

8. Mussai F, Egan S, Higginbotham-Jones J, Perry T, Beggs A, Odintsova E, et al. Arginine dependence of acute myeloid leukemia blast proliferation: a novel therapeutic target. *Blood*. 2015;125(15):2386-96. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600643>

9. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. *Analytical Biochemistry*. 1980;107:424-31. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90404-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2)

10. Lam SK, U KP, Li YY, Xu S, Cheng PN, Ho JC. Inhibition of ornithine decarboxylase 1 facilitates pegylated arginase treatment in lung adenocarcinoma xenograft models. *Oncology Reports*. 2018;40(4):1994-2004. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6598>

11. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass

index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138-45.

doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>

12. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (Alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016;91(2):199-204. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24230>

13. De Santo C, Booth S, Vardon A, Cousins A, Tubb V, Perry T, et al. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the pegylated-recombinant arginase I BCT-100. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1490-502.

doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.31170>

Стаття надійшла до редакції
09.12.2019



УДК 616.61-036.1-002.2-06:616.381-089.819

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206381>

І.М. Шіфріс,
І.О. Дудар,
В.Є. Дріянська,
А.Ю. Шимова

АКТИВАЦІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА КОМОРБІДНІСТЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПОСТІЙНИМ АМБУЛАТОРНИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ

*ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
відділ еферентних технологій
(зав. – д. мед. н., проф. І.О. Дудар)
вул. Дегтярівська 17-В, Київ, 04050, Україна
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”
Effluent technology department
Dehtiarivska Str., 17 V, Kyiv, 04050, Ukraine
e-mail: shifris777@gmail.com*

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 2. С. 108-118

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(2):108-118

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, постійний амбулаторний перитонеальний діаліз, прозапальні цитокіни, коморбідність, смертність*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, провоспалительные цитокины, коморбидность, смертность*

Key words: *chronic kidney disease, continuous ambulatory peritoneal dialysis, pro-inflammatory cytokines, comorbidity, mortality*

Реферат. Активация хронического воспаления и коморбидность у пациентов с хронической болезнью почек ВД ст., которые лечатся постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Шифрис И.М., Дударь И.А., Дриянская В.Е., Шимова А.Ю. Целью работы было определение сывороточных профилей провоспалительных цитокинов и изучение их связи с коморбидностью и смертностью больных с хронической болезнью почек (ХБП) ВД ст., которые лечатся постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). В когортное проспективное открытое исследование было включено 93 пациента с ХБП ВД ст., которые лечились ПАПД на протяжении 2012-2019. Исследование проведено в два этапа. На первом – проведено определение уровней ФНО- α и ИЛ-6 и изучение коморбидных заболеваний, количественной оценки коморбидности, основных клинико-лабораторных показателей на момент включения в исследование. Для количественной оценки коморбидности вычислялся модифицированный индекс полиморбидности (МИП) – количество заболеваний на одного больного, без учета ХБП ВД ст. и ее причины. На втором этапе, с учетом определенных в начале исследования значений исследуемых цитокинов, проведено проспективное исследование динамики распространенности коморбидной патологии, значения МИП и уровня смертности. Средняя продолжительность проспективного наблюдения составила $26,4 \pm 6,8$ месяца. Определение содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы «MedCalc», версия 19.1.7. Сывороточные уровни ФНО- α и ИЛ-6 были достоверно выше у ПД пациентов с 5-тью и более коморбидными заболеваниями. Уровни ФНО- $\alpha > 13,0$ пг/мл негативно влияют на динамику распространенности сердечной недостаточности и ИБС, способствуют увеличению количества коморбидных состояний у пациентов, которые лечатся ПАПД. Удельный вес умерших пациентов с уровнем ФНО- $\alpha > 13,0$ пг/мл в три раза выше, а умерших от сердечно-сосудистых событий выше почти в 10 раз, чем пациентов с уровнем ФНО- $\alpha \leq 13,0$ пг/мл. Сывороточные уровни ИЛ-6 $> 23,4$ пг/мл ассоциируются с достоверным увеличением количества коморбидных состояний, удельного веса бактериальных инфекций, общей и инфекционной смертности. Независимыми предикторами коморбидности и общей смертности у больных с ХБП Д ст., которые лечатся ПАПД, являются сывороточные уровни ФНО- α , ИЛ-6 и альбумина, предикторами фатальных сердечно-сосудистых событий - сывороточные уровни ФНО- α и альбумина, инфекционных - сывороточные уровни ИЛ-6.

Abstract. Activation of chronic inflammation and comorbidity in end-stage renal disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Shifris I.M., Dudary I.O., Driyanska V.E., Shymova A.U. The aim of the work was to determine the blood serum pro-inflammatory cytokine profile and to study their relationship with comorbidity and mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Ninety three ESRD patients treated with CAPD during 2012-2019 were included in the cohort prospective open study. The study was conducted in two stages. At the first stage, the determination of TNF- α and IL-6 levels was conducted and study of comorbidity, its quantitative assessment, baseline clinical and laboratory parameters was made. A modified polymorbidity index (MPI) which determined the quantitative assessment of comorbidity was calculated as the number of diseases per one patient excluding ESRD and its reasons. At the second stage, considering the baseline values of the studied cytokines, a prospective study of the dynamics of the prevalence of comorbid pathology, the value of MPI and mortality rate was carried out. The average duration of prospective follow-up was 26.4 ± 6.8 months. Serum cytokines levels were determined by ELISA. Statistical analysis was performed by using "MedCalc", version 19.1.7. (Ostend, Belgium). Serum levels of TNF- α and IL-6 were significantly higher in PD-patients with 5 or more comorbid diseases. Levels of TNF- $\alpha > 13.0$ pg/ml have a negative effect on the dynamics of prevalence of heart failure (HF) and coronary heart disease (CHD), number of comorbid conditions in CAPD-patients. The proportion of the dead with a level of TNF- $\alpha > 13.0$ pg/ml was by three times higher, and deaths from cardiovascular events are almost by 10 times higher than patients who had a level of TNF- $\alpha \leq 13.0$ pg/ml. Serum levels of IL-6 > 23.4 pg/ml are associated with a significant increase in number of comorbid conditions, prevalence of bacterial infections and overall and infectious mortality. Independent predictors of comorbidity and overall mortality in patients with ESRD who are treated with CAPD are serum levels of TNF- α , IL-6 and albumin. Serum levels of TNF- α and albumin are predictors of fatal cardiovascular events, and serum levels of IL-6 are predictors of fatal infectious events.

Перитонеальний діаліз (ПД) у більшості країн світу, в тому числі і в Україні, посідає друге місце в структурі методів нирково-замісної терапії (НЗТ) [11]. Незважаючи на наявність певних переваг ПД порівняно з гемодіалізом (ГД), у першу чергу пов'язаних зі стабільністю гемодинаміки, незадовільними залишаються як показники виживаності хворих, які лікуються ПД, так і самої методики [2]. Зазначене спонукає світову медичну спільноту до вивчення факторів, що

погіршують індивідуальний прогноз. Серед останніх особлива увага клініцистів приділяється вивченню коморбідності та чинників, що асоційовані з її розвитком та розповсюдженістю в популяції хворих на ХХН ВД ст. За даними численних досліджень, підвищена продукція прозапальних медіаторів імунітету, найбільш значущими серед яких є фактор некрозу пухлин-альфа (ФНО- α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), є каталізатором розвитку коморбідних

станів. Зокрема, встановлено, що саме хронічне запалення відіграє провідну роль у розвитку раннього атеросклерозу, що, у свою чергу, і є патогенетичним чинником виникнення фатальних та серйозних нефатальних серцево-судинних (ССЗ) коморбідних станів у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПД [5, 9, 7, 6].

Прозапальні цитокіни виконують захисну функцію, оскільки забезпечують міграцію у вогнище запалення ефektorних клітин (нейтрофілів, макрофагів), стимулюють їх фагоцитарну та бактерицидну активність, індукують запуск антигенспецифічної імунної відповіді. Водночас підвищений рівень ФНО- α в плазмі, за даними Eunjung Kang et al., є значним фактором ризику розвитку бактеріальних інфекцій, особливо пневмонії, у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПД. Причому, за результатами цього дослідження, не було встановлено зв'язок між плазмовими рівнями ФНО- α та ІЛ-6 та маркерами нутритивного статусу, зокрема сироватковим альбуміном, креатиніном сироватки та індексом маси тіла (ІМТ) [12]. Разом з тим, інші дослідники зазначають, що процеси хронічного запалення призводить до нутритивних порушень, наслідком яких є підвищений ризик розвитку коморбідних бактеріальних інфекцій [10].

Слід зазначити, що виникнення коморбідних захворювань у пацієнтів з ХХН ВД ст. супроводжується підвищеним катаболізмом та сприяє посиленню хронічного запалення. Ряд досліджень демонструє, що підвищені рівні прозапальних цитокінів при ініціації лікування ПД асоційовані з високою смертністю хворих на ХХН ВД ст. [4]. Активність хронічного запалення в пацієнтів з ХХН ВД ст. традиційно визначається за сироватковими/плазмовими рівнями цитокінів та пов'язана з метаболічними, діалізними та іншими факторами. Серед останніх продовжується вивчення наявності зв'язку з нутритивними порушеннями, віком, залишковою функцією нирок (ЗФН) та основною причиною ХХН [4, 7, 12].

І на завершення, більшість наявних досліджень стосується аналізу рівня прозапальних медіаторів імунітету, їх прогностичної значущості при окремих коморбідних станах, переважно асоційованих лише з серцево-судинними подіями. Дослідження, присвячені вивченню зв'язків хронічного запалення із сумарними показниками коморбідності, є досить обмеженими, а в ПД-популяції хворих – відсутні.

Мета роботи – визначити сироватковий профіль ФНО- α і ІЛ-6 та дослідити їх зв'язок з коморбідністю та смертністю хворих на

ХХН ВД, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 93 хворих на ХХН ВД ст., які лікувались ПАПД протягом 2012-2019 рр. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Сеанси ПАПД проводилась з використанням розчину для ПД Diacel 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. Включення пацієнтів в дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно із Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінською Декларацією останнього перегляду. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування ПД, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, загальний тижневий $Kt/V < 1,7$, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції протягом місяця, що передувало початку дослідження, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Із загального числа жінок було 38 (40,86%), середній вік яких становив $55,05 \pm 15,6$ року, та чоловіків – 55 (59,14%), середній вік – $56,2 \pm 13,96$. За типом ураження нирок переважали хворі на недіабетичні гломерулярні – 62 (66,7%) особи, діабетичні та негломерулярні – 22 (23,6%) та 9 (9,7%) відповідно. Середня тривалість лікування ПД на момент включення в дослідження становила $16,6 \pm 9,5$ місяця.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі проведено визначення сироваткових рівнів прозапальних цитокінів (ФНО- α і ІЛ-6) та аналіз коморбідного статусу, основних клініко-лабораторних показників (гемоглобін, альбумін, сумарна глобальна оцінка (СГО), ЗФН, індекс маси тіла) на момент включення в дослідження. Аналізу піддавались всі коморбідні стани, що були зареєстровані на підставі клінічного спостереження, моніторингу лабораторних та інструментальних досліджень, консультативних висновків суміжних фахівців, наявних виписок з історій хвороб та інших даних, внесених до карти амбулаторного хворого. Для кількісної характеристики коморбідності обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МПП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини

[3]. На другому етапі дослідження, з урахуванням визначених на початку дослідження значень досліджуваних цитокінів, проведено проспективне вивчення динаміки розповсюдженості найбільш поширеної коморбідної патології, значення МПП та питомої ваги померлих. Середня тривалість проспективного спостереження становила $26,4 \pm 6,8$ місяця. Первинною кінцевою точкою була смерть з будь-якої причини. Спостереження за пацієнтами здійснювалось до настання первинної кінцевої точки, втрати зв'язку з пацієнтом чи моменту закінчення дослідження 01.03.2019 року.

Рівні цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) у сироватці крові визначалися за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували комерційно доступні тест-системи «Вектор Бест» (РФ). Межі референтних значень отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб. Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc», ліцензована версія 19.1.7 [8] з урахуванням перевірки показ-

ників на нормальний розподіл. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD). Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці: критерій Стьюдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального), χ^2 . Різниця вважалася достовірною при рівні значущості $p < 0,05$. З метою визначення прогностичних значень ФНО- α і ІЛ-6 виконувався ROC-аналіз з визначенням площі ROC-кривої та оцінкою чутливості і специфічності. Для вимірювання лінійного зв'язку між змінними використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Асоціації між залежними та незалежними змінними аналізували методом покрокового мультифакторного регресійного аналізу. Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $p \leq 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні клініко-лабораторні показники обстеженої когорти хворих на початку дослідження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна клініко-лабораторна характеристика досліджуваних пацієнтів (n=93)

Показники	Значення
Гемоглобін (г/л; M \pm SD)	84,96 \pm 12,78
Альбумін (г/л; M \pm SD)	32,36 \pm 4,65
ІМТ (кг/м ² ; M \pm SD)	25,23 \pm 4,89
ЗФН (мл/хв/1,73 м ² ; M \pm SD)	3,29 \pm 2,96
СГО, бали (M \pm SD)	5,60 \pm 1,87
Коморбідні стани (n /%)	
Анемія	89 / 95,7
Артеріальна гіпертензія (АГ)	87 / 93,6
Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ)	41 / 44,92
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	29 / 31,18
Хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ)	28 / 30,11
Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)	16 / 17,2
Серцева недостатність (СН)	26 / 27,96
Захворювання периферичних судин (ЗПС)	31 / 33,33
Церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ)	30 / 32,26
МПП (бали; n /%)	
Низький (1-2)	7 / 7,53
Середній (3-4)	53 / 56,99
Високий (≥ 5)	33 / 35,48
M \pm SD	4 \pm 1,2

Порівняльний аналіз середніх концентрацій прозапальних медіаторів у сироватці крові підтвердив наявні дані щодо достовірного підвищення досліджуваних цитокінів у популяції хворих на ХХН VД ст. порівняно з показниками референтної групи здорових донорів (табл. 2) [5, 6, 7, 9, 12].

Дослідження рівнів зазначених медіаторів залежно від значення МП дозволило встановити достовірне підвищення вмісту як ФНП- α , так і ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з наявністю 5-ти та більше коморбідних захворювань (табл. 3).

Таблиця 2

Вміст ФНП- α та ІЛ-6 у сироватці крові ПД-пацієнтів

Показник	Рівні цитокінів (пг/мл; M \pm SD)		p
	умовно-здорові донори (n=25)	ПД-пацієнти (n=93)	
ФНП- α	3,1 \pm 1,92	16,93 \pm 10,07	<0,0001
ІЛ-6	5,87 \pm 3,88	24,34 \pm 11,77	<0,0001

При дослідженні кореляційного зв'язку між кількісною оцінкою коморбідності та клініко-лабораторними показниками ПД-пацієнтів встановлено наявність значного позитивного зв'язку з

сироватковим вмістом ФНП- α та ІЛ-6, помірного оберненого зв'язку з рівнем альбуміну та СГО, слабкого оберненого – з рівнем гемоглобіну та показником ЗФН (табл. 4).

Таблиця 3

Вміст ФНП- α та ІЛ-6 у сироватці крові ПД-пацієнтів залежно від кількісної характеристики коморбідності

Показник, пг/мл; M \pm SD	Сумарний показник коморбідності (бали)			p ₁	p ₂	p ₃
	МП 1 – 2 бали (n=7)	МП 3 – 4 бали (n=53)	МП \geq 5 бали (n=33)			
ФНП- α	7,36 \pm 2,26	12,76 \pm 8,46	26,71 \pm 12,19	0,1	0,0001	<0,0001
ІЛ-6	7,96 \pm 2,83	15,96 \pm 11,34	42,7 \pm 18,64	0,07	<0,0001	<0,0001

Примітки: p₁= різниця показників від значення МП: 1 – 2 бали проти 3 – 4 бали, p₂= різниця показників від значення МП: 1 – 2 бали проти \geq 5 балів, p₃= різниця показників від значення МП: 3 – 4 бали проти \geq 5 балів.

Ураховуючи наявність значної достовірної кореляції досліджуваних прозапальних медіаторів запалення та МП, можна стверджувати про певну роль цих цитокінів у патогенезі коморбідності у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД.

Виявлені закономірності стали підставою для визначення прогностичного потенціалу прозапальних маркерів хронічного запалення для оцінки перебігу ХХН VД ст. Відповідно, на другому етапі виконання дослідження за допомогою ROC-аналізу визначені оптимальні

точки відсікання (cut off) для досліджених цитокінів, що характеризують наявність \geq коморбідних захворювань у ПД-хворих (рис.). Встановлено, що найкращі операційні характеристики має підвищення рівня ФНП- α в сироватці крові >13,0 пг/мл (AUC=0,855; 95% ДІ: 0,766-0,919; чутливість =90,62%; 95% ДІ: 75-98; специфічність =73,77%; 95% ДІ: 60,9-84,2; p<0,0001) та рівня ІЛ-6 – >23,4 пг/мл (AUC=0,891, 95% ДІ 0,810-0,946; чутливість =84,37%, 95% ДІ: 67,2-94,7; специфічність =85,25%; 95% ДІ: 73,8-93,0; p<0,0001).

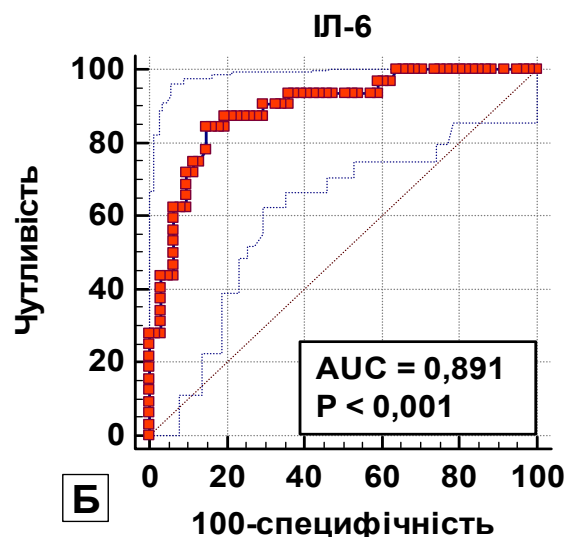
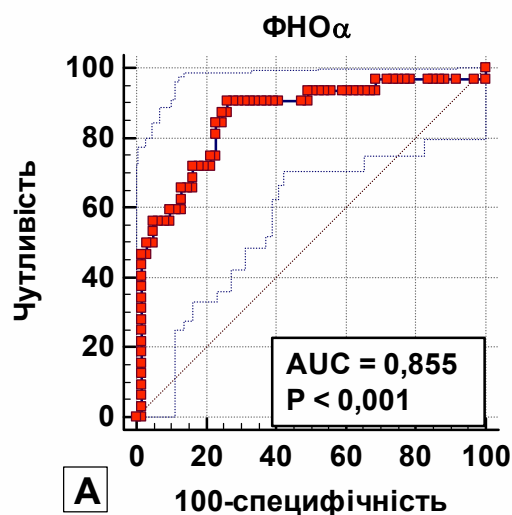


**Результати кореляційного аналізу між значенням МПІ
та клініко-лабораторними показниками**

Корелюючі ознаки		Показники кореляції	
		r	p
МПІ (бали)	ФНП-α (нг/мл)	0,6043	<0,0001
	ІЛ-6 (нг/мл)	0,6311	<0,0001
	Гемоглобін (г/л)	-0,2671	0,0097
	Альбумін (г/л)	-0,4018	0,0001
	ІМТ (кг/м ²)	-0,1056	0,3138
	СГО (бали)	-0,3837	0,0001
	ЗФН (мл/хв/1,73 м ²)	-0,2943	0,0042
	Тривалість ПД (дні)	0,04599	0,6616

На підставі визначених критичних рівнів прозапальних маркерів хронічного запалення проведено аналіз питомої ваги найбільш поширеної коморбідної патології, значення МПІ,

кількості та причини фатальних випадків. Результати аналізу досліджуваних клінічних показників залежно від сироваткового рівня ФНП-α наведено в таблиці 5.



**ROC-криві використання ФНП-α (А) та ІЛ-6 (Б) для прогнозу
високої коморбідності у хворих досліджуваної популяції**

Проведений аналіз дозволив констатувати, що як на момент початку дослідження, так і на момент завершення спостереження наявна вірогідна різниця питомої ваги АГ залежно від визначених, на підставі ROC-аналізу, сироваткових рівнів ФНП-α. Отримані нами дані деякою мірою респондуються з результатами досліджен-

ня Lee J.K. et al. [6]. Останнє стосується вірогідно більшої розповсюженості ССЗ при високих рівнях ФНП-α. Проведене поточне дослідження демонструє статистично значуще збільшення, протягом терміну спостереження, питомої ваги СН у пацієнтів з рівнем ФНП-α >13,0 нг/мл, а саме 30,2% на момент включення в

дослідження проти 51,2% на момент завершення спостереження ($p=0,044$). Істотним є і приріст питомої ваги ІХС, який становить 39,5% проти 55,8%, проте $p=0,133$. Слід зазначити, що, незалежно від рівня ФНП- α , з плином часу, питома вага всіх коморбідних станів мала тенденцію до збільшення. Проте значення та динаміка змін величини МПІ наочно демонструє тяжке навантаження супутніми захворюваннями в досліджуваній популяції хворих, яке є вірогідно вищим при рівні ФНП- $\alpha >13,0$ пг/мл, як на початку, так і при закінченні спостереження. Окремого наголосу потребує збільшення МПІ протягом терміну спостереження майже на 23% у хворих з сироватковим рівнем зазначеного про-

запального медіатора $>13,0$ пг/мл ($5,9\pm 0,94$ проти $4,8\pm 0,92$; $p<0,0001$). Вірогідно більшою, за умови перевищення критичних рівнів ФНП- α , є і загальна смертність (OR – 6.618, 95% ДІ: 2,645 – 16,559; $p=0,0001$). Водночас аналіз залежно від причини дозволив констатувати статистично значущі відмінності лише для СС фатальних подій. Питома вага померлих від коморбідних ССЗ є майже в 10 разів вищою у хворих з рівнем ФНП- $\alpha >13,0$ пг/мл, ніж з сироватковим рівнем ФНП- $\alpha \leq 13,0$ пг/мл (OR – 15,6923, 95% ДІ: 3,361 – 73,269; $p=0,0005$).

Результати аналізу досліджуваних клінічних показників залежно від сироваткового рівня ІЛ-6 наведено в таблиці 6.

Таблиця 5

Оцінка та динаміка клінічних показників ПД-пацієнтів залежно від сироваткового рівня ФНП- α

Показник	ПД-пацієнти на початку дослідження		P	ПД-пацієнти при завершенні спостереження		P
	ФНП- α (пг/мл)			ФНП- α (пг/мл)		
	$\leq 13,0$ (n=50)	$> 13,0$ (n=43)		$\leq 13,0$ (n=50)	$> 13,0$ (n=43)	
Коморбідні стани (n/%)						
Анемія	45/92	43/100	0,059	44/88	43/100	0,0195
АГ	44/88	43/100	0,0195	42/84	43/100	0,006
ВГПТ	20/40	21/48,8	0,44	21/42	25/58,1	0,124
ІХС	12/24	17/39,5	0,11	14/28	24/55,8	0,044
Хвороби ШКТ	13/26	15/34,9	0,354	14/28	16/37,2	0,347
ХОЗЛ	7/14	9/20,9	0,382	8/16	11/25,6	0,255
СН	13/26	13/30,2	0,654	13/26	22/51,2	0,013
ЗПС	15/30	16/37,2	0,465	16/32	18/41,9	0,326
ЦВЗ	14/28	15/34,9	0,476	15/30	22/51,2	0,038
Бак. інфекції				16/32	19/44,2	0,229
МПІ (M \pm SD)	3,25 \pm 0,91	4,8 \pm 0,92	<0,001	3,65 \pm 0,89	5,9 \pm 0,94	<0,001
Випадки смерті протягом терміну спостереження (n/%)						
ССЗ				2/4	17/39,5	<0,001
Інфекції				5/10	7/16,3	0,369
ЦВЗ				2/4	3/6,9	0,537
Інші				2/4	1/2,33	0,651
Загальна кількість				11/22	28/65,1	<0,001

Аналіз величини та динаміки змін МП, залежно від визначених сироваткових рівнів ІЛ-6, демонструє, що зазначений показник є вірогідно вищим, як на початку, так і наприкінці спостереження, при рівні ІЛ-6 >23,4 пг/мл. Водночас

збільшення МП протягом терміну спостереження є менш інтенсивним, ніж при дослідженні змін залежно від рівня ФНП-α, та становить 14% (5,7±0.98 проти 5,0±0.94; p=0,0033).

Таблиця 6

Оцінка та динаміка клінічних показників ПД-пацієнтів залежно від сироваткового рівня ІЛ-6

Показники	ПД-пацієнти на початку дослідження		p	ПД-пацієнти при завершенні спостереження		p
	ІЛ-6 (пг/мл)			ІЛ-6 (пг/мл)		
	≤23,4 (n=58)	>23,4 (n=35)		≤23,4 (n=58)	>23,4 (n=35)	
Коморбідні стани (n%)						
Анемія	55/94,8	34/97,1	0,59	53/91,4	34/97,1	0,28
АГ	54/93,1	33/94,3	0,82	53/91,37	32/91,42	0,99
ВГПТ	19/32,76	22/62,9	0,005	22/37,9	24/68,57	0,004
ІХС	15/25,86	14/40,0	0,156	20/34,48	18/51,42	0,109
Хвороби ШКТ	16/27,58	12/34,28	0,49	18/31,03	15/42,86	0,25
ХОЗЛ	9/15,17	7/20,0	0,55	10/17,24	9/25,71	0,33
СН	14/24,13	12/34,28	0,29	18/31,03	17/48,57	0,093
ЗПС	17/29,3	14/40,0	0,29	18/31,03	16/45,7	0,156
ЦВЗ	16/27,6	13/37,1	0,34	19/32,76	18/51,42	0,077
Бак. інфекції	-	-	-	15/25,9	20/57,14	0,003
МП (M ± SD)	3,35±0.83	5,0±0.94	<0,001	3,86±1.17	5,7±0.98	<0,001
Випадки смерті протягом терміну спостереження (n%)						
ССЗ				10/15,5	9/28,57	0,128
Інфекції				2/3,45	10/28,57	0,0005
ЦВЗ				4/5,15	1/5,71	0,549
Інші				3/1,72	-	-
Загальна кількість				19/32,7	20/57,14	0,021

Протягом терміну спостереження епізоди бактеріальних інфекцій мали місце в 35 ПД-хворих, у переважній більшості з яких сироваткові рівні ІЛ-6 перевищували >23,4 пг/мл (20/57,1% проти 15/25,9%; p=0,003; OR – 15,6923, 95% ДІ: 3,361 – 73,269; p=0,0005). Аналіз випадків смерті дозволив установити аналогічну спрямованість. Бактеріальними інфекціями зумовлено майже 13% фатальних наслідків, вірогідно більшою є питома вага випадків у хворих з рівнем ІЛ-

6 >23,4 пг/мл (OR – 11,20, 95% ДІ: 2,2846 – 54,9069; p=0,0029). Вірогідні відмінності також виявлені і при аналізі загальної смертності (OR – 3,0175, 95% ДІ: 1,2768 – 7,1314; p=0,0118). Отримані в ході власного дослідження результати певним чином підтверджують дані, отримані Eunjung Kang et al. [12]. Проте зазначене стосується лише збільшення рівня досліджуваних прозапальних маркерів хронічного запалення у ПД-хворих з бактеріальними

інфекціями. На відміну від дослідників, ми не отримали вірогідної різниці сироваткових рівнів як ФНП- α ($15,416 \pm 11,807$ проти $17,824 \pm 13,257$; $p=0,575$), так і ІЛ-6 ($36,442 \pm 29,147$ проти $20,691 \pm 21,264$; $p=0,076$), залежно від типу інфекції (системна проти ПД-асоційованої), що виникла протягом терміну спостереження.

Зважаючи на мету нашого дослідження та для оцінки значущості досліджуваних показників проведено покроковий мультифакторний регресійний аналіз, де залежними змінними виступали значення МПП, загальна, серцево-судинна та інфекційна смертність. Незалежними змінними

були тривалість лікування ПД, сироваткові рівні альбуміну, гемоглобіну, ФНП- α , ІЛ-6, ІМТ, ЗФН та СГО (табл. 7).

За результатами мультифакторного регресійного аналізу встановлено, що сумарний показник коморбідності та рівень загальної смертності хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД, асоціюється із сироватковими рівнями ФНП- α , ІЛ-6 та альбуміну. Серцево-судинна смертність у зазначеній популяції хворих є залежною від сироваткових рівнів ФНП- α та альбуміну, інфекційна смертність – лише від сироваткового рівня ІЛ-6.

Таблиця 7

Результати покрокового мультифакторного регресійного аналізу

Змінна		Статистичний показник				R ² ,%
залежна	незалежна	b	sb	t	P	
МПП	ІЛ-6, пг/мл	0,07046	0,00407	6,698	<0,0001	62
	ФНП- α , пг/мл	0,03563	0,00797	4,471	<0,0001	
	Альбумін, г/л	-0,05122	0,02306	-2,221	0,0291	
Загальна смертність	ІЛ-6, пг/мл	0,01042	0,00169	6,145	<0,0001	64
	ФНП- α , пг/мл	0,01997	0,00299	6,682	<0,0001	
	Альбумін, г/л	-0,02148	0,00747	-2,877	0,0050	
СС смертність	ФНП- α , пг/мл	0,01146	0,00364	3,151	0,0022	28
	Альбумін, г/л	-0,02214	0,00908	-2,438	0,0168	
Інфекційна смертність	ІЛ-6, пг/мл	0,00723	0,00146	4,965	<0,0001	21

Примітки: b – коефіцієнт регресії, sb – стандартна похибка коефіцієнта регресії, R²,% – коефіцієнт детермінації.

ВИСНОВКИ

1. За даними проведеного дослідження, сироваткові рівні прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 у пацієнтів з ХХН VД ст., які лікуються ПАПД, є вірогідно вищими при наявності 5-ти та більше коморбідних захворювань ($p<0,001$).

2. Наявність значного позитивного достовірного кореляційного зв'язку між МПП і рівнями досліджуваних прозапальних медіаторів запалення та достовірного оберненого – з рівнем альбуміну, гемоглобіну, СГО, ЗФН є опосередкованим підтвердженням ролі активації хронічного запалення в патогенезі коморбідності у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД.

3. Установлено, що сироваткові рівні ФНП- α >13,0 пг/мл мають потужний негативний вплив на динаміку питомої ваги серцевої недостатності

та ІХС, сприяють збільшенню, майже на чверть, кількості коморбідних станів у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД. Питома вага померлих хворих з рівнем ФНП- α >13,0 пг/мл є втричі вищою, а померлих від СС подій вищою майже в 10 разів, ніж пацієнтів з рівнем ФНП- α \leq 13,0 пг/мл.

4. Сироваткові рівні ІЛ-6 >23,4 пг/мл асоціюються з вірогідним збільшенням, протягом терміну спостереження, кількості коморбідних станів, питомої ваги коморбідних бактеріальних інфекцій, загальної та інфекційної смертності.

5. Визначені незалежні предиктори коморбідності, загальної, серцево-судинної та інфекційної смертності хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД. Для коморбіного статусу та загальної смертності це сироваткові рівні ФНП- α ,



ІЛ-6 та альбуміну. Предикторами СС фатальних подій є сироваткові рівні ФНП-а та альбуміну, інфекційних – сироваткові рівні ІЛ-6.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мед-информ, 2018. 579 с.
2. Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії./ І. М. Шіфріс та ін. *Укр. журнал нефрології та діалізу*. 2014. Т. 44, № 4. С. 31-40.
DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(44\).2014.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(44).2014.02)
3. Шіфріс І. М., Дудар І. О. Коморбідність та виживання хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. *Укр. журнал нефрології та діалізу*. 2015. Т. 48, № 4. С. 30-39.
DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(48\).2015.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06)
4. Association of inflammatory cytokines with mortality in peritoneal dialysis patients / Y. L. Liu et al. *Biomedicine (Taipei)*. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 1.
DOI: <https://doi.org/10.1051/bmdcn/2017070101>
5. Carrero J. J., Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. No. 4. S49-S55.
DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>
6. Differential association of proinflammatory cytokines with left ventricular diastolic dysfunction in subjects with and without continuous ambulatory peritoneal dialysis. / J. K. Lee et al. *NMCD*. 2012. Vol. 22, No. 11. P. 974-980.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.001>
7. Eloueyk A. K., Alameddine R. Y., Osta B. A., Awad D. M. Correlations between serum inflammatory

- markers and comorbidities in patients with end-stage renal disease. *J Taibah Univ Med Sc*. 2019. Vol. 14, No. 6. P. 547-552.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.10.003>
8. MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). 2020. URL: <https://www.medcalc.org>
9. Nowak K. L., Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018. No. 31. P. 388-397.
DOI: <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>
10. Shymova A. U., Shifris I. M., Korol L. V., Dudar I. O. Nutritional Status and Indicators of Oxidative Stress among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Prensa Med Argent*. 2020. Vol. 106. No. 2. P. 1-5.
URL: <https://www.scholarsliterature.com/journals/la-prensa-medica/current-issue>
11. Stepanova N., Korol L., Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol*. 2019. No. 29. P. 309-316.
DOI: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_242_18
12. Tumor necrosis factor α is a risk factor for infection in peritoneal dialysis patients./ E. Kang et al. *Korean J Intern Med*. 2016. Vol. 31, No. 4. P. 722-729.
DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.230>

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform; 2018:579.
2. Shifris IM. et al. [Hospital morbidity in patients with chronic kidney disease stage 5D]. *Ukrainkyi Zhurnal Nefrolohii ta Dializu*. 2014;4(44):31-40. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(44\).2014.02](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(44).2014.02)
3. Shifris IM, Dudar IO. [Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage]. *Ukrainkyi Zhurnal Nefrolohii ta Dializu*. 2015;4(48):30-39. Ukr. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(48\).2015.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06)
4. Liu YL, Liu JH, Wang IK, et al. Association of inflammatory cytokines with mortality in peritoneal dialysis patients. *Biomedicine (Taipei)*. 2017;7(1):1. doi: <https://doi.org/10.1051/bmdcn/2017070101>
5. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(Suppl 1):S49-S55. doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>
6. Lee J.-K., et al. Differential association of proinflammatory cytokines with left ventricular diastolic dysfunction in subjects with and without continuous ambulatory peritoneal dialysis. *NMCD*. 2012;22(11):974-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.01.001>
7. Eloueyk AK, Alameddine RY, Osta BA, Awad DM. Correlations between serum inflammatory markers and comorbidities in patients with end-stage renal disease. *J Taibah Univ Med Sc*. 2019;14(6):547-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.10.003>
8. MedCalc Statistical Software version 19.1.7 MedCalc Software Ltd, Belgium; Ostend; 2020. Available from: <https://www.medcalc.org>
9. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31:388-97. doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12686>
10. 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):1-5. Available from: <https://www.scholarsliterature.com/journals/la-prensa-medica/current-issue>

11. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019;29:309-16.
doi: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_242_18

12. Eunjung Kang, et al. Tumor necrosis factor α is a risk factor for infection in peritoneal dialysis patients. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):722-9.
doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.230>

Стаття надійшла до редакції
29.11.2019

