

## COVID-19 ТА НИРКИ/COVID-19 & KIDNEY ЛИСТ ДО РЕДАКЦІЇ/LETTER TO THE EDITOR

- THE BIGGEST CHALLENGE IN THE FIGHT AGAINST COVID-19 PANDEMIC: VACCINE HESITANCY  
Serhat Sirekbasan (Turkey) ..... 3

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

- ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК:  
АДАПТОВАНІ КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ І ФАХІВЦІВ  
З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ  
М. Колесник, Н. Степанова, Е. Красюк, Л. Ліксунова, Р. Семенюк, Т. Костиненко (Україна) ..... 6
- ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ  
С. П. Фоміна (Україна) ..... 16

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ / ORIGINAL PAPERS

- THE IMPORTANCE OF ART THERAPY IN THE QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS  
Ergün Parmaksız, Hüseyin Demirebilek (Turkey) ..... 27
- IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON UROLOGY PRACTICE: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE  
Caner Baran (Turkey) ..... 34
- EVALUATION OF EFFECTS OF BUPIVACAINE AND ISOFLURANE ON PANCREAS DAMAGE AFTER RENAL  
ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY: AN EXPERIMENTAL STUDY  
Zeynel Abidin Erbesler, Tufan Ulcay (Turkey) ..... 39
- ОКСАЛОВА КИСЛОТА СИРОВАТКИ ЯК ТРИГЕР ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ  
ХВОРОБУ НИРОК УД СТАДІЇ  
Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко, Л.М. Снісар,  
Л.О. Лебідь, М.О. Колесник (Україна) ..... 46

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА / NEPHROLOGY SCHOOL

- PEDIATRIC CHRONIC KIDNEY DISEASE: MANIFESTATIONS AND EVALUATION  
Olayinka Rasheed Ibrahim, Michael Abel Alao (Nigeria) ..... 54
- ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК  
І.О. Дудар, В.М. Савчук, О.М. Лобода, Е.К. Красюк (Україна) ..... 61
- ІСТОРІЯ ВИВЧЕННЯ ПАТОЛОГІЇ НИРОК У ДЗЕРКАЛІ НУМІЗМАТИКИ.  
ПОВІДОМЛЕННЯ 2. РОЗВИТОК НЕФРОЛОГІЇ  
О.В. Синяченко, М.О. Колесник, Н.М. Степанова, М.В. Єрмолаєва (Україна) ..... 67

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ / EDITORIAL INFORMATION

- SYMPATHY NOTE/СПІВЧУТТЯ... ..... 76
- РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ ..... 79
- ПОВІДОМЛЕННЯ ..... 82



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

ISSN 2304-0238  
ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (69) 2021

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

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

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

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

Індексація журналу:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 2 від 25.02.2021 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 26.02.2021. Підписано до друку 05.03.2021  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 7,9. Замовлення № 151220

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

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



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

© «Український журнал нефрології та діалізу», 2021



Журнал розповсюджується за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0

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

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

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

**№ 1 (69) 2021**

**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  
 Manoj Khokhar  
 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 ПП 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 № 2 from February 25, 2021).

**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** February 26, 2021. **Signed to print** March 05, 2021.

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

**Print Ltd "Poligraf plus"**

**Certificate** of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005

03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 466-14-42

e-mail: [office@poligraph-plus.kiev.ua](mailto:office@poligraph-plus.kiev.ua)

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis, 2021



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>

## Letter to the Editor

Serhat Sirekbasan

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.01

## The biggest challenge in the fight against the COVID-19 pandemic: Vaccine hesitancy

Cankiri Karatekin University, Eldivan Vocational School of Health Services, Cankiri, Turkey

### Citation:

Sirekbasan S. The biggest challenge in the fight against the COVID-19 pandemic: Vaccine hesitancy. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):3-5. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.01

### Dear Editor,

I would like to mention an issue discussed constantly these days in the light of scientific data. It would be best to start by answering a question everyone is curious about before we start the main topic. Will this virus go away? The answer is simply “No”. The virus will probably continue to exist together with us; however, one day, the pandemic will end. The only answer we can give to the question of how this pandemic will end is “scientific and social fight”.

All countries throughout the entire world are fighting to control the spread of SARS-CoV-2. The most important among these global fights is proper medical treatment in addition to an early, rapid and accurate diagnosis. Besides, another aspect that will crown this fight is the vaccination programs. The success of this fight depends on people's accepting the vaccines.

A total of 10 of the vaccine candidates, which numbered more than 165 developed within a record time period, have achieved approval after their final stages of effectiveness tests on a large scale as of March when the whole world mobilized to produce vaccines to stop the pandemic [1]. Unfortunately; however, a vaccine against COVID-19 is unlikely to provide full protection. Also, even if a safe and effective vaccine comes to be known, it will not be possible to reach adequate distribution worldwide within a short time period. It is estimated that the time for the distribution of a safe and effective vaccine to the population will be between the end of 2020 and early 2022 [2]. However, even in the

presence of adequate vaccines, vaccination of a sufficient number of population cannot be guaranteed due to hesitations, indecisiveness, and oppositions to the vaccine [3].

Although vaccination is considered to be one of the most successful public health measures, an increasingly growing number of people perceive it as unsafe and unnecessary [4]. The lack of trust in vaccines comes before us as a threat to the success of vaccination programs. Hesitation, indecision, and opposition to vaccines is an extremely important issue and requires to be dealt with. As a matter of fact, vaccines, which save approximately 2-3 million lives each year, are among the greatest achievements of the past two centuries. Vaccines, which eliminated the smallpox disease successfully, also reduced the prevalence of many important diseases greatly, such as polio and measles. Today, more than 30 infectious diseases can be controlled on a worldwide scale with the existing licensed vaccines; and it is prevented that the limited public healthcare resources are spent in vain by decreasing the burden of infectious diseases that are preventable with vaccines on the healthcare system [5].

The way to eliminate the detrimental effects of this pandemic depends on the implementation of effective and safe vaccines as soon as possible, and on maintaining this at high rates. An overall “herd immunity”, which will be achieved with high vaccination rates, will also limit the ability of the virus to spread. Of course, how long the protective immunity to vaccines will last will determine our future regarding the virus; however, it must be kept in mind that the uncertainty we are experiencing now regarding the condition of the pandemic stems from our attitudes about vaccine rejection rather than the immune response.

In conclusion, the potential of vaccines to prevent diseases and save lives has never been more re-

### Article history:

Received January 27, 2020

Received in revised form  
February 03, 2021

Accepted February 03, 2021

markable throughout history. However, the magnitude of the hesitations regarding the vaccines was not at such dimensions. As misinformation about vaccines spreads, public confusion also increases, and various hesitations occur against the vaccine. These hesitations prevent the success of scientists and the attempts to spread the vaccine. Attention should be paid not to spread misleading information regarding the safety and effectiveness of immunization, explanations that may be misunderstood of especially those who do not know about the subject should be prevented, and necessary information should be provided regularly re-

garding the concerns of the public. In any case, the potential benefit of the existing effective vaccines depends on the adequate acceptance of them by society. For this reason, the most important task that stands out before us is to raise public awareness by informing society to eliminate hesitations regarding the vaccines to increase vaccine adaptation rates in the entire population.

**Key words:** COVID-19, pandemic, vaccine hesitancy.

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

© Sirekbasan S., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Serhat Sirekbasan: [serhatsirekbasan@gmail.com](mailto:serhatsirekbasan@gmail.com)



© Сірекбасан С., 2021

УДК 616.98:578.834]-036.21

Серхат Сірекбасан

## Найбільший виклик у боротьбі з пандемією COVID-19: Невпевненість у вакцині

Університет Чанкірі Каратекін, Ельдіванське професійне училище охорони здоров'я,  
Чанкірі, Туреччина

### Шановний редакторе,

Я хотів би звернути Вашу увагу на проблему, яка на цей час постійно обговорюється науковою спільнотою в усьому світі. Найкраще було б розпочати з відповіді на питання, яким цікавляться усі: «Чи зникне цей вірус»? Відповідь проста: «Ні». Вірус, ймовірно, буде існувати разом з нами, однак одного разу пандемія все ж таки закінчиться. Єдиною відповіддю, яку ми можемо надати на питання: «Чим закінчиться ця пандемія?» є «Наукова та соціальна боротьба».

Усі країни світу борються за контроль над розповсюдженням вірусу SARS-CoV-2. Найважливішим серед цієї боротьби є належне медичне лікування на додаток до ранньої та швидкої діагностики. Крім того, ще одним аспектом, який увінчує цю боротьбу, є програма вакцинації, успіх якої залежить, перш за все, від прийняття громадськістю необхідності вакцинації проти COVID-19.

Загалом 10 кандидатів на вакцину, серед понад 165, розроблених за рекордний проміжок часу, отримали схвалення після завершального етапу широкомасштабних тестів [1]. Тим не менш, вакцинація проти COVID-19 навряд чи може забезпечити повний захист. Крім того, навіть за умов повної безпечності та ефективності вакцин проти COVID-19, неможливо буде досягти адекватного поширення вакцинації за короткий проміжок часу в усьому світі. За підрахунками, час розповсюдження вакцинації серед населення світу становитиме період з кінця 2020 року до початку 2022 року [2]. Однак навіть за наявності адекватних вакцин, вакцинація достатньої кількості населення не може бути гарантована через вагання, нерішучість та протидію вакцині [3].

Хоча вакцинація вважається одним із найуспішніших заходів, все більша кількість людей сприймає її як небезпечну та непотрібну [4]. Відсутність довіри до вакцин постає перед нами як загроза успіху програми вакцинації. Коливання, нерішучість та протидія вакцинам є надзвичайно важливою проблемою суспільства. Власне кажучи, вакцини, які щорічно рятують близько 2-3 мільйонів людей, є одними з найбільших досягнень останніх двох століть, адже саме вони успішно

Serhat Sirekbasan  
[serhatsirekbasan@gmail.com](mailto:serhatsirekbasan@gmail.com)

ліквідували хворобу віспи та значно зменшили поширеність поліомієліту та кору. Сьогодні понад 30 інфекційних захворювань можна контролювати у світовому масштабі за допомогою існуючих ліцензованих вакцин. Навіть не можливо уявити, щоб обмежені державні ресурси охорони здоров'я марно витрачались на лікування інфекційних хвороб, які можна запобігти вакцинацією [5].

Спосіб усунення згубних наслідків цієї пандемії залежить від якнайшвидшого впровадження ефективних та безпечних вакцин та від їх підтримки суспільством. Колективний імунітет, який може бути досягнутий за рахунок високого рівня вакцинації, обмежить поширення вірусу. Зрозуміло, що тривалість імунної відповіді за допомогою вакцинації і буде визначати наше майбутнє щодо COVID-19. Проте, слід також розуміти, що невідомість, яку ми відчуваємо щодо пандемії, по-

ходить від нашого ставлення до вакцини, а не від імунної відповіді.

На закінчення можна сказати, що внесок вакцинації у порятунок життя хворих був надзвичайно вагомим протягом усіх пандемій. Однак вагання щодо необхідності вакцинації ніколи не мало такого масштабу. У міру поширення дезінформації, плутанина щодо необхідності вакцинації проти COVID-19 також зростає. Слід зауважити, що потенційна ефективність та безпечність існуючих вакцин залежить, у тому числі, і від адекватного прийняття їх суспільством. Саме тому, найважливішим завданням медичної спільноти є підвищення обізнаності громадськості, що дозволить збільшити рівень адаптації та сприйняття необхідності вакцинації.

**Ключові слова:** COVID-19, пандемія, вакцинація

## References:

1. Zimmer B. C., Corum J., Wee Sui-Lee. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times. [Internet]. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
2. So AD, Woo J. Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. *BMJ*. 2020 Dec 15;371:m4750. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4750>.
3. Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, deHart MP, Halsey N. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *N Engl J Med*. 2009 May 7;360(19):1981-8. doi: 10.1056/NEJMsa0806477.
4. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, Lee BW, Lolekha S, Peltola H, Ruff TA, Santosham M, Schmitt HJ. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):140-6. doi: 10.2471/blt.07.040089.
5. Boccalini S, Bonanni P, Chiesi F, Pisa GD, Furlan F, Giammarco B, Zanella B, Mand Tacconi F, Bechini A. The Experience of VaccinarSinToscana Website and the Role of New Media in Promoting Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2020 Nov 3;8(4):644. doi: 10.3390/vaccines8040644.





## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Adapted Clinical Guidelines

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.02

**Expert group: Chairman: M. Kolesnyk. Deputy: N. Stepanova.  
Members: E. Krasyuk, L. Liksunova, R. Semenyuk, T. Kostinenko**

### **Prevention, diagnosis and management of acute kidney injury: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists**

Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists

### Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Krasyuk E, Liksunova L, Semenyuk R, Kostinenko T. Prevention, diagnosis and management of acute kidney injury: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):6-15. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.02

**Abstract.** *Over the last decade, the paradigm of acute renal injury has been changed fundamentally. Unfortunately, the routine clinical practice in Ukraine demonstrates extremely unsatisfactory awareness of the medical community on these issues. In this regard, the Expert Group of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant Specialists has created the Adapted Clinical Guidelines on this important issue to improve the professional expertise of doctors, awareness of patients and their families.*

**Key words:** *acute kidney injury, dialysis renal replacement therapy, hemodialysis, hemodiafiltration, peritoneal dialysis.*

### Article history:

*Received January 19, 2021*

*Received in revised form  
January 29, 2021*

*Accepted February 01, 2021*

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

© Kolesnyk M., Stepanova N., Krasyuk E., Liksunova L.,  
Semenyuk R., Kostinenko T., 2021. All rights reserved.

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



© Колесник М., Степанова Н., Красюк Е., Ліксунова Л., Семенюк Р., Костиненко Т., 2021.

УДК: 616.61-008.6-036.11-084-07-08

## Профілактика, діагностика та лікування гострого пошкодження нирок: Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

Українська асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

### Склад експертної групи:

Голова: М. Колесник

Заступник: Н. Степанова

Члени: Е. Красюк, Л. Ліксунова, Р. Семенюк, Т. Костиненко

**Резюме.** Протягом останнього десятиріччя парадигма гострої ниркової недостатності фундаментально змінилась, починаючи зі зміни назви на «гостре пошкодження нирок» і діагностичних критеріїв загалом та її стадій зокрема, і закінчуючи підходами до профілактики, діагностики та лікування.

На жаль, повсякденна клінічна практика в Україні демонструє вкрай незадовільну обізнаність лікарської спільноти з перелічених питань.

У зв'язку з цим, експертна група УАН і ФТН створила адаптовані клінічні рекомендації, присвячені цій важливій проблемі з метою підвищення професійного рівня лікарів, обізнаності пацієнтів і членів їх сімей та доглядальників.

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, діалізна ниркова замісна терапія, гемодіаліз/гемодіафільтрація, перитонеальний діаліз.

### Перелік скорочень:

ANCA — антинейтрофільні антитіла	ЗОЗ — заклад охорони здоров'я
АПД — автоматизований перитонеальний діаліз	ІГД — інтермітуючий гемодіаліз
АФС — антифосфоліпідний синдром	ІМ — інфаркт міокарда
БРА — блокатори рецепторів ангіотензину	ІТ — інтенсивна терапія
ГД — гемодіаліз	МПА — мікроскопічний поліангіїт
ГДФ — гемодіафільтрація	МПГН — мембранопроліферативний гломерулонефрит
ГІН — гострий інтерстиціальний нефрит	НМГ — низькомолекулярний гепарин
ГІТ — гепарин-індукована тромбоцитопенія	НПЗП — нестероїдні протизапальні лікарські засоби
ГН — гломерулонефрит	ПД — перитонеальний діаліз
ГПН — гостре пошкодження нирок	САТ — системний артеріальний тиск
ГТН — гострий тубулярний некроз	СПОН — синдром поліорганної недостатності
ГУС — гемолітико-уремічний синдром	ТТП — тромботична тромбоцитопенічна пурпура
аГУС — атипичний гемолітико-уремічний синдром	рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ДНЗТ — діалізна ниркова замісна терапія	ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації
ДВК — дисемінована внутрішньосудинна коагуляція	ШПГН — швидкопрогресуючий гломерулонефрит

### 1. Вступ.

Клінічні рекомендації присвячені питанням профілактики, діагностики та лікування гострого пошкодження нирок (ГПН) у дорослих.

**Мета** створення — покращення вирішення трьох вище перелічених проблем як лікарями-нефрологами, так і іншими спеціалістами; сподіває-

мось, що підвищення рівня інформованості лікарів поліпшить якість профілактики та діагностики ГПН, ефективність її лікування, зменшить кількість ускладнень та збільшить частоту повного або часткового відновлення функції нирок.

Положення клінічних рекомендацій мають різний рівень доказовості, який поданий у дужках після кожного з них; у разі його відсутності — це думка експертної групи.

### Цільова аудиторія

- Лікарі
- Пацієнти групи високого ризику ГПН, члени їх сімей та доглядальники

**Колесник Микола Олексійович**  
director@inephrology.kiev.ua



**2. Визначення та класифікація ГПН.****2.1. ГПН визначається як:**

- збільшення креатиніну крові  $\geq 26,5$  мкмоль/л впродовж 48 годин, або

- збільшення креатиніну крові  $> 50\%$  протягом 7 діб та/або олігурія (діурез  $< 0,5$  мл/кг/год за 6 годин або  $< 0,3$  мг/кг/год за 24 години).

**2.2. Класифікація ГПН**

Таблиця 1

**Класифікація ГПН (KDIGO)**

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5 – 1,9 разів від попереднього, або збільшення на $\geq 26,5$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 год
II	Збільшення в 2,0 – 2,9 разів від попереднього	$< 0,5$ мл/кг/год протягом 12 год
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або розпочато ДНЗТ	$< 0,3$ мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год

**3. Профілактика ГПН****3.1. Оцінка ризиків розвитку ГПН**

Оцінку ризиків розвитку ГПН слід аналізувати шляхом встановлення наявності потенційних причин ГПН (табл. 2).

Таблиця 2

**Потенційні причини ГПН**  
(адаптовано з Am.J.Kidney Dis 72(1) 136-148, 2018)

Тип ГПН та причини	Приклади
<b>Преренальна:</b>	
Гіповолемія	Кровотеча, опіки, блювання, будь-які інші причини зневоднення
Знижений серцевий викид	Серцева недостатність, тампонада, пульмонарний емболізм, ІМ
Ренальна вазомодуляція або шунтування	Медикаментозна (НПЗП, ІАПФ/БРА) циклоспорин, рентген-контраст, гіперкальціємія, гепато-ренальний синдром, абдомінальний компартмент-синдром
Системна вазодилатація	Сепсис, SIRS, гепаторенальний синдром
<b>Інтраренальна:</b>	
Васкулярні	Стеноз реальної артерії, артеріо/венозний cross-clamping
Мікрovasкулярні	ТТП, ГУС, аГУС, ДВК, АФС, злоякісна гіпертензія, склеродермічний криз, пре еклампсія/HELLP syndrome, холестерінова емболія
Гломерулярні	Нефротичний синдром унаслідок імуноопосередкованого гломерулярного ураження (МПГН, ШПГН, АНСА, МПА і т.п.)
Тубулоінтерстиціальні	ТІН: інфекції, лімфопроліферативні хвороби, пігментна нефропатія, рабдоміліоз, гемоліз, тумор лізис синдром, уратна нефропатія, гостра фосфатна нефропатія, оксалатна нефропатія, інгібітори протеаз, метотрексат, ацикловір, сульфаніламід ГТН: шок, сепсис, манітол, сукроз або крохмал-індукований, аміноглікозиди, НПЗП, ІАПФ, БРА, амфотерицин, фоскарнет, контраст, золедронна кислота
<b>Постренальна:</b>	
Миска	Папілярний некроз будь якої етіології
Сечовід	Одностороння обструкція єдиної нирки або білатеральна обструкція, пухлини, ретроперитонеальний фіброз
сечовий міхур	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, пухлини, структури, тампонада

**3.2. Оцінка факторів ризику ГПН у дорослих перед застосуванням рентген-контрастних речовин на основі йоду**

3.2.1 Перш ніж пропонувати застосування рентген-контрастних речовин на основі йоду у пацієнтів для проведення планових або екстрених досліджень, слід обов'язково виключити наявність порушення функції нирок шляхом розрахунку рШКФ.

3.2.2 Перед застосуванням контрастних речовин на основі йоду хворим, слід оцінити ризик розвитку ГПН, але не відкладати проведення екстрених досліджень; підвищений ризик розвитку ГПН пов'язаний з наявністю:

- хронічних захворювань нирок особливо діабетичної хвороби нирок у разі рШКФ менше ніж 40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;
- гострої або хронічної серцевої недостатності;
- функціонуючого ниркового трансплантату;
- віку старшого 75 років;
- гіповолемії;
- необхідності внутрішньоартеріального введення рентген контрастної речовини з першочерговою нирковою експозицією.

**3.3. Профілактика ГПН у хворих до та після застосування йод-місткого контрасту**

3.3.1 Забезпечити пероральну гідратацію до та після процедур із застосуванням йод-місткого контрасту у хворих із підвищеним ризиком ГПН.

3.3.2 Для госпіталізованих пацієнтів, що отримали йод-містку контрастну речовину, слід забезпечити внутрішньовенне збільшення об'єму циркулюючої крові ізотонічним розчином бікарбонату натрію, або 0,9% натрію хлоридом, особливо якщо вони мають високий ризик ГПН:

- рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;
- функціонуюча трансплантована нирка;
- був застосований великий об'єм контрастної речовини (наприклад, більший, ніж стандартна діагностична доза, або повторне застосування контрасту протягом 24 годин)
- контрастна речовина була застосована інтраартеріально із першочерговим проходженням через нирки.

3.3.3 Слід тимчасово припинити терапію ІАПФ, БРА метформіном у хворих, яким планується введення йод-місткої контрастної речовини, якщо вони страждають на хронічну хворобу нирок із рШКФ менше 40 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

3.3.4 Визначити концентрацію креатиніну сироватки крові перед, та через 48 годин після рентген-контрастного дослідження.

3.3.5 Лікар-нефролог визначає об'єм, частоту моніторингу та об'єм лікування пацієнтів на ХХН III – V, VD, VT та інших хворих категорій високого ризику до та після виконання термінового чи планового рентген-візуалізаційного дослідження.

**3.4. Оцінка факторів ризику та профілактика ГПН у пацієнтів, яким планується проведення невідкладного або планового хірургічного втручання**

3.4.1 Слід враховувати ризики розвитку ГПН, коли обговорюються ризики та переваги проведення будь якого хірургічного втручання.

3.4.2 Необхідно оцінювати ризики розвитку ГПН у хворих, яким планується невідкладне або планове хірургічне втручання; підвищений ризик розвитку ГПН асоціюється з:

- невідкладними хірургічними втручаннями, особливо у пацієнтів з сепсисом та гіповолемією;
- інтраперитонеальними хірургічними втручаннями;
- хронічними хворобами нирок (пацієнти з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> становлять групу особливого ризику);
- цукровим діабетом I або II типу та діабетичною хворобою нирок або без неї;
- гострою або хронічною серцевою недостатністю;
- гострими або хронічними захворюваннями печінки з проявами цирозу та/або асцити;
- застосування нефротоксичних лікарських засобів, які можуть спричинити або поглибити пошкодження нирок (застосування НПЗП, ІАПФ, БРА, діуретиків, аміноглікозидів).

3.4.3 Для кожного пацієнта необхідно визначити об'єм, частоту моніторингу та підходи до корекції встановлених ризиків мультидисциплінарною командою у складі хірурга, нефролога та анестезіолога.

3.4.4 Не рекомендовано використовувати діуретики для профілактики ГПН у будь яких категорій хворих. (Рівень доказовості 1B)

3.4.5 Не використовувати низькі дози допаміну для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1A)

3.4.6 Не застосовувати фенолдопам для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)

3.4.7 Не використовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 2C)

3.4.8 Не застосовувати рекомбінантний людський (рл) інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) для профілактики ГПН. (Рівень доказовості 1B)

- 3.4.9 Застосування аміноглікозидів для лікування інфекції у хворих на ГПН доцільне за наявності чутливості мікроорганізмів до них або за відсутності альтернативи. (Рівень доказовості 2A)
- 3.4.10 Стабільним пацієнтам з нормальною функцією нирок аміноглікозиди вводяться один раз на добу. (Рівень доказовості 2B)
- 3.4.11 Якщо використовується режим введення один раз на добу довше 48 годин, необхідний контроль концентрації аміноглікозидів крові. (Рівень доказовості 2C)
- 3.4.12 Слід використовувати ліпідні форми амфотерицину В. (Рівень доказовості 2A)
- 3.4.13 Для лікування системних мікозів або паразитарної інфекції, надавати перевагу азоловим протигрибковим лікарським засобам та/або ехінокандину порівняно із звичайними формами амфотерицину В (Рівень доказовості 1A)
- 3.4.14 Аорто-коронарне шунтування виконувати без штучного кровообігу (off-pump CABG). (Рівень доказовості 2C)
- 3.4.15 Не рекомендовано використовувати N-ацетилцистеїн для попередження ГПН у тяжкохворих пацієнтів з гіпотензією. (Рівень доказовості 2D)
- 3.4.16 Не використовувати пероральні або інфузійні форми N-ацетилцистеїну для попередження ГПН у післяопераційному періоді. (Рівень доказовості 1A)

#### 4. Діагностика ГПН

ГПН може бути діагностоване відповідно до визначень (p)RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) або KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); базовими критеріями яких є збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, зменшення погодинного діурезу, зниження рШКФ (табл.1).

##### 4.1. Діагностичними критеріями ГПН є:

- підвищення концентрації креатиніну сироватки крові на 26  $\mu\text{моль/л}$  чи на 50% або більше протягом останніх 48 годин, або відомо чи передбачається, що це відбулося протягом останніх 7 днів;
- зниження діурезу до 0,5  $\text{мл/кг/год}$  протягом останніх 6 годин ;
- зниження рШКФ на 25% або більше протягом останніх 7 днів.

##### 4.2. Найбільш застосовуваною класифікацією ГПН є KDIGO 2012.

##### 4.3. Важливим є встановлення форми (преренальна, ренальна, постренальна), типів (ізолювана, ГПН у хворих на ХХН у складі СПОН) та варіантів (олігурична, неоліганурична).

##### 4.4. Після ідентифікації можливої/их причини(н) ГПН необхідно це зафіксувати в історії хвороби.

##### 4.5. Слід виконати загальний аналіз сечі безпосередньо у разі припущення або встановлення діагнозу ГПН.

##### 4.6. У разі наявності патологічних ознак уражень сечової системи та/або ШКФ < 60 $\text{мл/хв}$ необхідна консультація нефролога.

##### 4.7. Не слід застосовувати УЗД сечової системи, коли причина/и ГПН ідентифікована/и.

##### 4.8. У разі підозри на інфекцію сечової системи необхідно виконати УЗД сечових шляхів протягом перших 6 годин перебування хворого у ЗОЗ.

##### 4.9. У інших випадках УЗД сечової системи призначається за появи клінічних показань.

#### 5. Лікування хворих на ГПН

##### 5.1. Загальні принципи лікування хворих на ГПН

##### 5.1.1 Складові ведення та лікування пацієнтів визначаються причиною/причинами, формою, типом, стадією та варіантами ГПН (рис. 1).

##### 5.1.2 За необхідності відновлення волеї гідратацию слід розпочинати з кристалоїдних розчинів. (Рівень доказовості 2B)

##### 5.1.3 У разі вазомоторного шоку необхідно використовувати вазопресори разом з інфузією кристалоїдів.

##### 5.1.4 У хворих відділень ІТ рекомендується підтримувати рівень глюкози 6,1 – 8,3 $\text{ммоль/л}$ . (Рівень доказовості 2C)

##### 5.1.5 За будь якої стадії ГПН необхідно забезпечити надходження енергії 20-30 $\text{кКал/кг/доб}$ . (Рівень доказовості 2C)

##### 5.1.6 У хворих на ГПН, які не лікуються ДНЗТ рівень добового споживання білку повинен відповідати 0,8-1,0 $\text{г/кг/доб}$ , у пацієнтів на інтермітуючій ДНЗТ – 1,0 – 1,5 $\text{г/кг/доб}$ , за тривалої ДНЗТ або за ознак гіперкатаболізму - 1,7 $\text{г/кг/доб}$ .

##### 5.1.7 У пацієнтів з ГПН слід віддавати перевагу ентеральному харчуванню. (Рівень доказовості 2C)

##### 5.1.8 Дозування лікарських засобів хворим на ГПН повинно враховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та метод ДНЗТ, якщо вона застосовується. (Рівень доказовості 1B)

##### 5.1.9 Пацієнтам з ризиком розвитку ГПН унаслідок рабдоміолізу рекомендоване відновлення внутрішньо-судинного об'єму 0,9% розчинами натрію хлориду і гідрокарбонату натрію. (Рівень доказовості 1B)

##### 5.1.10 Не використовувати діуретики для лікування ГПН; показанням до застосування тільки петльових діуретиків є наявність чутливості до них у разі перенавантаження об'ємом. (Рівень доказовості 2C)

##### 5.1.11 Не застосовувати низькі дози допаміну для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1A)

##### 5.1.12 Не використовувати фенолдопам для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2C)

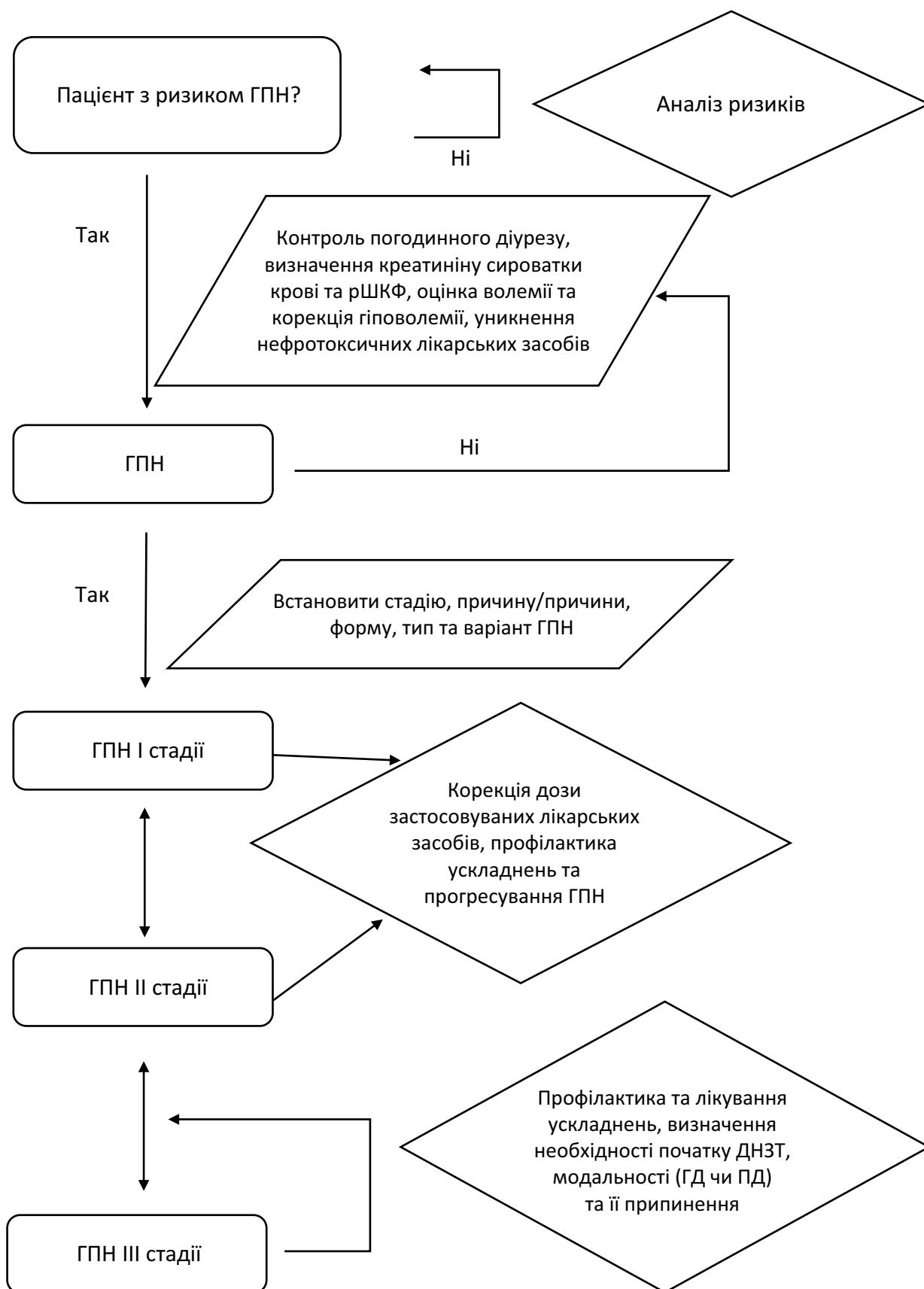


Рис. 1. Алгоритм діагностики та лікування ГПН.

- 5.1.13 Не застосовувати передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 2B)
- 5.1.14 Не використовувати рекомбінантний людський інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) для лікування ГПН. (Рівень доказовості 1B).
- 5.1.15 Немає специфічного лікування ГПН, яке розвинулось внаслідок гіперперфузії та/або сепсису та мало доведену ефективність. (Рівень доказовості 1B)
- 5.1.16 Організувати консультацію уролога у разі підозри на обструкцію сечовивідних шляхів. (Рівень доказовості 2C)
- 5.1.17 За наявності піонефрозу, обструкції єдиної нирки, двосторонньої обструкції сечовивідних шляхів має бути виконана нефростомія або

стентування не пізніше 12 годин після встановлення діагнозу. (Рівень доказовості 2C)

## 5.2. Діалізна ниркова замісна терапія (ДНЗТ) у хворих на ГПН

- 5.2.1 Не рекомендовано застосовувати обмеження споживання білку з метою відтермінування початку ДНЗТ. (Рівень доказовості 2D)
- 5.2.2 Рішення про необхідність початку ДНЗТ має базуватись на оцінці стану пацієнта унаслідок причин та проявів ГПН (сепсис, неконтрольована гіпер- або гіпотермія, життя загрожуючі перевантаження рідиною, резистентні до діуретиків, олігурія > 72 год, гіперкатаболізм і т.п.) або ж за наявності життє загрожуючих показників (табл. 3) з урахуванням можливого корегуючого впливу ДНЗТ та його клінічних наслідків. (Рівень доказовості 2D)

Таблиця 3

Показання до початку ДНЗТ у хворих на ГПН

Клінічні показання	Значення показника
Об'єм виділеної сечі	<0,3 мл/кг/год протягом 24 годин або анурія ≥12 год
СПОН	ГПН у складі СПОН
Перевантаження об'ємом з рефрактерним до діуретиків набряком легень	$Pa\ CO_2 / FiO_2 < 200$
САТ	<65 мм.рт.ст.
Ускладнення	Перикардит, енцефалопатія, нейропатія, міопатія, уремична кровотеча
Отруєння або передозування лікарських засобів	Тяжке отруєння або передозування лікарських засобів, які можуть бути усунені шляхом діалізу
Резистентні порушення терморегуляції	Тяжка гіпо або гіпертермія
Біохімічні показники	
К+	Рефрактерна гіперкаліємія > 6,5 ммоль/л
Сечовина	>30 ммоль/л
Креатинін	х 3 рази від базового рівня або >355 ммоль/л
Метаболічний ацидоз	< 7,2
Рефрактерна гіпо або гіпернатріємія	<125>160 ммоль/л
Гіперкальціємія	>4,5 ммоль/л
Тумор-лізис синдром: гіперурикемія гіперфосфатемія	>600 мк/л >5 ммоль/л
Порушення метаболізму сечовини	Гіперамоніємія >200 мкмоль/л

- 5.2.3 ДНЗТ у пацієнтів з ГПН слід розпочати до розвитку специфічних ускладнень. (Рівень доказовості 1B)
- 5.2.4 Для лікування пацієнтів з ГПН можуть використовуватись як перитонеальний діаліз (ПД), так і гемодіаліз (ГД) та їх варіанти.
- 5.2.5 Під час вибору конкретної модальності / методики ДНЗТ необхідно враховувати особливості конкретної клінічної ситуації, досвід персоналу в застосуванні методів ДНЗТ та їх доступність. (Рівень доказовості 1B)

- 5.2.6 За можливості, у хворих на ГПН з активною кровотечею та/або з вираженою гіпокоагуляцією краще застосовувати ПД.
- 5.2.7 Як тимчасовий судинний доступ для проведення ДНЗТ у пацієнтів з ГПН використовувати нетунельований діалізний катетер. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.8 У хворих на ГПН для здійснення ДНЗТ перевагу слід надавати вено-венозному, а не вено-артеріальному доступу. (Рівень доказовості 1A)

- 5.2.9 У пацієнтів з ГПН тимчасовий судинний доступ для ДНЗТ виконувати з «робочої» сторони з метою збереження судинної системи «неробочої» сторони для створення постійного судинного доступу. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.10 Необхідно мінімізувати ризик катетер-асоційованих інфекційних ускладнень відповідно до положень протоколу конкретного ЗОЗ. (Рівень доказовості 1C)
- 5.2.11 Місцем вибору для імплантації діалізного катетеру є права внутрішня яремна вена, потім ліва внутрішня яремна вена. Враховуючи ризик розвитку стенозу, судинний доступ через підключичні вени залишається методом останнього вибору; однак якість функціонування катетера через ліву підключичну вену краща за ліву яремну вену. Використання стегнової вени є небажаним.
- 5.2.12 Рекомендовано проводити імплантацію діалізного катетеру під контролем УЗД. (Рівень доказовості 1A)
- 5.2.13 Рентген-контроль локалізації катетера слід проводити безпосередньо після імплантації, але до першого його використання. (Рівень доказовості 1B)
- 5.2.14 Не рекомендовано локальне використання антибіотиків у місці встановлення нетунельованого діалізного катетера. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.15 Не рекомендовано рутинне застосування антибактеріальних «замків» для попередження катетер-асоційованої інфекції нетунельованих діалітичних катетерів. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.16 Застосування антибактеріальних «замків» діалітичних катетерів з метою профілактики катетер-асоційованої інфекції доцільно у пацієнтів з високим ризиком: цукровий діабет, катетер-асоційована інфекція в анамнезі, імунodefіцит або імуносупресія, штучні клапани серця, штучні водії ритму серця, трансплантовані судини.
- 5.2.17 У пацієнтів з ГПН, які не мають активної кровотечі, вираженої гіпокоагуляції для антикоагуляції під час ДНЗТ рекомендовано використовувати:
- нефракціонований гепарин або низькомолекулярні гепарини (НМГ) для інтермітуючої ДНЗТ; (Рівень доказовості 1C)
  - регіональну цитратну антикоагуляцію (у пацієнтів з відсутніми протипоказаннями до цитрату) у разі тривалої ДНЗТ; (Рівень доказовості 2B)
  - нефракціонований гепарин або НМГ для тривалої ДНЗТ у пацієнтів з протипоказаннями до застосування цитрату; (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.18 У пацієнтів з ГПН і активною кровотечею та/або вираженою гіпокоагуляцією рекомендоване застосування цитратної антикоагуляції (крім пацієнтів з протипоказаннями до цитрату). (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.19 Регіонарна гепаринізація не повинна застосовуватись у пацієнтів з ГПН для зменшення ризику кровотечі. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.20 У пацієнтів з гепарин-індукованою тромбоцитопенією (ГІТ), необхідно відмінити нефракціонований гепарин і НМГ. В такому випадку рекомендовано використовувати прямий інгібітор тромбіну (аргатробан) або інгібітор Ха фактору (данапароїд натрію або фондапарінокс), які мають перевагу над іншими антикоагулянтами під час ДНЗТ. (Рівень доказовості 1A)
- 5.2.21 Для пацієнтів з ГІТ у яких немає важкої печінкової недостатності рекомендовано використання аргатробану, який має перевагу перед інгібіторами тромбіну або інгібіторами Ха фактору. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.22 Під час проведення ГД без використання антикоагулянтів необхідно промивати екстракорпоральний контур фізіологічним розчином. Це призводить до необхідності збільшення ультрафільтрації, зменшення ефективного часу лікування та до ризику розриву мембрани діалізатуру/діаліфльтру. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.23 Під час проведення ГД без застосування антикоагулянтів профілактична заміна екстракорпорального контуру дозволяє запобігти кровотраті.
- 5.2.24 У пацієнтів з ГПН рекомендовано використовувати діалізатори з біосумісною мембраною для ІГД та тривалої ГДФ. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.25 Тривалі гібридні та інтермітуючі методи ГД використовуються як взаємодоповнюючі. (Без рівня доказовості)
- 5.2.26 Для хворих з нестабільною гемодинамікою перевага надається тривалим або гібридним методам ГД порівняно з інтермітуючими. (Рівень доказовості 2B)
- 5.2.27 Для хворих з гострим пошкодженням головного мозку або з іншими причинами збільшеного внутрішньочерепного тиску або набряку головного мозку, у яких розвинулось ГПН, перевага надається тривалій ГДФ. (Рівень доказовості 2B)
- 5.2.28 Для проведення ГД/ГДФ пацієнтам з ГПН рекомендовано використання бікарбонатного, а не лактатного буферу. (Рівень доказовості 2C)
- 5.2.29 Для виконання ГД/ГДФ використовувати діалізуючі та заміщуючі розчини, які відповідають критеріям мікробіологічної безпеки Американської асоціації медичного обладнання. (Рівень доказовості 1B).



- 5.2.30 Доза ГД/ГДФ повинна бути призначена до початку кожного сеансу; оцінку доставленої дози слід проводити після кожної сесії ІГД і щодня у разі тривалої ГДФ для корекції діалізної прескрипції. (Рівень доказовості 1A)
- 5.2.31 Метою проведення ДНЗТ є досягнення електrolітного, кислотно-лужного, рідинного балансу який відповідає потребам пацієнта.
- 5.2.32 Для контролю азотемії у пацієнтів з ГПН рекомендована доставлена  $eKt/V = 3,9$ /тиждень, коли використовуються інтермітуючі або гібридні методи ГД. (Рівень доказовості 1A)
- 5.2.33 У хворих, які лікуються ДНЗТ, ШКФ повинна визначатись з урахуванням тривалості міждіалізного проміжку, до- та післядіалізного рівня креатиніну і сечовини та концентрації креатиніну і сечовини сечі. (Рівень доказовості 1C)
- 5.2.34 Рекомендована доставлена доза лікування пацієнтів з ГПН і синдромом поліорганної недостатності методами тривалої ДНЗТ повинна відповідати заміщенню  $\geq 25$  мл/кг/год у режимі пост-дилюції і 35 мл/кг/год в режимі пре-дилюції. (Рівень доказовості 1A)
- 5.2.35 Інтермітуючі, подовжені, гібридні та тривалі методики ГД/ГДФ є рівно ефективними для адекватного усунення рідини, відновлення функціонального стану нирок та виживання хворих.
- 5.2.36 Однак, якщо SOFA CV Score 0-2 бали, що свідчить про гемодинамічну стабільність, то доцільно застосовувати ІГД, у разі гемодинамічної нестабільності (SOFA CV Score 3-4 бали) показна тривала вено-венозна ГДФ (табл.4)

Таблиця 4

SOFA CV Score

Показник	Кількість балів
CAT <70 мм.рт.ст.	1
Добутамін < 5	2
Адреналін або норадреналін $\leq 0,1$	3
Адреналін або норадреналін $> 0,1$	4

- 5.2.37 Поява діурезу 1 л/добу та зниження концентрації креатиніну  $> 5\%$  протягом 3 днів поспіль є кращими індикаторами для вирішення питання щодо припинення лікування ДНЗТ.
- 5.3. Використання перитонеального діалізу для лікування хворих на ГПН**
- 5.3.1 ПД може розглядатись як прийнятна модальність ДНЗТ для лікування пацієнтів з ГПН. (Рівень доказовості 1B)
- 5.3.2 Показання та час початку ПД для лікування пацієнтів з ГПН відповідають таким як і у разі вирішення питання про початок ГД (табл. 4).
- 5.3.3 У разі наявності та досвіду лікування ПД, застосовувати перитонеальний катетер Тенкхоффа.
- 5.3.4 У разі життя загрозливої ситуації можна застосовувати ригідний катетер або імпровізовані катетери (назогастральний зонд або інші трубки для дренажу порожнин). (Рівень доказовості 1C)
- 5.3.5 ПД катетер слід тунелювати для зменшення розвитку ПД асоційованого перитоніту або перикатетерного протікання. (Рівень доказовості 1C)
- 5.3.6 Спосіб імплантації (троакарний, відкритий, ендоскопічний) під УЗД контролем або без нього, визначається можливостями конкретного ЗОЗ. (Рівень доказовості 1C)
- 5.3.7 Перед імплантацією ПД катетера необхідна профілактична антибіотикотерапія. (Рівень доказовості 1B)
- 5.3.8 Для інфузії діалізуючого розчину та ексфузії діалізату має використовуватись закрыта Y система. (Рівень доказовості 1A)
- 5.3.9 Можливість застосування АПД або ручних обмінів залежить від наявності циклерів та відповідним чином тренованого персоналу.
- 5.3.10 Хворим із порушенням функції печінки та лактат ацидозом бажано використовувати бікарбонат місткі розчини (1B), у разі їх відсутності допускається застосування лактат містких розчинів.
- 5.3.11 У разі зниження концентрації  $K^+ < 4$  ммоль/л його рівень слід підвищити  $\geq 4$  ммоль/л, шляхом збільшення його вмісту у діалізуючому розчині або через доведення введення. (Рівень доказовості 1C)
- 5.3.12 Концентрацію  $K^+$  сироватки крові необхідно контролювати 1 раз на добу.
- 5.3.13 Тижневий  $Kt/V_{urea}$  2,2–3,5 забезпечує результати лікування еквівалентні щоденному гемодіалізу; ефективність тривалого АПД об'ємом 25 л та 70% приливним об'ємом протягом 24 годин, еквівалентна за частотою виживання пацієнтів подовженим веновенозній ГДФ з об'ємом заміни 23 мл/кг/год.

- 5.3.14 Тривалість та кількість циклів визначається клінічними потребами; короткі (1-2 год) цикли швидше корегують гіперкатаболізм, гіперкаліємію, перевантаження рідиною, метаболічний ацидоз. (Рівень доказовості 1С)
- 5.3.15 Збільшення тривалості циклу до 4-6 год підвищує кліренс молекул великих розмірів. (Рівень доказовості 2 С)
- 5.3.16 Для дегідратації необхідно застосовувати розчини з вмістом декстрази 2,27-2,3% – 3,86-4,25% з тривалістю циклу до 2 годин. Якщо хворий еуволемічний, то застосовується розчин з вмістом моногідрату декстрази 1,25%, ангідриду декстрази 1,36-1,5% для забезпечення нейтрального водного балансу. (Рівень доказовості 1С)
- 5.3.17 Щоденний моніторинг лікування ПД хворих з ГПН передбачає визначення концентрації сечовини, креатиніну, калію, бікарбонату; 24-годинний Kt/V, кліренс креатиніну та інші дослідження виконуються за появи відповідних показань.
- 5.3.18 Можливість припинення лікування ПД розглядається за умов збільшення добового діурезу  $\approx 1$ л зі зменшенням концентрації креатиніну  $>5\%$  протягом 3 діб поспіль та відсутності інших показань для продовження лікування.

### References (Література):

1. Acute kidney injury: prevention, detection and management NICE guideline. Published: 18 December 2019. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng148](http://www.nice.org.uk/guidance/ng148).
2. Darmon M, Ostermann M, Cerda J, et al. Diagnostic work-up and specific causes of AKI. *Intensive Care Med.* 2017;43:829-840. doi: 10.1007/s00134-017-4799-8.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.* 2012; Suppl. 2: 1–138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>.
4. Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *PDI.* 2021; Vol.41(1):15-31. <https://doi.org/10.1177/0896860820970834>.
5. Dialysis in AKI: indications, timing, type and more by Wim Van Biesen. Available from: <https://www.era-edta.org/en/nep/nep-summary-articles/dialysis-in-aki-indications-timing-type-and-more-by-wim-van-biesen/2020>.
6. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 72(1): 136-148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
7. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, et al. Fluid management in AKI. *Intensive Care Med.* 2017;43:807-815. doi: 10.1007/s00134-017-4817-x.
8. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT Plus.* 2010; Vol. 3:234–246. doi: 10.1093/ndtplus/sfq041.
9. Kolesnyk M, Stepanova N. Peritoneal dialysis in treatment for patients with acute kidney injury. *Ukr. J. Nephrol. and Dial.* 2017;1(37):58-64. doi: 10.31450/ukrjnd.1(37).2013.10.
10. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jorres A, Biesen WV. Management of patients at risk of AKI. *Lancet.* 2017;389:2139-2151. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31329-6.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Original Papers

S. P. Fomina

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.03

### Chronic kidney disease in children in Ukraine

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

#### Citation:

Fomina S. Chronic kidney disease in children in Ukraine. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):16-26. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.03

#### Article history:

Received December 25, 2020

Received in revised form

January 08, 2021

Accepted January 09, 2021

**Abstract.** The study aimed to summarize data of Chronic Kidney Disease (CKD) in children and adolescents in Ukraine.

**Methods.** There were performed a qualitative study based on published documents and registers, and a cohort observational study included 3528 depersonalized patients with CKD diagnosed before the age of 18. That was used cross-sectional and longitudinal design for the structure, etiology, and outcomes analysis, period comparison (years 2014 and 2019), quantitative analyzes depending on patients age and nosology, risk measurements and survival function.

**Results.** There was found the tendency to reduce the incidence of the genitourinary system diseases in childhood, and the predominance of these classes of diseases in adolescents. The main causes of CKD were congenital structural or histological abnormalities and glomerulonephritis. Prolonged kidney function preservation at the initial level was confirmed in many patients (CKD1 was maintained in 33.0% and CKD5 - in 56.6% causes after 5 years period) with the partial function improvement in CKD1-3. CKD1-4 probability at the 1st year of observation was  $91.7 \pm 0.47\%$ , at the 5th year -  $84.2 \pm 0.82\%$ . The structural CKD5 specialties in patients receiving Kidney Replacement Therapy have been established. There was a significantly higher risk of CKD5 during 5 years period after Acute Kidney Injury (OR 2.81-2.10), and a lower probability of CKD5 in patients with glomerulonephritis (OR 0.66-0.54) compared to other nosology. CKD pathomorphosis was found in the year 2019 compared to the year 2014: the kidney dysplasia as an etiological factor was increased (from 19.3% to 22.0%,  $p=0.040$ ); the immediate outcome at the 1st year of observation was improved with the lower risk of declaring of Glomerular Filtration Rate (GFR) to CKD5 level (93.6% vs. 90.0%), but the late follow-up prognosis became worse (the cumulative probability of CKD1-4 at the 5th year of observation decreased from 85.5 to 73.9%,  $p=0.016$ ); the structure of Kidney Replacement Therapy changed with the increasing part of transplanted patients (from 30.5% to 48.9%,  $p<0.001$ ), especially as a first choice (pre-dialysis); the tendency to decrease the proportion of polycystic kidney disease in CKD and to increase it in CKD5 was revealed with risk raising of GFR loss  $<15$  ml/min in the year 2019 compared to other nosology (OR 1.69,  $p=0.027$ ).

**Conclusions.** The established epidemiological and clinical realities are important for determining the kidney disease outcome in children and adolescents, assessing the medical management of these patients, sharpening the priorities of pediatric nephrology, and emphasizing the significance of further studies with appropriate regulations.

**Key words:** epidemiology, etiology, progression, outcome, pathomorphosis, polycystic kidney disease, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, kidney dysplasia, glomerulonephritis, acute kidney injury, dialysis, kidney transplantation.

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

© Fomina S., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: [sfomina@meta.ua](mailto:sfomina@meta.ua)



© Фоміна С.П., 2021

УДК: 616.61-036.12-053.2(477)

С. П. Фоміна

## Хронічна хвороба нирок у дітей в Україні

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

**Резюме.** Метою роботи було узагальнення даних щодо хронічної хвороби нирок (ХХН) у дітей та підлітків в Україні.

**Методи.** Виконано якісні дослідження із залученням опублікованих документів та існуючих реєстрів; когортне обсерваційне дослідження (деперсифіковані дані щодо 3528 хворих, у яких діагноз поставлено у віці до 18-ти років) з кросс-секційним і пролонгованим аналізом структури, етіології, наслідків захворювання, порівнянням часових трендів (2014 та 2019 роки), кількісним аналізом груп хворих за віком та окремими нозологіями, ризикометричними розрахунками та побудовою функція виживання.

**Результати.** Встановлено тенденцію до зменшення вперше зареєстрованих хвороб сечостатевої системи з переважанням цього класу захворювань у підлітків. Основними причинами ХХН виявилися вроджені структурні чи гістологічні аномалії і гломерулонефрит. Підтверджено тривале збереження функції нирок на початковому рівні у значної кількості пацієнтів (через 5 років ХХН1 утримувалось в 33.0% спостережень, ХХН5 – в 56.6%) з можливістю покращення функції у випадку ХХН1-3. Вірогідність ХХН5 на 1 році спостереження склала  $91.7 \pm 0.47\%$ , 5-му –  $84.2 \pm 0.82\%$ . Встановлено особливості структури ХХН5 у хворих, які отримують замісну ниркову терапію. Визначено значуще вищий ризик розвитку ХХН5 протягом 5-ти років після гострого пошкодження нирок (OR 2.81-2.10) і нижчий – при гломерулонефриті (OR 0.66-0.54) порівняно з іншими нозологіями. Виявлено патоморфоз ХХН при порівнянні 2014 та 2019 років: збільшилась частка дисплазії нирок серед етіологічних чинників (з 19.3 до 22.0%,  $p=0.040$ ); покращились ближні наслідки з меншим ризиком втрати швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до рівня ХХН5 на 1 році спостереження (93.6 проти 90.0%), але погіршився прогноз щодо відтермінованих наслідків (вірогідність збереження ХХН1-4 на 5-му році спостереження зменшилась з 85.5 до 73.9%,  $p=0.016$ ); змінилась структура замісної ниркової терапії зі зростанням частки трансплантованих хворих (з 30.5% до 48.9%,  $p<0.001$ ), в тому числі – в якості первинного вибору (до діалізу); виявлено тенденцію до зменшення частки полікістозу нирок в структурі ХХН загалом при її зростанні в структурі ХХН5, що призвело в 2019 році до збільшення ризику втрати ШКФ  $<15$  мл/хв. в цій когорті хворих порівняно з іншими нозологіями (OR 1.69,  $p=0.027$ ).

**Висновки.** Встановлені епідеміологічні і клінічні реалії важливі для фіксації наслідків захворювань нирок у дітей та підлітків, оцінки медичного супроводу цієї групи пацієнтів, пріоритетів розвитку дитячої нефрології та підкреслюють значущість подальших досліджень зі створенням відповідного регламенту.

**Ключові слова:** діти, епідеміологія, етіологія, прогресування, наслідки, патоморфоз, хронічна хвороба нирок, діаліз, трансплантація нирки.

**Вступ.** Після того, як у 2011 році хронічну хворобу нирок (ХНН) було віднесено до найбільш важливих неінфекційних пандемій сучасності, визначено, що не менше 10% населення планети має патологію нирок [1, 2]. Дані епідеміологічних досліджень різняться залежно від методологічного підходу та критеріїв включення – деякі завищують поширеність (до 25–50%), інші – занижують [2, 3]. Аналіз GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, оприлюднений в 2020 році, зафіксував світову поширеність ХНН в 2017 році на рівні 9.1% (8.5; 9.8) [2]. Підтверджено її збільшення на 29.3% (26.4; 32.6) з 1990 року з ростом смертності від ХНН за

цей період на 41.5% (35.2; 46.5). В 2016 році ХНН стала 11-ю за частотою причиною смерті у світі, однак в 10–15% випадків ХНН5 першопричина патології нирок невідома [2, 4]. В цілому тільки 8% хворих на ХНН знають про свій діагноз [5]. У багатьох регіонах світу, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, дані щодо захворюваності на ХНН та обумовленою нею смертності обмежені чи взагалі відсутні [2, 4]. Без співпраці лікарів різних спеціальностей, різних ланок (від первинної до високоспеціалізованої), дитячих та дорослих – своєчасна допомога хворим на ХНН, зменшення її тягаря на систему охорони здоров'я – не можливі [2, 6].

Сьогодення радикально і, вочевидь, надовго змінило пріоритети охорони здоров'я, переключивши медичну спільноту на нові виклики, пов'язані з SARS-Cov2. Ця та інші численні причини призведуть до зменшення наших знань щодо реалій епідеміологічного стану ХНН у світі. Особливості розвитку медичної галузі в Україні також не обіця-

Фоміна Світлана Петрівна  
sfomina@meta.ua



ють найближчого покращення в нефрології та поінформованості громадськості щодо проблем ХХН. Тож було вирішено сформулювати точку відліку та візуалізувати по актуальним сьогодні матеріалам ситуацію в країні. Метою роботи стало узагальнення даних щодо ХХН у дітей та підлітків в Україні станом на початок 2020 року. Визначено основне питання дослідження: «Наскільки поширеною є проблема?», сформована модель PICOT (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time – популяція, втручання, порівняння, наслідки/результат, часовий проміжок), звужена для досліджень з епідеміологічними цілями до формату РО (Population, Outcome) та Т (Time) з модифікаціями [7].

Матеріал та методи. Обстеження проведено в популяції хворих на ХХН (Population), в якості наслідків (Outcome) прийнято стадію захворювання. Дослідження виконано з дотриманням норм Регламенту № 2016/679 Європейського парламенту і Ради Європейського союзу «Про захист фізичних осіб при обробці персональних даних і про вільний обіг таких даних, а також про відміну Директиви 95/46/ЄС» з акцентом на статті 9 та 89 (<https://gdpr-info.eu>), відповідно до Міжнародних етичних рекомендацій щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей [8]. Використано деперсоніфіковані дані, які не дозволяють ідентифікувати суб'єктів.

Вивчення мало полікомпонентний характер, оскільки поєднало елементи з різним дизайном: якісні дослідження (Qualitative Studies) із залученням опублікованих документів та реєстрів [9-13]; когортне обсерваційне дослідження з кросс-секційним і пролонгованим аналізом структури та етіології ХХН, порівнянням часових трендів (2014 та 2019 роки), кількісним аналізом груп хворих за віком та окремими нозологіями (серія випадків – case control study), ризикометричними розрахунками [14], побудовою функція виживання (SPSS Statistics 17.0, SPSS Inc.).

Результати. МОЗ України аналізує хвороби сечостатевої системи за кодами N00-N99 (МКХ-10), що включають не тільки безпосередньо ниркову патологію чи хвороби/порушення сечовивідних шляхів, а й хвороби статевих органів і молочної залози. Такий підхід оптимізовано для менеджменту в системі охорони здоров'я. Його використання в клінічній практиці допомагає окреслити ситуацію в цілому, але обмежує значимість представлених даних для конкретних медичних спеціальностей, зокрема – нефрології. Тим не менш офіційна інформація свідчить про тренд зменшення кількості вперше зареєстрованих хвороб за цими класами як серед дорослих, так і серед дітей (рис. 1) [12].

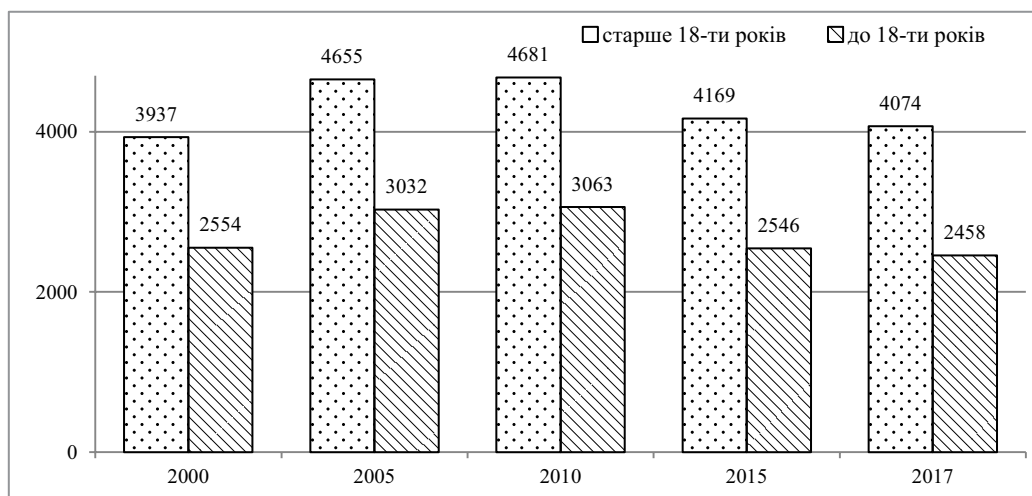


Рис. 1. Кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб сечостатевої системи на 100 000 населення відповідного віку: Україна, часовий тренд.

Останні офіційні дані стосуються 2017 року, результати щодо більш пізнього періоду дотепер не оприлюднені. Аналіз не враховує інформацію з окремих територій України (дані відсутні або неповні через політичну та економічну ситуацію). Обмежує повноту розрахунків по даним МОЗ втрата випадків патології нирок, що було закодовано як інші класи хвороб (наприклад – окремі генетичні синдроми). Крім того, співставлення абсолютних та відносних показників захворюваності ускладнено зміною демографічної структури країни – за

період з 2000 року постійне населення скоротилося більш ніж на 6 млн. (з 48.7 млн. до 42.2 млн. в 2017 році), і половина з них (3 млн.) припала на вікову групу саме до 18-ти років (2000 рік: 10.7 млн., 2017 рік: 7.6 млн.) [10], тобто частка дитячого населення за цей період зменшилася з 22.0% до 18.0%.

Визначено, що кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб сечостатевої системи в 2017 році була найвищою у віковій групі 15-18 років (5 482 на 100 000 відповідного населення), тоді як у молодших цей показник становив 1 959 (в 2.7 рази

менше), а у старших (дорослих) — 4 428 (в 1.2 рази менше) [12]. Встановлені відмінності щодо випад-

ків хвороб сечостатевої системи у дітей та підлітків залежно від регіону країни (рис. 2).



Рис. 2. Кількість вперше зареєстрованих випадків хвороб сечостатевої системи у віці до 18-ти років на 100 000 відповідного населення у 2017 році: Україна, географічний тренд [12: адаптовано].

Статистичний феномен географічної різноспрямованості показників у пацієнтів віком до 15 років при збільшенні в 2 та більше разів кількості хворих віком 15-18 років в усіх регіонах (див. рис.2) потребує окремого дослідження та аналізу.

За ініціативи ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України» створено та регулярно поновлюється Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (надалі — Національний реєстр), що не оприлюднює інформації щодо пацієнтів віком до 18-ти років [13]. В якості фрагменту Національного реєстру відділом дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України» було започатковано Реєстр хворих на ХНН у віці до 18-ти років (надалі Реєстр), який сьогодні охоплює 0.03% відповідного населення України (або 360 на 1 млн. відповідного населення). Вперше аналіз даних Реєстру в Україні було опубліковано в 2013 році [15]. Загалом за роки існування «через» Реєстр пройшло більше 4 000 дітей (знеособлена інформація) - частка з них перейшла до дорослої мережі, хтось, нажаль, назавжди залишився дитиною. За ці роки у 3528 осіб віком до 18-ти років дані щодо стадії ХНН було отримано в динаміці, що дало можливість розрахувати кумулятивну вірогідність збереження швидкості клубочкової фільтрації за Шварцем (ШКФ) >15 мл/хв. (ХНН1-4). Аналіз за Каплан-Майер показав, що вірогідність «не досягнення» ХНН5 склала

на 1-му році  $91.7 \pm 0.47\%$ , 2-му -  $89.6 \pm 0.54\%$ , 3-му -  $88.3 \pm 0.59\%$ , 4-му -  $87.3 \pm 0.64\%$ , 5-му -  $84.2 \pm 0.82\%$  (цензуровано 3006/88.0%; дані представлено як  $M \pm SD$ ). Безумовно ризик уповільнення ШКФ  $\leq 15$  мл/хв. залежав від особливостей формування інформаційної бази такого типу з акцентом на стадії захворювання, які легше відстежувати (ХНН5). Однак, на відміну від Національного реєстру, що включає хворих на ХНН3-5 [13], структура дитячого та підліткового Реєстру включає всі стадії ХНН з переважанням ранніх (табл. 1).

Таблиця 1

Структура ХНН у пацієнтів віком до 18-ти років (n/%)

Стадія	Рік	
	2014 (n=1582)	2019 (n=2727)
ХНН1	817/51.6	1466/53.8
ХНН2	353/22.3	741/27.2*
ХНН3	158/10.0	205/7.5**
ХНН4	38/2.4	59/1.8
ХНН5	216/13.7	265/9.7***

Примітки:

\* $p < 0.001$  ( $\chi^2 = 12.22$ ) порівняно з 2014 роком;

\*\* $p = 0.006$  ( $\chi^2 = 7.60$ ) порівняно з 2014 роком;

\*\*\* $p < 0.001$  ( $\chi^2 = 15.25$ ) порівняно з 2014 роком.



Сьогодні пацієнтів з ХХН1-2 стає більше, хоча в цілому структура за стадіями захворювання в 2014 та 2019 роках схожа (див. табл. 1). Приводом для включення в Реєстр стають потенційно несприятливі діагнози, які отримують при скринінгових обстеженнях (останні частіше проводять

в педіатричній популяції), або патологія нирок без/з незначним порушенням їх функції. Результат - майже в 60% випадків, включених в Реєстр, причиною ХХН визнано вроджені вади розвитку сечової системи (ВВРСС) та дисплазія нирок, в тому числі – полікістоз (табл. 2).

Таблиця 2

## Етіологія ХХН у пацієнтів до 18-ти років (n/%)

Нозологія	Рік	
	2014 (n=1582)	2019 (n=2727)
ВВРСС	499/31.5	870/31.9
Дисплазія нирок	305/19.3	599/22.0*
Полікістоз нирок	130/8.2	184/6.7
Гломерулонефрит	368/23.3	615/22.6
Інтерстиціальний нефрит як наслідок ГПН	98/6.2	208/7.6
Спадковий нефрит	26/1.6	35/1.3
Інші	123/7.8	184/6.7
Не уточнено	33/2.1	32/1.2

Примітки:

1. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи;
2. ГПН гостре пошкодження нирок;
3. \*p=0.040 (2=4.20) порівняно з 2014 роком.

Друге за частотою місце серед причин ХХН стійко займав гломерулонефрит (в своїй більшості як клінічний, а не гістологічний діагноз). Домінування цих нозологій – ознака налаштованості на їх пошук педіатрів та дитячих нефрологів. Часові порівняння (зрізи 2014 та 2019 років) визначив

зміну «етіологічного пейзажу» зменшення частки не уточнених причин та збільшення дисплазій (див. табл. 2).

Порівняння ризику втрати функції нирок в різні періоди показало значущі відмінності (рис. 3).

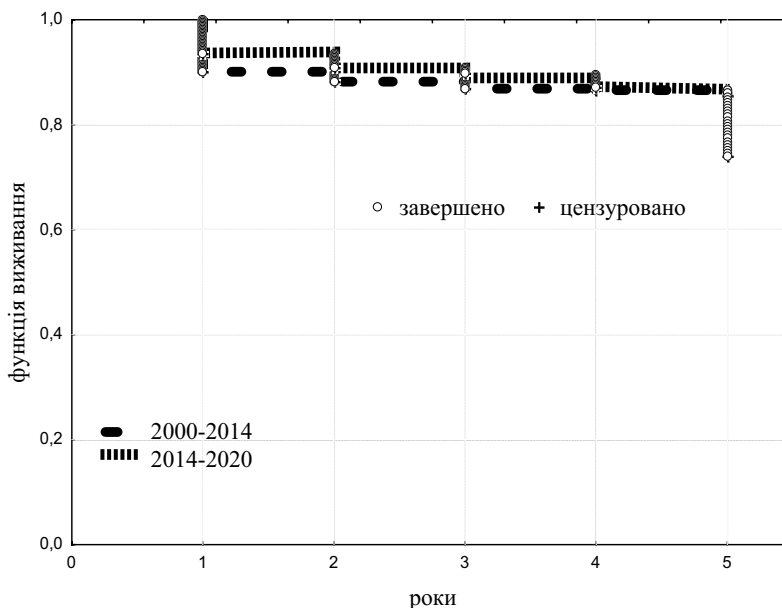


Рис. 3. Кумулятивна можливість збереження ШКФ >15 мл/хв. протягом 5-ти років включно у пацієнтів віком до 18-ти років у різні часові проміжки: 2000-2014 роки (цензуровано 86.6%) та 2014-2020 роки (цензуровано 89.6%); Z=-2.42, p=0.016 (Gehan's Wilcoxon Test).

У хворих, яких було включено в Реєстр в 2000-2014 роках (до 01.01.2014 року включно), кумулятивна можливість збереження ШКФ >15 мл/хв. на кінець 1-го року спостереження становила 90.0%, а на 5-му році – 85.5%. Хворі більш пізнього періоду (2014-2020 роки) мали кращий показник на 1-му році – 93.6%, але у відтермінований період до 5-ти років включно функція виживання у них значуще погіршилась порівняно з попередніми роками – до 73.9% (див. рис. 3). Однозначного пояснення такому результату поки що немає, сподіваємося, що він має попередній характер і не останню роль в його формуванні зіграв факт того, що серед цензурова-

них випадків (з неповними даними) значна частина ще не перетнула 5-тирічну межу спостереження в другому часовому періоді, або те, що за початкову точку відліку в даному аналізі взято момент включення в Реєстр, гетерогенний методологічно. Подальше дослідження функції виживання на базі Реєстру потребує більш аргументованого підходу з уточненням критеріїв включення, в тому числі – стадії ХХН.

Розвиток подій було проаналізовано пролонговано залежно від стадії ХНН у тих, кого було включено в Реєстр в 2014 році (n=1582) (табл. 3).

Таблиця 3

## Відтерміновані наслідки ХХН у пацієнтів до 18-ти років, 2014-2019 роки (n/%)

Стан через 5 років (2019 рік)	Стадія ХХН в 2014 році				
	ХХН1 (n=812)	ХХН2 (n=353)	ХХН3 (n=158)	ХХН4 (n=38)	ХХН5 (n=221)
ХХН1	268/33.0	45/12.7	11/7.0	1/2.6	-
ХХН2	167/20.6	132/37.4	22/13.9	3/7.9	-
ХХН3	3/0.4	17/4.8	39/24.7	2/5.3	-
ХХН4	2/0.2	3/0.8	10/6.3	3/7.9	-
ХХН5	4/0.5	7/2.0	21/13.3	11/28.9	125/56.6
в тому числі Тх	2/0.3	3/0.8	13/8.2	5/13.2	100/45.2
Exitus	2/0.2	2/0.6	5/3.2	-	24/10.9
Невідомо (втрата спостереження у віці до 18-років)	-	2/0.6	2/1.3	2/5.3	14/6.3
Невідомо (перехід у дорослу мережу)	366/45.1	145/41.1	48/30.3	16/42.1	58/26.2

Примітка. Тх трансплантовано.

Третина пацієнтів (33.0%) з ХХН1 на початку аналізу зберегла функцію нирок на тому ж рівні в 2019 році, майже в половини випадків (45.1%) діти перейшли під нагляд в дорослу мережу з ХХН1, однак їх подальша історія хвороби нам не відома. Знакове, що частина хворих з ХХН2-3 надалі покращили функціональний стан - при початковій ХХН2 в 12.7% випадків функція відновилися до ХХН1, при ХХН3 в 7.0% спостережень через 5 років документована ХХН1, в 13.9% - ХХН2. Несприятливі наслідки (ХХН5 чи exitus) були зареєстровані серед всіх клінічних груп, однак 56.6% хворих з ХХН5 в 2014 році все ще продовжували спостереження в 2019 році (в більшості в якості трансплантованих). Важливо, що катамнез значної частини пацієнтів після досягнення ними 18-ти річного віку був не відомим (див. табл. 3), що свідчить про проблеми з наступництвом.

Порівняння структури дитячої та підліткової ХХН5 при кросс-секційних зрізах в 2014 та 2019 роках показало значуще збільшення частки трансплантованих хворих та зменшення тих, хто отримував гемодіаліз (табл. 4).

Таблиця 4

## Замісна ниркова терапія у пацієнтів до 18-ти років з ХХН5, включених в Реєстр (n/%)

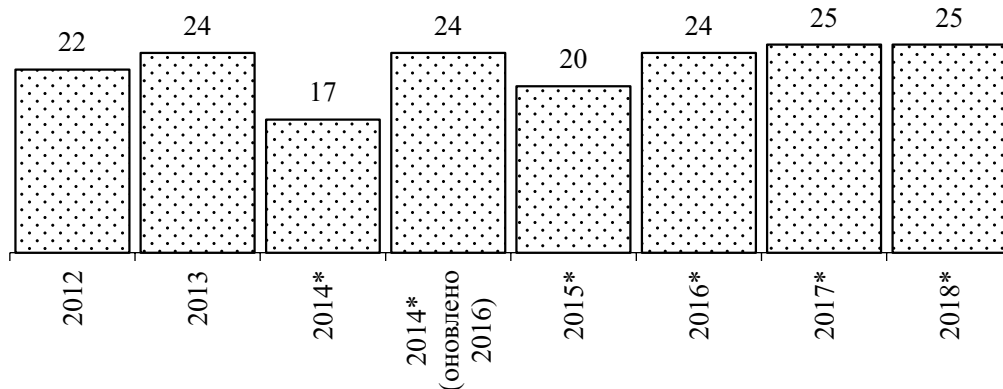
Вид терапії	Рік	
	2014 (n=216)	2019 (n=268)
ГД	94/43.5	78/29.1*
ПД	25/11.6	33/12.3
Тх	66/30.5	131/48.9**
Не отримують ЗНТ	31/14.4	26/9.7

Примітки:

1. ГД гемодіаліз;
2. ПД перитонеальний діаліз;
3. Тх трансплантовано;
4. \*p=0.001 ( 2=10.49) порівняно з 2014 роком;
5. \*\*p<0.001 ( 2=15.59) порівняно з 2014 роком.

Відносна кількість пацієнтів віком до 18-ти років, які отримували замісну ниркову терапію (ЗНТ), залишалась стабільною, становлячи 24-25 осіб на 1 млн. відповідного населення (рис. 4).

За відсутності регламенту поновлення Реєстру ця цифра безумовно залежала від рівня координації його укладачів – інформація часто надходила із запізненням (приклад 2014 року на рис. 4).

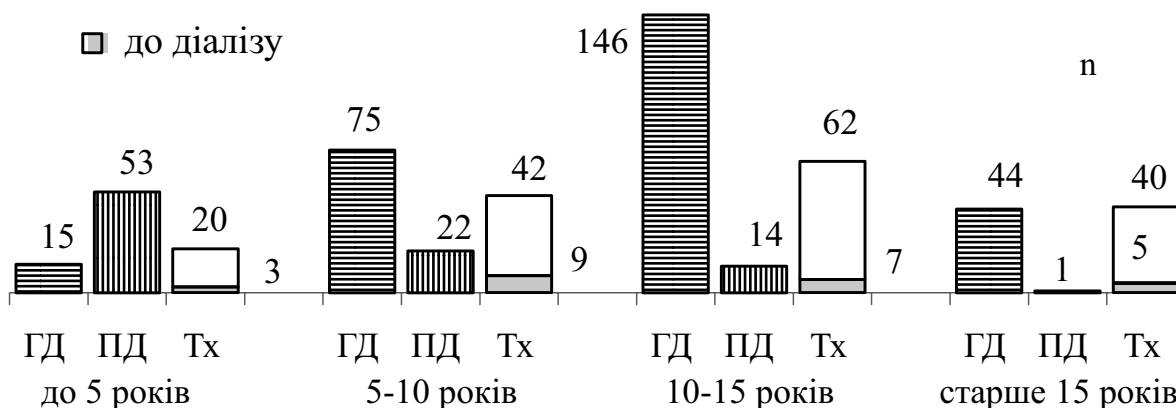


Примітка. \*не включає дані з АРК, частини Донецької та Луганської областей.

Рис. 4. Кількість хворих на ХХН5 віком до 18-ти років, які отримують замісну ниркову терапію в Україні (розрахунок на 1 млн. відповідного населення).

Структуру первинної ЗНТ (на момент її початку) в Україні залежно від вікової групи представлено на рис. 5. Протягом аналізованого періоду (з 2005 року по липень 2020 року)

пріоритетним видом у молодших пацієнтів визнано перитонеальний діаліз (середній вік початку 5.5 років), у старших – гемодіаліз (середній вік початку 11.0 років).



Примітки:

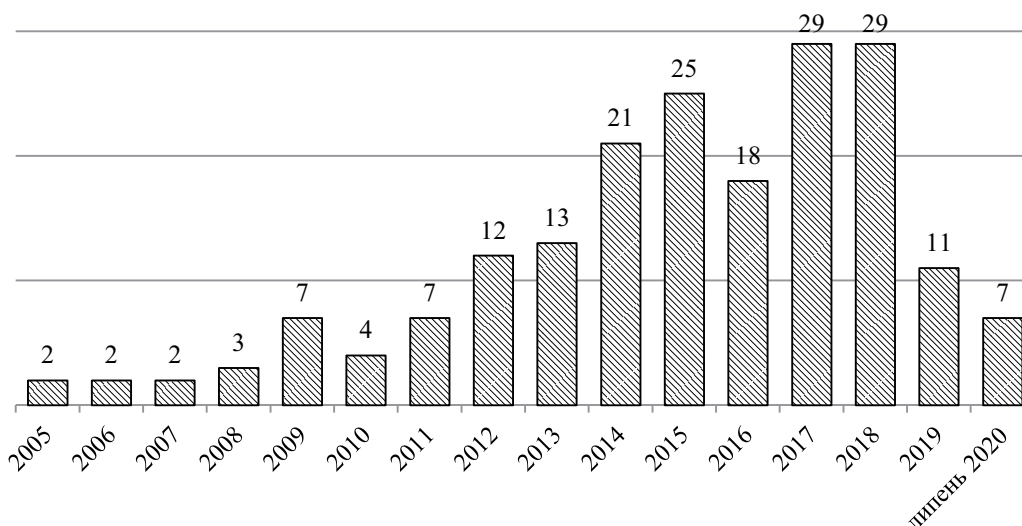
1. ГД гемодіаліз;
2. ПД перитонеальний діаліз;
3. Tx трансплантовано (біла частина стовпчика відноситься до тих, у кого трансплантацію виконано у даному віковому діапазоні, але після діалізу);
4. Дані представлено в абсолютних цифрах.

Рис. 5. Структура первинної замісної ниркової терапії при ХХН5 та трансплантації у різних вікових групах в Україні (2005-2020 роки: n=394).

Зросла кількість додіалізних трансплантацій у віці до 15-ти років (див. рис. 5). Середній вік таких хворих становив 10.5 років. Середній вік тих 129 пацієнтів з Реєстру, у кого трансплантація стала наступним етапом ЗНТ, а не первинним вибором,

склав 12.0 років (середня тривалість попереднього діалізу 2.0 роки).

З 2005 року щорічна кількість трансплантацій нирки в дитячій та підлітковій когорті України збільшилася (рис. 6).



Примітка. Дані представлено в абсолютних цифрах.

Рис. 6. Трансплантація нирки в Україні хворим у віці до 18-ти років, 2005-2020 роки (n=192, в тому числі повторно – 3).

Особливо плідним виявився період 2014-2018 роки – більше 20 операцій на рік (окрім 2016 року), залишається надія на покращення ситуації відсьогодні. Як правило діти отримували нирку від живих донорів-родичів (136/70.8%) з широкою географією задіяних клінік (основні з

них: Київ – 77 осіб, Запоріжжя – 14, Харків – 17, Мінськ – 58).

Фрагмент Реєстру, що охоплює хворих віком до 15-ти років, які отримують ЗНТ, було включено до щорічно поновлюваного європейського педіатричного реєстру ESPN/ERA-EDTA (табл. 5).

Таблиця 5

**Замісна ниркова терапія при ХХН5 у пацієнтів до 15-ти років  
(розрахунок на 1 млн. відповідного населення)**

Показник	ESPN/ERA-EDTA registry 2016 [10]		Україна 2017 ESPN/ERA-EDTA registry [9]	Україна 2018 (попередні дані)
	в цілому	Україна		
Захворюваність (incidence)	5.6	4.0	4.9	3.1
Розповсюдженість (prevalence)	34.9	13.2	16.1	15.7

Наразі йде узгодження даних щодо 2018 року, оскільки його фундатори також враховують часу затримку при накопиченні інформації [9, 10]. І якщо рівень ініціації ЗНТ в Україні у цій віковій групі можна вважати умовно наближеним до середнього для країн-учасниць ESPN/ERA-EDTA реєстру, то результати розрахунків розповсюдженості свідчать про відставання України щонайменш вдвічі (див табл. 5).

Які діагнози призводять до ХХН5 та ЗНТ у дітей? В 2019 році етіологічна структура цієї когорти хворих в Україні дещо відрізнялася від 2014 року: стало більше пацієнтів з полікістозом нирок, менше – неідентифікованих та інших (табл. 6).

Домінуючим серед причин ХХН5, як і в світовій практиці ([10]: 36.4-29.7% залежно від використання кодів, вік до 15-ти років), залишилися ВВРСС. Загалом структурні та гістологічні аномалії нирок та сечовивідної системи (ВВРСС, дисплазія та полікістоз нирок) склали від 53.3 до 61.4% причин дитячої та підліткової ХХН5 залежно від періоду аналізу.

Таблиця 6

**Етіологія ХХН5 у хворих до 18-ти років, які отримують замісну ниркову терапію (n/%)**

Нозологія	Рік	
	2014 (n=186)	2019 (n=241)
ВВРСС	52/28.0	72/29.8
Дисплазія нирок	32/17.2	51/21.2
Полікістоз нирок	15/8.1	25/10.4
Гломерулонефрит	32/17.2	41/17.0
Інтерстиціальний нефрит як наслідок ГПН	25/13.3	33/13.7
Спадковий нефрит	2/1.1	4/1.7
Інші	13/7.0	7/2.9
Не уточнено	15/8.1	8/3.3

Примітки:

1. ВВРСС вроджена вада розвитку сечової системи;
2. ГПН гостре пошкодження нирок;
3. Відмінності між групами статистично не значущі.

Зазначена структура різнилася від етіології ХХН в цілому (див. табл. 2) – при ХХН5 відмічено меншу частку хворих на гломерулонефрит, більшу – станів після гострого пошкодження нирок, пацієнтів з полікістозом нирок. Результати описової статистики підтверджено розрахунком шансів розвитку ХХН5 у віці до 18-ти років при цих нозологіях: більш ніж вдвічі вищий ризик визначено у дітей, хворих на інтерстиціальний нефрит внаслідок гострого пошкодження нирок (порівняно з іншими причинами ХХН), зі збереженням значущості в різні часові точки аналізу (2014 рік: OR 2.81 (1.74-4.56),  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 17.66$ ; 2019 рік: OR 2.10 (1.41-3.12),  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 12.88$ ). В той же час значуще меншу вірогідність розвитку ХХН5 встанов-

лено для хворих з гломерулонефритом (2014 рік: OR 0.66 (0.44-0.98),  $p = 0.047$ ,  $\chi^2 = 3.96$ ; 2019 рік: OR 0.54 (0.38-0.76),  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 12.13$ , порівняно з іншими діагнозами). Доречно нагадати, що у дорослих в структурі ХХН5Д на гломерулонефрит в 2017 році припадало 39.5% [12], тоді як педіатричний когорті притаманні менші цифри – 17.0-17.2% (див. табл. 6) чи 16.9-19.9% (залежно від використаних кодів [10]).

Більш ретельне вивчення окремих нозологій без залучення додаткових ресурсів проведено у відношенні полікістозу нирок. Збільшення хворих, яким було встановлено саме цей діагноз, відбувалося паралельно з доступністю УЗД і дещо різнилося по віковим групам (табл. 7).

Таблиця 7

## Полікістоз нирок, вік встановлення діагнозу (n/%)

Рік	Кількість випадків	Вік у якому встановлено діагноз		
		<5 років	5-10 років	>10 років
2012	72	6/8.3	16/22.2	50/69.5
2014	111	12/10.8	24/21.6	75/67.6
2016	137	18/13.1	34/24.8	85/62.1
2019	184	16/8.7	40/21.7	128/69.6

В той же час частка цієї патології в етіології ХХН у дітей та підлітків зменшилася з 8.2% у 2014 році до 6.7% у 2019 році (див. табл. 2). Така ж тенденція була виявлена і в дослідженні [17].

Наступна диференціація і корекція діагнозу з урахуванням типу успадкування, виключення пацієнтів з іншими видами кістозних дисплазій потребувало додаткових знань та технічних можливостей, в більшості в Україні відсутніх. Це обмежило конкурентність висновків щодо полікістозу, але не заперечило їх значимість. Серед включених в Реєстр тільки 49/26.6% дітей та підлітків мали ХХН1, а основна частка припала на ХХН2 (74/40.2%) та більш пізні стадії (ХХН3 – 27/14.8%, ХХН4 – 8/4.3%, ХХН5 – 26/14.1%), що усумнівило своєчасність діагнозу. Зменшення частки полікістозу нирок серед етіологічних чинників ХХН (див. табл. 2) супроводжувало збільшення відсотку хворих, які отримують ЗНТ (2014 рік – 8.1%, 2019 рік – 10.4%, див. табл. 6). Аналіз в різних часових точках визначив вищу вірогідність розвитку ХХН5 при полікістозі нирок у 2019 році (OR 1.69 (1.09-2.64),  $p = 0.027$ ,  $\chi^2 = 4.91$ ), тоді як в 2014 році ця клінічна група за прогнозом не відрізнялася від хворих з іншими діагнозами в цілому.

**Обговорення.** Через потенціальні ризики прогресування тягар ХХН важче у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, де забезпеченість ЗНТ менша [16]. Окрім врахування економічних реалій, сьогодні підтверджена доцільність адаптації національної стратегії щодо ХХН до прийнятих в країні моделей клінічної практики і до особливостей епі-

деміології. Важливим є пріоритетний розподіл ресурсів охорони здоров'я в країнах з достатнім рівнем доходів – на раннє визначення нових випадків ХХН, а в країнах з низьким та середнім рівнем – на покращення терапевтичного супроводу вже відомих випадків [16, 17]. В той же час дані щодо епідеміології педіатричної ХХН визнані недостатніми не тільки для регіонів з обмеженими ресурсами, але й для технологічно розвинутих країн з широкими науковими та фінансовими можливостями [18, 19]. Прийнято, що ситуація в педіатричній нефрології по розповсюдженості та захворюваності в цілому повторює профілі та тренди хворих віком після 18-ти років [1-3, 18, 19]. З появою національних реєстрів чи їх аналогів знання в цій галузі значно поглибились, але основна оприлюднена інформація стосується пізніх стадій ХХН у дітей, тоді як розповсюдженість ХХН1-4 залишається не ясною, з коливанням від 55 до 736 випадків на 1 млн. відповідного населення (Іспанія та Південно-Східна Азія, відповідно) [18]. З цієї точки зору представлена робота є унікальною як за обсягом когорти, її расової гомогенності, так і за часовими проміжками, включеними в аналіз.

Вивчення ситуації з ХХН у пацієнтів віком до 18-ти років за офіційними даними показало тенденцію до зменшення вперше зареєстрованих хвороб сечостатевої системи з 2010 року при переважанні цього класу захворювань у підлітків (більш ніж вдвічі, ніж у дітей віком до 15-ти років) з відмінностями залежно від регіону проживання. Наше дослідження, що концентрувалося саме на ХХН, а



не всіх класах хвороб сечостатевої системи, визначило основні причини ХХН в Україні (вроджені структурні чи гістологічні аномалії, гломерулонефрит) та домінування початкових стадій (ХХН1-2), що підкреслило налаштованість клініцистів на своєчасне виявлення хворих саме із зазначеною патологією. Такий самий тренд з переважанням початкових стадій зафіксовано в дослідженні [18], орієнтованим на аналіз даних щодо пацієнтів, які спостерігалися в референтному центрі з уточненим діагнозом ХХН в різні часові проміжки.

Пролонговане спостереження засвідчило тривале збереження функції нирок на початковому рівні у значній кількості пацієнтів (без зміни стадії ХХН: через 5 років ХХН1 утримувалось в 33.0% випадків, ХХН5 – в 56.6%) та відновлення ШКФ у частини хворих з ХХН1-3, що опосередковано підтвердило адекватність клінічного супроводу в цій сфері за період 2014-2019 роки.

У хворих з моніторингом ШКФ в динаміці кумулятивна вірогідність збереження ХХН1-4 на 1 році склала  $91.7 \pm 0.47\%$ , 5-му –  $84.2 \pm 0.82\%$ . Порівняно з іншими аналізованими нозологіями визначено значущі відмінності – більш ніж вдвічі вищий ризик розвитку ХХН5 встановлено у пацієнтів після гострого пошкодження нирок (OR 2.81-2.10), майже вдвічі нижчий – у хворих на гломерулонефрит (OR 0.66-0.54). Аналогічних досліджень із розрахунком зазначених ризиків в різні проміжки часу на подібних когортах нами в доступній референтній базі не виявлено.

Визначено наближеність до міжнародних даних етіологічної структури ХХН5 у хворих, які отримували ЗНТ, з переважанням вроджених вад розвитку сечової системи та спадковими варіантами нефропатій [9, 18]. Очікувано Україна відстала за рівнем ЗНТ від середньоевропейських показників, але кількість осіб до 18-ти років, які отримують

ЗНТ, залишалась стабільною впродовж низки останніх років і складала 24-25 на 1 млн. відповідного населення. Підтверджено пріоритет перитонеального діалізу у молодших, гемодіалізу – у старших, зростання кількості хворих, яким виконано трансплантацію у віці до 18-ти років.

Розкрито особливості структури ХХН у дітей та підлітків України при порівнянні 2014 та 2019 років, що свідчать про патоморфоз: збільшилась частка дисплазії нирок серед етіологічних чинників (з 19.3 до 22.0%,  $p=0.040$ ); покращились ближні наслідки з меншим ризиком втрати ШКФ до рівня ХХН5 на 1 році спостереження (93.6 проти 90.0%), але погіршився прогноз щодо відтермінованих наслідків (вірогідність збереження ХХН1-4 на 5-му році спостереження включно зменшилась з 85.5 до 73.9%,  $p=0.016$ ); змінилась структура замісної ниркової терапії зі зростанням частки трансплантованих хворих (з 30.5% до 48.9%,  $p<0.001$ ), в тому числі – в якості первинного вибору (до діалізу); виявлено тенденцію до зменшення частки полікістозу нирок в структурі ХХН загалом при її зростанні в структурі ХХН5, що призвело в 2019 році до збільшення ризику втрати ШКФ  $<15$  мл/хв. в цій когорті хворих порівняно з іншими нозологіями (OR 1.69,  $p=0.027$ ).

**Висновки.** Встановлені епідеміологічні і клінічні реалії важливі для фіксації наслідків захворювань нирок у дітей та підлітків, оцінки медичного супроводу цієї групи пацієнтів, пріоритетів розвитку дитячої нефрології. Робота підкреслює значущість подальших досліджень зі створенням відповідного регламенту.

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

**Подяка.** Глибока вдячність всім, хто долучився до створення Реєстру та підтримки актуальної інформації.

## Література (References):

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390:1888-1917. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30788-2.
2. Global, regional, and national burden of chronic renal disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020;395:709–33. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
3. Delanaye P, Glasscock RJ, De Broe ME. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! *Clin Kidney J*. 2017;10:370-374. doi: 10.1093/ckj/sfw154.
4. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
5. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F, Fradette L, Bouchard J, Awadalla P, Madore F. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:713–9. doi: 10.2215/CJN.06550613.
6. Ng JK-C, Li PK-T. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology*. 2018;23(Suppl.4):116–20. doi: 10.1111/nep.13464.



7. *Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell PS.* Clinical Epidemiology: How to do Clinical Practice Research. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins; 2006. 496 p.
8. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016. 119 s. Available from: <https://fk.unair.ac.id/wp-content/uploads/2019/09/CIOMS-EthicalGuidelines2016.pdf>.
9. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric Data. January 2020. Available from: [https://www.espn-reg.org/files/AR2017\\_20200224.pdf](https://www.espn-reg.org/files/AR2017_20200224.pdf).
10. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric Data 2016. November 2018. Available from: [https://www.espn-reg.org/files/AR2016\\_final.pdf](https://www.espn-reg.org/files/AR2016_final.pdf).
11. Демографічна та соціальна статистика / Населення та міграція / Річні дані / Населення (1990-2019). Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua>. [In Ukrainian].
12. Статистичний збірник «Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України», 2017 рік. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua>. [In Ukrainian].
13. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 рік / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2018.183 s. [In Ukrainian].
14. KT Clearinghouse. Knowledge Translation Program. Toronto 2017. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric Data 2016. November 2018. Available from: <https://ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator>.
15. *Bagdasarova IV, Fomina SP.* Chronic Kidney Disease and Renal Replacement Therapy in Ukraine. Ukrainian journal of nephrology and dialysis 2015;1(45):3-8. doi.org/10.31450/ukrjnd.1(45).2015.01 [In Ukrainian].
16. *Tonelli M, Dickinson JA.* Early detection of CKD: implications for low-income, middle-income, and high-income countries. JASN. 2020;31(9):1931-40. doi: 10.1681/ASN.2020030277.
17. *Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK.* Preventing CKD in developed countries. Kidney Int Rep. 2020;5:263–77. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.003.
18. *Masalskiene J, Rudaitis Š, Vitkevicius R, Cerkauskienė R, Dobiliene D, Jankauskienė A.* Epidemiology of Chronic Kidney Disease in children: a report from Lithuania. Medicina. 2021;57:112-20. doi: 10.3390/medicina57020112.
19. *Luo S, Grams ME.* Epidemiology research to foster improvement in chronic kidney disease care. Kidney Int. 2020;97(3):477-86. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.010.



# 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>

## Original Papers

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.04

Ergün Parmaksız<sup>1</sup>, Hüseyin Demirbilek<sup>2</sup>

### The importance of art therapy in the quality of life in hemodialysis patients

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Baskent University, Istanbul, Turkey

#### Citation:

Parmaksız E, Demirbilek H. The importance of art therapy in the quality of life in hemodialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):27-33. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.04

**Abstract.** *Dialysis causes many psycho-social problems in patients with chronic renal failure and decreases their quality of life by increasing their anxiety. We aimed to determine the influence of artistic activities on quality of life and reducing or eliminating dialysis anxiety.*

**Methods.** *Among 180 hemodialysis patients, 8 patients were randomly selected as a study group and 8 patients as a control group. We performed our theater rehearsals in 16 sessions, two hours per week. State-Trait Anxiety Inventory (STAI), STAI-II and Social Anxiety Scales (SAS) were employed in both groups before and after the play.*

**Results.** *The means of the eighth-month SAS fear and avoidance measures of the study group were found to be significantly lower than the control group and significantly lower than the baseline.*

*The mean difference of the initial eighth-month SAS fear and avoidance in the study group was statistically significantly higher than the control group.*

*Initial and eighth month SAS fear and avoidance difference averages of the study group were found statistically significantly higher than the control group.*

**Conclusions.** *We determined that the therapies to be done with art have an important place in relieving or reducing anxiety in hemodialysis patients. In addition, it was the opinion that our patients would make positive contributions to their quality of life. However, further studies are needed to demonstrate whether theater rehearsals reduce anxiety in hemodialysis patients.*

**Keywords:** *hemodialysis, anxiety, art therapy.*

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

© Parmaksız E., Demirbilek H., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Ergün Parmaksız: [dregnpmkzs@hotmail.com](mailto:dregnpmkzs@hotmail.com)

#### Article history:

Received June 9, 2020

Received in revised form  
October 15, 2020

Accepted October 18, 2020



© Пармаксиз Е., Демірбілек Х., 2021

УДК: 616.61-085.38-073.27-058

Ергюн Пармаксиз<sup>1</sup>, Хусейн Демірбілек<sup>2</sup>

## Важливість арт-терапії у якості життя пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу

<sup>1</sup>Навчальний госпіталь ім. Карталя Лютфі Кірдара, Стамбул, Туреччина

<sup>2</sup>Баскентський університет, Стамбул, Туреччина

**Резюме.** Лікування гемодіалізом викликає низку психо-соціальних проблем та знижує якість життя пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД. Метою нашої роботи було визначити вплив художньої діяльності на якість життя та зменшення або усунення тривожності при діалізі.

**Методи.** Серед 180 хворих, які лікувались методом гемодіалізу у нашому центрі, 8 пацієнтів були рандомізовані до дослідницької групи, 8 – до контрольної групи. Ми проводили театральні репетиції у 16 сеансах, дві години на тиждень. Репетиціями театру керував професійний театральний режисер. Під час репетицій пацієнтам надавалась підтримка психолога. Для аналізу впливу арт-терапії на якість життя пацієнтів використовували опитувальники State-Trait Anxiety Inventory (STAI), STAI та Social Anxiety Scales (SAS) до та після вистави.

**Результати.** Встановлено, що середні показники тривожності через 8 місяців арт-терапії у досліджуваній групі були значно нижчими, ніж у контрольній групі і значно нижчими ніж вихідні.

**Висновки.** Арт-терапія відіграє важливе місце у полегшенні або зменшенні тривожності та має позитивний внесок у якість життя пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу. Подальші дослідження необхідні для визначення впливу театральних репетицій на зменшення тривожності та покращення якості життя хворих на гемодіалізі.

**Ключові слова:** гемодіаліз, тривожність, арт-терапія.

**Introduction.** Chronic kidney disease (CKD) is considered an important global public health problem. In its final stage, it requires some form of kidney replacement therapy, hemodialysis is the most commonly used treatment modality [1, 2]. Hemodialysis is a difficult and time-consuming treatment that requires patients to go to the hospital three times a week for about 4 hours each time [3]. Patients with end-stage renal failure experience difficult symptoms that can deeply affect their quality of life, such as fatigue, pruritis, pain, nausea, sexual dysfunction and muscle weakness [4]. The entire treatment process is experienced as having challenging physical, social and emotional limitations [5]. The limitations caused by CKD frequently cause psychosocial problems such as depression, stress and anxiety in dialysis patients [6]. Poor health-related quality of life is associated with increased morbidity and mortality [7]. Patients receiving hemodialysis have higher anxiety and depression rates, about 20-50% of them experience depression and/or anxiety [8]. Depression is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients and can lead to poor treatment compliance, incompatible health behavior, self-harm, and increased risk of suicide [9, 10]. Depression is a contributing fac-

tor to non-compliance in patients receiving hemodialysis. Anxiety can also have an impact on the physical health of patients receiving hemodialysis because anxiety symptoms have a significant relationship with the performance status [11, 12]. Therefore, both anxiety and depression symptoms have a potential impact on physical well-being. Many symptoms of depression and anxiety, such as anorexia, sleep disturbance, and sexual dysfunction, are the same as uremia symptoms, making it difficult to distinguish anxiety or depression from the clinical picture of end-stage kidney disease [13]. There are many strategies to improve these symptoms, including non-pharmacological interventions such as art therapy, systemic acupuncture and music therapy. Art is an effective tool to enhance self-expression, creativity and self-esteem in chronic diseases. For instance, music therapy is safe and inexpensive and has been shown to improve pain and anxiety associated with a variety of diseases [14, 15]. The application of art in health has attracted attention recently due to its potential to improve patient outcomes and reduce the costs of the National Health Service. [16] There have been no randomized controlled studies on non-music art therapies for patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis [3]. In art-based intervention researches, the methodology should be considered due to the lack of randomized control trials conducted using non-music interventions [17]. Acting is another branch of art, which may help subjects to explore and express their feelings, cope with stress and improve social skills.

Ergün Parmaksız  
drergnprmsz@hotmail.com

Mental and emotional well-being is very closely related to physical wellness. Participating in such group activities enable socialization, communication and discovering one's identity.

**Aim.** Our study was planned to evaluate the effects of theater rehearsals on anxiety in selected hemodialysis patients.

**Patients and Methods.** Among our 180 hemodialysis patients, 8 patients (4 women and 4 men) were randomly selected as a study group and another 8 patients (4 women and 4 men) were chosen as the control group for the present study.

We performed our theater rehearsals in 16 sessions, two hours a week. The procedures followed were in accordance with the ethical standards of our hospital and with the amended Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from subjects. Theater rehearsals

were directed by a professional theater director. Psychologist support was also provided to the patients during the theater rehearsals. State-Trait Anxiety Inventory (STAI-1, STAI-2) and Liebowitz Social Anxiety Scalasi (LSAS) were employed to the study and control groups before and after the play [18, 19]. The demographic characteristics of the patients (age, disease duration, dialysis duration, gender, occupation, marital status, education, smoking, alcohol) were recorded. The STAI instrument consists of two subscales (status and continuous). Each of these subscales is composed of 20 questions with Likert-type response options, as follows: 1-almost never; 2-sometimes; 3-often; 4-almost always. The score varies from 20-80 points, with higher scores indicating higher levels of anxiety, which may indicate trait of state anxiety in low (0-34), moderate (35-49), high (50-64), and very high (65-80) grade (Fig. 1a and 1b).

#### SELF-EVALUATION QUESTIONNAIRE STAI Form Y-1

Please provide the following information:

Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ S \_\_\_\_\_

Age \_\_\_\_\_ Gender (Circle) M F T \_\_\_\_\_

#### DIRECTIONS:

A number of statements which people have used to describe themselves are given below. Read each statement and then circle the appropriate number to the right of the statement to indicate how you feel *right now*, that is, *at this moment*. There are no right or wrong answers. Do not spend too much time on any one statement but give the answer which seems to describe your present feelings best.

	1	2	3	4
1. I feel calm.....	1	2	3	4
2. I feel secure .....	1	2	3	4
3. I am tense .....	1	2	3	4
4. I feel strained .....	1	2	3	4
5. I feel at ease .....	1	2	3	4
6. I feel upset .....	1	2	3	4
7. I am presently worrying over possible misfortunes .....	1	2	3	4
8. I feel satisfied .....	1	2	3	4
9. I feel frightened .....	1	2	3	4
10. I feel comfortable .....	1	2	3	4
11. I feel self-confident .....	1	2	3	4
12. I feel nervous .....	1	2	3	4
13. I am jittery .....	1	2	3	4
14. I feel indecisive .....	1	2	3	4
15. I am relaxed .....	1	2	3	4
16. I feel content .....	1	2	3	4
17. I am worried .....	1	2	3	4
18. I feel confused .....	1	2	3	4
19. I feel steady .....	1	2	3	4
20. I feel pleasant .....	1	2	3	4

NOT AT ALL  
SOMEWHAT  
MODERATELY SO  
VERY MUCH SO

## SELF-EVALUATION QUESTIONNAIRE

## STAI Form Y-2

Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

## DIRECTIONS

A number of statements which people have used to describe themselves are given below. Read each statement and then circle the appropriate number to the right of the statement to indicate how you *generally* feel. There are no right or wrong answers. Do not spend too much time on any one statement but give the answer which seems to describe how you generally feel.

ALMOST NEVER  
SOMETIMES  
OFTEN  
ALMOST ALWAYS

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 21. I feel pleasant.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. I feel nervous and restless .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. I feel satisfied with myself.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. I wish I could be as happy as others seem to be.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. I feel like a failure .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. I feel rested .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. I am "calm, cool, and collected".....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. I feel that difficulties are piling up so that I cannot overcome them.....                    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29. I worry too much over something that really doesn't matter.....                               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30. I am happy .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 31. I have disturbing thoughts .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. I lack self-confidence.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. I feel secure .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. I make decisions easily .....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35. I feel inadequate.....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. I am content .....  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37. Some unimportant thought runs through my mind and bothers me .....                            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. I take disappointments so keenly that I can't put them out of my mind.....                    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. I am a steady person.....   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. I get in a state of tension or turmoil as I think over my recent concerns and interests ..... | 1 | 2 | 3 | 4 |

© Copyright 1968, 1977 by Charles D. Spielberger. All rights reserved.  
Published by Mind Garden, Inc., 1690 Woodside Rd, Suite 202, Redwood City, CA 94061

STAI-P-AD Test Form Y  
www.mindgarden.com

Copyright 1968, 1977 by Charles D. Spielberger. All rights reserved.

Fig. 1. Self-evaluation questionnaire which was used in the study:  
(a) State-Trait Anxiety Inventory-1, (b) State-Trait Anxiety Inventory-2.

The Liebowitz (SAS) is a clinician-rating scale created to assess social phobia. The LSAS assesses the range of social interaction and performance situations that patients with sociophobia fear and/or avoid. The scale includes 24 items divided into two subscales that evaluate social interactional and performance situations: fear: 0-none, 1-mild, 2-moderate, 3-severe, avoidance 0-none, 1-mild, 2-moderate, 3-severe. The scoring scale: (the sum of fear and avoidance scores) 0-29 you do not suffer from social anxiety, 30-49 mild social anxiety, 50-64 moderate social anxiety, 65-79 marked social anxiety, 80-94 severe social anxiety, >95 very severe social anxiety.

Statistical analysis was done with NCSS 2007 package program. Besides descriptive analyses (mean, standard deviation), Mann-Whitney-U and Chi-square tests were used to compare two groups. Wilcoxon test was used to compare SAS and STAI 1-2 scores at baseline and after 8 months. The results were considered significant if the p-value <0.05.

**Results.** The study and control groups consisted of 8 hemodialysis patients each. There was no statistically significant difference between the study and control groups concerning the mean age, disease duration, dialysis duration (Table 1).

Table 1

**The comparison of study and control groups with respect to age, disease duration and dialysis duration**

	Study Group	Control Group	MW	P
Age	43.8 ± 14.8	49.8 ± 15.8	23	0.34
Disease duration	28.4 ± 14.5	39.7 ± 16.7	22	0.29
Dialysis duration	11 ± 5.37	8.06 ± 4.81	22	0.29

No statistically significant difference was observed between the gender of the study and control groups, professional marital status, educational status, smoking and alcohol use (Table 2).

Table 2

**The comparison of the study and control groups in terms of gender, occupation, marital status, education and habits**

		Study Group		Control Group		
Gender	Male	4	50,0%	3	37,5%	$\chi^2:0,254$
	Female	4	50,0%	5	62,5%	p=0,614
Occupation	Worker	2	25,0%	1	12,5%	
	Retired	2	25,0%	5	62,5%	$\chi^2:2,28$
	Unemployed	4	50,0%	2	25,0%	p=0,319
Marital status	Married	3	37,5%	4	50,0%	
	Single	4	50,0%	3	37,5%	$\chi^2:0,291$
	Widow	1	12,5%	1	12,5%	p=0,867
Education	Primary school	6	75,0%	5	62,5%	$\chi^2:0,291$
	High school	2	25,0%	3	37,5%	p=0,590
Smoking	No	8	100,0%	7	87,5%	$\chi^2:1,06$
	Yes	0	0,0%	1	12,5%	p=0,302
Alcohol	No	7	87,5%	8	100,0%	$\chi^2:1,06$
	Yes	1	12,5%	0	0,0%	p=0,302

The differences in the studied parameters between the groups are presented in Table 3.

Table 3

**The comparison of the study and control groups in terms of SAS fear and avoidance and STAI status and continuity at the end of the study**

		Study Group	Control Group	MW	p
SAS fear	Initial	11.75 ± 4.33	15.75 ± 3.15	13.5	0.058
	8th month	8.75 ± 2.32	17.88 ± 6.2	3	0.002
	Z	-2.19	-1.35		
	P	0.028	0.176		
SAS Avoidance	Initial	11.13 ± 4.39	14 ± 4.54	22	0.290
	8th month	4.63 ± 2.26	13.25 ± 3.66	1.5	0.001
	Z	-2.54	-1.2		
	P	0.011	0.230		
STAI-1 Status	Initial	40.38 ± 5.01	46 ± 9.13	19.5	0.188
	8th month	51.37 ± 5.55	42 ± 3.16	4	0.003
	Z	-2.52	-1.05		
	P	0.012	0.293		
STAI-2 Continuous	Initial	47.37 ± 8.25	44.63 ± 10.93	24.5	0.431
	8th month	48.88 ± 4.64	46.37 ± 2.77	21.5	0.267
	Z	-0.77	-1.02		
	P	0.440	0.310		



No statistically significant difference was observed between the STAI-2 continuous averages in the study and control groups (Fig. 2).

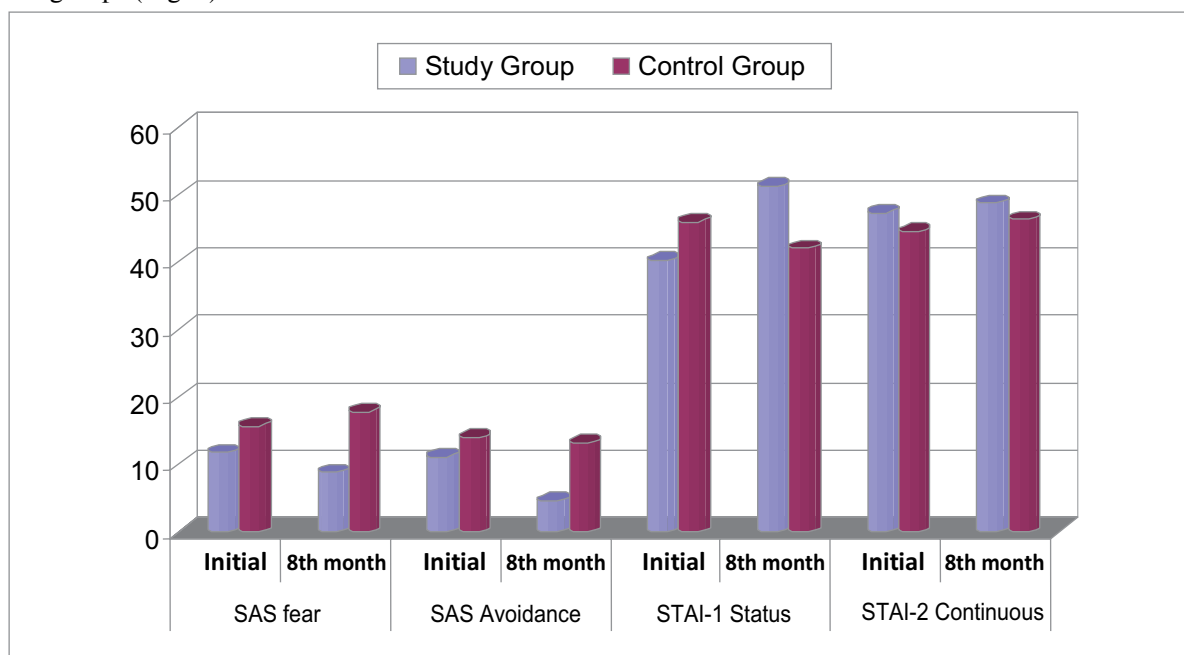


Fig. 2. The comparison of the study and control groups in research dynamics.

**Discussion.** In addition to pharmacological treatments, nonpharmacological supportive treatments such as music studies have been used to reduce anxiety in hemodialysis patients. Our study was planned to investigate the effects of theater, an important art branch, on anxiety in the hemodialysis patients. As far as we know, there is no similar study in the literature. Persuading dialysis patients to take role in theatre plays to overcome social phobia and anxiety has not been previously reported. The results presented here give preliminary indications of the effectiveness of theater rehearsals intervention in reducing the mean scores in state anxiety in patients undergoing hemodialysis. These results show that theater rehearsals significantly reduced perceived anxiety levels in hemodialysis patients.

Authors believe that higher levels of anxiety in the patients undergoing hemodialysis can be explained by the fact that they need to stay connected to the machine for several hours a week, limiting their independence, keeping a restricted diet and not being able to travel for a long time [20, 21].

These results are consistent with the results of the study examining nonpharmacological supportive therapies such as listening to music, which reduces anxiety in hemodialysis patients [22, 23].

In our study, it was seen that there was a statistically significant difference in the fear and avoidance of SAS in the study group and the STAI status in the study group with theater rehearsals. According to these results, performing theater rehearsals helped the patients to face the fact that hemodialysis is obligatory and lead to reduce their anxiety. Therefore, in the group of patients who do not wish to continue hemodialysis treat-

ment, providing non-pharmacological support treatments as well as pharmacological support treatments can contribute positively to hemodialysis compliance by reducing anxiety.

**Limitations.** Some limitations need to be mentioned. The study population was small and the study was conducted in a single renal replacement therapy clinic. The study comes from a single province of the country and therefore does not reflect the findings of other parts of Turkey. We suggest further multicenter studies in different regions of the country. Another limitation is that the clinical importance of acting and its influence on clinical symptoms have not been evaluated. In art-based intervention research, the methodology should be considered due to the lack of RCTs conducted using non-music interventions [24].

**Conclusions.** As a result, we determined that art treatments have an important place and importance in relieving or reducing anxiety of hemodialysis patients. Art also contributes positively to the quality of life. We recommend such motivating activities to other dialysis centers. However, further studies are needed to demonstrate whether theater rehearsals reduce anxiety in hemodialysis patients.

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

**Authors Contributions.**

**Ergün Parmaksız:** Writing the manuscript, data collection and research management;

**Hüseyin Demirbilek:** Data collection and clinical data analysis.

## References:

- Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol.* 2016 ; 38(3):313-9. doi: 10.5935/0101-2800.20160048.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382(9888) : 260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- Carswell C, Reid J, Walsh I. et al. Implementing an arts-based intervention for patients with end-stage kidney disease whilst receiving haemodialysis: a feasibility study protocol. *BMC Pilot and Feasibility Studies* 2019; 5:1. doi.org/10.1186/s40814-018-0389-y.
- Raj R, Ahuja KDK, Frandsen M, Jose M. Symptoms and their recognition in adult haemodialysis patients: interactions with quality of life. *Nephrology.* 2017; 22: 228–33. doi.org/10.1111/nep.12754.
- Melo G, Rodrigues A, Firmeza M ET AL. Musical intervention on anxiety and vital parameters of chronic renal patients: a randomized clinical trial. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2018; 26: e2978. doi: 10.1590/1518-8345.2123.2978.
- Liebman S, Li N-C, Lacson E. Change in quality of life and one-year mortality risk in maintenance dialysis patients. *Qual Life Res.* 2016; 25: 2295–306. doi: 10.1007/s11136-016-1257-y.
- Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges - a narrative review. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018; 11: 93–102. doi: 10.2147/IJNRD.S126615.
- Barros A, da Costa BE, Mottin CC, D'Avila DO. Depression, quality of life, and body composition in patients with end-stage renal disease: a cohort study. *Rev Bras Psiquiatr.* 2016; 38: 301–6. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1681.
- Pompili M, Venturini P, Montebovi F, Forte A, Palermo M, Lamis D a, et al. Suicide risk in dialysis: review of current literature. *Int J Psychiatry Med.* 2013; 46: 85–108. doi: 10.2190/PM.46.1.f.
- Ossareh S, Tabrizian S, Zebarjadi M. Prevalence of depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with adherence to medications. *Iran J Kidney Dis.* 2014; 8: 467–75. PMID:25362222.
- Loosman WL, Rottier MA, Honig A, Siegert CEH. Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2015; Sep 21; 16: 155. doi: 10.1186/s12882-015-0149-7.
- Cohen SD, Cukor D, Kimmel PL. Anxiety in patients treated with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 2250–5. doi: 10.2215/CJN.02590316.
- Evans D. The effectiveness of music as an intervention for hospital patients: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2002; 37: 8–18. doi: 10.1046/j.1365-2648.2002.02052.x.
- Yinger OS, Gooding LF. A systematic review of music-based interventions for procedural support. *J Music Ther.* 2015; 52: 1–77. doi: 10.1093/jmt/thv004.
- All-Party Parliamentary Group on Arts Health and Wellbeing. Creative health: the arts for health and wellbeing. The short report. 2017. Available from: [https://www.artshealthandwellbeing.org.uk/appg-inquiry/Publications/Creative\\_Health\\_Inquiry\\_Report\\_2017.pdf](https://www.artshealthandwellbeing.org.uk/appg-inquiry/Publications/Creative_Health_Inquiry_Report_2017.pdf)
- Boyce M, Bungay H, Munn-Giddings C, Wilson C. The impact of the arts in healthcare on patients and service users: a critical review. *Heal Soc Care Community.* 2017; 26: 1–16. doi: 10.1111/hsc.12502.
- Spielberger CD. Theory and research on anxiety. *Anxiety and behavior.* New York: Academic Press. 1966.
- Liebowitz MR. Social Phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1987; 22: 141-173. doi: 10.1159/000414022.
- Rajan EJE, Subramanian S. The effect of depression and anxiety on the performance status of end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27(2): 331-4. doi: 10.4103/1319-2442.178555.
- Kargar Jahromi M, Javadpour S, Taheri L, Oorgholami F. Effect of nurse-led telephone follow ups (Tele-Nursing) on depression, anxiety and stress in hemodialysis patients. *Glob J Health Sci.* 2016; 8(3): 168-73. doi: 10.5539/gjhs.v8n3p168.
- Mohammadi A, Ajorpaz N. M, Torabi M, Mirsane A, Moradi F. Effects of music listening on preoperative state anxiety and physiological parameters in patients undergoing general surgery: a randomized quasi-experimental trial. *Cent Eur J Nurs Midw.* 2014; 5(4): 156-60. doi: 10.15452/CEJNM.2014.05.0011.
- Jiménez-Jiménez M, García-Escalona A, Martín-López A, De Vera-Vera R, De Haro J. Intraoperative stress and anxiety reduction with music therapy: A controlled randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Vasc Nurs.* 2013; 31(3): 101-6. doi: 10.1016/j.jvn.2012.10.002.
- Nguyen TN, Nilsson S, Hellstrom AL, Bengtson A. Music therapy to reduce pain and anxiety in children with cancer undergoing lumbar puncture: a randomized clinical trial. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2010; 27: 146–55. doi: 10.1177/1043454209355983.



## 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

Caner Baran

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.05

### Impact of COVID-19 pandemic on urology practice: A single-center experience

Cukurova State Hospital, Department of Urology, Adana, Turkey

### Citation:

Baran C. Impact of COVID-19 pandemic on urology practice: A single-center experience. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):34-38. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.05

**Abstract.** *The present study aimed to evaluate the impact of the Coronavirus disease (COVID-19) pandemic on the urology outpatient clinic and provide objective data for the allocation of the resources during the pandemic.*

**Materials and methods.** *The patient records who were admitted to our Hospital Urology outpatient clinic during March 20th - May 29th, 2019, and March 20th - May 29th, 2020 has been evaluated and constituted two groups as Non-Pandemic Group and Pandemic Group according to application date. Groups have been compared according to demographic and cohort-specific variables.*

**Results.** *There has been a statistically significant difference between groups according to age, gender, admission, prescription, and hospitalization rates. During the pandemic period, we found that the rates of patient admission, frequency and the number of hospitalizations decreased, and the rate of prescribing increased. Also, we found that male patients aged 18-65 years were admitted more frequently during the pandemic period.*

*The analysis of the subgroups constituted according to diagnostic segmentation revealed that the patients with lower urinary tract symptoms and pediatric urology patients decreased while infertility and infection groups were increased.*

**Conclusion.** *The urology outpatient clinic has been affected by the COVID-19 pandemic from various perspectives. This alteration should take into consideration for the planning of the services during a pandemic.*

**Keywords:** COVID-19, pandemic, urology, outpatients.

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

© Baran C., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Caner Baran: [drcanerbaran@hotmail.com](mailto:drcanerbaran@hotmail.com)

### Article history:

Received December 9, 2020

Received in revised form

January 9, 2021

Accepted January 11, 2021



© Баран К., 2021

УДК: 616.6:578.834]-052

Канер Баран

## Вплив пандемії COVID-19 на урологічну практику: досвід одного центру

Державний госпіталь Чукурова, Адана, Туреччина

**Резюме.** Метою роботи було оцінити вплив пандемії COVID-19 на урологічну амбулаторну практику та надати об'єктивні дані щодо розподілу ресурсів під час пандемії.

**Методи.** Медична документація пацієнтів, які звертались за допомогою до нашої урологічної амбулаторії у період з 20 березня по 29 травня 2019 року та з 20 березня по 29 травня 2020 року були оцінені як Непандемічна група та Пандемічна група відповідно до дати звернення. Групи порівнювали за демографічними та когортними змінними.

**Результати.** Визначено статистично значущу різницю у віці, статі, кількості госпіталізацій та призначень залежно від періоду звернення. Так, під час пандемічного періоду кількість прийому пацієнтів, частота та кількість госпіталізацій зменшувались, тоді як кількість рецептурних призначень лікарських засобів зростала. Крім того, визначено, що пацієнти чоловічої статі у віці 18-65 років частіше звертались під час пандемії у порівнянні зі старшою віковою групою. Аналіз підгруп, складених відповідно до діагностичної сегментації продемонстрував, що кількість звернень з симптомами нижніх відділів сечової системи та педіатричної урології зменшилася, а групи безпліддя та інфекцій збільшились.

**Висновок.** Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на урологічну амбулаторну практику з різних точок зору. Визначені зміни повинні враховуватись під час планування спеціалізованої медичної допомоги під час пандемії.

**Ключові слова:** COVID-19, пандемія, урологія, амбулаторні пацієнти.

**Introduction.** Coronavirus disease (COVID-19) has started in December 2019 in Wuhan, China. It has spread all over the world in a couple of months. The World Health Organization has announced the COVID-19 disease as a pandemic on 11th March 2020 [1].

The first COVID-19 case has been diagnosed on 9th March 2020 and the first death has been announced on 17th March 2020 in Turkey [2]. After the immediate rise of the COVID-19 cases, the Ministry of Health has declared a national plan and most of the hospitals have revised the terms of services according to the legislation of the Ministry of Health [2].

Before the COVID-19 pandemic, our hospital provides standard urologic care with 5 urologists in 3 outpatient clinics. Our department has service with 20 beds, one surgery room, one cystoscopy room, and an extracorporeal shock wave lithotripsy unit. After the pandemic legislation on March 20th, 2020, we have reduced the outpatient clinic to one room. Our service has been assembled with other surgical departments in a single isolated service. Only surgeries with an emergency have been performed during the period. On May 29th, 2020, a controlled normalization period has started and most of the services have been normalized after this date.

**This study aims** to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the urology outpatient clinic in a single secondary center and compare the non-pandemic and pandemic periods and also, provide objective data for allocating resources during the pandemic.

**Material and Methods.** The present study was performed following the principles of the Declaration of Helsinki. Ethics approval was taken from the institutional review board of the Adana City Training and Research Hospital (approval date 29.07.2020, Protokol number 1001). A retrospective review of urology outpatient clinic records has been obtained which belongs to March 20th - May 29th, 2020 period at our hospital, and the records of the same period of 2019 have also been collected for comparison. The age, gender, admission time, number of admissions, diagnosis, prescription, and hospitalization status have been noted. Inpatient and emergency consultations and administrative examinations were excluded from the cohort.

At Our Urology Department outpatient clinic, 3 urologists had provided service with 3 dedicated rooms at 08:00 - 17:00 working hours before the pandemic. While patients with appointments had been accepted in an order, patients without an appointment had been accepted according to the availability of the physicians. During pandemic restriction, only one urologist provided outpatient clinic service to only patients with an appointment.

To minimize exposure risks to patients and staff, a triage desk was placed at the entrance of the outpatient

Caner Baran

drcanerbaran@hotmail.com

clinics and, all patients were questioned for the symptoms of COVID-19 and measured the body temperature. None of the patients with COVID-19 or patients with suspicion of COVID-19 were accepted in the outpatient clinic and excluded from the study.

After collecting the data, two groups were constituted according to the admission date. Patients admitted to the urology outpatient clinic between March 20th - May 29th, 2019, and March 20th - May 29th, 2020 were allocated to the Non-Pandemic group and Pandemic group respectively.

SPSS version 21.0 (IBM, Armonk, NY) was used for statistical analysis. Distributions were summarized

using frequencies. Independent sample t-test, ANOVA test, Mann–Whitney U test, and Chi-squared test were used to research the association between continuous and categorical variables as appropriate. Any p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results.** A total of 3484 different patients were admitted to urology outpatient clinic 4417 times during both non-pandemic and pandemic term. The admission number per patient was statistically different in non-pandemic and pandemic terms (1.31 and 1.14 times per patient respectively,  $p < 0.001$ ). The distribution of the patients according to pandemic groups presented in Table 1.

Table 1

The differences between the Non-Pandemic and Pandemic groups

		Non-Pandemic Term	Pandemic Term	p-value
Number of the Patients		2540	944	N/A
Number of Admissions		3337	1080	N/A
Admission Rate per patient		1.31	1.14	$< 0.001$
Age (Years $\pm$ SD)		50.3 $\pm$ 19.7	46.4 $\pm$ 18.3	$< 0.001$
Age Group N (%)	<18	205 (6.1)	39 (3.6)	$< 0.001$
	18-65	2301 (69)	858 (79.4)	
	>65	831 (24.9)	183 (16.9)	
Sex N (%)	Male	2173 (65.1)	787 (72.9)	$< 0.001$
	Female	1164 (34.9)	293 (27.1)	
Prescription N (%)	Yes	1650 (49.4)	621 (57.5)	$< 0.001$
	No	1687 (50.6)	459 (42.5)	
Hospitalization N (%)	Yes	181 (5.4)	12 (1.1)	$< 0.001$
	No	3156 (94.6)	1068 (98.9)	

The admission numbers during the non-pandemic and pandemic terms for the week of the year could be seen in Figure 1.

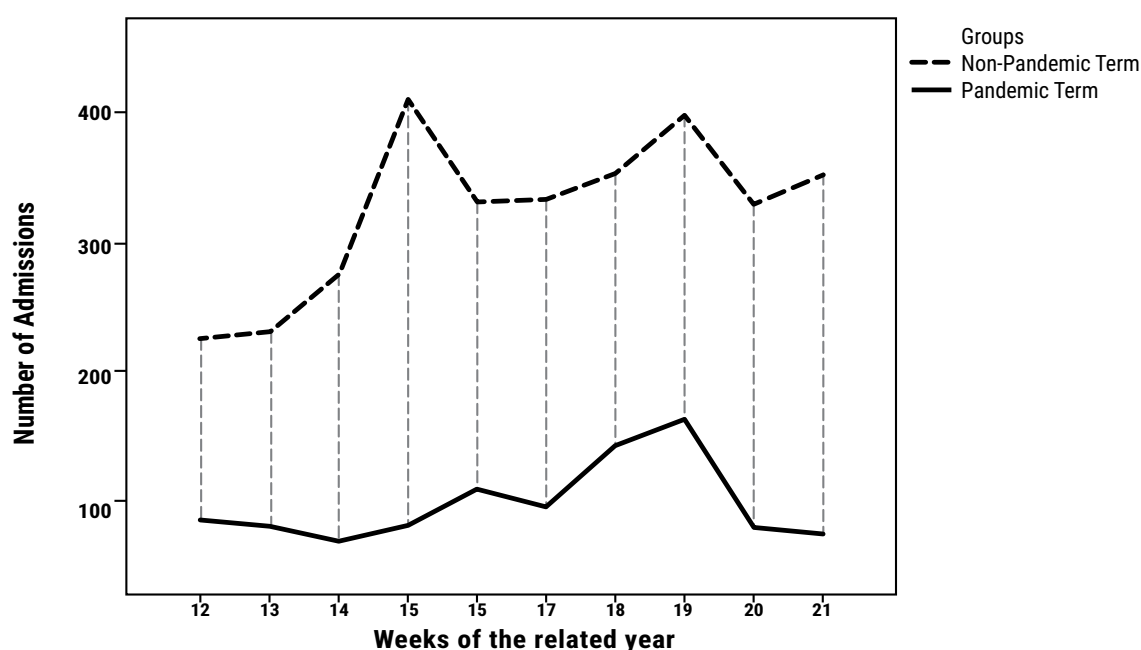


Fig. 1. Comparison of the patients' number according to the week of the related year.



The mean ages were 50.3 years and 46.4 years non-pandemic and pandemic terms respectively ( $p < 0.001$ ). The distribution of the admissions according to age groups was also significant ( $p < 0.001$ ). The patients between 18-65 years old had a higher rate in pandemic term while patients belong to  $<18$  and  $>65$  years groups have relatively lower rates comparing the non-pandemic term.

There was a statistically significant difference between groups according to gender ( $p < 0.001$ ). The rates of male and female patients were 65.1% and 34.9%

respectively in the non-pandemic term. This rate was increased favoring the men in the pandemic term that the rates were 72.9% and 27.1% for male and female patients respectively.

There was a statistically significant difference between groups in terms of prescription and hospitalization rates. The prescription rates increased during the pandemic term while the hospitalization rates were decreased. All results have been presented in Table 1.

The distribution of patients according to diagnostic groups has presented in Table 2.

Table 2

Comparison of the groups according to diagnostic subgroups

	Non-Pandemic Term	Pandemic Term	p-value	Trend
Urinary Stone	711(21.3%)	250 (23.1%)	0.2	stable
Lower urinary tract symptoms	812(24.3%)	201 (18.6%)	$<0.001$	decrease
Infection	286(8.6%)	161 (14.9%)	$<0.001$	increase
Other	510(15.3%)	148(13.7%)	0.22	stable
Neurourology/Incontinence	454 (13.6%)	131 (12.1%)	0.23	stable
Infertility	103 (3.1%)	75 (6.9%)	$<0.001$	increase
Sexual Dysfunction	166(5%)	52 (4.8%)	0.87	stable
Oncology	59 (1.8 %)	27 (2.5%)	0.13	stable
Hematuria	93 (2.8%)	20 (1.9%)	0.1	stable
Pediatric Urology	143(4.3%)	15(1.4%)	$<0.001$	decrease

There was a statistically significant increase in infection and infertility patients while a decrease was observed in patients with lower urinary tract symptoms

(LUTS) and pediatric urology patients. Figure 2 shows the distribution of the diagnostic groups in pandemic and non-pandemic terms.

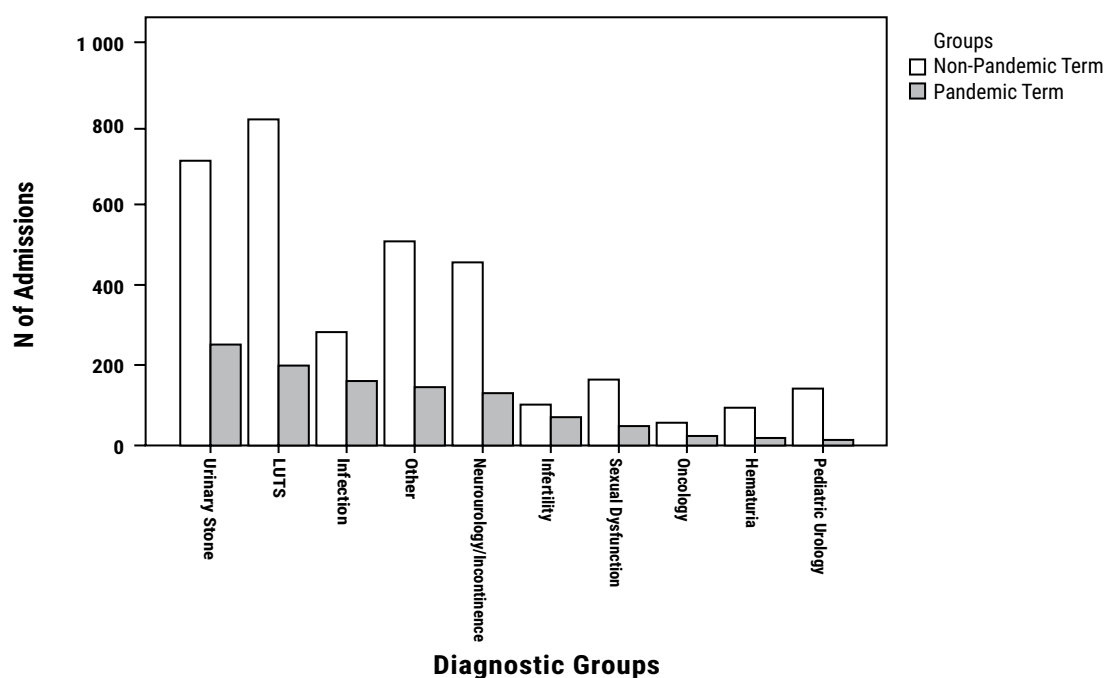


Fig. 2. Distribution of the patients according to diagnostic groups.



**Discussion.** The COVID-19 pandemic caused major alterations in healthcare systems across the world [3]. Various suggestions have been made to delivering urological care while protecting both patients and healthcare professionals [4]. Outpatient clinics have been affected by the pandemic and appointments were postponed or canceled [5]. This study tried to demonstrate the effect of the pandemic on the urology outpatient clinic. Patients' admissions, re-admissions, and hospitalization rates were decreased while prescription rates increased during the pandemic period.

The major result of the study is the decrease of applications to outpatient clinics by almost 68%. Besides, the admission rate per patient fell from 1.31 to 1.14. The decrease in both variables is already anticipated and expected due to restriction legislation. On the other hand, the study results showed the decrease rate objectively and expressed with the exact numbers. In their study, Collins et.al. showed that the decrease in outpatient referrals was 52% comparing with the none pandemic era on the same dates the previous year. However, their hospital is a tertiary center with high volume urologic procedures and conducted an outpatient service over the phone during the restricted period [6].

There was a difference between the mean ages in the groups. However, this result is not interpretable due to legislation of curfew to the over 65 and below 18 years old population during the pandemic term in Turkey. On the other hand, the difference between groups according to sex was statistically different. The female population admitted to the urology outpatient clinic during the pandemic term has significantly decreased (see Table 1).

Another interesting difference has been observed in the prescription and hospitalization rates. While prescription rates were increased, hospitalization rates were de-

creased during the restriction period compared to 2019. According to this result, it would not be wrong to speculate that there is a difference in the behavior of the urologists enforcing the outpatient treatment until the hospitalization is an obligation for the patient.

There was also a statistical difference between the groups according to diagnostic groups. Infertility and infection patients have increased while patients with LUTS and the pediatric group has decreased. The decrease of the pediatric and LUTS group could be explained by the restriction to the child and old people. The increase of the infertility patients admitted to urology outpatient has been explained by the prolonged lockdown of health services providing high-complexity fertility treatments [7]. On the other hand, the rising rate of the patients with urinary infective symptoms is a challenging finding to interpret which, could be dependent on the delay of primary care [8]. There are also some cases reported in the literature with urinary frequency as a major symptom in COVID-19 patients [9]. This study cannot speculate about the effect of the coronavirus on the urinary system. However, our results need to be confirmed with future prospective studies.

**Conclusion.** The COVID-19 pandemic has made a shocking effect on the global health system. Urological care is mostly maintained for emergency and cancer patients. In our secondary center, the urology outpatient clinic has provided a service with limited resources. On the other hand, the results of this study provide noteworthy information for future arrangements of the urological services, especially outpatient clinic.

**Informed Consent.** Retrospective study

**Conflict of Interest.** No conflict of interest is declared by the author.

**Financial Disclosure.** The authors declared that this study received no financial support.

## References:

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-COVID-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10).
2. Demirbilek Y, Pehlivanurk G, Ozguler ZO, Alp Mese E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):489-94. doi:10.3906/sag-2004-187.
3. Puliatti S, Eissa A, Eissa R, Amato M, Mazzone E, Dell'Oglio P. et al. COVID-19 and urology: a comprehensive review of the literature. *BJU Int.* 2020;125(6):E7-E14. doi:10.1111/bju.15071.
4. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M. et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *Eur Urol.* 2020;78(1):21-8. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.056.
5. Ho HC, Hughes T, Bozlu M, Kadioglu A, Somani BK. What do urologists need to know: Diagnosis, treatment, and follow-up during COVID-19 pandemic. *Turk J Urol.* 2020;46(3):169-77. doi: 10.5152/tud.2020.20119.
6. Collins PM, Madden A, O'Connell C, Omer SA, Shakeel Inder M, Casey RG. et al. Urological service provision during the COVID-19 period: the experience from an Irish tertiary centre. *Ir J Med Sci.* 2020. doi: 10.1007/s11845-020-02352-x.
7. Alviggi C, Esteves SC, Orvieto R, Conforti A, La Marca A, Fischer R. et al. COVID-19 and assisted reproductive technology services: repercussions for patients and proposal for individualized clinical management. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):45. doi: 10.1186/s12958-020-00605-z.
8. Weinstein E, Ragazzoni L, Burkle F, Allen M, Hogan D, Della Corte F. Delayed Primary and Specialty Care: The Coronavirus Disease-2019 Pandemic Second Wave. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(3):e19-e21. doi: 10.1017/dmp.2020.148.
9. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D. et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol.* 2020; Oct;78(4):624-628. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.013.



# 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

Zeynel Abidin Erbesler<sup>1</sup>, Tufan Ulcay<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.06

### Evaluation of effects of bupivacaine and isoflurane on pancreas damage after renal ischemia-reperfusion injury: An experimental study

<sup>1</sup>Kirsehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kirsehir, Turkey

<sup>2</sup>Kirsehir Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Kirsehir, Turkey

## Citation:

Erbesler ZA, Ulcay T. Evaluation of effects of bupivacaine and isoflurane on pancreas damage after renal ischemia-reperfusion injury: An experimental study. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):39-45. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.06

**Abstract.** Recent studies have shown that renal ischemia-reperfusion injury can have detrimental effects on distant organs such as the brain, liver and lungs. In this study, we aimed to investigate the effects of renal ischemia-reperfusion injury on pancreatic functions.

**Materials and Methods.** Twenty four male adult Wistar rats were divided into four groups. Sham and control group animals were not given any medications. Animals in groups 3 and 4 were treated with epidural bupivacaine and isoflurane inhalation. Animals in all groups except for the sham group were subjected to bilateral renal ischemia for 45 minutes and subsequent reperfusion. Blood samples were collected before ischemia, immediately after reperfusion and 2h after reperfusion. Serum blood urea nitrogen, creatinine, amylase and lipase levels were measured, and pancreatic sections were histopathologically examined for the presence and severity of congestion, degenerative cellular changes, cytoplasmic vacuolization and leukocytic infiltration. Levels of malondialdehyde, endogenous antioxidant enzyme catalase and reduced glutathione were measured in pancreatic tissue sections by using colorimetric kits.

**Results.** Serum blood urea nitrogen and creatinine levels increased in rats subjected to renal ischemia-reperfusion. There was no difference between the groups in terms of pancreatic tissue malondialdehyde, catalase and glutathione levels.

**Conclusion.** In conclusion, bilateral renal ischemia for 45 minutes led to significant impairment in pancreatic function and changes in pancreas histology. These findings might be due to antioxidant deficiency and increased lipid peroxidation in pancreatic tissue.

**Key Words:** Ischemia-reperfusion, bupivacaine, pancreas damage.

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

© Erbesler Z.A., Ulcay T., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Zeynel Abidin Erbesler: [zerbesler@gmail.com](mailto:zerbesler@gmail.com)

## Article history:

Received November 3, 2020

Received in revised form

December 29, 2020

Accepted January 9, 2021



© Ербеслер З. А., Улкай Т., 2021

УДК: 616.61–008.6:616.37–001]–08

Зейнел Абідін Ербеслер<sup>1</sup>, Туфан Улкай<sup>2</sup>

## Оцінка впливу бупівакаїну та ізофлурану на пошкодження підшлункової залози після ішемічно-реперфузійного гострого пошкодження нирок: Експериментальне дослідження

<sup>1</sup>Університет Киршихір Ахі Евран, медичний факультет, кафедра анестезіології та реанімації, Киршихір, Туреччина

<sup>2</sup>Університет Киршихір Ахі Евран, медичний факультет, кафедра анатомії, Киршихір, Туреччина

**Резюме.** Недавні дослідження показали, що ішемічно-реперфузійне пошкодження нирок може мати негативний вплив на мозок, печінку та легені. У цьому дослідженні ми мали на меті дослідити наслідки ішемічно-реперфузійного гострого пошкодження нирок на функції підшлункової залози.

**Методи.** Двадцять чотирьох самців щурів Вістар були розділені на чотири групи. Щурам симуляційної (група без втручання «sham group») та контрольної груп не давали ніяких ліків. Тварин 3 та 4 груп лікували епідуральним бупівакаїном та ізофлураном для інгаляцій. Тварин у всіх групах, за винятком симуляційної, піддавали двобічній ішемії нирок протягом 45 хвилин та подальшій реперфузії. Зразки крові відбирали до ішемії, відразу після реперфузії та через 2 години після реперфузії. Вимірювали рівні сечовини, креатиніну, амілази та ліпази; гістопатологічно досліджували зрізи підшлункової залози на наявність та тяжкість застійних явищ, дегенеративних клітинних змін, вакуолізації цитоплазми та лейкоцитарної інфільтрації. Рівні малонового діальдегіду, ендогенного антиоксидантного ферменту каталази та глутатіону вимірювали на зрізах тканин підшлункової залози за допомогою колориметричних наборів.

**Результати.** Концентрації сечовини та креатиніну у сироватці крові підвищувались у щурів, які піддавались ішемічно-реперфузії нирок. Між групами не було різниці щодо рівнів малонового діальдегіду, каталази та глутатіону у зразках тканин підшлункової залози.

**Висновок.** Двобічна ішемія нирок протягом 45 хвилин призводила до значного порушення функції підшлункової залози та зміни гістології підшлункової залози.

**Ключові слова:** ішемія-реперфузія, бупівакаїн, пошкодження підшлункової залози.

**Introduction.** Renal ischemia-reperfusion (I/R) injury inevitably occurs in procedures such as kidney transplantation, partial nephrectomy and renovascular surgeries during which renal arterial blood inflow is temporarily interrupted [1]. It is a significant cause of acute kidney injury [2]. Ischemia initiates the injury by deprivation of the energy needed to maintain ionic gradients and homeostasis, which may ultimately lead to cellular dysfunction and death. At the same time, reperfusion exacerbates this damage by triggering an inflammatory reaction via free radicals, endothelial factors and leukocytes [1, 2]. Reactive oxygen species (ROS) cause cell damage during I/R injury, and an imbalance between the production of ROS and antioxidant capacity of the target cells is known to have an essential role in this process [1].

Millions of patients worldwide are exposed to inhalation anesthesia annually. In addition to their anes-

thetic effects, volatile anesthetics also have non-anesthetic physiological effects. There are studies about the protective effects of volatile anesthetics in the literature [3]. There is evidence that volatile anesthetics are protective against I/R injury in heart and lungs. Specifically, pretreatment with volatile anesthetics before cardiac ischemia protects against I/R injury [4]. However, mechanisms by which these medications protect the organs is unclear. In some studies, it has been suggested that volatile anesthetics protect the heart via activation of adenosine triphosphate-dependent potassium channels [5]. On the other hand, some studies reported that volatile anesthetics protect the heart and lungs against I/R injury via anti-inflammatory mechanisms [6].

Renal I/R elicits tissue damage in several organs: heart, lung and liver [1]. The I/R injury, which occurs in the pancreas via xanthine oxidase enzyme, can affect renal function. However, there are not sufficient data regarding the effects of renal I/R on the pancreas [7].

In this study, we aimed to analyze the potentially detrimental effects of renal I/R injury on the pancreas by focusing on both pancreatic function and histology.

**Materials and Methods.** The ethical committee of Ahi Evran University approved this study (2016-16/1). Twenty-four male Wistar rats weighing between 200 and 250 gr were used. Animals were bred and housed

Zeynel Abidin Erbesler  
zerbesler@gmail.com

with an altering 12-hour light and dark cycle in metal cages at standard room temperature (20°C) and fed by standard laboratory chow. They had free access to tap water and chow except for the pre-operative fasting period of 2 hours. Their body temperatures were monitored by rectal thermometers and maintained at 36 to 37°C. The rats were anesthetized with intramuscular ketamine, and the tail vein was cannulated for fluid or drug administration. The rats were divided into four groups:

Group 1: Sham group

Group 2: Control group animals that were subjected to renal I/ R injury and were not treated with any medications

Group 3: Animals subjected to renal I/R and treated with bupivacaine

Group 4: Animals subjected to renal I/R and treated with isoflurane inhalation

Rats in groups 1 and 2 were anesthetized with ketamine, and any other anesthetic agents were not given. Rats in group 1 were subjected to midline laparotomy only while the rats in group 2 were subjected to subsequent renal I/R. All these rats were kept in closed cages on spontaneous breathing with 100% oxygen after surgery.

In group 3, rats were anesthetized with ketamine, and an epidural catheter was placed through the intervertebral space between L3 and L4 and advanced to the T6 level. Bupivacaine (0,5%) infusion was performed through this catheter at the rate of 20 µL/h for 2 hours. They were then put into closed cages and remained on spontaneous breathing with 100% oxygen.

In group 4, rats that were anesthetized with intramuscular ketamine and kept on spontaneous breathing in closed cages were exposed to 1,2% isoflurane mixed with 100% oxygen by using an agent-specific vaporizer for 2 hours after reperfusion.

Blood samples were collected before ischemia, immediately after reperfusion and 2h after reperfusion. After prepping, a midline laparotomy was performed, and both renal pedicles were exposed transperitoneal. Renal arteries were identified and clamped for 45 minutes using vascular Bulldog clamps at both sides to create ischemia. Subsequently, the clamps were removed, and reperfusion was initiated. Both kidneys were inspected for 1 minute following clamp removal to ensure restoration of blood inflow by changes in the color of renal parenchymas from purple to pink. Subsequently, abdominal wall and skin of the rats were closed. Blood samples were collected 2 hours after reperfusion from all animals, which were subsequently sacrificed. Pancreata of these animals were removed immediately after sacrifice. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), amylase and lipase levels were measured in blood samples collected after I/R and pancreatic tissue sections were histopathologically assessed for presence and severity of congestion, degenerative cellular changes, cytoplasmic vacuolization and leukocytic infiltration.

The enzyme CAT converts hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) to oxygen ( $O_2$ ) and water ( $H_2O$ ). In oxidative stress, level of the enzyme superoxide dismutase (SOD) increases to counteract and scavenge superoxide anions ( $O_2^{\cdot -}$ ) while activity of the CAT enzyme decreases [8]. The SOD enzyme converts superoxide to hydrogen peroxide and oxygen. Glutathione (GSH) is the primary non-protein sulfhydryl compound in mammalian cells; it serves as a reservoir for cysteine and plays a vital role in protecting the cell from oxidative damage [7]. Peroxidation of multiple unsaturated fatty acids in biomembranes frequently occurs by exposure to reactive oxygen species. Malondialdehyde (MDA) arises from peroxidation of fatty acids, which have three or more double bonds. As one of the main by-products of lipid peroxidation, MDA is often used for assessment of oxidative damage. Determination of MDA levels provides a good measure of peroxidation, which is among the chief mechanisms of cell damage leading to necrosis [8]. In our study, we measured the levels of the endogenous antioxidant enzyme catalase (CAT), reduced glutathione (GSH), and MDA in pancreatic tissue samples by colorimetric kits for oxidative stress assessment.

*Sample Preparations.* After sacrifice of the animals, pancreas was immediately removed, submerged into ice-cold normal saline, and homogenized in ice-cold Phosphate Buffer Saline (PBS) (0.01M, pH=7,4) using an ultrasonic homogenizer. The homogenate was used to assay levels of MDA, GSH, and to analyze CAT activity.

*CAT activity assay.* The CAT activities were measured by the method described by Beutler et al. This method is based on the rate of hydrogen peroxide decomposition by CAT contained in the examined samples. Absorbances were measured at 230 nm using a spectrometer. Tissue protein contents were measured using the Biuret method. The CAT activity was specified as units per milligram protein.

*Determination of GSH level.* Elabsience® GSH ELISA kit (Catalog No. E-EL-0026) was used to measure pancreatic GSH concentrations. The test was performed as per the protocol provided by the manufacturer. Briefly, pancreatic tissues were minced and homogenized in ice-cold PBS (0.01M, pH=7,4) and centrifuged at 5000 g at 4°C for 5 minutes (min). The supernatant was used to estimate the GSH concentration. Absorbance was read at 450 nm with a microplate reader. Tissue protein contents were measured by the Biuret method [2]. Levels were expressed as µg/mg protein.

*Determination of MDA Level A.* Elabsience® MDA ELISA kit (Catalog No. E-EL-0060) was used to analyze pancreatic tissue MDA concentrations. These analyses were performed as per the protocol provided by the manufacturer. Briefly, pancreatic tissues were minced and homogenized in ice-cold PBS (0.01M, pH=7,4) and centrifuged at 5000 g at 4°C for 5 min. The supernatant was used to estimate the GSH concentration. Absorbance was read at 450 nm with a micro-



plate reader. Tissue protein contents were measured by the Biuret method [2]. Levels were expressed as ng/mg protein.

**Histopathological Evaluation.** Formalin-fixed and dehydrated pancreatic tissues were embedded into the paraffin and sliced into sections (5- $\mu$ m thickness), which were stained with hematoxylin and eosin by standard methods. Histopathological parameters including interstitial edema, intracellular vacuolization, neutrophil infiltration, congestion, hemorrhage and necrosis were analyzed for the assessment of the pancreatic injury. A scoring scale of 0 to 3 was used during these analyses: Negative (0), <30% (Score 1), 30-60% (Score 2), >60% (Score 3). At least 15 fields were examined for each section under x400 magnification, and

the mean score was considered as the comprehensive evaluation for each animal.

**Statistical Analysis.** The data were statistically analyzed with IBM SPSS v23. The suitability of normal distribution was tested through Shapiro Wilk Test. One way analysis of variance and multiple comparison methods using Tukey HSD (Honestly Significant Difference) was implemented for comparisons between normally distributed matched data. Qualitative data were presented as mean  $\pm$  standard deviation and quantitative data as frequency (percent). The significance level was taken as  $p < 0.05$ .

**Results.** Mean serum BUN and Cr levels were significantly different among the groups ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

Table 1

Comparison of parameters between the groups

	Bun	Creatine	Amylase	Lipase	MDA	CAT	GSH
Group 1	10.1 $\pm$ 4.7a	0.2 $\pm$ 0.02a	830.7 $\pm$ 482.3a	547.2 $\pm$ 68.6a	210.4 $\pm$ 52.8	7 $\pm$ 2.1	1393.3 $\pm$ 66.6
Group 2	31.2 $\pm$ 6.5c	0.7 $\pm$ 0.1b	1905.4 $\pm$ 310.7b	1664.5 $\pm$ 250.9b	289.3 $\pm$ 69.2	4.7 $\pm$ 0.9	1319.1 $\pm$ 119.5
Group 3	23.7 $\pm$ 2.3b	0.6 $\pm$ 0.1b	1462 $\pm$ 337.3b	1323.7 $\pm$ 325.2b	218.3 $\pm$ 62.5	6.8 $\pm$ 3.4	1318.3 $\pm$ 55.7
Group 4	29.9 $\pm$ 3.7bc	0.7 $\pm$ 0.1b	2002.7 $\pm$ 401.5b	1738 $\pm$ 372.3b	200 $\pm$ 33.3	6.6 $\pm$ 1.6	1277.8 $\pm$ 151.1
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.050	0.276	0.320

The arithmetic mean  $\pm$  standard deviation, a-c: no difference between groups with the same letter

The lowest serum BUN level was detected in Group 1, and this level was statistically different from the other groups. There was also a significant difference between the mean BUN values of groups 2 and 3. This value was significantly lower in group 3 when compared with groups 2 and 4 ( $p < 0.001$ ) (see Table 1).

Serum creatinine value was lower in Group 1 than the other groups ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between groups 3 and 4 in terms of serum creatinine levels. Mean serum amylase levels are displayed in table 1. Statistical analysis revealed that mean serum

amylase level was significantly lower in group 1 when compared with other groups ( $p < 0.001$ ) (see Table 1). On the other hand, there was no significant difference between groups 2, 3 and 4 in this regard. Serum lipase levels were significantly lower in Group 1 than in other groups ( $p < 0.001$ ).

Pancreatic tissue CAT, GSH and MDA levels are displayed in Table 1. Statistical analysis revealed that there was no significant difference between mean CAT, GSH and MDA values among the groups.

Frequency distributions of qualitative variables are presented in Table 2.

Table 2

The qualitative variables of the studied groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p
Interstitial edema					
Negative (Score 0)	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50)	1 (20)	0.011
Score 1	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	4 (80)	
Score 2	---	4 (66.7)	---	---	
Intracellular Vacuolization					
Negative (Score 0)	6 (100)	---	5 (93.3)	3 (60)	0.021
Score 1	---	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	
Score 2	---	2 (33.3)	---	---	
Score 3	---	2 (33.3)	---	---	

Continuation of Table 2

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p
Congestion and hemorrhage					
Negative (Score 0)	6 (100)	---	1 (16.7)	---	<0.001
Score 1	---	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (80)	
Score 2	---	5 (83.3)	---	---	
Score 3	---	---	---	1 (20)	
Necrosis					
Negative (Score 0)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	5 (100)	0.102
Score 1	---	2 (33.3)	---	---	

In terms of interstitial edema, 66.7% of the animals in group 1 had a negative (Score 0) result, and 33.3% had a score of 1. In group 2, 16.7% of the animals were negative (0), 16.7% and 66.7% had scores 1 and 2, respectively. In group 3, 50% was negative (0), while 50% had a score of 1. In group 4, 20% of the rats were negative (0) while 80% were scored 1.

All animals in group 1 were negative (0) in terms of intracellular vacuolization. In animals of Group 2, subjects with scores 1, 2 and 3 were equal in number (i.e., 33.3%). In group 3, 93.3% of the animals were negative (0), while 16.7% had a score of 1. In group 4, 60% were negative, while 40% had a score of 1.

Histopathological examinations revealed that 83.3% of the animals in Group 1 were negative, while 16.7% had a score of 1 in terms of intracellular vacuolization. In group 2, 16.7% were negative, while 50% had a score of 1. In this group, the rates of the animals which had scores 2 and 3 were both 16.7%. In group 3, 66.7% were negative, and the rates of scores 1 and 2 were both 16.7%. In group 4, 40% of the animals were negative, while 40% had a score of 1, and 20% had a score of 2.

All animals in group 1 were negative (0) in terms of congestion and hemorrhagia. Among the animals in group 2, 16.7% had a score of 1, while 83.3% had a score of 2. In group 3, 16.7% were negative, while 83.3% had a score of 1. In group 4, 80% of the animals had a score of 1, while 20% had a score of 3.

Histopathological examinations revealed that necrosis was negative (0) in all animals in groups 1, 2 and 4. In group 3, 33.3% of the animals in group 2 had a score of 1 (see Table 2).

**Discussion.** The main findings of our study indicate that renal I/R injury results in a significant elevation in serum BUN and creatinine, and it has remote effects on the pancreas, which express themselves with elevated serum amylase and lipase. However, there was no significant difference in concentrations of CAT, GSH and MDA in pancreatic tissues after renal I/R injury. To the best of our knowledge, this is the first study analyzing the effects of renal I/R injury on the pancreas and the potential preventive effects of different anesthetic agents in this setting.

Most of the research regarding renal I/R injury focused on the renal response to this injury. Hussein et al. and Shun Yang et al. demonstrated that serum BUN and creatinine levels were significantly higher in animals that were subjected to renal I/R injury; 2h and 3 days after I/R, respectively [1, 8]. Yaoxian Liang et al. also demonstrated that serum BUN and creatinine levels significantly increased in the I/R group at 24h [9]. In line with the findings of Hussein et al., our analysis revealed that serum BUN and creatinine levels were significantly higher in the ischemic group at 2h. In our study, serum BUN and creatinine levels significantly increased in the isoflurane preconditioning group compared to the sham group. This finding suggests that isoflurane preconditioning does not exert a protective role against I/R injury. Menting et al. reported that serum BUN and creatinine levels increased significantly in the ischemic group and isoflurane/IR group compared to the sham group [10]. In this study, serum BUN levels were lower in ISO/IR group, but the difference was not significant. Our results are in accordance with the findings of Menting et al. in terms of serum Cr levels. In our study, we found a significant difference between the sham group and epidural bupivacaine group in terms of serum BUN and creatinine levels.

There are only a few studies reported in the literature regarding the effects of renal I/R injury on the pancreas. In an experimental study, Hussein et al. reported that serum amylase levels significantly increased 2 hours, 1 day and 3 days after renal I/R injury [1]. Also, they detected that serum lipase levels significantly increased on days 1 and 3. In accordance with Hussein et al., we identified that renal I/R injury led to a significant increase in serum amylase and lipase levels. Our results revealed that serum amylase and lipase levels were higher in the animals, which were anesthetized by bupivacaine than in the animals which were anesthetized by isoflurane; however, the difference between the two groups was not statistically significant. Hussein et al. reported that pancreatic tissue MDA levels were high only 2 hours after ischemia-reperfusion, while pancreatic tissue CAT levels were high at all time intervals in the ischemic group and GSH levels were low only 2 hours after I/R [1]. In our study, we found that MDA levels were higher in the renal



I/R injury group than the other groups, but the difference was not significant. In the study of Hussein et al. pancreatic edema, leukocyte infiltration and vacuolization were significantly increased in the ischemic group. While pancreatic necrosis was observed 2 hours after renal I/R in the ischemic group, pancreatic hemorrhage was not detected in any group [1]. We found that the severity of pancreatic tissue interstitial edema, intracellular vacuolization, congestion and hemorrhage were significantly higher in the renal I/R group than in the sham group, but there was no difference in neutrophil infiltration and necrosis. Although there are several studies about the protective effect of volatile anesthetics and epidural anesthesia against renal I/R injury, there is no study in the literature that investigated the potential protective effects of these anesthetic agents on the pancreas in the setting of renal I/R injury.

Carraretto et al. reported that propofol and isoflurane had protective effects against renal I/R injury [2]. Lee et al. observed that serum creatinine level was significantly lower in animals anesthetized with sevoflurane, isoflurane and halothane compared to the group anesthetized with phenobarbital and ketamine [3]. They concluded that volatile anesthetics were protective against renal I/R injury. Liang et al. stated that isoflurane was protective against I/R injury of the heart, liver and brain, and they demonstrated that isoflurane improved the renal I/R injury by inhibiting mitochondrial apoptosis [9]. Menting et al. reported that repetitive administration of isoflurane daily, exerted a protective effect against renal I/R injury while single-dose isoflurane did not have the same effect [10]. Acar et al. compared the protective effects of spinal and epidural anesthesia against I/R injury created in transverse rectus abdominis muscle and reported that epidural anesthesia is superior to spinal anesthesia in preventing I/R injury [11].

There are reports suggesting that local anesthetic infusion does not prevent and even increases renal I/R injury [12]. Sarikus et al. investigated the effects of epidural bupivacaine administration on hepatic I/R injury.

They reported that epidural bupivacaine administration did not prevent inflammatory response and lipid peroxidation in rat livers in the setting of hepatic I/R injury [13]. Lee et al. proposed that continuous local anesthetic infusion worsened the renal damage in rats with renal I/R injury, and renal cell death and inflammatory changes were significantly more prominent in rats treated with local anesthesia [14]. These authors showed that local anesthetic infusion enhanced renal I/R injury by increasing necrosis, apoptosis, and inflammation.

We found that serum BUN levels of the epidural bupivacaine-administered group were significantly lower than BUN levels of the renal I/R group. However, there was no significant difference between bupivacaine and isoflurane administered groups (Groups 3 and 4) and renal I/R group (Group 2) in terms of serum creatinine, amylase, lipase and pancreatic tissue MDA, CAT and GSH levels as well as histopathological parameters.

**Conclusions.** In conclusion, we detected that renal function is impaired, morphology and exocrine functions of the pancreas are adversely affected 45 minutes after bilateral renal I/R. However, this impact was not significant. Moreover, the administration of epidural bupivacaine during ischemia-reperfusion had a positive effect only in terms of serum BUN levels, and it did not have any influence on other parameters. On the other hand, the effects of anesthesia with isoflurane and ketamine were similar to each other. We believe that these findings should be supported with experimental studies performed on larger samples.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest in this study.

**Financial Disclosure.** This study was supported by Kirsehir Ahi Evran University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Number: TIP. A3.16.009).

**Authors contribution.** ZAE, and TU contributed to the design and implementation of the research, analysis of the results and writing of the manuscript.

## References:

1. Hussein AM, Abd-Elkhabir A, Abozahra A, Baiomy A, Ashamallah SA, Sheashaa HA. et al. Pancreatic injury secondary to renal ischemia/reperfusion (I/R) injury: possible role of oxidative stress. *Physiol Res.* 2014;63(1):47-55. doi: 10.33549/physiolres.932497.
2. Carraretto AR, Vianna Filho PTG, Castiglia YMM, Golim MdA, Souza AVGd, Carvalho LRd. et al. Does propofol and isoflurane protect the kidney against ischemia/reperfusion injury during transient hyperglycemia? *Acta cirurgica brasileira.* 2013;28(3):161-6. doi:10.1590/S0102-86502013000300001.
3. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1313-24. doi: 10.1097/0000542-200412000-00011.
4. Yang S, Chou W-P, Pei L. Effects of propofol on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Experimental and therapeutic medicine.* 2013;6(5):1177-83. doi: 10.3892/etm.2013.1305.
5. Liang Y, Li Z, Mo N, Li M, Zhuang Z, Wang J. et al. Isoflurane preconditioning ameliorates renal ischemia-reperfusion injury through antiinflammatory and antiapoptotic actions in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2014;37:1599-1605. doi: 10.1248/bpb.b14-00211.

6. *Khoury W, Namnesnikov M, Fedorov D, Abu-Ghazala S, Weinbroum AA.* Mannitol attenuates kidney damage induced by xanthine oxidase-associated pancreas ischemia-reperfusion. *Journal of Surgical Research.* 2010;160(1):163-8. doi: 10.1016/j.jss.2008.10.016.
7. *de Matos DG, Furnus CC.* The importance of having high glutathione (GSH) level after bovine in vitro maturation on embryo development effect of beta-mercaptoethanol, cysteine and cystine. *Theriogenology.* 2000;53(3):761-71. doi: 10.1016/S0093-691X(99)00278-2.
8. *Sravani PV, Babu NK, Gopal KV, Rao GR, Rao AR, Moorthy B. et al.* Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(3):268-71. doi: 10.4103/0378-6323.48427.
9. *Menting TP, Ergun M, Bruintjes MH, Wever KE, Lomme RM, van Goor H. et al.* Repeated remote ischemic preconditioning and isoflurane anesthesia in an experimental model of renal ischemia-reperfusion injury. *BMC anesthesiology.* 2017;17(1):14. doi: 10.1186/s12871-017-0310-x.
10. *Akçetin Z, Busch A, Kessler G, Heynemann H, Holtz J, Bromme HJ.* Evidence for only a moderate lipid peroxidation during ischemia-reperfusion of rat kidney due to its high antioxidative capacity. *Urol Res.* 1999;27(4):280-4. doi: 10.1007/s002400050124.
11. *Acar Y, Bozkurt M, Firat U, Selcuk CT, Kapi E, Isik FB. et al.* A comparison of the effects of epidural and spinal anesthesia with ischemia-reperfusion injury on the rat transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. *Annals of plastic surgery.* 2013;71(5):605-9. doi: 10.1097/SAP.0b013e31824f220e.
12. *Udassin R, Eimerl D, Schiffman J, Haskell Y.* Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology.* 1994;80(4):832-6. doi: 10.1097/00000542-199404000-00016.
13. *Sarikus Z, Bedirli N, Yilmaz G, Bagriacik U, Bozkirli F.* The effects of epidural bupivacaine on ischemia/reperfusion-induced liver injury. *Bratislavske lekarske listy.* 2016;117(1):41-6. doi: 10.4149/bll\_2016\_009.
14. *Lee HT, Krichevsky IE, Xu H, Ota-Setlik A, D'Agati VD, Emala CW.* Local anesthetics worsen renal function after ischemia-reperfusion injury in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2004;286(1):F111-F9. doi: 10.1152/ajprenal.00108.2003.



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

### Original Papers

**L. Korol, N. Stepanova, V. Vasylenko, L. Snisar, L. Lebid, M. Kolesnyk**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07

### Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients

SI "Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Citation:

Korol L, Stepanova N, Vasylenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07

### Article history:

Received December 25, 2020

Received in revised form

January 12, 2021

Accepted January 15, 2021

**Abstract.** The present study aimed to evaluate the changes in oxidative stress markers according to the concentration of plasma oxalic acid (POx) in end-stage renal disease (ESRD) patients.

**Methods.** We conducted a cross-sectional observational study involving 72 ESRD patients and 30 relatively healthy individuals who served as a control reference group for evaluation of POx concentration. Among ESRD patients there were 32 hemodialysis (HD) patients and 40 peritoneal dialysis (PD). POx concentration was measured spectrophotometrically using a commercially available kit (MAK315, Sigma, Spain). Malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP), transferrin (TR), sulfhydryl groups (SH-groups), antioxidant blood capacity (AOC) and total peroxidase activity of erythrocytes (TPA) were measured and the oxidative stress index (OSI) was calculated in all examined patients.

**Results.** A significant increase in POx concentration was observed in ESRD patients compared with healthy volunteers ( $p < 0.0001$ ). The concentrations of MDA in serum, OSI in erythrocytes and serum of the examined patients were gradually increased, while serum levels of CP, AOC, SH-groups and TPA in erythrocytes, on the contrary, were decreased in accordance with the increasing trend of POx concentrations. Correlation analysis demonstrated a statistically significant direct relationship between POx concentration and MDA ( $r = 0.57$ ;  $p < 0.0001$ ) and OSI ( $r = 0.64$ ;  $p < 0.0001$ ). The inverse correlation was determined between POx and antioxidant markers: CP ( $r = -0.35$ ;  $p = 0.007$ ), SH-groups in serum ( $r = -0.3$ ;  $p = 0.04$ ) and erythrocytes ( $r = -0.53$ ;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The intensity of oxidative-antioxidant balance disorders in the blood of ESRD patients has been associated with the POx concentration: the higher the concentration of POx was the more active oxidative processes and the more pronounced lack of antioxidant protective factors occurred. Further studies are needed to determine the role of POx in the initiation of oxidative stress and chronic inflammation in ESRD patients.

**Key words:** oxalic acid, oxidative stress, chronic kidney disease, dialysis.

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

© Korol L., Stepanova N., Vasylenko V., Snisar L., Lebid L., Kolesnyk M., 2021. All rights reserved.

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



© Король Л.В., Степанова Н.М., Васильченко В.С., Снісар Л.М., Лебідь Л.О., Колесник М.О., 2021

УДК: 616.61-085.38-073.27:577.152.1

Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко, Л.М. Снісар,  
Л.О. Лебідь, М.О. Колесник

## Оксалова кислота сироватки як тригер оксидативних процесів у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

**Резюме.** Метою роботи було оцінити особливості змін показників оксидативного стресу залежно від концентрації оксалової кислоти (ОК) сироватки у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) VД.

**Методи.** Нами було проведено одномоментне обсерваційне дослідження із залученням 72 хворих на ХХН VД, серед яких було 32 пацієнта, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 40 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). В крові пацієнтів спектрофотометрично визначали концентрацію ОК, малонового діальдегіду (МДА), концентрацій церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), тіолових груп (СГ), антиоксидантної ємності крові (АОЄ) та сумарної пероксидазної активності еритроцитів (СПАє). Розраховували індекс оксидативного стресу (ІОС). Референтну групу склали 30 умовно-здорових осіб.

**Результати.** У хворих на ХХН VД спостерігалось підвищення концентрації ОК в крові майже вдвічі порівняно з референтною групою практично здорових осіб ( $p < 0,0001$ ). Концентрації МДАс, ІОСс та ІОСс обстежених пацієнтів поступово підвищувались, тоді як маркерів АОЗ (ЦПс, АОЄ, СГ та СПАє), навпаки, градієнтно знижувались відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки. Кореляційний аналіз засвідчив статистично значущий прямий зв'язок між концентрацією ОК сироватки, МДАс ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,0001$ ) та ІОСс ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,0001$ ). Зворотний кореляційний зв'язок визначено між ОК та антиоксидантними маркерами: ЦПс ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,007$ ), СГс ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,04$ ) й СГс ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Інтенсивність порушень оксидантно-антиоксидантного балансу у крові хворих на ХХН VД асоціюється з рівнем ОК сироватки: чим вищою є концентрація ОК, тим активніше оксидативні процеси та більш виражена недостатність антиоксидантних факторів захисту. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі ОК в ініціації оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на ХХН VД.

**Ключові слова:** оксалова кислота, оксидативний стрес, хронічна хвороба нирок, діаліз.

**Вступ.** Останніми роками спостерігається відновлення інтересу наукової спільноти до ролі оксалової (щавлевої) кислоти (ОК) в генезі хронічної хвороби нирок (ХХН) [1-3]. ОК є токсичною речовиною, яка за фізіологічних умов, переважно виводиться з організму за рахунок ниркової екскреції [1, 3]. Відповідно до зниження швидкості клубочкової фільтрації концентрація ОК у сироватці крові зростає, досягаючи найвищого рівня у пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [4, 5]. Більше того, нещодавно було припущено, що оксалат є уремичним токсином, який у надмірній кількості надходить до циркуляції за рахунок порушення метаболізму мікробіоти товстої кишки [1, 6]. Уремичні токсини, індукуючи продукцію активних форм кисню (АФК), відіграють важливу роль у розвитку

оксидативного стресу (ОС) [7]. Однак внесок ОК серед уремичних токсинів у розвиток ОС залишається не визначеним.

Останніми роками широко обговорюється взаємозв'язок між порушенням метаболізму ОК та активацією оксидативних процесів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою [8, 9]. Продемонстровано, що надмірне накопичення у нирках кристалів СаОх призводить до утворення АФК, активації оксидативних процесів та розвитку ОС [7, 8, 10]. ОС, у свою чергу, визначається у всіх хворих на ХХН, починаючи з I-ї стадії та характеризується найвищим рівнем кінцевих продуктів пероксидації у хворих на ХХН VД [7, 11, 12]. Слід наголосити, що незважаючи на той факт, що гіпероксале́мія та ОС є характерними клінічними особливостями у пацієнтів з ХХН, вплив підвищеної концентрації ОК на інтенсивність оксидативних процесів у хворих, які лікуються ДНЗТ ніколи раніше не досліджувався. Враховуючи вище викладене, ми припустили, що елевация ОК сироватки може посилювати інтенсивність ОС в умовах уремії.

**Метою** даної роботи було оцінити особливості змін показників ОС залежно від концентрації ОК сироватки хворих на ХХН VД.

Король Леся Вікторівна  
lesyakorol@meta.ua



**Пацієнти та методи.** До обсерваційного одно-моментного дослідження, яке було частиною поточного наукового проекту Інституту: «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (№ держреєстрації: 0119U000002; ClinicalTrials.gov Ідентифікатор: NCT04399915) залучено 72 пацієнти з ХХН V Д стадії з середнім віком  $51 \pm 12,7$  років. Серед включених пацієнтів 32 (44,5%) лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 40 (55,5%) лікувались методом перитонеального діалізу (ПД). Контрольну (референтну) групу складали 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Обстежені хворі спостерігались та лікувались в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та КП «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської ОДА» не менше 3 місяців. Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 5 від 12.06.2018).

Середня тривалість лікування ГД складала 57,4 [12-87,5] місяців. Основну частку (22/32; 68,7%) склали пацієнти з гломерулонефритом, другою за частотою була діабетична хвороба нирок (6/32; 18,7%). Більшість пацієнтів лікувались методом гемодіалізації 20/32 (62,5%), для якого використовували апарати 4008S та 5008 Fresenius з блоками гемодіалізації online та діалізаторами FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина. Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв. Об'єм субституції складав 19-24 літри за процедуру.

Середня тривалість лікування ПД складала 33 [16-47,7] місяців. Більшість з включених у дослідження хворих (37/40, 92,5%) лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД), решта 3/40 (7,5 %) пацієнтів – автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД). Лікування ПАПД здійснювали використовуючи розчин для ПД із вмістом глюкози моногідрату 1,36 % М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27 % М/ОБ/ 22,7 мг/мл у подвійних мішках по 2,0 л. 5/44 (26%) пацієнтів отримували на ніч біосумісний розчин для ПД із вмістом ікодекстрину. Лікування АПД проводили за допомогою циклеру та діалізуючих розчинів з концентрацією глюкози 1,36 % М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27 % М/ОБ/ 22,7 % мг/мл у 5-літрових мішках. Більшість ПД пацієнтів 28/40 (70%) мали недіабетичне ураження нирок та 12/40 (30%) – хворі на цукровий діабет I та II типів ( $n = 5$  та  $n = 7$ , відповідно), які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ( $50,6 \pm 10,8$  vs  $47,6 \pm 11,3$  років;  $p=0,51$  та  $29$  [15,1-41,3] vs  $27,3$  [13,7-36,05] місяців;  $p=0,36$ , відповідно).

Окрім рутинних клініко-лабораторних досліджень, в усіх пацієнтів визначали концентрацію ОК сироватки та вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ). Всі біохімічні показники визначали за

допомогою автоматичного аналізатора «Flexor junior» (Нідерланди). Гематологічні показники крові досліджували за допомогою «ABX Micros-60» (Франція).

Концентрацію оксалату у крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою реагенту Oxalate Assay Kit (МАК-315) (Sigma-Adrich, Іспанія). Для характеристики інтенсивності ОС визначали індекс оксидативного стресу у сироватці (ІОСс) та еритроцитах (ІОСе), концентрацію малонового діальдегіду (МДА) в крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Для характеристики антиоксидантного захисту використовували визначення антиоксидантної ємності крові (АОЄ), концентрації церулоплазміну (ЦП), яку визначали за реакцією з парафеніледіаміном дигідрохлоридом, трансферину (ТР) за реакцією з залізо амоній цитратом; сумарної досліджували зміни вмісту сульфгідрильних груп в крові (СГс) та еритроцитах (СГе). Визначення оксидативних показників виконували за стандартизованими методиками дослідження [12, 13], адаптованими для спектрофотометра CV1100. АОЄ та ІОС розраховували за раніше запропонованими формулами [13].

Для визначення показників ОС використані наступні хімічні реагенти: трис (гідроксиметил) амінометан, малональдегід біс (діетилацеталь), 1,4-фенілендіамін дигідрохлорид, ЦП людини розчин, фторид натрію, цитрат амонію заліза, калію йодид, що отримували від Sigma-Aldrich (США); трихлороцтова кислота, тіобарбітурова кислота та ацетат натрію (отримані від Merck, Німеччина); трансферин отримували від BioChemica (Fluka). Інші реактиви поставлені «Хімлаборреактив» (Україна). Дослідження показників ПОЛ/АОЗ виконувались у лабораторії біохімії (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ-223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019р).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні [53]. Кореляційний зв'язок кількісних показників визначали за методом Спірмена. Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ .

**Результати.** Як представлено у таблиці 1, пацієнти обох груп не відрізнялись за статтю, віком та кількістю хворих на цукровий діабет. Проте, серед ГД пацієнтів було більше хворих з анурією, вони нижчий рівень холестерину сироватки та довшу тривалість ДНЗТ у порівнянні з ПД пацієнтами.

Таблиця 1

## Клінічна характеристика залучених до дослідження пацієнтів з ХХН VД

	ГД пацієнти (n = 32)	ПД пацієнти (n = 40)	P
Чоловіки/жінки	65,6/34,4	57,5/42,5	0,48
Вік (роки)	52,5 ± 13,6	50,8 ± 14,7	0,6
Цукровий діабет (%)	18,7	30	0,27
Тривалість лікування ДНЗТ (місяці)	57,4 [12-87,5]	33 [16-47,7]	0,006
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,0 ± 4,1	27,4 ± 3,9	0,89
Анурія (%)	32,2	12,5	0,04
НЬ (г/л)	103 [89-119]	105 [99-121]	0,77
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	130 ± 17,5	137 ± 14,2	0,56
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	80 ± 9,8	82 ± 11,9	0,91
ПТГ (нг/мл)	402,9 [353,4-472,9]	389 [366,3-502]	0,26
Альбумін (г/л)	41,2 [36,9-44,5]	37,1 [34,7-39]	
Глюкоза (г/л)	5,2 [4,4-6,4]	5,7 [5,1-6,8]	
Холестерин (ммоль/л)	5,1 ± 1,08	6,5 ± 2,2	0,004
Кальцій сироватки (ммоль/л)	2,27 ± 0,11	2,32 ± 0,28	0,32
Фосфор сироватки (ммоль/л)	1,97 ± 0,84	2,1 ± 2,54	0,17
eKt/V	1,58 ± 0,27		
Суха вага (кг)	69,4 ± 9,5		
U <sub>г</sub> до діалізу (ммоль/л)	21,9 ± 5,8		
Kt/V загальний		1,78 [1,64-2,54]	
Середня УФ (мл)		600 [400-830]	
CrCl (л/тиждень)		48,4 [43,3-54]	

Концентрація ОК сироватки хворих на ХХН V Д стадії була майже вдвічі вищою порівняно з референтною групою практично здорових осіб (41,7 [26,8-50,7] проти 4,04 [3,1-5,2] μмоль/л,  $p < 0,0001$ ),

проте не відрізнялась у порівнянні між ГД та ПД хворими (41,5 [26,9-50,7] проти 48,1 [31,8-57,5] μмоль/л,  $p = 0,41$ ) (рис. 1).

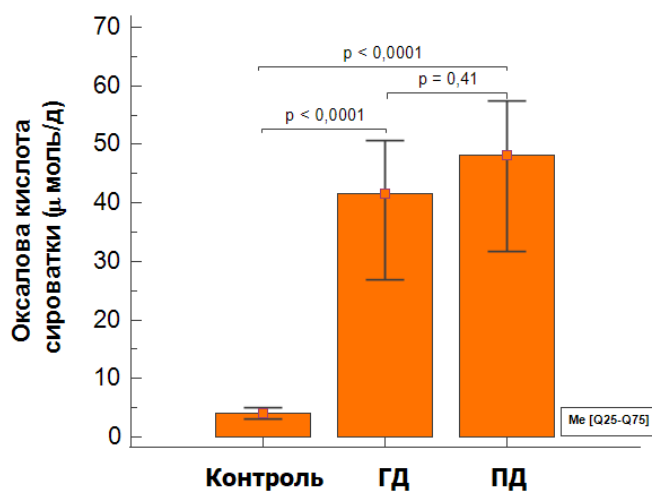


Рис. 1. Концентрація ОК сироватки пацієнтів з ХХН V Д у порівнянні з контролем.



Аналіз показників ПОЛ/АОЗ продемонстрував підвищення інтенсивності оксидативних процесів

та зниження антиоксидантних маркерів у хворих на ХХН V Д порівняно з контролем (рис. 2).

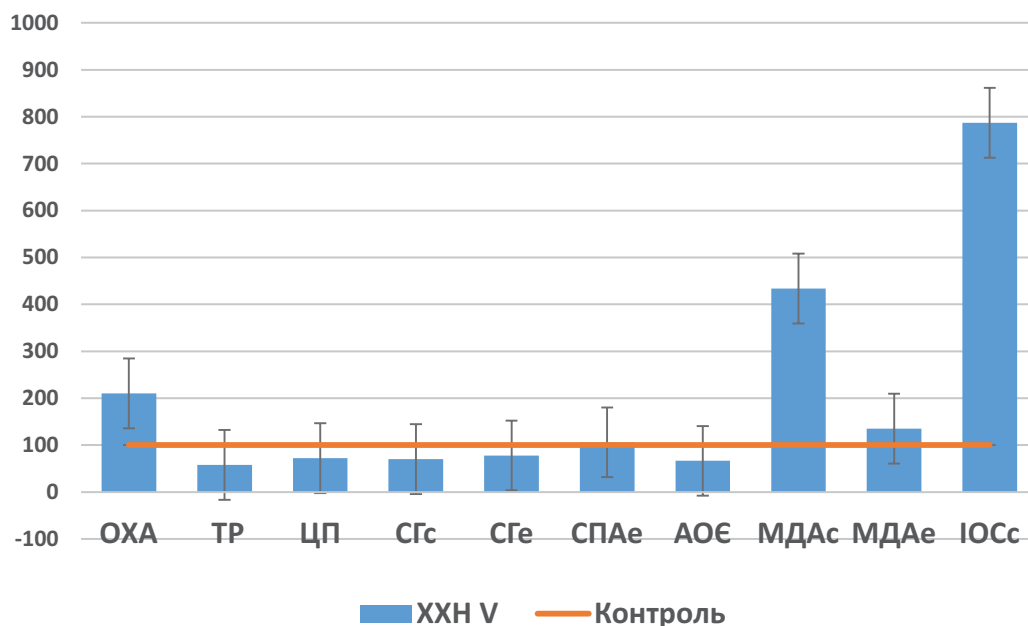


Рис. 2. Відносний вміст (у %) оксалової кислоти та оксидантно-антиоксидантних показників в крові хворих на ХХН VД порівняно з групою умовно здорових осіб (контроль).

Для подальшого аналізу показників ПОЛ/АОЗ, пацієнтів було розподілено на 3 групи, відповідно до тертилів концентрації ОК у сироватці крові. Як продемонстровано у таблиці 2, концентрації МДАс,

ІОСе та ІОСс обстежених пацієнтів поступово підвищувались, тоді як маркерів АОЗ (ЦПс, АОЕ, СГ та СПАе), навпаки, градієнтно знижувались відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки.

Таблиця 2

**Вміст оксидантно-антиоксидантних сполук у крові діалітичних пацієнтів залежно від концентрації ОК сироватки**

Маркери	Концентрація ОК сироватки у хворих на ХХН VД			P
	≤ 26,8 мкмоль/л (n = 12)	26,9-50,7 мкмоль/л (n = 40)	≥ 50,8 мкмоль/л (n = 20)	
ТР (г/л)	1,95 [0,8-2,4]	2,2 [1,9-2,9]	2,3 [1,9-2,4]	0,46
ЦП (мг/л)	0,16 [0,09-0,21] <sup>2,3</sup>	0,1 [0,07-0,17] <sup>3</sup>	0,08 [0,06-0,1] <sup>1,2</sup>	0,003
МДАе (мкмоль/л)	916,6 [551,3-1102,5] <sup>2,3</sup>	269,2 [89,7-551,2] <sup>1</sup>	480,7 [153,8-576-9] <sup>1</sup>	0,0001
МДАс (мкмоль/л)	52 [45-154] <sup>2,3</sup>	179,5 [141-256,4] <sup>1,3</sup>	294 [236-343,2] <sup>1,2</sup>	<0,0001
АОЕ (ум.од.)	0,61 [0,46-0,76]	0,62 [0,53-0,82] <sup>3</sup>	0,5 [0,43-0,54] <sup>2</sup>	0,007
СГс (ммоль/л)	1,8 [1,4-1,9] <sup>3</sup>	1,7 [1,3-1,8] <sup>3</sup>	1,2 [1,1-1,4] <sup>1,2</sup>	0,002
СГе (ммоль/л)	18,4 [16,8-23,7] <sup>2,3</sup>	16,4 [12,06-23,4] <sup>1,3</sup>	9 [6,5-13,8] <sup>1,2</sup>	<0,0001
ІОСс (ум.од.)	0,9 [0,8-1,3] <sup>2,3</sup>	2,1 [1,8-3,2] <sup>1,3</sup>	4,4 [3,04-6,6] <sup>1,2</sup>	<0,0001
ІОСе (ум.од.)	1,36 [0,97-1,45] <sup>2,3</sup>	0,64 [0,19-1,7] <sup>1,3</sup>	1,12 [0,31-1,7] <sup>1,2</sup>	0,003
СПАе (мкмоль/хв/г)	614,8 [491,7-695,2] <sup>2,3</sup>	408,8 [352,8-526,4] <sup>1</sup>	327 [311,4-491,7] <sup>1</sup>	0,0001

Слід зазначити, що вміст МДАс був найвищим у пацієнтів з низькою концентрацією ОК сироватки, тоді як вміст ТР не відрізнявся між групами (Табл. 2). Кореляційний аналіз засвідчив статистично значущий прямий зв'язок концентрації ОК сироватки з МДАс (рис. 3) та ІОСс (рис. 4).

Зворотній кореляційний зв'язок визначено між ОК та антиоксидантними маркерами: ЦПс ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,007$ ), СГс ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,04$ ) й СГе (Рис. 5).

**Обговорення.** Результати нашого дослідження вперше демонструють градієнтне збільшення інтенсивності ОС (МДАс, ІОСс та ІОСс) та зниження антиоксидантних маркерів (ЦПс, АОС, СГ та СПАс) відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки у хворих на ХХН ВД. Крім того, концентрація ОК сироватки мала прямий кореляційний зв'язок з показниками ПОЛ та сильний зворотній зв'язок з маркерами АОЗ, що свідчить про оксалат-індуковану активацію оксидативних процесів у діалітичних пацієнтів. На жаль, у доступній науковій літературі не існує клінічних досліджень щодо зв'язку між концентрацією ОК сироватки та ОС у цієї категорії хворих, що унеможливує безпосереднє порівняння отриманих нами результатів з результатами попередніх звітів. Тим не менше, нижче викладені раніше опубліковані наукові дані свідчать на користь наших висновків.

Як відомо, концентрація ОК в плазмі визначається балансом між надходженням оксалату з їжею, кишковою секрецією і адсорбцією, ендогенною продукцією та нирковою екскрецією [14, 15]. Надходження ОК до клітин організму регулюють молекулярні механізми. Більшість біологічних мембран є проникними для ОК, серед них еритроцити, клітини ниркового і кишкового епітелію [1, 4, 14-16].

Оксалат впливає на активацію різних сигнальних ліпідів, які генеруються у відповідь на оксалат-індуковане клітинне пошкодження або стрес, які збільшують накопичення АФК мітохондріями [16, 17]. При цьому ліпідні сигнальні молекули, які генеруються у відповідь на вплив оксалатів, можуть безпосередньо збільшувати мітохондріальний ОС [16]. Evan et al продемонстрували, що високі концентрації оксалату викликають явні зміни проникності внутрішньої мітохондріальної мембрани та припустили, що базолатеральна поверхня ниркових клі-

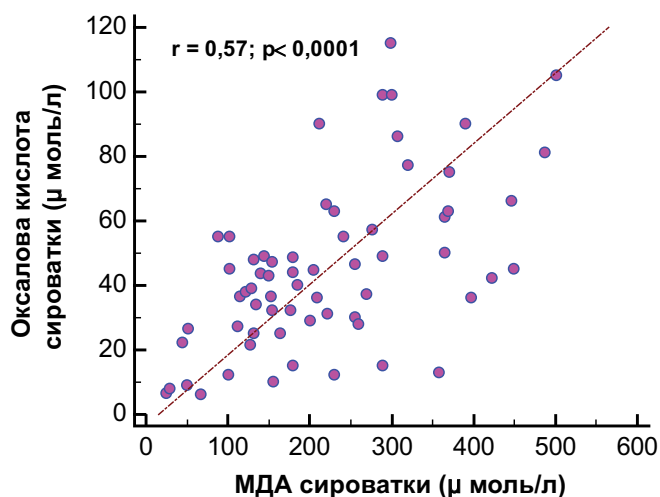


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між ОК та МДА сироватки хворих на ХХН ВД.

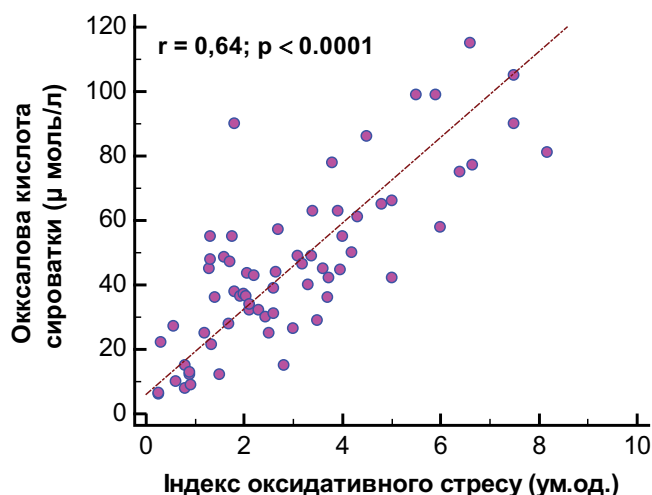


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між ОК та ІОС сироватки хворих на ХХН ВД.

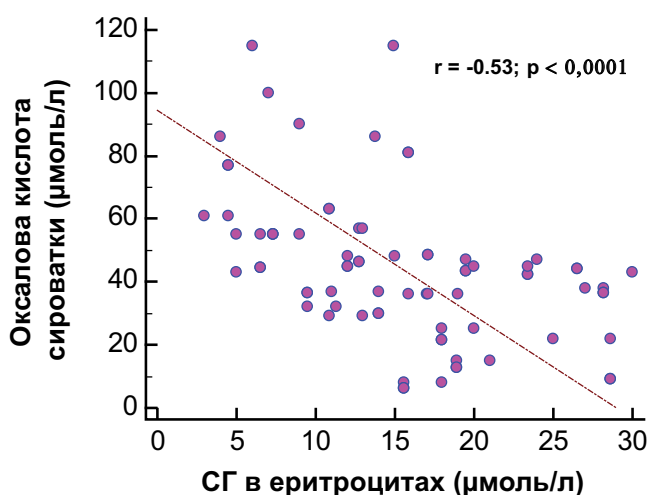


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між ОК сироватки та СГ в еритроцитах хворих на ХХН ВД.

тин може бути більш чутливою до оксалату, а крім стимулювання утворення ліпідних сигнальних молекул, оксалат сам по собі може впливати і на генерацію мітохондріальних АФК через свої власні прямі взаємодії з мітохондріями нирок [18]. Посилена продукція мітохондріями АФК і окиснених ліпідів здатна зменшити кількість доступних ендогенних антиоксидантів шляхом зниження кількості доступних відновлених тіолових груп [17], що опосередковано підтверджено результатами нашого дослідження. Крім того, гліюксилат, який є найбільш вивченою молекулою-попередником ОК, після низки ензиматичних перетворень може виступати вторинним посередником розвитку прозапальних та окисних реакцій [19].

Продемонстровано, що ні гемо-, ні перитонеальний діаліз не можуть забезпечити достатнє виведення ОК, хоча передбачається, що її кліренс у разі лікування ГД перевищує такий у хворих на ПД [14, 20]. Результати нашого дослідження не підтвердили краще видалення ОК у ГД пацієнтів порівняно з ПД, адже її концентрація статистично значущо не відрізнялась між хворими обох груп. Illies F et al показали, що концентрацію ОК в плазмі крові можна зменшити щонайменше на 60% після одного сеансу ГД, однак протягом 48 годин вона повертається до попереднього рівня [21]. Більш того, вміст ОК сироватки може підвищуватись навіть за умов збільшення її видалення під час процедури ГД, що дозволило авторам припустити стимуляцію гемодіалізом ендогенне утворення оксалату [2, 21].

У свою чергу, лікування як ГД, так і ПД само по собі є пусковим механізмом для збільшення

утворення вільних радикалів кисню [21-23]. Основними патофізіологічними механізмами підвищеного утворення вільних кисневих радикалів під час сеансу гемодіалізу є: біосумісність діалізної мембрани та наявність ендотоксину в розчині для гемодіалізу [22]. На рівень вільних кисневих радикалів впливають вік, цукровий діабет, хронічний запальний статус, уремія, адекватність діалізу біонесумісність діалізної мембрани та чисельні коморбідні стани діалізних хворих [22-25].

**Висновки.** Інтенсивність порушень оксидантно-антиоксидантного балансу у крові хворих на ХХН ВД асоціюється з рівнем ОК сироватки: чим вищою є концентрація ОК, тим активніше оксидативні процеси та більш виражена недостатність антиоксидантних факторів захисту. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі ОК в ініціації оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на ХХН ВД.

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

**Інформація про внесок кожного учасника.**

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

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

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

**Снісар Л.М. та Лебідь Л.О.:** курація пацієнтів та робота з базою даних.

**Колесник М.О.:** керівництво роботою.

## Література (References):

1. Mydlík M, Derzsiová K. Kyselina oxalová-významný uremický toxin [Oxalic acid-important uremic toxin]. Vnitr Lek. 2010;56(7):695-701. [In Slovak].
2. Turkmen K, Erdur FM. The relationship between colonization of Oxalobacter formigenes serum oxalic acid and endothelial dysfunction in hemodialysis patients: from impaired colon to impaired endothelium. Med Hypotheses. 2015;84(3):273-5. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.010.
3. Baloglu I, Turkmen K. The importance of Oxalobacter formigenes and oxalic acid in the pathogenesis of chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2018;50(6):1189. doi: 10.1007/s11255-018-1848-3.
4. Perinjam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, Milliner DS, Lieske JC. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. Clin Biochem. 2017;50(18):1014-1019. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017.
5. Ermer T, Kopp C, Asplin JR, et al. Impact of regular or extended hemodialysis and hemodiafiltration on plasma oxalate concentrations in patients with end-stage renal disease. Kidney Int Rep 2017;2(6):1050-1058. doi: 10.1016/j.ekir.2017.06.002.
6. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. Kidney Int Suppl. 2009;(114):S12-9. doi: 10.1038/ki.2009.402.
7. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. Int J Mol Sci. 2019;21(1):263. doi:10.3390/ijms21010263
8. Albert A, Paul E, Rajakumar S, Saso L. Oxidative stress and endoplasmic stress in calcium oxalate stone disease: the chicken or the egg? Free Radic Res. 2020;54(4):244-253. doi: 10.1080/10715762.2020.1751835.

9. *Abhishek A, Benita S, Kumari M, Ganesan D, Paul E, Sasikumar P, Mahesh A, Yuvaraj S, Ramprasath T, Selvam GS.* Molecular analysis of oxalate-induced endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in the pathogenesis of kidney stone disease. *J Physiol Biochem.* 2017;73(4):561-573. doi: 10.1007/s13105-017-0587-8.
10. *Khan SR.* Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013 Mar;189(3):803-11. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078.
11. *Rysz J, Franczyk B, Lawiński J, Gluba-Brzózka A.* Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020 Nov 3;9(11):1079. doi: 10.3390/antiox9111079.
12. *Vasylchenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem.J.* 2020;92(5):70-77. doi: 10.15407/ubj92.05.070
13. *Korol LV, Myhal LYa, Nikulina GG, Kolesnyk MO.* Biokhimichni metody otsinky oksydatyvnoho statusu u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok : Metodichni rekomendatsii. Kyiv, 2013. 30 s. [In Ukrainian].
14. *Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS.* Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):375-82. doi: 10.1093/ndt/gfv005.
15. *Stepanova N.* Plant Extracts in Hyperoxaluria Treatment: A Review of Experimental and Clinical Research. *EJMO.* 2019;3(4):251-256. doi: 10.14744/ejmo.2019.92451.
16. *Cai X, Ge C, Xu C, Wang X, Wang S, Wang Q.* Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach. *Molecules.* 2018;23(6):1286. doi: 10.3390/molecules23061286
17. *Cao LC, Honeyman TW, Cooney R, Kennington L, Scheid CR, Jonassen JA.* Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity. *Kidney Int.* 2004;66(5):1890-900. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00963.x.
18. *Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, Sommer AJ, Paterson RF, Kuo RL, Grynspas M.* Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003;111(5):607-16. doi: 10.1172/JCI17038.
19. *Holmes RP, Assimos DG.* Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol.* 1998;160(5):1617-24.
20. *Whittamore JM, Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2016;45(1):89-108. doi: 10.1007/s00240-016-0952-z
21. *Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF.* Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006;70(9):1642-8. doi: 10.1038/sj.ki.5001806.
22. *Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR.* Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019;32(1):58-71. doi: 10.1111/sdi.12745.
23. *Stepanova N, Korol L, Burdeyna O.* Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019;29(5):309-316. doi: 10.4103/ijn.IJN\_242\_18.
24. *Shymova AU, Shifris IM, Korol LV, Dudar IO.* Nutritional Status and Indicators of Oxidative Stress among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Prensa Med Argent* 2020;106(2):178.
25. *Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebid L.* Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: A prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med.* 2020. [Online ahead of print]. doi: 10.3904/kjim.2020.561.



## 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

Olayinka Rasheed Ibrahim<sup>1</sup>, Michael Abel Alao<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.08

### Pediatric chronic kidney disease: Manifestations and evaluation

<sup>1</sup>Federal Medical Centre, Katsina, Nigeria,

<sup>2</sup>University College Hospital, Ibadan, Nigeria

#### Citation:

Ibrahim OR, Alao MA. Pediatric chronic kidney disease: Manifestations and evaluation. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):54-60. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.08.

#### Article history:

Received January 09, 2021

Received in revised form  
January 29, 2021

Accepted February 01, 2021

**Abstract.** *Chronic kidney disease (CKD) is unique in children due to varying etiology, manifestation, and impact. Whereas it is far a lesser burden compared with adult CKD, childhood CKD has a psychosocial impact on caregivers, impair growth, quality of life, and ultimately associated with increased mortality. We summarize the manifestation, diagnosis, and evaluation of a child with CKD, whose early detection, and appropriate management will improve their outcome. Thus, we hope this will be valuable to the general medical practitioners, and pediatricians in the care of children with CKD.*

**Keywords:** *child, chronic kidney disease, manifestations, evaluation.*

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

© Ibrahim O.R., Alao M.A., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Olayinka Rasheed Ibrahim: [ibroplus@gmail.com](mailto:ibroplus@gmail.com)





© Ібрагім О.Р., Алао М.А., 2021

УДК 616.61-036.12-053.2-07

Олаїнка Рашид Ібрагім<sup>1</sup>, Майкл Абель Алао<sup>2</sup>

## Хронічна хвороба нирок у дітей: маніфестація та діагностика

<sup>1</sup>Федеральний медичний центр, Катсіна, Нігерія,<sup>2</sup>Університетська лікарня, Ібадан, Нігерія

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) у дітей є унікальною з точки зору етіології, клінічних проявів та впливу. Незважаючи на значно менший тягар порівняно з ХХН у дорослих, ХХН у дитячому віці має психосоціальний вплив на опікунів, погіршує зростання, якість життя і, зрештою, пов'язана зі збільшенням смертності. У цій роботі ми підсумовуємо клінічні прояви та діагностичну оцінку дитини з ХХН, раннє виявлення та відповідне лікування якої може поліпшити наслідки. Ми сподіваємось, що наша робота буде цінною для лікарів загальної практики, нефрологів та педіатрів у догляді за дітьми з ХХН.

**Ключові слова:** дитина, хронічна хвороба нирок, клінічні прояви, діагностика.

**Introduction.** Chronic Kidney Disease (CKD), a unification term proposed by National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative almost two decades (2002), and referred to an abnormality in the kidney functions or structure that lasted three months or more with implication for health [1, 2]. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) updated the CKD definition and classification in 2012 with the modification and stratification into categories rather than stages, and incorporation of albuminuria (proteinuria in children), besides the glomerular filtration rate (GFR). The guideline also subdivided the third category into 3a and 3b in furtherance to data that suggested differences concerning risks and outcomes [3].

Globally, CKD is a public health challenge with an enormous burden among adults compared with children [4, 5]. However, the impact on the relatively fewer children compared with adults is huge. The CKD in children is associated with increased mortality of 30-150 times compared with their peers [6]. Besides, CKD in children affects their growth, overall quality of life, and could be a form of psychosocial stress on the family [7, 8, 9]. Also, the etiology and manifestation of CKD differ compared with adults, necessitating a unique approach in their evaluation and management [5]. Thus, in this paper, we described CKD in children with a focus on the various forms of manifestations, diagnosis, and evaluation. We hope this will be valuable to the general practitioners, and pediatricians in the care of children with CKD.

**Epidemiology.** The data on childhood CKD is still sparse compared with the data in the adult population. Notwithstanding, current data suggested an increase in the global incidence and prevalence of childhood CKD

[10]. Besides, recent efforts from the United States of America (USA), European countries, and parts of Asia have yielded significant improvement in the Epidemiology of Pediatric CKD. United States Renal Data System (USRDS) annual data on end-stage kidney disease in children, and adolescents (0 to 21) years showed an incidence of 12.9 per million population (PMP) with a prevalence of 98.7 PMP [11]. Italkid Project showed the incidence of 12.1 per million of the age-related population (MARF) and a point prevalence of 74.7 per MARF [12]. The incidence in Europe ranges from 7.7 to 12.1 per MARF with a prevalence as high as 74 per MARF [10]. Data from Asian countries showed a lesser incidence of CKD in children. In Japan, the incidence of end-stage kidney disease (ESKD) was 4.0 per MARF [13]. There is no available national registry from Africa on the burden of pediatric CKD, but data from hospitals based mostly from tertiary health facilities showed an incidence of 1 to 3 per MARF [14, 15]. The lower prevalence in Africa may be the tip of the iceberg because of scarce data with the few from the tertiary health facility and will not reflect the entire population, especially where there is limited access to health care [16]. The data on CKD in children also showed a higher proportion in males than females because of the higher incidence of urinary tract malformation in the male population.

**Etiology.** The etiology of pediatric CKD differs from adults and varies with age, gender, race, and geographical location. The causes of childhood CKD include congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the younger age group and the predominance of glomerular diseases in the older age group in the high-income countries [5]. In contrast, infection-related causes and nephrotic syndrome predominate are the leading causes of childhood CKD in Africa and most low-income countries (Table 1) [14, 15].

Olayinka Rasheed Ibrahim  
ibroplus@gmail.com



Table 1

## Etiology of chronic kidney disease in children

Italy [12]		NAPRTCS [41]		Japan [13]		South Africa [15]		Nigeria [14]	
Renal diseases	n (%)	Renal diseases	n (%)	Renal diseases	n (%)	Renal diseases	n (%)	Renal diseases	n (%)
Hypodysplasia	689 (57.5)	CAKUT	3361 (48)	CAKUT	215 (39.8)	Nephrotic syndrome	46 (36.5)	CGN	29 (54.7)
Neurogenic bladder	44 (3.7)	GN	993 (14)	Hereditary nephropathy	70 (12.9)	GN	20 (15.9)	NS	12 (22.6)
CGN	31 (2.6)	HUS	141 (2)	FSGS	66 (12.2)	Renal hypoplasia with obstructive uropathy	15 (11.9)	CAKUT	11 (20.8)
FSGS	21 (1.8)	Hereditary nephropathy	717 (10)	Cystic Kidney disease	52 (9.6)	Renal hypoplasia with recurrent UTI	8 (6.3)	Malignancy	1 (1.9)
Congenital nephrotic syndrome	13 (1.1)	Cystic Kidney Disease	368 (5)	GN	35 (5.9)	Congenital anomalies	4 (3.3)		
Membranous nephropathy	3 (0.3)	Ischemic renal failure	158 (2)	HUS	9 (1.7)	Others	23 (18.3)		
SLE	13 (1.1)	Miscell	1,485 (21)	Ischemic renal failure	9 (1.7)	HUS	8 (6.3)		
HUS	43 (3.6)	Unknown	182 (3)	Miscellaneous	47 (8.7)	SLE	2 (1.5)		
Polycystic kidney disease	60 (5.0)			Unknown	18 (3.3)				
Nephronophthisis	41 (3.4)			Missing	22 (4.2)				
Alport's syndrome	18 (1.5)								
Cystinosis	22 (1.8)								
Hereditary nephropathies	45 (3.8)								
Cortical necrosis (perinatal)	49 (4.1)								
Medications	14 (1.2)								
Idiopathic interstitial nephritis	24 (2.0)								
Wilms' tumor	4 (0.3)								
Miscellaneous non-hereditary diseases	23 (1.9)								
Unknown	40 (3.3)								

CGN – chronic glomerulonephritis; FSGS– Focal segmental glomerulosclerosis; SLE– systemic lupus erythematosus; HUS–haemolytic uraemic syndrome; GN–glomerulonephritis; NS– nephrotic syndrome; CAKUT– congenital anomalies of kidney and urinary tract; NAPRTCS–North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies.

The lesser frequency of CAKUT from Africa may be because of the absence of regular screening programs and slower progress of CKD. Thus, the CAKUT may be missed until later in life or when there are superimposed complications or infections.

**Diagnosis of Pediatric CKD.** The diagnostic criteria and categories for CKD in children aged two years and above are the same as that of adults (Table 2).

Table 2

**Glomerular filtration rate of classification of CKD**

GFR category	Interpretation	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
G1	Normal or high	90
G2	Mildly decreased	60 to 89
G3a	Mildly to moderately decreased	45 to 59
G3b	Moderately to severely decreased	30 to 44
G4	Severely decreased	15 to 29
G5	Kidney failure	< 15

However, there is less emphasis on the albuminuria criteria for which a protein creatinine criterion may be used in place [3]. Besides for children less than two years, age-specific glomerular value is necessary for interpreting decline in the GFR. The age-specific is because the GFR is low at birth and increased to the adults' value about the age of two years [17]. However, a major limitation is the absence of a GFR nomogram with few studies from high-income countries and thus, possessing a challenge for the diagnosis and staging of CKD based on the GFR category in children less than two years. Whereas measurement of GFR using reliable biomarkers such as iothexol appears better, this is often not visible in the clinical scenario, hence the use of validated bedside equations that rely on the endogenous biomarkers [18]. The commonly use bedside endogenous biomarkers include serum creatinine and cystatin C. Either serum creatinine or cystatin C may be used alone, although there are indications that equations that combined both biomarkers for estimating GFR performed better [18].

**Manifestation of pediatric CKD.** Although the early stages may not show any clinical features and remain silent, the clinical presentations of pediatric CKD vary based on the age and underlying causes. A child with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) may present with poor growth, recurrent urinary tract infections, poor urinary streams, or recurrent abdominal distention depending on the degree of urinary involvement and obstruction [19]. Those with severe mechanical obstruction may present with severe bilateral hydronephrosis in utero or at birth, or history of oligohydramnios during pregnancy [20]. An infant with congenital nephrotic syndrome may present with generalized body swelling, normal birth weight, and a large placental. Infants with renal tubular disorders present with poor weight gains and acidosis [21].

Older children with less severe obstruction may be asymptomatic and may be an incidental finding or present with urinary tract infection (UTI) [19]. Older children with CKD may present with recurrent body swelling, reduced urinary output, and hypertension (though uncommon) in a clinical condition such as nephrotic syndrome [22]. The other forms of manifestation include an incidental abdominal mass in the early stage of Wilms's tumor. Other symptoms include non-specific gastrointestinal symptoms such as vomiting [23].

When complications set in at the advanced category of the disease (CKD), features are predominantly those of complications from kidney failure. The complications include anemia because of multifactorial factors including iron deficiency, reduced erythropoietin, and anorexia induced micronutrient deficiency [24].

Growth impairment is another manifestation of Pediatric CKD, which occurs even in the early stages of the disease. The height for age falls below the 5th percentile because of elevated hepcidin, insulin resistance, and impair insulin growth factor (IGF) [25]. The growth may fall as early as the first year of life and poor growth remains a way of presentation of congenital CKD in infants because of electrolyte imbalance, reduce intake, recurrent infections, and hospitalization. Growth impairment remains a major effect of CKD in older children and children may require growth hormone therapy to ensure optimal growth [26].

Impair calcium and phosphate because of abnormal metabolism due to reducing 1,25 dihydroxycholecalciferol and secondary hyperthyroidism causing bone changes are common in the late stage of pediatric CKD [27]. A common manifestation in the advanced stage of CKD is renal osteodystrophy. Renal osteodystrophy is characterized by the high and low turnover of skeletal

lesions on the background of secondary hyperthyroidism with phosphate retention and hypocalcemia [27].

Progression of CKD will lead to metabolic acidosis because of loss of filtered bicarbonate, decrease synthesis of ammonia, and loss of titratable acid [28]. Chronic acidosis will also blunt the action of growth hormone and thus contribute to growth failure.

Elevated blood pressure is more consequence rather than a common cause of CKD in children compared with adults. Thus, quite many pediatric CKD will present with blood pressure above the 95th percentile for age and sex. The control of blood pressure remains important, and may require multiple drugs to achieve controls [28].

**Evaluation.** The evaluation of CKD in children revolves around the confirmation, determination of the etiology or underlying predisposition, and categorization of CKD [3]. Thus, the evaluation should include a detailed history, examinations, and investigations.

The history of pregnancy especially oligohydramnios is important in children with CAKUT, including prenatal ultrasound scans which may detect hydronephrosis early [20]. Also, a history of poor urinary streams may point toward posterior urethral valve [20]. History of poor weight gains may point towards renal tubular disorders such as renal tubular acidosis [21]. The family history is also important, especially hereditary kidney disease such as polycystic kidney disease and monogenic kidney diseases such as Alport syndrome [29]. History of polydipsia and nocturia in a child with tubulointerstitial disorders.

Examination findings may show stunting, pallor, anasarca (nephrotic syndrome), hypertension, edema, abdominal mass (nephroblastoma) [23].

Investigations for pediatric CKD include the estimation of GFR and occasionally, an absolute measurement of GFR may be indicated [18]. The GFR may be estimated from the formula and widely used is the Schwartz formula, which is available for both serum creatinine and cystatin C [18]. Ioxehol and other exogenous biomarkers may be used for actual measurement of GFR where indicated. The estimated GFR should also assess the progression of CKD in children and it helps in planning actions such as pre-emptive transplant that is advocated in the advanced category of CKD in children [30].

Urinalysis is also important, especially in the community screening for CKD in children. The presence of persistent proteinuria and albuminuria indicate CKD [30]. Whereas the collection of 24 hours urinary may be difficult, urinary albumin/protein creatinine may confirm and classify CKD in children [3]. Where a 24-hour urine is not workable, early morning urine is preferred as it minimizes the likelihood of impact of orthostatic proteinuria [31]. The Protein-creatinine ratio is preferred in children and is also useful in following up patients with nephrotic syndrome. The urinalysis may also show hematuria and may be the only features in children with chronic glomerulonephritis [23].

A urine microscope may show casts and crystals and maybe a clue towards the underlying cause of CKD [32]. And urine culture remains an important tool in the CAKUT that may present with recurrent UTI.

The other investigations include an imaging study that provides information on kidney status and functionality. Ultrasound remains a simple and inexpensive tool that can evaluate the kidney in CKD [33]. It gives information on the sizes of the kidney, the anatomy of the kidney, including the pelvic-caliceal system. This should be carried out by an experienced sonologist to ensure appropriate, and normal interpretation.

Other imaging studies that are valuable in children with CKD will depend on the probable underlying cause and include the micturating cystourethrogram in a posterior urethral valve or lower urinary tract disorders and reflux disorders [34, 35]. The dimercaptosuccinic acid scan can be to assess the kidney functions in acute pyelonephritis and renal scars [36]. The computed tomography scan with contrast to outline the urinary tract system and Magnetic resonance imaging are valuable in the evaluation of renal cystic lesions and tumors, where they will give details information on the structural involvements [37].

Renal biopsy remains a critical component in the evaluation of kidney diseases where it gives information on the histologic type of kidney diseases and is important in the planning of treatment and prognosis [38].

The genetic studies are also important, as many etiologies of renal disease have some genetic involvement [29]. An example is a mutation in the nephrin coding gene for congenital nephrotic syndrome.

Electrolytes including the serum calcium, phosphate, and Parathyroid hormone (PTH) levels should be tested [39]. The serum calcium, phosphate, and PTH should be critical for metabolic management of the patient because of the risk for renal osteodystrophy. The serum bicarbonate should also be monitored and patients may require bicarbonate for severe acidosis, especially those on kidney replacement therapy [40].

**Conclusions.** Chronic kidney disease in children differs from adults with a varying etiology and a high impact on them. The manifestation of childhood CKD also varies based on the age and underlying cause. Evaluations should be tailored and based on the history, examination findings, and most likely cause.

**Conflict of interest.** None to be declared.

**Authors' contributions and participation.** ORI and MAA: conceptualized the work, did literature search, draft, revised and approved the final manuscript. Both authors approved the final version of the manuscript.

**Funding source.** The research was self-funding.

## References:

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 (Suppl 1)):S1–266. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-chronic-kidney-disease-eva-3>.
2. Vassalotti JA, Piraino B, Szczech LA. A decade after the KDOQI CKD guidelines: Impact on the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):689–91. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.013.
3. Milik A, Hryniewicz E. KDIGO 2012 Clinical Practise Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474667016423049>.
4. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
5. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016;9(4):583–91. doi: 10.1093/cjk/sfw047.
6. McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2654–62. doi: 10.1056/NEJMoa031643.
7. Dotis J, Pavlaki A, Printza N, Stabouli S, Antoniou S, Gkogka C, et al. Quality of life in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2016 Dec 27;31(12):2309–16. doi: 10.1007/s00467-016-3457-7.
8. Medway M, Tong A, Craig JC, Kim S, Mackie F, McTaggart S, et al. Parental Perspectives on the Financial Impact of Caring for a Child With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015 Mar;65(3):384–93. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.019>.
9. Bigna II ONR, Goldstein SL. Childhood CKD affects the entire family. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):367–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.013.
10. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 Mar 29;27(3):363–73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
11. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States: Executive summary [Internet source]. 2019. Available from: <https://www.usrds.org/annual-data-report/>
12. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *Pediatrics.* 2003 Apr 1;111(4):e382–7. doi: 10.1542/peds.111.4.e382.
13. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol.* 2002 Jun 8;17(6):456–61. doi: 10.1007/s00467-002-0848-8.
14. Asinobi AO, Ademola AD, Ogunkunle OO, Mott SA. Paediatric end-stage renal disease in a tertiary hospital in South West Nigeria. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):1–9. doi: 10.1186/1471-2369-15-25.
15. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2–5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1841–6. doi: 10.1007/s00467-008-0871-5.
16. Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, Arogundade FA, Ashuntantang G, Benghanem Gharbi M, et al. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J.* 2016 Feb;9(1):162–7. doi: 10.1093/cjk/sfv122.
17. Heilbron DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):5–11. doi: 10.1007/BF00852829.
18. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Feb 26;32(2):249–63. doi: 10.1007/s00467-016-3373-x.
19. Nogueira PCK, Paz I de P. Signs and symptoms of developmental abnormalities of the genitourinary tract. *J Pediatr (Rio J).* 2016 May;92(3):57–63. doi: 10.1016/j.jped.2016.01.006.
20. Kumar BH, Krishnamurthy S, Chandrasekaran V, Jindal B, Ananthakrishnan R. Clinical Spectrum of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Children. *Indian Pediatr.* 2019 Jul 29;56(7):566–70. Available from: <https://www.indianpediatrics.net/july2019/july-566-570.htm>.
21. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016 Sep;68(3):488–98. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.422.
22. Viswanath D. Nephrotic Syndrome in Children. Kailasam S, editor. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2013;25:18–23. doi: 10.5005/jp-journals-10011-1333.
23. Quigley R. Chronic Kidney Disease: Highlights for the General Pediatrician. *Int J Pediatr.* 2012;2012:1–5. doi: 10.1155/2012/943904.



24. *Atkinson MA, Furth SL.* Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Nov 6;7(11):635–41. doi: 10.1038/nrneph.2011.115.
25. *Salas P, Pinto V, Rodriguez J, Zambrano MJ, Mericq V.* Growth Retardation in Children with Kidney Disease. *Int J Endocrinol.* 2013;2013: Article ID 970946. doi: 10.1155/2013/970946.
26. *Stonebrook E, Mahan JD.* Treatment of Growth Retardation in a Child with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov 7;14(11):1658–60. doi: 10.2215/CJN.03960319.
27. *Hanudel MR, Salusky IB.* Treatment of Pediatric Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Jun 28;15(3):198–206. doi: 10.1007/s11914-017-0365-0.
28. *Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A, et al.* Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1507–14. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.006.
29. *Vivante A, Hildebrandt F.* Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Mar 11;12(3):133–46. doi: 10.1038/nrneph.2015.205.
30. *Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE.* Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1100–8. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.028.
31. *Leung AKC, Wong AHC, Barg SSN.* Proteinuria in children: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;95(4):248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290633/>.
32. *Perazella MA.* The Urine Sediment as a Biomarker of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):748–55. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.342.
33. *O'Neill WC.* Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb 7;9(2):373–81. doi: 10.2215/CJN.03170313.
34. *Lee LC, Lorenzo AJ, Koyle MA.* The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections. *Can Urol Assoc J.* 2016 Jun 16;10(5–6):210. doi: 10.5489/cuaj.3610.
35. *Gomes N, Miller M, Lawrence M.* Micturating Cystourethrogram Findings in Children with Urinary Tract Infections: A Five Year Review. *SM J Clin Med.* 2016;2(2):1017. Available from: <https://smjournals.com/clinical-medicine/full-text/smjcm-v2-1017.php>.
36. *Vidal E, Miorin E, Zucchetta P, Benetti E, Longo G, Meneghesso D, et al.* Usefulness of 99mTc-dimer-captosuccinic acid renal scan in the diagnosis and follow-up of acute tubulointerstitial nephritis in children. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):655–60. doi: 10.1093/ckj/sfx041.
37. *Hiorns MP.* Imaging of the urinary tract: The role of CT and MRI. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):59–68. doi: 10.1007/s00467-010-1645-4.
38. *Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, Kluth DC.* Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int.* 2014;85(5):1039–48. doi: 10.1038/ki.2013.512.
39. *Dhondup T, Qian Q.* Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):179–88. doi: 10.1159/000452725.
40. *Dhondup T, Qian Q.* Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. *Kidney Dis.* 2017;3(4):136–48. . doi: 10.1159/000479968.
41. The EMMES Corporation, Rockville M. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. Available from: [https://www.naprtcs.org/system/files/2008\\_Annual\\_CKD\\_Report.pdf](https://www.naprtcs.org/system/files/2008_Annual_CKD_Report.pdf).





# 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.O. Dudar, V.M. Savchuk, O.M. Loboda, E.K. Krasiuk

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.09

## Hyperprolactinemia in patients with chronic kidney disease

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

### Citation:

Dudar IO, Savchuk VM, Loboda OM, Krasiuk EK. Hyperprolactinemia in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):61-66. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.09

**Abstract.** *Despite rapid progress in improving dialysis technology in recent years, mortality in hemodialysis (HD) patients remains quite high. The main reasons are cardiovascular disease. The search of factors that are associated with an increased risk of adverse clinical events in patients with chronic kidney disease (CKD) is an urgent problem of modern nephrology.*

*Prolactin (PL) is a unique hormone that can perform the functions of both a hormone and a neuropeptide. Among patients with CKD, the frequency of hyperprolactinemia (HPL) increases with decreasing glomerular filtration rate (GFR). There is a moderate HPL due to impaired degradation of PL in the kidneys. Hemodialysis does not affect the level of PL. A negative correlation between the levels of PL and GFR, PL and albumin levels and PL and Hb levels are shown in the studies. Serum PL is positively correlated with blood pressure and the risk of cardiovascular events.*

*Despite the relatively high prevalence of HPL in patients with CKD, particularly in the dialysis population, there is uncertainty about the consequences of this condition for this cohort of patients. Further studies are needed to study the effects of HPL on clinical outcomes in patients with CKD. If a causal relationship between HPL and clinical outcomes, in particular cardiovascular events, is shown, HPL may be a potential target for therapeutic interventions.*

**Keywords:** hyperprolactinemia, prolactin, chronic kidney disease.

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

© Dudar I.O., Savchuk V.M., Loboda O.M., Krasiuk E.K., 2021. All rights reserved.

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

### Article history:

Received November 18, 2020

Received in revised form

December 19, 2020

Accepted January 09, 2021



© Дудар І.О., Савчук В.М., Лобода О.М., Красюк Е.К., 2021

УДК: 616.61-036.12:616.432-006]-08

І.О. Дудар, В.М. Савчук, О.М. Лобода, Е.К. Красюк

## Гіперпролактинемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) залишається досить високою. Основна причина — серцево-судинні захворювання. Пошук факторів, які пов'язують з підвищеним ризиком негативних клінічних наслідків у хворих на ХХН є актуальною проблемою сучасної нефрології.

Пролактин (ПЛ) — це унікальний гормон, який може виконувати функції, як гормону, так і нейропептиду. Серед пацієнтів з ХХН частота ГПЛ збільшується зі зниженням ШКФ. Відмічається помірна ГПЛ внаслідок порушення деградації ПЛ в нирках. Проведення ГД на рівень ПЛ не впливає. У дослідженнях відмічалась негативна кореляція між рівнями ПЛ та ШКФ, ПЛ та рівнем альбуміну і ПЛ та рівнем Hb. ПЛ сироватки крові позитивно корелює з АТ та ризиком серцево-судинних ускладнень.

Незважаючи на досить високу поширеність ГПЛ у хворих на ХХН, зокрема у діалітичній популяції, існує невизначеність щодо наслідків цього стану для цієї когорти хворих. Потрібні подальші дослідження з вивчення впливу ГПЛ на клінічні наслідки у пацієнтів з ХХН. Якщо буде показаний причинно-наслідковий зв'язок між ГПЛ та клінічними наслідками, зокрема серцево-судинними подіями, ГПЛ може бути потенційною метою для терапевтичних втручань.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, пролактин, хронічна хвороба нирок.

**Вступ.** Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх 20 років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) залишається досить високою. Основна причина — серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1, 2]. Відомо, що хронічна хвороба нирок (ХХН) тісно пов'язана з хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією, раннім розвитком атеросклерозу [1]. Дослідження ex vivo показали, що пролактин (ПЛ) посилює адгезію імунних клітин до ендотелію завдяки опосередкованим інтегрином ефектам, які спричиняють проліферацію клітин гладкої мускулатури в судинах, що сприяє розвитку атеросклерозу та підвищенню ризику серцево-судинних захворювань [2, 3].

Гіперпролактинемія (ГПЛ) зустрічається у 1/3 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), до того ж частота випадків збільшується зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [4], а серед пацієнтів, які лікуються ГД складає 65-73% [5].

ГПЛ приводить до дисліпідемії, збільшення агрегації тромбоцитів і посилення внутрішньосудинних тромбозів, що веде до зростання ризику розвитку гострого коронарного синдрому. ГПЛ викликає значну вазоконстрикцію і індукцію окисного стресу в коронарних судинах, так як ПЛ-рецептори експресуються в макрофагах (МФ) ате-

росклеротичних бляшок, що вказує на зв'язок між ПЛ і індукцією зростання прозапальних цитокінів, та може пояснити зв'язок між підвищеним рівнем ПЛ та серцево-судинною смертністю. Підвищення рівня ПЛ сироватки крові відмічається при гіпертонічній хворобі, ішемічних інсультах, транзиторних ішемічних атаках, прееклампсії, під час гострого коронарного синдрому, відіграє роль у розвитку серцевої недостатності, супроводжує післяпологову кардіоміопатію, часто підвищення рівня ПЛ передбачає серцево-судинні події [6, 7].

Не дивлячись на багаточисельні гіпотези відносно ролі ГПЛ у прогресуванні атеросклерозу та її наслідків достовірно про основні механізми мало що відомі. Синдром гіперпролактинемії характеризується підвищенням рівня ПЛ вище референтних значень, порушенням менструального циклу, безпліддям, галактореєю, зниженням лібідо або/та потенції [8].

Причинами ГПЛ є:

1. Фармакологічні, які виникають при прийомі естрогенвмісних контрацептивів, протинудотних препаратів (церукал), нейролептиків, антидепресантів, протисудомних та ін. препаратів, наркотиків, палінні.

2. Патологічні — при пухлинах органів грудної клітини, синдромі склерокістозних яєчників, гіпотиреозі, менінгіті, енцефаліті, пухлинах головного мозку, пухлинах гіпоталамусу, печінковій, нирковій недостатності.

3. Ідіопатичні, обумовлені гіперсекрецією пролактотрофів [8].

У попередніх дослідженнях на тваринах продемонстровано регіональні вазоконстрикторні ефекти ПЛ опосередковані через  $\beta_2$ -адренергічні

Дудар Ірина Олексіївна

irina\_d@ukr.net

рецептори та оксид азоту, чим і пояснюють підвищений ризик серцево-судинних подій при ГПЛ. Окисний стрес впливає на розщеплення ПЛ на антиангіогенну, проапоптотичну і прозапальну 16-kD-форму, яка ініціює ускладнення пов'язані з атеросклерозом [6, 9]. ГПЛ також може бути наслідком зниженої допамінергічної активності, яка приводить до вивільнення норепінефрину і несприятливо впливає на ендотеліальну дисфункцію, сприяє гіпертрофії міокарду, АГ та ін. ССЗ [9]. Підвищена експресія ПЛ-рецепторів виявлена в атеросклеротичних бляшках людини. Кілька недавно проведених досліджень демонструють, що підвищений ПЛ приймає участь у формуванні резистентності до інсуліну. Підвищення ПЛ веде до пригнічення гонадотропного гормону, а дефіцит тестостерону у чоловіків при ХХН пов'язаний зі зростанням індексу маси тіла (ІМТ), виникненням атеросклеротичної бляшки, запаленням, СС ризиком і смертністю [10]. У жінок викликає галакторею і порушення менструального циклу, зазвичай аменорею. ГПЛ відіграє роль в розвитку гінекомастії і сексуальної дисфункції у чоловіків.

Дослідження також демонструють, що ПЛ-рецептори знаходяться у великій кількості в тканині прищитоподібних залоз, а також, відмічають збільшення експресії ізомерних форм ПЛ-рецепторів при пухлинах прищитоподібних залоз, що свідчить про роль ПЛ у розвитку аденом парашитоподібних залоз [11].

**Фізіологічна регуляція пролактину.** ПЛ унікальний гормон тому, що на відміну від інших гормонів гіпофізу він спонтанно секретується у великих кількостях не тільки лактотрофами (клітинами гіпофізу), але також клітинами мозку та ін. тканинами і може виконувати функції, як гормону, так і нейропептиду. Його секреція не пов'язана з дією рилізінг-гормону, і всі спроби його знайти виявились марними. Рівень ПЛ регулюється за рахунок пригнічуючої дії гіпоталамуса. До того ж, відсутні ендокринні органи-мішені, а відповідно, відсутня класична гормонально-опосередована система зворотнього зв'язку характерна для ін. гіпофізарних гормонів. ПЛ самостійно регулює свою секрецію шляхом прямих впливів на клітини гіпоталамуса. Регуляція секреції ПЛ – це достатньо складний механізм, який включає нейропептиди, нейрогормони, нейромедіатори, метаболічні субстрати і гормональні сигнальні шляхи. В основному нейромедіатори регулюють секрецію ПЛ на гіпоталамічному рівні і на рівні туберо-інфундибулярної допамінергічної системи (TuberoInfundibular Dopaminergic, TIDA) в ЦНС. Виділяють 2 групи лактотрофів: чутливі до дофаміну і до тиреотропного рилізінг-гормону (ТТ-РГ). Серед гіпоталамічних нейрогормонів – тиреотропний гормон, окситоцин і вазоактивний інтестинальний поліпептид, епідермальний фактор росту, антагоністи рецепторів дофаміну відомі як пролактинстимулюючі фактори (ПСФ).

Одним з основних пролактинігібуючих факторів (ПІФ) є дофамін. Аркуатне ядро – основне місце синтезу дофаміну в гіпоталамусі. По аксонах дофамін потрапляє до нервових закінчень в серединному підвищенні, а звідти транспортується в портальну систему і досягає передньої долі гіпофізу, де розташовані лактотрофи. Виділяють 2 групи лактотрофів: чутливі до дофаміну і до ТТ-РГ. ПСФ, такі як серотонін і норадреналін, збільшують секрецію ПЛ через зниження активності TIDA. Важливу роль у стресовій секреції цього гормону відіграє адренергічна модуляція, пов'язана з впливом норадреналіну і адреналіну на  $\beta$ -рецептори. Ацетилхолін, навпаки, викликає зменшення серологічних концентрацій ПЛ через стимуляцію TIDA. Нейротензин і  $\alpha$ -аміномасляна кислота (ГАМК) також приймають участь у регуляції рівня ПЛ. Сильним стимулятором секреції ПЛ є ТТГ. Низька доза ТГ-РГ, здатна стимулювати секрецію ТТГ, одночасно з секрецією ПЛ. Однак в більшості фізіологічних випадків секреція ТТГ і ПЛ контролюється незалежно: лактація не веде до зростання секреції ТТГ, а первинний гіпотиреоз рідко супроводжується надлишковим виділенням ПЛ. Самі важливі фізіологічні стимули вироблення ПЛ – вигодовування грудьми і стрес, а також підвищений рівень оваріальних стероїдів, перш за все – естрогенів. Біологічні рідини де визначається ПЛ: головний мозок/нейрони, гіпофіз/лактотрофи, слизові залози /епітелій, тимус/ тим-оцит, лімфоузли /епітелій, потові залози/ епітелій, молочні залози/ епітелій, селезінка/ лімфоцит, шкіра/ фібробласт, міометрій/ міоцит, децидуальна оболонка/ строма, ЧКМ/ лімфоїдна клітина, спинномозкова рідина [12, 13].

Реакція лактотрофа залежить від чутливості самого лактотрофа та факторів, які її змінюють. До них відносять  $\alpha$ -меланостимулюючий гормон, який знижує реакцію лактотрофів на високу дозу дофаміну. У пацієнтів з синдромом галактореї-аменореї, виявлено значне підвищення екскреції мелатоніна, ПЛ і зниження рівня норадреналіну, дофаміну порівняно зі здоровими жінками. Існує припущення про зв'язок між епіфізом, симпатoadреналовою системою і лактотропними клітинами гіпофізу. Соматостатин може не тільки пригнічувати секрецію соматостатинрилізінг-гормона, але і базальну секрецію ПЛ. Естрогени пригнічують активність гіпоталамічних нейроендокринних допамінергічних нейронів в гіпоталамусі. Крім того, стимулюють ріст і диференціювання лактотрофів, посилюють експресію гену ПЛ, синтез і секрецію ПЛ шляхом як прямого впливу на ген, відповідальний за синтез ПЛ, так і, шляхом впливу на кількість рецепторів дофаміну на пролактотрофах та блокують його секрецію. ГАМК частково контролює активність ПІФ без участі допамінергічної системи. Необхідно відмітити, що активність ГАМК нейронів контролюється статевими стероїдами. На секрецію ПЛ мають вплив метаболічні субстрати.

Встановлено, що гіпоглікемія, інсулін і аргінін стимулює секрецію ПЛ, а пригнічують глюкокортикоїди. Низький рівень тироксину і трийодтироніну збільшують секрецію ПЛ, через ТТГ, тоді як високий їх рівень пригнічує накопичення матричної РНК і секрецію ПЛ [12, 13].

Розрізняють ПЛ-секретуючі пухлини та нефункціонуючі аденоми. На пролактиноми припадає приблизно 40% усіх пухлин гіпофізу. Симптомами ГПЛ можуть бути дисгормональні захво-

рювання молочної залози, масталгії, мастодинія, галакторея, гінекомастія у чоловіків, порушення оваріально-менструального циклу, безпліддя, втрата сексуального потягу, передменструальний синдром, ожиріння, гіперандрогенія, гірсуттний синдром, остеопенія, остеопороз, при пухлинах гіпофізу - головний біль, зниження гостроти зору чи випадіння полів зору, психоемоційні розлади, такі як порушення сну, емоційна нестійкість, лабільність, пов'язані з дефіцитом дофаміну [12, 13].

Таблиця 1

### Діагностичні критерії форм гіперпролактинемії

Діагностичні критерії	Функціональна	Патологічна
тривалість аменореї	<1 року	>1 року
наявність галактореї	може бути	як правило є
рентгенографія черепа	без патології	ознаки пухлини
комп'ютерна томографія	без патології	ознаки аденоми
офтальмологічне обстеження	змін немає	можливі зміни
концентрація ПЛ в сироватці крові	<200 нг/мл	>200 нг/мл
проба з бромкриптином	позитивна	позитивна

**Особливості гіперпролактинемії у хворих на ХХН.** Серед пацієнтів з ХХН захворюваність на ГПЛ постійно зростає, до того ж частота випадків збільшується зі зниженням ШКФ [4]. Відмічається помірна ГПЛ внаслідок порушення деградації ПЛ в нирках. Фармакологічна ГПЛ зустрічається при прийомі антипсихотичних препаратів в 38-81%, верапамілу – 8,5%, оральних контрацептивів з високими дозами естрогенів у 12-30% [14]. Проведення ГД на рівень ПЛ не впливає [15]. У дослідженнях відмічалась негативна кореляція між рівнями ПЛ та ШКФ, ПЛ та рівнем альбуміну і ПЛ та рівнем Нв. [4].

В одному з досліджень на 457 пацієнтах з ХХН в аналізі Кокса показано збільшення ризику серцево-судинних подій у недіалізованих пацієнтів на 27% на кожні на 10 нг/мл ПЛ (відношення ризиків [HR], 1,27, довірчий інтервал 95% [95% ДІ], 1,17-1,38). Аналогічним чином, ризик смертності від усіх причин і ССЗ у пацієнтів на ГД зріс на 12% (HR, 1,12, 95% ДІ, 1,06-1,17) і 15% (HR, 1,15, 95% ДІ, 1,08-1,21), відповідно [6].

В одному з досліджень спостерігалось підвищення рівня ПЛ в сироватці крові більше ніж у 4 рази серед 45 пацієнтів з ХХН порівняно з контролем. ГПЛ в сироватці крові підвищує здатність імунних клітин до проліферації та продукції цитокінів, таких як ТНФ- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . У дослідженнях при ХХН відмічають прямий зв'язок між рівнями у сироватці крові ПЛ і ФНП- $\alpha$  та зростання їх рівнів залежно від прогресування ниркової недостатності [4].

Підвищення ПЛ веде до пригнічення ГТГ, включаючи дефіцит тестостерону у пацієнтів з ХХН серед чоловіків, аменореї у жінок, був пов'язаний з прогресуванням атеросклерозу, хронічного запалення, ризиком ССЗ і смертністю, якістю життя, зниженням мінеральної щільності кісток [10]. ГПЛ може відображати реакцію нейроендокринного стресу на гострі коронарні синдроми, яка викликає гостру ендотеліальну дисфункцію, що підтверджується відмічається порушенням циркадного ритму секреції ПЛ та позитивним кореляційним зв'язком між рівнем ПЛ та тропоніну I [16]. Але рівні ПЛ не являються прогностичним фактором розвитку гострого коронарного синдрому, це можливо пояснити місцевими паракринними ефектами ПЛ на гіперплазію гладких м'язів судин при розвитку атеросклерозу коронарних артерій [9, 16]. Крім того, агоністи-дофамінових рецепторів, такі як бромокриптин, зменшують розмір інфаркту і покращують серцеву функцію після ішемічної реперфузії при дослідженні моделі на тваринах, що дає можливість припускати роль ПЛ в прогресуванні гострого інфаркту міокарду [9]. Таким чином зниження окисного стресу за допомогою терапії попереджує активації шкідливої субстанції ПЛ 16 кДа, що зменшує реакцію стресу і потім знижує рівні ПЛ в сироватці крові в період відновлення ІМ.

Тривала ГПЛ веде до артеріосклерозу, збільшенню жорсткості міокарду і гіпертонії. Кардіоміопатія пов'язана з високим рівнем ПЛ, обумовлена стимулюючим впливом на шлях JAK-STAT,



який веде до гіпертрофії кардіоміоцитів, посиленню ангіогенезу, експресії рецепторів ПЛ, а серцевий захист шляхом регуляції супероксиддисмутази пригнічує вільні радикали. При ГПЛ відбувається надлишкове пригнічення серцевого метаболізму та порушення мікроциркуляції [17].

Плейотропні ефекти ПЛ на запальні медіатори виявлені за допомогою активації Т-клітин, вироблення інтерферону, регуляція функції МФ, які індукують хронічне запалення в судинах та атеротромботичні ускладнення [16]. ПЛ сироватки крові позитивно корелює з АТ та ризиком серцево-судинних ускладнень. ПЛ в сироватці крові пов'язаний з АГ, жорсткістю міокарду, периферичною судинною резистентністю, активацією судинного симпатичного тону, проліферацією гладких м'язів і хронічним запаленням всіма м'язів судин всіма цими ефектами, які приводять до змін ендотеліальної цілісності, відображає зв'язок ПЛ і судинними пошкодженнями, ПЛ в основному корелює з артеріосклерозом [16].

ПЛ, який здатний зв'язуватися з ПЛ-рецепторами на гемопоетичних клітинах в синергизмі зі специфічними факторами гемопоетичного

росту має модулюючий вплив на базальний та активований гемопоєз. Докази впливу ПЛ на розвиток клітин крові були підтверджені класичними дослідженнями на гормонодефіцитних тваринах [12].

**Висновки.** Незважаючи на досить високу поширеність ГПЛ у хворих на ХХН, зокрема у діалізній популяції, існує невизначеність щодо наслідків цього стану для цієї когорти хворих. Потрібні подальші дослідження з вивчення впливу ГПЛ на клінічні наслідки у пацієнтів з ХХН. Якщо буде показаний причинно-наслідковий зв'язок між ГПЛ та клінічними наслідками, зокрема серцево-судинними подіями, ГПЛ може бути потенційною метою для терапевтичних втручань.

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

**Інформація про внесок кожного автора.**

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

**В.М. Савчук:** підбір та аналіз літературних джерел, написання статті;

**О.М. Лобода та Е.К. Красюк:** підбір та аналіз літературних джерел.

### Література (References):

1. Racki S, Zaputović L, Vujčić B. et al. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J.* 2006;46(6):936-41. PMID: 16342347.
2. Haring R, Friedrich N, Völzke H. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1215-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehs233.
3. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. Relationship between Prolactin, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Risk. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:9524839. doi: 10.1155/2020/9524839.
4. Lakshmi D, Meera SK, Mahesh E. Serum Prolactin Level and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Biochemistry Research & Review.* 2016;14(1):1-9. doi: 10.9734/IJBCRR/2016/29218.
5. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(5):846-52. doi: 10.1210/jcem-50-5-846.
6. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A. et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):207-215. doi: 10.2215/CJN.06840711.
7. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J. et al. Moghissi, Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia, Fertility and Sterility, 1988;50(6):876-881. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60365-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60365-5).
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
9. Chopra S, Verghese PP, Jacob JJ. Bromocriptine as a new therapeutic agent for peripartum cardiomyopathy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl1):60-2. doi: 10.4103/2230-8210.94261.
10. Teichman PDV, de Oliveira GZ, Silveira SSE. et al. P0838 Hyperprolactinemia in CKD patients and its association with strenght, sexual dysfunction and quality of life. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(Suppl. 3): gfaa142.P0838. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0838>.
11. Haglund F, Lu M, Vukojević V. et al. Prolactin receptor in primary hyperparathyroidism--expression, functionality and clinical correlations. *PLoS One.* 2012;7(5):e36448. doi: 10.1371/journal.pone.0036448.
12. Bellone G. Prolactin as a promoter of growth and differentiation of hemopoietic cells. *NeuroImmune Biology.* 2002;2:163-175. doi: 10.1016/s1567-7443(02)80015-1.



13. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2006;17(3):110-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.02.005>.
14. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 1985;6(4):245-9. doi: [10.1016/s0272-6386\(85\)80181-5](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(85)80181-5).
15. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA. et al. FHN Study. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. Hemodial Int. 2017;21(2):190-196. doi: [10.1111/hdi.12489](https://doi.org/10.1111/hdi.12489).
16. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Awad MS, Alrifai SB. Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: The role of pharmacotherapy. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(1):72-79. doi: [10.4103/2230-8210.172240](https://doi.org/10.4103/2230-8210.172240).
17. Triebel J, Clapp C, Martínez de la Escalera G, Bertsch T. Remarks on the Prolactin Hypothesis of Peripartum Cardiomyopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:77. doi: [10.3389/fendo.2017.00077](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00077).



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

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

Nephrology School

O.V. Syniachenko<sup>1</sup>, M.O. Kolesnyk<sup>2</sup>, N.M. Stepanova<sup>2</sup>,  
M.V. Iermolaieva<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.10

## History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 2. Development of nephrology

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

<sup>2</sup>SI «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### Citation:

Syniachenko OV, Kolesnyk MO, Stepanova NM, Iermolaieva MV. History of studying the kidney pathology in the mirror of numismatics. Report 2. Development of nephrology. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):67-75. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.10

### Article history:

Received May 14, 2020  
Received in revised form  
May 22, 2020  
Accepted May 29, 2020

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

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

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

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

Correspondence should be addressed to Oleg Syniachenko: [synyachenko@ukr.net](mailto:synyachenko@ukr.net)



© Синяченко О. В., Колесник М. О., Степанова Н. М., Єрмолаєва М. В., 2021

УДК: 616.613-036.11-085+737:61.09

О.В. Синяченко<sup>1</sup>, М.О. Колесник<sup>2</sup>, Н.М. Степанова<sup>2</sup>, М.В. Єрмолаєва<sup>1</sup>

## Історія вивчення патології нирок у дзеркалі нумізматики. Повідомлення 2. Розвиток нефрології

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

**Резюме.** Галузь історичної науки нумізматики (від латинського «numisma» – монета) зародилася в XIX столітті і стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою й правом, включає в себе тематичне вивчення монет, медалей та плакет. Найкраще історію уронефрології ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики), а медаль стала прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. У даній роботі подано каталог понад 400 нумізматичних матеріалів (в тому числі деяких унікальних, вперше наведених), відображено етапи розвитку вивчення будови і функції нирок, методів діагностики й лікування хвороб, є посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування цієї наукової дисципліни. В роботі представлено роль у зародженні вивчення хвороб нирок й сечовивідних шляхів медиків Античності (Аретей, Аристотель, Гален, Гіппократ, Руфус, Сушрут, Емпедокл) і лікарів Середньовіччя (Авіценна, Да Карпі, Панаскертелі, Парацельс, Сунь Сі-мяо).

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

**Вступ.** Нагадаємо, що слово нумізматики походить від латинського «numisma» (монета), яке означає «звичай, що встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». Нумізматики, яка зародилася в XIX столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [1]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького «плакетта» – «пластинка», «плак» – «тонкий шматочок металу»). Якнайкраще ілюструють історію нефроурології різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики). Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Медицину було відображено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму [2, 3, 4].

В попередньому «Повідомленні 1» відображено етапи розвитку вивчення будови і функції нирок, методів діагностики й лікування хвороб, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування уронефрології медиків епох Античності та Середньовіччя. Метою даної роботи (повідомлення 2) стала оцінка розвитку світової нефрології, відображеної на нумізма-

тичних матеріалах, за історичний період Нового й Новітнього часу. Вперше проаналізовано понад 130 монет, медалей та плакет, які за багато років склали певний каталог з коротким описом історичних подій. Умовними позначками стали: [○] – монета, [●] – медаль, [●\*] – медаль з підвіскою, [■] – плакета.

На нумізматичних матеріалах досить широко представлені відомі лікарі та вчені, які зробили величезний внесок в розвиток нефрології [5], J.Pearn [6] вважає, що монети і медалі є «найстійкішим архівом медичної біографії». Основоположник наукової анатомії, натураліст епохи Відродження, уродженець бельгійського Брюсселя Везалій Андреас (1514-1564) {рис. 1-13} у своїй праці «Про будову людського тіла» (Базель, 1543 р.) подав детальний опис органів сечової системи та «теорію перфорованих мембран», яка в ті роки була сучасною концепцією походження сечі в нирках [7, 8]. Ще один лікар XVI століття, уродженець італійського Сан-Северіно-Марке Еустахіо Бартоломео (1510-1574) {рис. 14} вперше почав досліджувати вікову еволюцію будови нирок.

Синяченко Олег Володимирович

synyachenko@ukr.net



Розвиток вивчення структур нирок у світі щільно пов'язаний з ім'ям українського лікаря Шумлянського Олександра Михайловича (1748-1795) {рис. 15}, який народився в Малих Будищах війська Запорізького, закінчив медичний факультет Страсбурзького університету, вперше описав морфологію капсули клубочка нирки [9], яку пізніше уродженець англійського Нантвича, випускник Лондонського коледжу, хірург і анатом Боумен Вільям (1816-1892) {рис. 16-17} визначив як складовий компонент теорії утворення сечі шляхом клубочкової фільтрації. Слід зазначити, що В.Боумен першим описав епітеліальні й ендотеліальні гломерулярні клітини, а також звивисті каналці [10, 11], а італійський анатом і фізіолог, уродженець Флоренції, випускник Пізанського університету Белліні Лоренцо (1643-1704) {рис. 18} раніше відкрив прямі

каналці нирок, що отримали назву «беллінієвих трубочок» [12].

Морфологію нирок плідно вивчали знамениті італійці: а) один із фундаторів мікроскопічної анатомії та гістології нирок, випускник Болонського університету Мальпігі Марчелло (1628-1694) {рис. 19-20} [13, 14]; б) уродженець Форлі, який теж закінчив Болонський університет, Моргані Джованні Баттіста (1682-1771) {рис. 21-30}, що вперше описав нирки у померлих від уремії людей [15]; в) народившийся в Болоньї Мондіні Франческо (1786-1844) {рис. 31-32}; г) уродженець Кортено, випускник університету Павії, Лауреат Нобелівської премії (1906 р.) Гольджи Камілло (1843-1926) {рис. 33-37}, котрий визначив поділ клітин нирок шляхом «чорної реакції» з нітритом срібла [16].







До фундаторів світової нефрології належать німецькі вчені, уродженець Фюрта Генле Фридрих Густав Якоб (1809-1885) {рис. 38-40}, який медичну освіту отримав у Боннському і Гейдельберзькому університетах, та уродженець Кобленця, випускник Боннського університету Мюллер Йоганн

Петрус (1801-1858) {рис. 41-42}. Перший з них надав морфофункціональну характеристику відкритих їм петель каналців у нефроні нирок [17, 18], а другий провів значні дослідження в області анатомії, фізіології, ембріології і патології нирок та сечовидільної системи [19].



Завдяки відкритому методу наукової мікроскопії, нідерландський натураліст, уродженець Делфта, випускник Лейденської гімназії Ван Левенгук Антоні (Тонізон) (1632-1723) {рис. 43-47} першим дослідив клітинний осад сечі [20, 21]. В італійському Руволді-Пульо народився майбутній випускник Неаполітанського університету Котуньо Доменико Феліче Антоніо (1736-1822) {рис. 48}, який першим встановив, що присутність білка в сечі свідчить про хво-

роби нирок, а знаменитий англійський лікар-терапевт, уродженець Брістоля (Глостершир), випускник Единбурзького університету Брайт Річард (1789-1858) {рис. 49} описав клінічні прояви гломерулонефриту і продемонстрував зв'язок коагулюючої сечі із нирковою патологією [22]. У 1905 році закінчив також Единбурзький університет шотландський лікар Аддіс Томас Чалмерс (1881-1949) {рис. 50}, який потім працював у США, клініко-експериментально вивчав



протеїнурию і клітинний осад сечі, першим став використовувати показник креатиніну в крові для вивчення фільтраційної здатності нирок [23].

Істотний підйом рівня проведення досліджень ниркової патології почався в XIX столітті у Німеччині і був пов'язаний з іменами Ф.Фрерікса {рис. 51}, К.Людвіга {рис. 52-53} та Й.Шьонлайна {рис. 54} [24]. Фреріхс Фрідріх Теодор (1819-1895) народився в Аурісі, навчався в Берлінському та Гьоттингенському університетах, вперше описав швидкопрогресуючий нефрит, надав поняття еволюції хронічного захворювання нирок [25]. Людвіг Карл Фрідріх Вільгельм (1816-1895) народився у Вітценхаузені, був випускником Марбурзького університету, розробив сучасну концепцію клубочкової фільтрації [26], а уродженець Бамберга, що навчався в університетах Гьоттингена, Вюрцбурга й Цюриха, Шьонлайн Йоганн Лукас (1793-1864) описав ниркову патологію при нетромботичній пурпурі (геморагічному васкуліті, «ревматичному ліведо») [27], яку у дітей згодом детально вивчив ще один німець, корінний берлінець Генох Едуард Генріх (1820-1910) {рис. 55} [28].

Лекції з нефрології на медичному факультеті в Парижі читав відомий французький лікар-невролог Шарко Жан-Мартін (1825-1893) {рис. 56-60}, який вивчав зміни нирок при експериментальному отруєнні свинцем, а також проблеми істеричної ішурії [29]. Видатний канадійський терапевт, ви-

пускник Торонтської медичної школи і Монреальського університету Ослер Вільям (1849-1919) {рис. 61-63} першим описав вовчаковий гломерулонефрит та ураження нирок при інфекційному ендокардиті, засновник наукової медицини в Російській імперії, корінний москвич Боткін Сергій Петрович (1832-1889) {рис. 64-74} – ниркову патологію при ревматизмі (ревматичній лихоманці).

Відомий французький лікар, анатом і фізіолог, уродженець Туарета Біша Марі Франсуа Ксав'є (1771-1802), який закінчив медичний факультет Лейденського університету (Нідерланди), першим описав морфологічні зміни нирок при подагрі [30, 31]. На клінічні прояви ураження нирок у таких хворих звертали увагу ще в XVII столітті нідерландський вчений Бургаве Герман (1668-1738) {рис. 75-79}, який навчався і працював у Лейденському університеті, та уродженець Дорсета, випускник Оксфордського університету, «батько англійської медицини» («англійський Гіппократ»), Сіденгам Томас (1624-1689) {рис. 80-86}. Згадаємо в цьому контексті двох австрійців: лікар-уролог, уродженець Фульнека (сучасна територія Чехії), випускник Віденського університету Діттель Леопольд Ріттер (1815-1898) {рис. 87-89} описав перебіг подагричного уrolітіазу, а терапевт Краус Фрідріх (1858-1936) {рис. 90} запропонував клінічну класифікацію подагричної нефропатії [32].



61 [●]



62 [●]



63 [●]



64 [●]



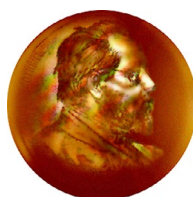
65 [●\*]



66 [●\*]



67 [●\*]



68 [●]



69 [●]



70 [●]



71 [●]



72 [●]



73 [●]



74 [●]



75 [○]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [●]



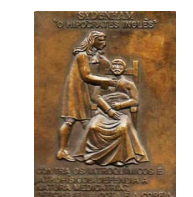
80 [●]



81 [■]



82 [■]



83 [■]



84 [■]





85 [●]



86 [●]



87 [●]



88 [●]



89 [■]



90 [●]

Французький лікар Ландузі Луї Теофіл Жозеф (1845–1917) {рис. 91–92} описав у дітей своєрідну системну ревматичну форму туберкульозного васкуліту з ураженням нирок – «тифоїдну лихоманку» («тифобацильоз»). Чималий внесок в дитячу нефрологію зробили засновник російської педіатричної школи, уродженець Михайлівки Пензенської губернії, випускник Московського університету Філатов Нил Федорович (1847–1902) {рис. 93–94}, описавший постстрептококовий нефрит,

австрійський педіатр Якш-Вартенхорст Рудольф (1855–1947) {рис. 95}, який вивчав медицину в Празі та Страсбурзі, працював у Відні, встановив морфологічні ознаки ураження нирок у дітей при синдромі поліхондропатії, французький педіатр, уродженець Седана (Ардени), випускник університету Сорбони Дебре Роберт (1882–1978) {рис. 96}, котрий вперше представив ознаки особливої форми ювенільного тубулоінтерстиціального нефриту.



91 [●]



92 [●]



93 [●]



94 [●\*]



95 [●]



96 [●]



97 [●]



98 [●]



99 [●]



100 [■]



101 [●]



102 [●]



103 [●]



104 [●]



105 [●]



106 [●]



107 [●]

Французький бактеріолог, уродженець Деллі (Алжир), випускник Паризького університету Відаль Жорж Фернан-Ізидор (1862–1929) {рис. 97–99} довів роль кухонної солі в патогенезі ниркових набряків і недостатності функції нирок. Знаменитий німецький хімік (за освітою лікар), уродженець Ешерсхайма (поблизу Франкфурта-на-Майні) Вьолер Фрідріх (1800–1882) вивчав медицину в університетах Магдебурга та Гейдельберга, синтезував сечовину (1828 р.) та сечову кислоту (1838 р.), продемонстрував їх значущість при нирковій недостатності [33], а угорський і словацький вчені Корань Шандор (1866–1944) {рис. 104–107} та Штра-

усс Павол (1912–1994) {рис. 108} доповнили знання про оцінку функціонального стану нирок. Перший з них народився у Пешті, закінчив Будапештський університет, розробив дефініцію ниркової недостатності та методи її функціональної діагностики [34], а другий був уродженцем Ліптовськ-Мікулаша, випускником Віденського університету, виявив, що при уремії без набряку спостерігається затримка метаболітів азоту, в той час як у набряклих пацієнтів спостерігається затримка хлоридів та води [35]. Для діагностики хронічної ниркової недостатності білоруський терапевт, уродженець Хаславичів Мстиславського повіту Могилевської

губернії, випускник Петербурзької військово-медичної академії Зимницький Семен Семенович (1873-1927) {рис. 109} запропонував метод діагно-

тики порушень концентраційної функції нирок за допомогою динамічного добового визначення відносної густини сечі.



108 [■]



109 [●]



110 [●]



111 [●\*]



112 [●]



113 [●]



114 [●]



115 [●]



116 [●]



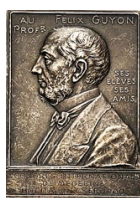
117 [●]



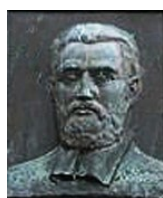
118 [●]



119 [●]



120 [■]



121 [■]



122 [■]



123 [■]



124 [■]

Фундатором нефрології у Радянському Союзі вважався уродженець Пскова, випускник Московського університету Тарєєв Євген Михайлович (1895-1986) {рис. 110-111}, а засновником української нефрології був, безперечно, нащадок козацько-дворянського роду, Яновський Теофіл Гаврилович (1860-1928) {рис. 112-113}, який народився в селі Манківці на Поділлі, закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира. Нумізматичні матеріали {рис. 114-115} присвячено також українському вченому, все життя якого було пов'язано з Києвом, Чеботарьову Дмитру Федоровичу (1908-2005), котрий розробляв проблеми нефропатії у жінок з гестозом і першим почав досліджувати захворювання нирок при геронтологічному контингенті населення [36]. Уродженець Сатанова Проскурівського повіту на Поділлі, випускник Київського медичного інституту Франкфурт Мойсей Ізраїльович (1908-1984) {рис. 116-117} був основоположником нефрології в Донбасі, першим вивчав нефрит воєнного часу («окопний нефрит»). Знаменитий київський терапевт, уродженець Грязовця на Вологодщині (Російська імперія), випускник Петербурзької медико-хірургічної академії

Образцов Василь Парменович (1849-1920) {рис. 118} розробив відомий бімануальний метод промацування нирок в положенні пацієнта стоячи, а французький лікар-уролог, уродженець Сен-Дені, випускник медичного училища в Нанті Гюйон Жан Казимир (1831-1920) {рис. 119-120} цей спосіб при блукаючий нирці доповнив оригінальною пальпацією хворого на спині.

Зупинимось ще на одному аспекті клінічної нефрології – курортному лікуванні захворювань нирок. Бальнеологічні чинники при нирковій патології першим широко використовував у своїй практиці лікар XVII-XVIII століття, уродженець італійської Маростики, випускник Падуанського університету Альпіно Просперо (Альпінус) (1553-1617) {рис. 121}. До відомих бальнеонефрологів можна віднести російського терапевта Захар'їна Григорія Антоновича (1829-1897) {рис. 122-123}, уродженця Саратовської губернії, випускника медичного факультету Московського університету, та французького лікаря, який народився, навчався і працював у Парижі, обіймав посаду президента товариства гідрології й медичної кліматології Дюрана-Фарделя Раймонда (1853-1938) {рис. 124}.





125 [●]



126 [●]



127 [●]



128 [●]



129 [●]



130 [●]

Питання хвороб нирок стали предметом обговорення на міжнародних форумах істориків медицини в Іспанії (1981 р.) {рис. 125} та Португалії (2001 р.) {рис. 126}, а випуск нумізматичної продукції був присвячений значним подіям в історії нефрології {рис. 127-130}.

На закінчення цього розділу відзначимо, що, як говорив англійський письменник, майстер пригодницького роману Р.Л.Стівенсон (1850-1894), «спогади — це чарівний одяг, який від вживання не зношується». «Хто не пам'ятає свого минулого, приречений пережити його знову», — казав американський філософ, один з головних представників критичного реалізму Дж.Сантаяна (1863-1952). У наступному повідомленні 3 за нумізматичними матеріалами буде представлено історію розвитку урології епох Нового і Новітнього часу.

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

#### Інформація про внесок кожного співавтора.

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

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

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

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

#### Література (References):

1. Kunzmann R. The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. Schweiz Arch Tierheilkd. 2014;156(1):13-6. doi: 10.1024/0036-7281/a000541.
2. Hart GD. Ancient coins and medicine. Can Med Assoc J. 1966;94(2):77-89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1935216/>.
3. Gemmill CL. Medical numismatic notes. Coins of Cyrene. Bull NY Acad Med. 1973;49(1):81-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1806910/>.
4. Allen CR. A survey of medical numismatics. Medicina in nummis. JAMA. 1981;246(20):2347-9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/364503>.
5. Kay M. Medical numismatics. Adler Mus Bull. 1996;22(2):3-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11613550/>.
6. Pearn J. Enduring symbols of dentistry: international metaphors of dental science. Br Dent J. 2008;205(11):615-21. doi:10.1038/sj.bdj.2008.1028.
7. Sigerist HF. Andreas Vesalius (1514-1564). Clin Lab. 1951;51(302):385-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14848983/>.
8. Houtzager HL. Andreas Vesalius and the Occo medals of Augsburg. Evidence of a professional friendship. Vesalius. 2000;6(1):20-31. Available from: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/ishm/vesalius/VESx2000x06x01x020x031.pdf>
9. Gottschalk CW. Alexander Schumlansky's de structura renum. Am J Nephrol. 1994;14(4-6):320-4. doi: 10.1159/000168742.
10. Fine LG. William Bowman's description of the microscopic anatomy of the kidney. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(11):2147-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8643189/>.
11. Galst JM. Sir William Bowman (1816-1892). Arch Ophthalmol. 2007;125(4):459. doi:10.1001/archophth.125.4.459.
12. Kutia SA, Razumovskaya EA, Grigoryants AV, Sataieva TP, Shaymardanova LR. Lorenzo Bellini (1643-1704) and his discovery of the renal tubules. Urologiia. 2018;5(12):182-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575371/>.
13. Marinozzi S. Imaging kidneys: unknown documents in the history of nephrology. Five consulti by Marcello Malpighi. J Nephrol. 2003;16(6):945-8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/8909211\\_Imaging\\_kidneys\\_Unknown\\_documents\\_in\\_the\\_history\\_of\\_nephrology\\_Five\\_consulti\\_by\\_Marcello\\_Malpighi](https://www.researchgate.net/publication/8909211_Imaging_kidneys_Unknown_documents_in_the_history_of_nephrology_Five_consulti_by_Marcello_Malpighi).
14. Pizzi M, Chaviano F, Ruge M, Orazi A. A lucky mistake: the splenic glands of Marcello Malpighi. Hum Pathol. 2018;72(2):191-5. doi: 10.1016/j.humpath.2017.11.007.

15. *Antonello A, Calo L, Bonfante L.* Giovan Battista Morgagni, a pioneer of clinical nephrology. *Am J Nephrol.* 1999;19(2):222-5. doi: 10.1159/000013454.
16. *Dal Canton I, Calligaro AL, Dal Canton F.* Contributions of Camillo Golgi to renal histology and embryology. *Am J Nephrol.* 1999;19(2):304-7. doi: 10.1159/000013465.
17. *Kinne-Saffran E, Kinne RK.* Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wöhler to Hans A. Krebs. *Am J Nephrol.* 1999;19(2):290-4. doi: 10.1159/000013463.
18. *Morel F.* The loop of Henle, a turning-point in the history of kidney physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2510-5. doi: 10.1093/ndt/14.10.2510.
19. *Eisner BH, Bloom DA.* Wolff and Muller: fundamental eponyms of embryology, nephrology and urology. *J Urol.* 2002;168(2):425-8. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64651-4.
20. *Pai-Dhungat JV, Parikh F.* Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723). *J Assoc Physicians India.* 2015;63(3):34-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540814/>.
21. *Zuidervaart HJ, Anderson D.* Antony van Leeuwenhoek's microscopes and other scientific instruments: new information from the Delft archives. *Ann Sci.* 2016;73(3):257-88. doi: 10.1080/00033790.2015.1122837.
22. *Young RH.* Dr Richard Bright – father of medical renal disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(9):1365. doi: 10.1043/1543-2165-133.9.1365.
23. *Doyle D.* Thomas Addis of Edinburgh (1881-1949) and the coagulation cascade: for the greatest benefit done to practical medicine. *Br J Haematol.* 2006;132(3):268-76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05854.x.
24. *Ritz E, Koleganova N, Heidland A.* Renal research in 19th century Germany. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(6):1121-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.028.
25. *Schwarz U, Ritz E.* Glomerulonephritis and progression – Friedrich Theodor von Frerichs, a forgotten pioneer. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(12):2776-8. doi: 10.1093/ndt/12.12.2776.
26. *Thurau K, Davis JM, Haberle DA.* Carl Friedrich Wilhelm Ludwig: the founder of modern renal physiology. *Pflügers Arch.* 1996;432(3):68-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8994545/>.
27. *Hierholzer J, Hierholzer C, Hierholzer K.* Johann Lukas Schonlein and his contribution to nephrology and medicine. *Am J Nephrol.* 1994;14(4-6):467-72. doi: 10.1159/000168767.
28. *Emed A.* Eduard Heinrich Henoch (1820-1920). *Harefuah.* 1999;137(10):508-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10959358/>.
29. *Eknayan G.* Jean-Martin Charcot: neurologist by avocation, nephrologist by yearning. *J Nephrol.* 2011;24(17):4-11. doi: 10.5301/JN.2011.6453.
30. *Pérez García JM.* The french anatomical Xavier Bichat (1771-1802). Fundator of doctrine of tissues. biographical memory before his grave. *An R Acad Nac Med.* 2014;131(1):257-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386683/>.
31. *Adams ZM, Fins JJ.* Personalities in the history of medicine. Marie François Xavier Bichat. *Praxis.* 2015;104(10):537-8. doi: 10.1024/1661-8157/a002003.
32. *Kenéz J.* Friedrich Kraus (1858-1936), born 125 years ago. *Orv Hetil* 1984;125(44):2691-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6387588/>.
33. *Richet G.* An unrecognized renal physiologist: Friedrich Wohler. *Am J Nephrol.* 1995;15(6):528-32. doi: 10.1159/000168901.
34. *Sonkodi S.* Life and work of Sandor Koranyi, founder of renal physiopathology. *Nephrologie.* 1996;17(5):303-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8927210/>.
35. *Ohishi K, Hishida A.* A history of edema: advances in the pathogenesis and management. *Nihon Rinsho.* 2005 Jan;63(1):5-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15675310/>.
36. *Listed A.* Dmitrii Fedouovich Chebotarev (on his 70th birthday). *Klin Med.* 1978;56(9):3-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359919/>.



## Sympathy Note



### **Vitaly Hryhorovych Maidannyk**

The famous Ukrainian Scientist, Pedagogue, Pediatrician Vitaly Hryhorovych Maidannyk passed away in September 2020. On January 2, 2021, he was to turn only 63 years old.

The Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics № 4 of the Bogomolets National Medical University, Professor Maidannyk V. G. was the broad worldview person. The pediatric cardiology, endocrinology, gastroenterology, pulmonology, and many others were within his scientific and clinical interests. However, the most attention he paid exactly to Pediatric Nephrology. Since the 3rd year of university, Vitaly became interested in kidney pathology in children. His dissertations (PhD in 1983: "Clinical and functional state of the kidneys and indicators of cellular and humoral immunity in pyelonephritis in children"; Med. Sc. D. in 1989: "Clinical and experimental study of pyelonephritis and its comprehensive treatment in children"), the number of monographs and numerous publications were devoted to this problem. The first pediatric chronic hemodialysis department was established in Ukraine due to his initiative (1998). Professor Maidannyk V. G. was awarded the State Prize of Ukraine in science and technology in the year 2009 for the work "The elaborate and implementation of the system of methods for diagnosis, prevention and treatment of kidney disease" as a member of the team of authors.

Professor Maidannyk V. G. effectively cooperated with the nephrological community of our country throughout all his professional life, particularly with our institute. He was a member of the editorial boards of many scientific journals, including the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. Pediatric congresses and conferences, which were held on the initiative of Vitaly Hryhorovych, always singled out pediatric nephrology issues to the special section. Academician Maidannyk V. G. gladly welcomed the publications of pediatric nephrologists in the International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, which he founded. Demanding himself, he protected young people who chose the medical path.

The scientist, excellent organizer and clinician, Vitaliy Hryhorovych was a highly educated, sincere and modest person.

Ukraine nephrological community has lost the Friend.

In sorrow ... Rest in Peace.

## Співчуття...

### Віталій Григорович Майданник

У вересні 2020 року не стало відомого українського Вченого, Педагога, Лікаря-педіатра Віталія Григоровича Майданника. 2 січня 2021 року йому мало виповнитися всього 63 роки.

Академік Національної академії медичних наук України, Заслужений лікар України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, професор Майданник В. Г. був людиною широкого світогляду. В сферу його наукових та клінічних інтересів входили дитяча кардіологія, ендокринологія, гастроентерологія, пульмонологія, багато інших. Однак найбільшій увазі він приділяв саме дитячій нефрології. Ще з 3-го курсу університету Віталій Григорович захопився вивченням патології нирок у дітей. Цим проблемам були присвячені його дисертації (кандидатська в 1983 році: «Клинико-функциональное состояние почек и показатели клеточно-гуморального иммунитета при пиелонефрите у детей»; докторська в 1989 році: «Клинико-экспериментальное изучение развития пиелонефрита и комплексное лечение его у детей»), низка монографій, численні публікації. За його ініціативою було створене перше в Україні дитяче відділення хронічного гемодіалізу (1998 рік). У складі колективу авторів в 2009 році професор Майданник В. Г. став лауреатом Державної премії України в галузі науки та техніки за роботу «Розробка та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок».

Професор Майданник В. Г. все своє професійне життя плідно співпрацював з нефрологічною спільнотою нашої країни, зокрема — з нашим інститутом. Був членом редакційних колегій багатьох наукових журналів, в тому числі — Українського журналу нефрології та діалізу. Конгреси педіатрів та науково-практичні конференції, які проводилися за ініціативи Віталія Григоровича, завжди виокремлювали питання дитячої нефрології в спеціальну секцію. Академік Майданник В. Г. радо вітав публікації дитячих нефрологів на сторінках створеного ним Міжнародного журналу педіатрії, акушерства та гінекології. Вимогливий до себе, він плекав молодь, яка обрала медичну стежку.

Науковець, чудовий організатор і клініцист, Віталій Григорович був високоосвіченою, щирою та скромною людиною.

Нефрологічна спільнота України втратила Друга.

У скорботі... Спочивай у спокої.

## Sympathy Note

### Robert William Schrier

Professor Robert William Schrier, age 84, passed away peacefully on January 23, 2021. Dr. Schrier was one of the greatest physician-scientist-teachers in the field of medicine, an expert and an international leader in nephrology.

During his career, Robert Schrier was funded continuously by the National Institutes of Health for 45 years, authored over 1,000 scientific papers and edited or co-authored over 50 books, including three of the premier textbooks in nephrology. As a result of his achievements, he was elected to the prestigious National Academy of Medicine.

Professor Schrier was also a respected leader, being the only person to serve as a President of the American Society of Nephrology, the International Society of Nephrology, and the National Kidney Foundation. His contributions to science and leadership were recognized with the highest honors given by the American College of Physicians, the Association of Professors of Medicine, and the American Society of Nephrology.

Professor Schrier was a Friend of the Ukrainian nephrological community; his performances at scientific events always attracted great interest in Ukraine.

Robert Schrier was the Editorial Board member of the Ukrainian Journal of Nephrology & Dialysis since its inception, and we highly appreciate his contribution to the improvement of the Journal works' scientific quality.

The editors of the Ukrainian Journal of Nephrology & Dialysis express sincere condolences to family members and relatives of Robert Schrier.

Ukraine nephrological community has lost a Friend.

In sorrow ... Rest in Peace.

## Співчуття...

### Роберт Вільям Шраєр

Професор Роберт Вільям Шраєр пішов з життя 23 січня 2021 року на 84 році. Доктор Шраєр був одним з найкращих лікарів, вчених та викладачів у галузі медицини, експертом та міжнародним лідером у нефрології.

Протягом своєї кар'єри Роберт Шраєр постійно фінансувався Національним інститутом охорони здоров'я протягом 45 років і був автором понад 1000 наукових праць та понад 50 монографій, у тому числі три провідні підручники з нефрології. В результаті його досягнень він був обраний до престижної Національної медичної академії.

Професор Шраєр також був єдиною людиною, яка одночасно виконувала обов'язки Президента American Society of Nephrology, International Society of Nephrology та the National Kidney Foundation. Його внесок у науку та керівництво був відзначений American College of Physicians, Association of Professors of Medicine та American Society of Nephrology.

Професор Шріє завжди був другом української нефрологічної спільноти; його виступи на наукових заходах завжди викликали значний інтерес в Україні.

Роберт Шраєр був членом редакції Українського журналу нефрології та діалізу з моменту його створення і ми високо цінуємо його внесок у покращення наукової якості робіт журналу.

Редакція «Українського журналу нефрології та діалізу» висловлює щирі співчуття членам сім'ї та родичам Роберта Шраєра.

Українська нефрологічна спільнота втратила Друга.

У скорботі ... Спочивай у мирі.

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

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

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

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

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

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

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

**УДК** розміщується у верхньому лівому куті.

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

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

**Назва статті** англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом (**«Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження»**). Англійська назва має бути 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 регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

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

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

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

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

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

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

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів — це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за 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 нового рядка під порядковим номером. Вимоги до оформ-



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

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

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми еТХТ Антиплагиат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію — повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим 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, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

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

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

## ПОВІДОМЛЕННЯ

### *Шановний (а) колего!*

Маємо честь запросити Вас прийняти участь у роботі **VI з'їзду нефрологів України**, який відбудеться 23-24 вересня 2021 р. у м. Києві.

З'їзд внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році», затверджений МОЗ і НАМН України.

#### **На з'їзді планується розглянути наступні питання:**

- Організація та економіка медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
- Загальна нефрологія.
- Діалізна ниркова замісна терапія хворих на ХХН.
- Інтенсивна нефрологія.
- Проблемні питання дитячої нефрології.
- Трансплантаційна нефрологія

#### **Організатори заходу:**

- ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
- Українська асоціація нефрологів та фахівців з трансплантації нирки
- Національний нирковий фонд України

#### **Форми участі у з'їзді:**

- доповідь;
- участь без доповіді;
- публікація статті, тез.

У програмі з'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозіуми, виставка лікарських засобів, виробів медичного призначення, медичного обладнання.

#### **Робочі мови з'їзду:**

- українська;
- англійська.

До участі в з'їзді запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, терапевти, ревматологи, кардіологи, ендокринологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи, трансплантологи та інші зацікавлені фахівці. Після закінчення роботи з'їзду учасники отримають сертифікати.

**Матеріали з'їзду будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу** (внесений до переліку офіційних фахових видань України, затверджених ДАК МОН України)

#### **Вимоги до публікацій:**

1. Статті (тези), які раніше не публікувались.
2. Мова – українська, англійська.
3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, через півтора інтервали, гарнітурою “TimesNewRoman”, 14 пунктів, без табуляторів. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, адресу для листування та телефони.

4. Структура статей (тез) відповідає вимогам для оригінальної наукової роботи поданої до публікації в «Український журнал нефрології та діалізу» (вимоги доступні на веб-сторінці журналу: [www.ukrjnd.com.ua](http://www.ukrjnd.com.ua))
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок (2000 знаків на 1 сторінку).
6. Публікація тез та/або статті для членів Національного ниркового фонду України безкоштовна, для не членів ННФУ вартість публікації тез – 200 грн., статті – 100 грн/стор.; для молодих учених віком до 35 років публікація тез – 100 грн., статті – 50 грн/ стор.
7. Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail: [nephrology@ukr.net](mailto:nephrology@ukr.net)).

**Тези чи статті без попередньої оплати публікуватись не будуть.**

Увага! Здійснюватиметься сліпе рецензування та літературне редагування статей.

**Статті (тези) оформлені без дотримання вищезначених вимог не приймаються, авторам не повертаються.**

У разі негативної наукової рецензії статті (тези) не публікуються, авторам електронною поштою відправляється відгук.

**Тези та статті для публікації необхідно подати до 20 червня 2021 року.**

Надіслати тези (статтю) та зареєструватись для участі у з'їзді, можна надіславши заповнену анкету учасника на e-mail: [nephrology@ukr.net](mailto:nephrology@ukr.net) (відповідальні к.мед.н., ст.н.сп. Лобода Олена Миколаївна, к.п.н. Козлюк Надія Іванівна)

Обов'язкова попередня реєстрація учасників.

Строк попередньої реєстрації – до 1 серпня 2021 р.

Контактна особа по реєстрації: Лариса Василівна Кравченко,  
телефон: +38 044 225 93 77

Реєстраційний внесок за участь у з'їзді для членів Національного ниркового фонду України складає 250 грн., для інших – 500 грн.

**РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ  
ТА ПУБЛІКАЦІЇ СТАТТІ АБО ТЕЗ:**

ЄДРПОУ 26476541

Благодійна організація «Національний нирковий фонд України»

р/р UA333206490000026000060402072

МФО 320649

ПАТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Призначення платежу: реєстраційний внесок від П.І.Б., публікація статті або тез.

**Більш детальну інформацію щодо проведення заходу повідомимо пізніше.**

З повагою,  
Оргкомітет

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.