АНОТАЦІЯ

Шимова А.Ю. Порушення нутриційного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина. Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2020.

З часом у хворих, які страждають на хронічну хворобу нирок (ХХН) і отримують лікування методом перитонеального діалізу (ПД) можуть виникати серйозні порушення нутриційного статусу (НС). Нутритивні порушення (НП) зустрічаються у 33–64 % хворих на ХХН V ПД, та мають важливе прогностичне значення щодо розвитку коморбідних станів і виживання. Проте, не дивлячись на актуальність проблеми, до теперішнього часу не існує єдиної точки зору щодо механізмів розвитку НП у таких пацієнтів, факторів, що асоційовані з ними, ролі оксидативного стресу (ОС) та можливих методів корекції, що і визначило необхідність виконання даного дослідження, його мету і завдання.

Мета дисертаційної роботи - підвищити ефективність лікування нутритивних порушень у хворих на ХХН V ПД, шляхом поєднаного застосування левокарнітину та інтраперитонеального розчину з амінокислотами.

Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження в умовах Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу (на сьогоднішній день КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»), що є клінічною базою Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», протягом 2012–2019 років. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань етики та деонтології при КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу». Середній вік хворих склав 53,4 ± 11,2 років, загальна

кількість хворих становила – 145 пацієнтів, чоловіків було 63,4 % (92 хворих), жінок 36,5 % (53 хворих).

У першій частині роботи було оцінено поширеність НП серед ПД-хворих, фактори, які пов'язані з ними, роль ОС, а також вплив НП на якість життя, виживання та виживаність методики ПД.

У другій частині дослідження проведено пошук шляхів корекції НП у хворих на ХХН V ПД та доведено доцільність призначення комбінованого лікування НП інтраперитонеальним розчином з амінокислотами та в\в лікарським засобом на основі левокарнітину. Теоретичним підґрунтям у виборі такої методики лікування були численні літературні дані, оскільки карнітин використовується для росту м'язової маси, активації жирового обміну та у якості антигіпоксичного та антиоксидантного агенту, підвищує рівень сироваткового альбуміна, а отже позитивно впливає на корекцію НС. За результатами проведеного ретроспективного аналізу встановлено, що НП діагностовано у 55,2% пацієнтів, які лікуються методом ПД. Легкий ступінь НП спостерігався у 24,1% хворих, середній у 16,5% пацієнтів, тяжкий ступінь діагностовано у 14,6% обстежених. По мірі прогресування НП знижувались наступні показники: лімфоцити, загальний білок, альбумін, трансферин, суб'єктивна глобальна оцінка (СГО), оцінена у балах та вживання білка з їжею. Щодо антропометричних показників, було встановлено, що показник індексу маси тіла (ІМТ) та товщина шкірно-жирової складки тіла (ТШЖСТ) не мали достовірної різниці між групами обстежених з різними НП ($p > 0,05$). Однак, варто зазначити, що об'єм м'язів передпліччя (ОМП) прогресивно зменшувався в залежності від ступеня тяжкості НП. Визначення СГО в досліджуваній групі пацієнтів показало, що хворі з нормальним НС мають середнє значення СГО 6,2 ± 0,72 балів, з легким ступенем НП– 4,44 ± 1,31 бали, середнім ступенем– 3,45 ± 1,21 бали, з тяжким ступенем НП – 1,29 ± 0,56 бали ($p = 0,002$). Це дозволяє зробити висновок про залежність бальної СГО від НП за комплексною методикою визначення.

Нами був проведений пошук факторів, які пов'язані з НП. За результатами дослідження було встановлено достовірний середній позитивний зв'язок між залишковою функцією нирок (ЗФН) і рівнем сироваткового альбуміну ($r= 0,5294$; $p < 0,001$) та СГО ($r= 0,5242$; $p < 0,001$). Виявлено, що частота і тривалість перитоніту негативно впливають на показники НС хворих, які лікуються методом ПД. Встановлено достовірний середній негативний кореляційний зв'язок між тривалістю перитонітів і рівнем сироваткового альбуміну ($r = -0,5941$; $p < 0,001$) та СГО ($r = -0,5889$; $p < 0,001$). Підтверджено, що високі транспортні характеристики очеревини (ТХО) асоціювалися з нижчими показниками сироваткового альбуміна та СГО ($p < 0,001$). Не встановлено зв'язку між показниками НС з віком хворих, тривалістю ПД, статтю, причиною ХХН VД ст.

У межах роботи проведено порівняльну характеристику балансу водних секторів у залежності від НС хворих. З'ясовано, що існують вірогідні відмінності в об'ємах позаклітинної рідини, циркулюючої крові та плазми ($p < 0,001$). Виявлено, що скелетно-м'язова маса тіла достовірно зменшується в залежності від ступеня тяжкості НП та становить, відповідно, 85,2 ± 0,7% та 79,7 ± 0,24% від належного при легкому та тяжкому ступені НП ($p = 0,0031809$). Встановлені вірогідні статистичні кореляції між СГО та клініко-функціональними показниками НС пацієнтів на ХХН V ПД, а саме рівнем альбуміну ($r = 0,74$; $p < 0,0001$), ІМТ ($r = 0,55$; $p < 0,0001$) та об'ємом позаклітинної рідини ($r = -0,71$; $p < 0,0001$).

Досліджено рівень маркерів ОС у залежності від ступеня НП. Встановлено, що показники ОС були збільшені у всіх чотирьох групах хворих з різним ступенем НП, проте найвищими вони були у пацієнтів з середнім та тяжким ступенем НП.

Досліджена роль НП на виживання ПД–хворих. Констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від ступеня НП. Кумулятивна доля хворих, які вижили, через 3 роки в групі з легким

ступенем НП була вдвічі вищою, ніж в групі з тяжкими НП, та становила 70 % проти 36 % ($p < 0,001$). Аналіз виживання протягом 1 року не констатував достовірної різниці у кумулятивних частотах залежно від НС хворих обстеженої популяції. За наявності НП середнього та тяжкого ступеню відносний ризик смерті від усіх причин збільшувався в 3,1 та 2,32 рази, відповідно ($p < 0,001$).

Аналіз виживання методу ПД у пацієнтів з різним ступенем НП продемонстрував, що виживання методики є достовірно вищою у групах з нормальним НС або легким ступенем НП, ніж у групах хворих із середнім або тяжким ступенем НП ($\chi^2 = 18,39408$; df = 3; $p = 0,000978$). Зокрема, виживаність методики у пацієнтів без порушення НС та легким ступенем НП становила 88 міс. та 76 міс. відповідно, в той час як у пацієнтів з середнім і тяжким ступенем НП 68 міс. та 37 міс. відповідно.

Аналіз впливу НП на якість життя (ЯЖ) показав, що хворі з середнім та тяжким ступенем НП мали найнижчі бали майже за всіма параметрами ЯЖ. Встановлено достовірний сильний позитивний зв'язок між сумарним показником ЯЖ і рівнем сироваткового альбуміну ($r = 0,95$; $p < 0,001$), сильний позитивний зв'язок між сумарним показником ЯЖ і ІМТ ($r = 0,92$; $p < 0,001$), а також між сумарним показником ЯЖ і СГО ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

У другій частині роботи було відібрано 40 пацієнтів з середнім і тяжким ступенем НП. Пацієнти були поділені на 2 групи: група 1 (n= 20) – пацієнти, які отримували поєднане лікування левокарнітином та інтраперитонельним розчином з амінокислотами. Другу групу склали хворі (n = 20), які отримували 1 раз на добу інтраперитонеальний розчин з амінокислотами. Обидві групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками, ступенем тяжкості НП, тривалістю ПД.

Дослідження тривало 3 місяці. Левокарнітин використовували внутрішньовенно повільно 10 діб на місяць протягом 3 місяців. Інтраперитонеальний розчин з амінокислотами використовували 1 раз на

добу так, щоб тривалість його знаходження у черевній порожнині була не менше, ніж 6 годин. Ефективність лікування оцінювалась за змінами нутриційних параметрів, показників ОС через 3 місяці лікування, ЯЖ, виживання хворих та виживаність методики через 1 рік.

Відповідно до результатів аналізу встановлено позитивний вплив вищезазначеної комбінованої терапії як на показники НС, так і ОС. Зокрема, після проведення терапії у хворих першої групи має місце статистично значиме зменшення вмісту МДА, як в сироватці крові, так і еритроцитах ($p < 0,05$). Поряд із цим, аналіз динаміки інформативних маркерів АОС сироватки крові дозволив констатувати статистично достовірне зростання їх середніх величин у хворих після лікування ($p < 0,05$): Тр на 39,3 % та SH-групи на 15,4 %. Такі зміни показників сприяли зниженню індексу оксидативного стресу майже в 5 разів, порівняно зі станом до призначення комплексної терапії ($p < 0,001$). Варто зазначити, що після проведеного лікування у хворих відбулося підвищення показників СГО, ОМП та вживання білка з їжею ($p < 0,05$).

Результати аналізу другої групи пацієнтів дозволили констатувати відсутність позитивного впливу на показники ОС застосування інтраперитонеального розчини з амінокислотами впродовж 3 місяців, за виключенням вмісту трансферину ($p < 0,05$). Разом із тим, використання даного розчину сприяло вірогідному покращенню рівня сироваткового альбуміна ($p < 0,001$).

При аналізі показників ЯЖ отримано наступні результати: група 1 мала вищі бали оцінки ЯЖ за всіма шкалами, найбільшими вони були за такими показниками, як «Вплив захворювання на життя» та «Фізичний сумарний компонент», а аналіз виживання в досліджуваній популяції дозволив констатувати, що кумулятивна доля виживших через рік становила 78% та 53% в першій та другій групі відповідно.

Аналіз впливу лікування НП на виживаність методики ПД продемонстрував вищу тривалість лікування ПД у пацієнтів у групі 1 ($p< 0,0006$). Так, виживаність методу ПД у групі, яка отримала поєднане лікування становила 17 місяців, що на 4 місяці вище, ніж у групі 2.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі на підставі системного підходу оцінювання результатів комплексних загально-клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень набуло подальшого розвитку вивчення нутритивних порушень у хворих, як лікуються методом перитонеального діалізу, факторів, що сприяють їх розвитку, діагностиці та впливу на якість життя, виживання пацієнтів та виживаність методики ПД.

Вперше показано, що 55,2% хворих на ХХН VД ст., які лікуються методом ПД, мають нутритивні порушення. Легкий ступінь діагностовано у 24,1% хворих, середній та тяжкий ступінь нутритивних порушень констатовано у 16,5% та 14,6% хворих відповідно.

Вперше встановлено, що розвиток нутритивних порушень у ПД-пацієнтів не залежить від віку, статі, причини ХХН VД стадії, тривалості лікування ПД, а пов'язаний з відсутністю залишкової функції нирок на початку лікування, високими показниками оксидативного стресу та ПД-асоційованими факторами (високими транспортними характеристиками очеревини, частими і тривалими ПД-перитонітами).

Вперше показано, що нутритивні порушення зі зменшенням скелетно-м'язової маси при збереженій або збільшеній жировій масі тіла можуть бути діагностовані у ПД-пацієнтів з нормальним індексом маси тіла за допомогою біоімпедансометрії.

Вперше встановлено, що ступінь тяжкості нутритивних порушень у ПД-пацієнтів корелює з високими показниками оксидативного стресу: підвищенням малонового діальдегіду у 2,36 рази, зниженням трансферину у 2,4 рази, рівня SH-груп та антиоксидантної ємності відповідно у 1,62 (62%)

та 0,61 (46,8%) рази. Встановлено достовірний сильний негативний зв'язок між рівнем малонового діальдегіду сироватки крові та виживаністю методики ПД ($r = -0,8620$; $p = 0,000216$).

Підтверджено, що нутритивні порушення негативно впливають на виживання хворих та виживаність методики ПД. За наявності нутритивних порушень середнього та тяжкого ступеню відносний ризик смерті ПД-пацієнтів протягом року від усіх причин збільшувався в 3,1 та 2,32 рази відповідно, а виживаність методики ПД у пацієнтів з нутритивними порушеннями середнього і тяжкого ступеню зменшувалась до 68 міс. та 37 міс. відповідно.

Підтверджено існування синергізму між нутриційним статусом та якістю життя. Вперше показано, що хворі з нутритивними порушеннями мали низький фізичний сумарний компонент якості життя. Встановлено залежність між сумарним показником якості життя і маркерами нутриційного статусу: рівнем сироваткового альбуміну ($r = 0,95$; $p < 0,001$); індексом маси тіла ($r = 0,92$; $p < 0,001$); суб'єктивною глобальною оцінкою ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Вперше показано, що комбіноване лікування ПД-пацієнтів з нутритивними порушеннями інтраперитонеальним розчином з амінокислотами та в\в розчином левокарнітину сприяло підвищенню виживаності методики ПД на 4 місяці у пацієнтів, які отримали поєднане лікування в порівнянні з групою без застосування L-карнітину; виживання хворих через рік після лікування на 25 %, збільшенню нутритивних параметрів - суб'єктивної глобальної оцінки, об'єму м'язів передпліччя та вживання білку з їжею ($p < 0,05$), показників якості життя та зниженню концентрації малонового діальдегіду, як в сироватці крові, так і еритроцитах у 1,5 рази ($p < 0,05$), підвищенню трансферину на 39,3 % та SH-груп на 15,4 %, зменшенні індексу оксидативного стресу у 5 разів, порівняно з

групою, яка отримала лише інтарперитонеальний розчин з амінокислотами (p <0,001).

Практичне значення одержаних результатів.

Доведена доцільність застосування біоімпедансометрії як методу діагностики нутритивних порушень у хворих на ХХН V ПД. Дослідження має бути проведене не рідше 1 разу на рік. Встановлено, що факторами ризику нутритивних порушень у ПД-пацієнтів є відсутність залишкової функції нирок на початку лікування, високі показники оксидативного стресу та ПД-асоційовані фактори: високі транспортні характеристики очеревини, часті та тривалі ПД-перитоніти. Рекомендована корекція нутритивних порушень у ПД-пацієнтів за допомогою поєднаного використання левокарнітину та інтраперитонеального розчину, збагаченого амінокислотами. Лікарський засіб на основі левокарнітину потрібно призначати внутрішньовенно в дозі 0,5 г на добу впродовж 10 днів на місяць протягом 3 місяців. Інтраперитонеальний розчин з амінокислотами рекомендовано призначати 1 раз на добу протягом 3 місяців.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, нутритивні порушення, сироватковий альбумін, суб'єктивна глобальна оцінка, індекс оксидативного стресу.

Список наукових публікацій за темою дисертації здобувача:

1. Дудар І.О., Шимова А.Ю., Красюк Е.К., Буржинська І.В. Порушення нутриційного статусу у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2016. № 2(50). С. 56–60. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, підготовлено матеріал до друку).*
2. Дудар І.О., Шимова А.Ю., Красюк Е.К. Порушення нутриційного статусу у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом: роль

хронічного запалення. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2017. № 1(53). С. 70–73. *(Здобувачем підготовлено матеріал до друку).*

3. Дудар І.О., Шимова А.Ю., Шіфріс І.М., Красюк Е.К., Абрагамович Х.Я. Нутриційні розлади у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом та їх зв'язок з гідратаційним статусом. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2018. № 1(57). С. 24–32. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до друку).*
4. Дудар І.О., Шимова А.Ю., Шіфріс І.М., Маласаєв М.О. Фактори, асоційовані з нутриційним статусом хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2018. № 4 (60). С. 20–27. *(Здобувачем виконано дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних, написання статті).*
5. Дудар І.О., Шимова А.Ю., Гончар Ю.І., Лобода О.М, Красюк Е.К. Якість життя хворих з ХХН 5Д стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом, її зв'язок з нутриційними розладами. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2019. № 1(61). С. 45–52. *(Здобувачем виконано дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих, аналіз клінічних даних, написання статті).*
6. A. Shymova, I. Shifris, I. Dudar. Nutritional status and survival of End-Stage Renal Disease patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ukr J Nephr Dial.* 2019. 2(62). P. 33–40. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.05. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).*
7. Nutritional Status and Indicators of Oxidative Stress among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal

Dialysis / Anna U. Shymova, Iryna M. Shifris, Lesya V. Korol and Iryna O. Dudar. La prensa Medica. Scopus. Argentina. 2020. 106:2. P. 1–5. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації).*

8. Шимова А.Ю. Нутритивний статус у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються перитонеальним діалізом. Експериментальна та клінічна медицина. Харків, 2019. № 3. С. 17-21
9. І.О. Дудар, О.М. Лобода, І.В. Буржинська, Е.К. Красюк, Є.М. Григор'єва, Шимова А.Ю. Харчовий статус у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом. *Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 19) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.* Київ: Задруга, 2015. С. 12–27. *(Здобувачем підготовлено матеріал до друку).*
10. І.О. Дудар, Шимова А.Ю., О.М. Лобода, І.В. Буржинська, Е.К. Красюк, Є.М. Григор'єва. Гіпокаліємія у хворих, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом та фактори, що її супроводжують. *Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 22) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.* Київ: Задруга,2016. С. 52–60. *(Здобувачем підготовлено матеріал до друку).*
11. І.О. Дудар, Шимова А.Ю., О.М. Лобода, І.В. Буржинська, Е.К. Красюк, Є.М. Григор'єва. Порушення нутриційного статусу у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом. Методи діагностики порушень. *Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 23) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.* Київ: Задруга, 2017. С. 12–23. *(Здобувачем підготовлено матеріал до друку).*
12. Шимова А.Ю. Методи корекції нутриційних розладів у хворих, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом. *Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 23) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ.* Київ: Задруга, 2017. С. 83–93.

13. The nutritional status in peritoneal dialysis patients: hospitalization and mortality. Iryna Shifris, Anna Shymova, Iryna Dudar. *Nephrology Dialysis Transplantation.* Volume 35. Issue Supplement 3. June 2020. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих).*