et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407
26. Klammt S, Wojak HJ, Mitzner A. et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(6):2377-83. doi: 10.1093/ndt/gfr616



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Nephrology School

M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.09

### Guideline updates for definition, diagnosis and management of hepatorenal syndrome

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

#### Citation:

Kolesnyk M. Guideline updates for definition, diagnosis and management of hepatorenal syndrome. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):62-70. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.09

**Abstract.** *Hepatorenal syndrome (HRS) is a unique form of acute kidney injury (AKI) developing in patients with end-stage liver disease. AKI is a frequent complication in advanced cirrhosis patients which is associated with increased hospital admissions and decreased survival. The definition of AKI in cirrhosis has been recently modified and the new diagnostic criteria are based on small changes in serum creatinine with respect to previous values, occurring within a short period of time.*

*Systemic circulatory dysfunction and marked kidney vasoconstriction play a key role in the development of HRS. The modification of the AKI definition has also led to a change in the diagnostic criteria of HRS. The new diagnostic criteria are based on AKI stages and there is no need to reach a specific serum creatinine threshold. The use of the new HRS definition may lead to an earlier identification of renal impairment and better prognostic stratification. According to these new criteria, treatment with vasoconstrictors and albumin for the management of HRS will be started at lower serum creatinine values, with expected higher response rates. There are consistent data showing that some urine biomarkers, particularly NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), may be useful in daily clinical practice for the differential diagnosis of the cause of AKI in cirrhosis. Various HRS treatment regimens are available worldwide and all are designed to increase the mean arterial pressure by increasing the central blood volume and decreasing splanchnic vasodilation, and to serve as bridge to liver transplantation.*

**Key words:** *hepatorenal syndrome, acute kidney injury, stage, vasopressors, albumin, transplantation.*

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

© M. Kolesnyk, 2020. All rights reserved.

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

#### Article history:

Received March 11, 2020

Received in revised form

March 18, 2020

Accepted March 20, 2020



© Колесник М.О., 2020

УДК 616.61:616.36]:008.6-071-085

М. Колесник

## Оновлені рекомендації щодо визначення, діагностики та лікування гепаторенального синдрому

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

**Резюме.** Гепаторенальний синдром (ГРС) є особливою формою гострого пошкодження нирок (ГПН) у пацієнтів з термінальною стадією хвороб печінки. ГПН є частим ускладненням у хворих на цироз печінки та асоціюється зі збільшенням частоти госпіталізацій та зменшує виживання пацієнтів. Критерії ГПН у хворих на цироз створені недавно. Модифікація критеріїв визначення ГПН у таких пацієнтів змінили і діагностичні критерії ГРС. Вони базуються на характеристиках стадій ГПН, їх використання дозволяє раніше ідентифікувати зниження функції нирок та раніше розпочати лікування з використанням вазоконстрикторів та альбуміну. Отримані позитивні результати щодо використання NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) для диференційної діагностики причин ГПН у хворих на цироз. Запропоновані режими лікування дозволяють підвищити середній артеріальний тиск через підвищення центрального венозного тиску, знизити вазоделятацію, таким чином, забезпечивши міст для трансплантації печінки.

**Ключові слова:** гепаторенальний синдром, гостре пошкодження нирок.

Гепаторенальний синдром (ГРС) є найтяжчим фенотипом гострого пошкодження нирок (ГПН) та спричиняє найвищий рівень смертності у пацієнтів із цирозом печінки [1]. ГПН у таких хворих розвивається унаслідок портальної гіпертензії поєднаної з декомпенсованим цирозом та асцитом; медіана виживання становить від 2 тижнів до 6 місяців, залежно від стадії ГПН [1].

**Визначення, діагноз та класифікація.** Протягом тривалого часу ГРС визначали як «функціональну ниркову недостатність, спричинену інтра-ренальною вазоконстрикцією, яка спостерігається у пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки, або у хворих з гострим алкогольним пошкодженням печінки або алкогольним гепатитом» [2]. Раніше вважали, що у патогенезі ГРС ключову роль відіграє вазоконстрикція у незмінній нирці; морфологічно – нирка була інтактна [2]. Згідно з новою парадигмою – патогенез ГРС включає як гемодинамічні, так і запальні зміни. Відсутність протеїнуриї та/або гематурії не є ознакою ГРС [1]. Дослідження з визначенням біомаркерів пошкодження нирок продемонстрували, що у пацієнтів з ГРС-ГПН може мати місце тубулярне пошкодження. Зрештою, ГРС може спостерігатися у пацієнтів з попередньо існуючою хворобою нирок (ХХН) [1].

Визначення типу ГРС (тип 1 або тип 2) базується на встановленні часового періоду підвищення концентрації креатиніну [3]:

- **тип 1 ГРС** – визначався як підвищення концентрації креатиніну крові щонайменше вдвічі (що свідчить про зменшення кліренсу креатиніну на 50%) до рівня, який перевищує 221 мкмоль/л протягом періоду тривалістю менше 2 тижнів. На момент встановлення діагнозу, як правило, у таких пацієнтів діурез менше ніж 400-500 мл/доб;
- **тип 2 ГРС** – визначався як підвищення концентрації креатиніну крові менше < 221 мкмоль/л протягом періоду тривалістю більше 2 тижнів. Головною клінічною ознакою ГРС 2 типу є резистентний до діуретичної терапії асцит.

Згідно нещодавньому перегляду класифікації, тип 1 ГРС відповідає ГРС – ГПН. Відповідно, тип 2 ГРС – це ГРС-ГХН або ГРС-ХХН (табл. 1) [4-6].

ГХН, гостра хвороба нирок; ГПН, гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації, sCr – концентрація креатиніну сироватки крові

**Патофізіологія ГРС.** Згідно останніх даних декомпенсований цироз індукує не тільки артеріальну вазодилатацію внутрішніх органів та зменшення серцевого викиду, а й системне запалення [7]. Вазодилатація судин внутрішніх органів, як наслідок портальної гіпертензії, призводить до зменшення ефективного об'єму циркулюючої крові та стимулює активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що у свою чергу призводить до констрикції артеріальних судин нирок та до розвитку ГПН [8].

Колесник Микола Олексійович  
director@inephrology.kiev.ua



Таблиця 1

## Порівняння попередньої та нової класифікацій ГРС [5]

| Попередня класифікація | Нова класифікація | Критерії   |
|------------------------|-------------------|--|
| ГРС 1 типу             | ГРС-ГПН           | а) абсолютне підвищення $sCr \geq 26,5$ мкмоль протягом 48 годин, або<br>б) діурез $\leq 0,5$ мл/кг протягом $\geq 6$ годин або<br>в) підвищення $sCr \geq 50\%$ від останнього амбулаторного ініціального вимірювання $sCr$ протягом останнього тижня |
| ГРС 2 типу             | ГРС-ГХН           | ШКФ $< 60$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ протягом $< 3$ місяців, або<br>зниження ШКФ $\geq 35\%$ протягом $< 3$ місяців, або<br>підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом $< 3$ місяців   |
|                        | ГРС-ХХН           | ШКФ $< 60$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ протягом $\geq 3$ місяців   |

Порушення мікроциркуляції та запалення сукупно призводять до посилення сигналу, який генерують PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) та DAMPs (damage-associated molecular patterns) на епітеліальних клітинах тубулярних каналців [9]. Розпізнавання цього сигналу призводить до того, що інші епітеліальні клітини тубулярних каналців беруть участь у мітохондріально-медіованому метаболічному пригніченні та репріоритизації клітинних функцій на користь процесів виживання. Цей процес включає підвищення абсорбції натрію та хлоридів та збільшення їх доставки до macula densa, що в свою чергу є триггером подальшої активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Зрештою, тяжкий холестаз також може погіршити функцію нирок шляхом поглиблення запальних процесів та/або макроциркуляторної дисфункції, або шляхом поглиблення прямого пошкодження клітин каналців солями жовчних кислот [9].

Гепаторенальне ГПН (порівняно із гемодинамічним ГПН) має інший цитокіновий профіль, характеризується значно вищими рівнями інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- $\alpha$ , VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule -1), інтенсивність цієї запальної відповіді є предиктором ризику персистенції ГПН [3].

Таким чином, патофізіологія ГПН, зокрема ГРС-ГПН, у пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки є складнішою, ніж раніше вважалося. Це підтверджує концепцію, що ГРС-ГПН не є чисто функціональним за своєю природою. Патогенез ГРС представлений на рис. 1.



Рис. 1. Патогенез ГРС [10].

Загалом ГПН у пацієнтів можна встановлювати за

- критеріями RIFLE, які базуються на визначенні трьох стадій ГПН (ризик, пошкодження та недостатність) [4];
- критеріями AKIN, які виділяють I, II та III стадії ГПН [11];
- критеріями KDIGO, які також виділяють III стадії ГПН [12].

Кожна з цих класифікацій ГПН – KDIGO, RIFLE та AKIN – є якісними предикторами смертності [4].

ГПН за визначенням KDIGO (2012) [12] є клінічним синдромом, який проявляється підвищенням концентрації креатиніну сироватки на  $\geq 0,3$  мг/дл (26,5 ммоль/л) протягом 48 год, або

$\geq 1,5$ -кратним підвищенням протягом останніх 7 днів, або діурезом  $< 0,5$  мл/кг/год протягом 6 год (табл. 2). Вихідним рівнем креатиніну вважається рівень креатиніну протягом 3 місяців до моменту госпіталізації, якщо немає таких відомостей – про рівень креатиніну за останні 7 днів [12].

Таблиця 2

## Класифікація ГПН KDIGO

| Стадія | Креатинін крові  | Діурез  |
|--------|--|---|
| I      | Збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л або у 1,5 – 1,9 разів від вихідного  | Діурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6–12 год.   |
| II     | Збільшення у 2 – 2,9 рази від вихідного  | Діурез $< 0,5$ мл/кг/год 12 і більше годин  |
| III    | Збільшення у $\geq 3$ рази від вихідного <i>або</i> концентрація креатиніну $\geq 353,6$ мкмоль/л, <i>або</i> початок діалітичної ниркової замісної терапії, <i>або</i> зниження ШКФ менше 35 мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> (у пацієнтів молодших 18 років) | Діурез $< 0,3$ мл/кг/год 24 і більше годин <i>або</i> анурія протягом 12 годин і більше |

EASL Clinical Practice Guidelines (EASL CPGs) [13] є першими рекомендаціями щодо лікування декомпенсованого цирозу печінки. У цих рекомендаціях експертами описані основні підходи до лікування усіх ускладнень цирозу печінки, включаючи ГРС, які раніше не фігурували у European Association for the Study of the Liver guidelines.

- У пацієнтів із захворюваннями печінки слід враховувати навіть незначне підвищення рівня креатиніну в крові, оскільки це може бути наслідком значного зниження ШКФ.
- Першим кроком діагностичного процесу має бути встановлення, основи ГРС – ХХН, ГХН, ГПН або має місце overlap між цими станами (див. табл. 1).
- ХХН це ШКФ  $\leq 60$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> з або без ознак ураження ниркової паренхіми (протеїнурія/гематурія/УЗД ознаки) тривалістю більше 3 місяців.
- Необхідно встановити причину та стадію ХХН відповідно ШКФ. Слід підкреслити, що у пацієнтів із цирозом печінки будь-яка формула визначення ШКФ дещо підвищує її величину.

У пацієнтів із цирозом печінки діагноз ГПН має базуватися на адаптованих критеріях KDIGO, або на підвищенні рівня креатиніну на  $> 26,5$  мкмоль від вихідного протягом 48 годин, або на  $\geq 50\%$  підвищенні від вихідного рівня протягом менше ніж протягом 3 місяців.

Стадійність ГПН у структурі ГРС має базуватися на адаптованій класифікації KDIGO, яка виділяє у першій стадії ГПН 1А та 1В стадії, залежно від рівня креатиніну відповідно  $< 0,132$  мкмоль або  $\geq 0,132$  мкмоль [14].

У 2015 році Міжнародний Клуб Асцити (International Club of Ascites – ICA) запропонував новий консенсус щодо діагностики та лікування ГПН у пацієнтів із цирозом печінки.

## Критерії ГРС-ГПН ICA [4]:

1. Діагноз цирозу печінки та асцити
2. Діагноз ГПН згідно ICA-AKI критеріям
3. Відсутність відповіді на відміну діуретиків та збільшення об'єму циркулюючої плазми
4. Відсутність шоку
5. Відсутність застосування нефротоксичних лікарських засобів (НПЗП і т.п.)
6. Відсутність лабораторних ознак пошкодження паренхіми нирок (протеїнурія  $> 500$  мг/добу; мікрогематурія  $> 50$  еритроцитів у п/з); та УЗД змін.

Базуючись на нових критеріях ICA-AKI, були створені діагностичні критерії ГРС-ГПН у хворих на цироз печінки (табл. 3) [3, 4-6]. Також консенсус уперше запропонував визначення стадійності ГПН для пацієнтів із цирозом печінки (табл. 4) [3, 4-6].

Таблиця 3

## Діагностичні критерії ГРС-ГПН у хворих на цироз печінки

| Визначення | Функціональні критерії   | Структурні критерії                         |
|------------|--|---|
| <b>ГПН</b> | Підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом 7 днів,<br>або підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль протягом 48 годин   | Критеріїв немає                             |
| <b>ГХН</b> | ШКФ $< 60$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ протягом $< 3$ місяців,<br>або зниження ШКФ $\geq 35\%$ протягом $< 3$ місяців,<br>або підвищення рівня креатиніну $\geq 50\%$ протягом $< 3$ місяців | Пошкодження нирок протягом $< 3$ місяців    |
| <b>ХХН</b> | ШКФ $< 60$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ протягом $\geq 3$ місяців   | Пошкодження нирок протягом $\geq 3$ місяців |

ГХН, гостра хвороба нирок; ГПН, гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації

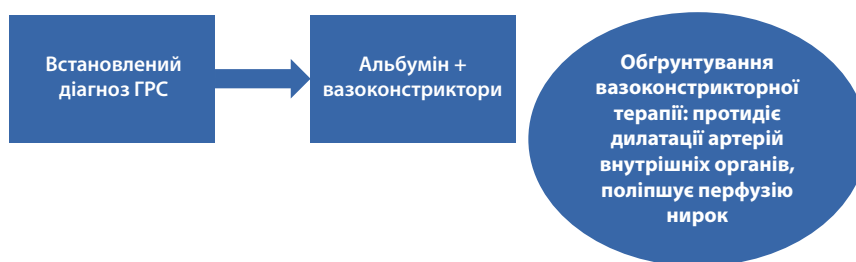
Таблиця 3

## Стадійність ГПН у хворих на цироз печінки за критерієм ІСА-АКІ [8]

|  |
|--|
| <b>Стадія 1.</b> Підвищення рівня креатиніну $\geq 26,5$ мкмоль/л або підвищення рівня креатиніну $\geq$ ніж у 1,5-2 рази від вихідного.   |
| <b>Стадія 2.</b> Підвищення рівня креатиніну $>$ ніж у 2 – 3 рази від вихідного.   |
| <b>Стадія 3.</b> Підвищення рівня креатиніну $>$ у 3 рази від вихідного або підвищення рівня креатиніну $\geq 353,6$ мкмоль/л, або початок замісної ниркової терапії.<br>Важливо підкреслити, що у хворих на цироз печінки може бути не тільки ГРС-ГПН, а й преренальна, ренальна та постренальна ГПН [8]. |

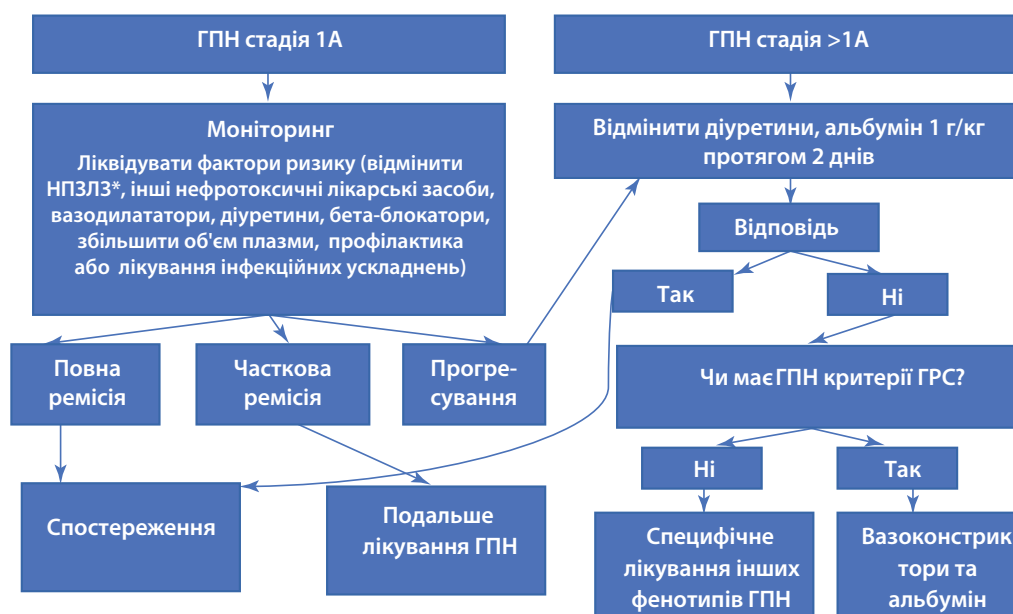
Оскільки біопсія нирок проводиться у хворих на ГПН нечасто, у повсякденну клінічну практику слід впровадити визначення біомаркерів – наприклад, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) сечі для диференційної діагностики між гострим тубулярним некрозом та ГРС.

Медикаментозна терапія. Як тільки встановлено діагноз ГРС-ГПН, пацієнтам мають бути призначені вазоконстриктори та інфузії альбуміну (рис. 2, 3).



| Лікування ГРС                 | Мішені  | Механізми дії   |
|-------------------------------|---|---|
| Норепінефрин,<br>норадреналін | Агоніст $\alpha 1$ та $\alpha 2$ адренергічних рецепторів<br>Агоніст $\beta 1$ адренергічних рецепторів | Системна вазоконстрикція<br>Підвищення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду |
| Мідодрин                      | Агоніст $\alpha 1$ адренергічних рецепторів   | Системна вазоконстрикція  |
| Октреотид                     | Аналог соматостатину  | Системна вазоконстрикція  |
| Терліпресин                   | Аналог вазопресину  | Системна вазоконстрикція  |

Рис. 2. Рекомендації EASL (2018) з лікування ГРС [4].



\*НПЗЛЗ – нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Рис. 3. Лікування залежно від стадії за ГПН [4].

#### Оцінка безпосередніх результатів лікування:

повна ремісія – рівень креатиніну  $\leq 26,5$  мкмоль/л від вихідного рівня; часткова ремісія – зменшення стадії ГПН (наприклад перехід III у II або останньої у I стадію). У випадках повторного загострення ГРС-ГПН після відміни лікування має бути призначений повторний курс терапії [13, 15].

У хворих на ГПН з резистентним асцитом після терапевтичного парацентезу необхідно виконати інфузію альбуміну, навіть якщо був забраний невеликий об'єм асцитичної рідини. Об'єм заміщення визначається рівнем протеїнемії/альбумінемії та стадії ГПН-ГРС.

Cavallin M et al. (2015) порівнювали ефективність терліпресину versus поєднаного застосування мідодрину і октреотиду з альбуміном [16]. У цьому проспективному мультицентровому дослідженні автори рандомізували 48 дорослих пацієнтів із типом 1 ГРС або 2 типом ГРС (для лікування терліпресином або мідодрином та октреотидом). Пацієнтів включали у дослідження за умов наявності критеріїв ГРС та після інфузії альбуміну 1г/кг на добу протягом 48 годин. Терліпресин застосовувався у вигляді довенної інфузії в дозі 3 мг/добу кожні 48 годин, доза підвищувалася, якщо рівень креатині-

ну зменшувався менше ніж на 25% (максимальна доза 12 мг/доб) + альбумін 1 г/кг довенно у перший день, потім 20-40 г/доб довенно. Мідодрин в другій групі застосовували перорально в дозі 7,5 мг кожні 8 годин до 12,5 мг кожні 8 годин + октреотид у дозі 100 мкг кожні 8 годин до 200 мкг кожні 8 годин. Дози мідодрину та октреотиду підвищували кожні 8 годин, якщо зниження креатиніну було меншим ніж 25%. Альбумін 1 г/кг довенно у перший день, потім 20-40 г/доб довенно. Повна ремісія в групі терліпресину спостерігалася у 56% хворих, у групі мідодрину з октреотидом – у 15% пацієнтів. Часткова ремісія у групі терліпресину спостерігалася у 5% хворих, у групі мідодрину з октреотидом – у 24% пацієнтів [16].

Srivastava et al. (2015) [17] описали порівняльне рандомізоване відкрите дослідження лікування 40 пацієнтів з ГРС типу 1 та 40 пацієнтів із ГРС типу 2 терліпресином або допаміном із фуросемідом тривалістю 5 діб. Терліпресин застосовували довенно у дозі 0,5 мг кожні 6 годин з альбуміном 20 г/доб довенно. Допамін застосовували у вигляді довенної інфузії 2 мкг/кг/хв з фуросемідом 0,01 мг/кг/доб та альбуміном 20 г/доб довенно; різниці у виживанні пацієнтів не встановлено (табл. 4).

Таблиця 4

#### Результати терапії ГРС [17]

|                   | Терліпресин  |                 |        | Допамін + фуросемід |                 |        |
|-------------------|--------------|-----------------|--------|---------------------|-----------------|--------|
|                   | До лікування | Після лікування | P      | До лікування        | Після лікування | P      |
| <b>Тип 1 ГРС</b>  |              |                 |        |                     |                 |        |
| Креатинін (мг/дл) | 3,8 ± 1,4    | 3,6 ± 1,8       | 0,43   | 4,1±1,5             | 3,7 ± 2,2       | 0,19   |
| Діурез (мл/доб)   | 278 ± 136    | 765 ± 699       | < 0,01 | 220 ± 134           | 706 ± 595       | < 0,01 |



Продовження таблиці 4

|                   | Терліпресин  |                 |         | Допамін + фуросемід |                 |         |
|-------------------|--------------|-----------------|---------|---------------------|-----------------|---------|
|                   | До лікування | Після лікування | Р       | До лікування        | Після лікування | Р       |
| <b>Тип 2 ГРС</b>  |              |                 |         |                     |                 |         |
| Креатинін (мг/дл) | 1,9 ± 0,4    | 1,6 ± 0,6       | < 0,01  | 2,0 ± 0,3           | 1,5 ± 0,7       | < 0,01  |
| Діурез (мл/доб)   | 269 ± 132    | 1248 ± 922      | < 0,001 | 276 ± 127           | 1140 ± 627      | < 0,001 |

Доцільність поєднаного застосування терліпресину з альбуміном була продемонстрована ще у двох дослідженнях [18, 19], частота повної або часткової ремісії становила 64 – 76%, або 46 – 56% відповідно. Два мета-аналізи свідчать, що терапія терліпресином з альбуміном покращує не тільки функцію нирок, а й виживання пацієнтів [7, 20]. Терліпресин з альбуміном значно ефективніші, ніж терліпресин як монотерапія, оскільки альбумін, підвищуючи об'єм циркулюючої крові, протидіє зниженню серцевого викиду, викликаного ГРС та застосуванням терліпресину [21]. Окрім того, позитивний вплив мають антиоксидантні та антизапальні властивості альбуміну [22]. Альбумін застосовують у дозі 20–40 г/доб до досягнення повної ремісії (рівня креатиніну нижче 0,132 мкмоль) чи максимум 14 днів, або до часткової ремісії (зниження рівня креатиніну  $\geq 50\%$  для значень вищих за 0,132 мкмоль).

Терліпресин у вигляді довготривалої доведеної інфузії забезпечує більш стабільний ефект щодо зниження рівня портальної гіпертензії, ніж внутрішньовенні болюси [19]. Найчастішими побічними ефектами терліпресину є діарея, біль у животі, циркуляторне перевантаження, кардіоваскулярні ішемічні ускладнення, які виникають у 45–46% пацієнтів, особливо якщо він застосовується болюсно [19]. Частота відміни терліпре-

сину унаслідок побічної дії складає 20%. Частота загострення ГРС після відміни лікування складає 20%. Норадреналін у вигляді довготривалої внутрішньовенної інфузії в дозі 0,5–3 мг/год, також підвищував артеріальний тиск, зворотність гострої ниркової недостатності та виживання протягом одного місяця [10].

Найбільш значущі фактори, які зменшують відповідь на вазоконстриктори: рівень креатиніну, інтенсивність запального процесу, ступінь холестази [23]. Той факт, що чим вища креатинемія тим менша ефективність терліпресину з альбуміном, свідчить про доцільність застосування критеріїв KDIGO для діагностики ГПН у пацієнтів із ГРС та є основою алгоритму лікування таких хворих (рис.3). Нещодавно також було продемонстровано, що за однакового рівня креатиніну частота позитивного ефекту лікування зворотно пропорційна кількості уражених органів [23].

Rodriguez E. et al. (2015) [24] оцінили ефективність застосування терліпресину доведено в дозі 1 мг щочотири години із підвищенням дози кожні 3 доби, якщо креатинін знижується більше ніж на 25% з альбуміном 1 г/кг маси тіла, потім 20–40 г доведено на добу у 56 пацієнтів із 2 типом ГРС протягом максимум 15 діб. Позитивні результати лікування спостерігалася у 19 із 31 пацієнта (61%) (табл. 5) [24].

Таблиця 5

#### Результати лікування терліпресином та альбуміном пацієнтів з ГРС 2 типу [24]

|                            | До лікування | Після лікування | Величина Р |
|----------------------------|--------------|-----------------|------------|
| sCr, мг/дл                 | 2,1 ± 0,2    | 1,2 ± 0,2       | < 0,001    |
| ШКФ, мл/хв                 | 31 ± 6       | 62 ± 17         | < 0,001    |
| Na сироватки крові, мЕкв/л | 126 ± 6      | 132 ± 7         | 0,002      |
| Об'єм сечі, мл/доб         | 0,831 ± 307  | 1042 ± 510      | 0,16       |
| MELD                       | 22 ± 4       | 19 ± 5          | 0,002      |

#### Клінічні рекомендації EASL щодо лікування ГРС [13]

- Пацієнти із ГРС-ГПН стадії >1А мають лікуватися вазоконстрикторами та альбуміном.
- Терліпресин та альбумін є терапією першої лінії для лікування ГРС-ГПН. Терліпресин застосовується доведено-болюсно 1 мг кожні 4–6 годин або доведеної довготривалої інфузії в ініціальній дозі

2 мг/добу. У разі відсутності ефекту лікування (зниження рівня креатиніну <25% від пікового рівня) протягом 2 днів доза терліпресину має бути збільшена поступово до максимуму 12 мг/доб.

- 20% альбумін має застосовуватися в дозі 20–40 г/доб. Моніторинг рідинного балансу повинен запобігти циркуляторному перевантаженню. В ідеалі, крім рутинного моніторин-

гу пацієнтів із ГРС – ГПН, слід застосовувати серійні вимірювання центрального венозного тиску для запобігання циркуляторного перевантаження, оптимізації рідинного балансу та вибору дози альбуміну.

- Альтернативою терліпресину може бути норадреналін, однак, доказова база його застосування є недостатньою.
- На відміну від терліпресину, застосування норадреналіну вимагає центрального венозного контуру та переводу пацієнта у відділення інтенсивної терапії; за відсутності терліпресину та норадреналіну можливе використання мідрину та октреотиду, але їх ефективність є значно нижчою.
- Критерії ефективності лікування:
  - повна ремісія – повернення рівня креатиніну до меж  $\leq 26,5$  мкмоль/л від вихідного рівня;
  - часткова ремісія – зниження рівня креатиніну до  $\geq 26,5$  мкмоль/л вище вихідного рівня; погіршення – прогресування хвороби.
- Побічні реакції терліпресину та норадреналіну включають ішемічні та кардіоваскулярні

ускладнення, тому до початку лікування у пацієнта слід визначити наявність відповідних факторів ризику. Тривалість лікування пацієнтів з ГРС – ГПН може бути різною залежно від типу та ступеню тяжкості ГРС, але не більше 2 тижнів.

- У випадках загострення ГРС-ГПН після відміни терапії курс лікування слід продовжити.
- Застосування терліпресину з альбуміном також є ефективним у лікуванні ГРС без ознак ГПН (ГРС другого типу). Однак, у такому разі загострення після відміни терапії є передбачуваним, але дані щодо впливу такого лікування на довготривале виживання неоднозначні.

Таким чином, нове визначення ГРС призвело до більш ранньої діагностики порушення функції нирок та більш точного прогнозування перебігу ГРС. Відповідно до нових критеріїв діагностики ГРС, лікування вазоконстрикторами та альбуміном слід розпочинати за наявності його І А стадії, що значно покращує безпосередні результати лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

#### Література (References):

1. Xiong J, Pu L, Xiong H, Xiang P, Zhang M, Liu J, Li A. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(12):1590-1596. doi: 10.1080/00365521.2018.1545423.
2. Ye X, Liu X, Song D, Zhang X, Zhu B, Wei L, Pei X, Wu J, Lou T, Zhao W. Estimating glomerular filtration rate by serum creatinine or/and cystatin C equations: An analysis of multi-centre Chinese subjects. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(5):372-8. doi: 10.1111/nep.12636.
3. Solé C, Pose E, Solà E, Ginès P. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int.* 2018;38(11):1891-1901. doi:10.1111/liv.13893.
4. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, Moreau R, Jalan R, Sarin SK, Piano S, et al; International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015 Apr;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
5. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71(4):811-822. doi:10.1016/j.jhep.2019.07.002
6. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(4):415-422. doi:10.3350/cmh.2016.0056.
7. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, Singh S. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;2(2):94-102. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
8. Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(3):195-204. doi:10.14218/JCTH.2015.00015.
9. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11. doi:10.1016/j.seminephrol.2015.01.002.
10. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1293-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.01.012.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713.

12. *Stevens PE, Levin A*; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
13. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in *J Hepatol.* 2018;69(5):1207]. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
14. *Cholongitas E, Ioannidou M, Goulis I, Chalevas P, Ntogramatzis F, Athanasiadou Z, et al.* Comparison of creatinine and cystatin formulae with 51 Chromium-ethylenediaminetetraacetic acid glomerular filtration rate in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(1):191-198. doi: 10.1111/jgh.13446.
15. *Glass L, Sharma P.* Evidence-Based Therapeutic Options for Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;150(4):1031-1033. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.050.
16. *Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, Bernardi M, Romanelli RG, Colletta C, et al*; Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology.* 2015;62(2):567-74. doi: 10.1002/hep.27709.
17. *Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK.* Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(4):276-85. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.003.
18. *Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC*; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1579-1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026.
19. *Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, Gola E, Morando F, et al.* Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016;63(3):983-92. doi: 10.1002/hep.28396.
20. *Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A.* Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005162. doi:10.1002/14651858.CD005162.pub3
21. *Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, non-randomized study. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):941-8. doi: 10.1053/jhep.2002.35819.
22. *Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R.* Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology.* 2013;58(5):1836-1846. doi:10.1002/hep.26338
23. *Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A, Solà E, Gerbes A, Bernardi M, Alessandria C, et al*; EASL CLIF Consortium, European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif). Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(11):1792-1800.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.035.
24. *Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al.* Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl.* 2015;21(11):1347-54. doi: 10.1002/lt.24210.

## Редакційна інформація

У статті під назвою «Оптимальний дизайн та забезпечення стабільного функціонування системи водоочищення для гемодіалізу/гемодіафільтрації», опублікованої у 1(65)'2020 номері журналу була допущена технічна помилка. У розділі «Conflict of interest statement» вказано, що робота виконана за грантової підтримки Бакстер, – це помилкова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Редакція журналу приносить свої вибачення авторському колективу статті за допущену технічну помилку.



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

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

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

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

**УДК** розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Приклади розкриття інформації**

Дослідження фінансувалося Х (грант № Х).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:**

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

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

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

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