



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

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

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

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

## Research Article

doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.03

I. Shifris<sup>1</sup>, L. Korol<sup>1</sup>, O. Magas<sup>2</sup>, E. Krasiuk<sup>3</sup>, I. Dudar<sup>1</sup>

### Pneumonia in patients with chronic kidney disease V D stage: pathogenetic aspects of complex therapy and outcomes

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kyiv City Scientific and Practical department of nephrology and dialysis, Kyiv, Ukraine

## Citation:

I. Shifris, L. Korol, O. Magas, E. Krasiuk, I. Dudar. Pneumonia in patients with chronic kidney disease V D stage: pathogenetic aspects of complex therapy and outcomes. Ukr J Nephrol Dial. 2019;1(61):20-28. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.03

**Abstract.** *The aim of our study was to increase the effectiveness of treatment of comorbid pneumonia in patients with CKD VD stage.*

**Materials and Methods.** *73 patients with CKD VD st. (59 on HD and 14 on PD) with mild to moderate comorbid pneumonia who received renal replacement therapy (RRT) during 2013-2016 were included in the observational prospective open-label randomized trial. Patients were randomized into two groups: group 1 (n = 42) included patients who in addition to the conventional therapy of pneumonia received medication «Lipin» as a complex therapy; group 2 included patients (n = 31) who received only basic (traditional) therapy. The groups were representative by the main demographic, social and clinical-laboratory findings, severity of pneumonia, duration and modality of RRT. The primary endpoints were death from any cause and episodes of rehospitalization. The overall assessment of the clinical efficacy of the therapy was based on a comparison of the duration of hospitalization, antibiotic therapy, intoxication syndrome, and regression of X-ray changes.*

*Survival in observation groups was determined by the Kaplan-Meier method. Analyzed cases were included to October 31, 2018.*

*The markers of oxidative stress (OS) were determined in 29 patients of group 1 and 14 patients of group 2 before treatment and after 14 days while treatment of pneumonia was started.*

**Results.** *The analysis demonstrated that during a 1-year period a 17 (25,76%) episodes of rehospitalization were recorded: 11 causes (35.5%) in group 1 and 6 (14.3%) in group 2 ( $\chi^2 = 4.486$ ,  $p = 0.035$ ). In total, 29 deaths were recorded during the study period: 10 (23.8%) cases in group 1, and 19 (61.3%) – in group 2 ( $\chi^2 = 8.957$ ,  $p = 0.003$ , RR – 2.574, 95% CI: 1.400-4.733). The three- and five-year cumulative survival rates were 83% vs. 21% and 59% vs. 21%, in the group 1 and group 2, respectively ( $p = 0.00003$ ). It was stated that the duration of hospitalization, antibiotic therapy, intoxication syndrome and X-ray regression were significantly lower in group 1 compared with group 2 ( $p < 0.05$ ). The comparative analysis of dynamics in the groups shows that increasing the treatment effectiveness at complex therapy background accompanied by a significant positive dynamics of OS markers ( $p < 0,05$ ).*

**Conclusions** *Thus, the results of this study demonstrated the effectiveness of complex method of pneumonia treatment in patients with CKD stage 5D including Lipin medication compared traditional therapy. There is a significant difference in patient survival depending on the proposed and generally accepted treatment.*

**Key words:** *chronic kidney disease, renal replacement therapy, patients, pneumonia, treatment, oxidative stress, survival.*

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

© I. Shifris, L. Korol, O. Magas, E. Krasiuk, I. Dudar, 2019. All rights reserved.

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

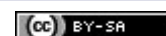
## Article history:

Received January 13, 2019

Received in revised form

February 03, 2019

Accepted February 15, 2019



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Магас О. І., Красюк Е. К., Дудар І. О., 2019

УДК 616.61-085.38-073.27:616.24-002]-085-06

І.М. Шіфріс<sup>1</sup>, Л.В. Король<sup>1</sup>, О.І. Магас<sup>2</sup>, Е.К. Красюк<sup>3</sup>, І.О. Дудар<sup>1</sup>

## Пневмонія у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: патогенетичні аспекти комплексної терапії та наслідки

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня №3, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

**Резюме.** Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування коморбідної пневмонії у хворих на ХХН VД стадії.

**Матеріали та методи.** До обсерваційного проспективного відкритого рандомізованого дослідження було включено 73 хворих на ХХН VД ст. (59 ГД та 14 ПД хворих) та коморбідну пневмонію з легким і середньотяжким перебігом, які отримували лікування методами нирково-замісної терапії протягом 2013-2016 р.р. Пацієнти були випадково рандомізовані на дві групи, до першої (n = 42) - увійшли хворі, які отримували в комплексному лікуванні додатково до традиційної терапії пневмонії лікарський засіб (ЛЗ) «Ліпін», другу - склали хворі (n = 31), які отримували лише традиційну терапію. Групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками, ступенем тяжкості перебігу пневмонії, тривалістю та модальністю НЗТ. Первинними кінцевими точками була смерть від будь-якої причини та епізоди повторної госпіталізації. Загальна оцінка клінічної ефективності лікування проводилась на підставі порівняння тривалості госпіталізації, антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних змін.

Вживання в групах спостереження визначалось за методом Каплана-Майєра. Аналізу піддавались випадки, що мали місце по 31.10.2018 року.

Маркери оксидативного стресу визначались у 29 хворих першої та 14 хворих другої групи до початку лікування пневмонії та через 14 днів після закінчення курсу терапії.

**Результати.** Проведений аналіз дозволив констатувати, що протягом року було зареєстровано 17 (25,76%) епізодів регоспіталізації: 11/35,5% в першій групі та 6/14,3% - в другій ( $\chi^2 = 4.486$ ,  $p = 0.035$ ). Сумарно за період, що підлягав вивченню, зареєстровано 29 випадків смерті: серед пацієнтів першої групи - 10/23,8% випадків, другої - 19/61,3% ( $\chi^2 = 8.957$ ,  $p = 0.003$ ; RR - 2.574, 95% ДІ: 1.400- 4.733). Трирічна та п'ятирічна кумулятивна доля виживших становила 83% проти 21% та 59% проти 21%, в першій та другій групі, відповідно ( $p = 0,00003$ ). Констатовано, що тривалість госпіталізації, антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних була достовірно меншою в першій групі хворих в порівнянні з другою ( $p < 0,05$ ). Аналіз динаміки в групах порівняння дозволив встановити, що підвищення ефективності лікування на тлі застосування комплексної терапії, супроводжувалось достовірною позитивною динамікою маркерів ОС ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність застосування комплексного методу лікування пневмонії у хворих на ХХН VД стадії з використанням ЛЗ «Ліпін» в порівнянні з традиційною терапією. Констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від запропонованого та стандартного лікування.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, пацієнти, пневмонія, лікування, оксидативний стрес, виживання.

**Вступ.** На сьогодні є загальновідомим, що хворі на хронічну хворобу нирок (ХХН) VД стадії, є однією з найбільш вразливих популяцій щодо виникнення коморбідних бактеріальних інфекцій. Серед останніх найбільш поширеними є інфекції судинного доступу, діалізні перитоніти (ПД-перитоніти) та інфекції дихальних шляхів [1, 2]. Інфекційні захворювання в зазначеній популяції хворих є од-

нією з провідних причин госпіталізації та регоспіталізації, значного споживання ресурсів. Зокрема, частка витрат пов'язаних з госпіталізаціями з приводу інфекцій в 2014 році становила 27,1% від загального обсягу витрат на надання спеціалізованої медичної допомоги хворим діалізної популяції США [3, 4].

Пневмонії становлять понад 20% в структурі госпіталізацій з приводу інфекцій [5]. За даними United States Renal Data System 21,0 % хворих протягом першого року лікування гемодіалізом (ГД) мали принаймні один епізод пневмонії [6]. Дані наявних досліджень проведених в зазначеній популяції констатують, що смертність протягом 30 днів після епізоду пневмонії становить 10,7%, протягом 180 днів - майже 25 % [5].

Ірина Михайлівна Шіфріс  
shifris777@gmail.com

Значна розповсюдженість інфекційних захворювань у хворих на ХХН ВД стадії асоційована зі зниженням імунологічної реактивності організму, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу, проведенням інвазивних процедур, наявністю двох або більш коморбідних захворювань, частим застосуванням антацидів та антибіотиків, колонізацією умовно-патогенною та/або резистентною флорою, частим перебуванням в умовах лікувальних закладів, повторним гемотрансфузіями [1, 2].

Водночас, дані загальнопопуляційних досліджень констатують, що саме пневмонія сприяє значному пригніченню імунного стану організму, порушенню обміну речовин і окисно-відновлювальних процесів, погіршенню мікроциркуляції у вогнищах запалення та розвитку інтоксикаційного синдрому. Це супроводжується системними порушеннями прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі внаслідок активації вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) та зниження ефективності антиоксидантного захисту організму [7, 8].

Беручи до уваги вищевикладене, можливо стверджувати про розвиток «синдрому взаємного обтяження» при захворюванні на пневмонію пацієнтів з ХХН ВД стадії. Мізерність та атипівість симптоматики, відсутність реакції з боку лейкоцитарного ростка, тривале збереження рентгенологічних ознак, резистентність до антибіотикотерапії – далеко не повний перелік особливостей клінічного перебігу пневмонії у хворих на ХХН ВД стадії [9].

Основу медикаментозного лікування хворих на пневмонію, як у загальній, так і в популяції хворих на ХХН ВД стадії, складає раціональна антибактеріальна терапія яка, на початку лікування, майже в усіх випадках є емпіричною [10]. Проте ступінь важкості пневмонії, вираженість інтоксикаційного синдрому та обструкції дихальних шляхів, тривалість перебігу інфекційного процесу визначають, окрім етіотропного антибактеріального лікування, необхідність проведення терапії, спрямованої на збереження хімічного гомеостазу, стимуляцію або додаткову підтримку роботи загальної системи природної детоксикації організму, зменшення поєднаної (гіпоксичної та гемічної) гіпоксії. У зв'язку з цим актуальним є застосування в комплексній терапії сучасних лікарських засобів з широким терапевтичним спектром, які одночасно можуть впливати на різні патогенетичні ланки механізму розвитку пневмоній.

Водночас, не зважаючи на значну розповсюдженість та медико-соціальне значення на думку експертів, проблеми бактеріальних інфекційних захворювань у пацієнтів з ХХН ВД стадії в цілому, та легеневи́ми інфекціям зокрема, не приділяється належна увага [2, 11]. Більшість досліджень проведених в діалізній популяції щодо легеневи́х інфекцій, в тому числі пневмонії, є епідеміологічними, та висвітлюють аспекти частоти, факторів ризику та наслідків. Наразі є досить обмеженими дані, щодо терапевтичних стратегій, особливо з урахуванням специфічних для цієї популяції чинників [1, 11].

Зважаючи на значну розповсюдженість пневмоній, особливості клінічного перебігу, негативний прогностичний вплив на виникнення фатальних та серйозних нефатальних подій [3, 4, 5, 6] продовжується пошук, спрямований на оптимізацію лікування цього коморбідного захворювання у хворих на ХХН ВД стадії.

Дані досліджень демонструють ефективність та доцільність модифікованого лікування інфекцій дихальних шляхів з використанням вітчизняного лікарського засобу «Ліпін» в загальній популяції хворих. Доведено, що використання цього фосфоліпідного препарату в комплексній терапії призводить до зменшення обструкції дихальних шляхів, відновлення зруйнованого шару сурфактанту та поліпшення еластичності легенів за рахунок відновлення проникності альвеолярнокапілярних мембран, зменшення та ліквідації гіпоксії. При введенні в організм зазначений лікарський засіб чинить виражену антиоксидантну, антигіпоксичну та мембранопротекторну дію. Крім того, його застосування сприяє покращенню мікроциркуляції, реологічних властивостей крові та стану неспецифічної ланки імунітету [12, 13, 14].

**Мета роботи:** підвищення ефективності лікування коморбідної пневмонії у хворих на ХХН ВД стадії.

**Матеріали та методи:** До обсерваційного проспективного відкритого рандомізованого дослідження було включено 73 хворих на ХХН ВД ст. та коморбідну пневмонію з легким і середньотяжким перебігом, які отримували лікування ГД (59 хворих) та ПД (14 хворих) протягом 2013–2016 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Середній вік хворих склав  $50,55 \pm 14,4$  років, чоловіки становили 60,3% (44 хворих). За типом ураження нирок у досліджуваній популяції переважали хворі на недіабетичні гломерулярні ураження – 49 осіб (в тому числі 5 пацієнтів з гіпертензивною нефропатією), діабетичні гломерулярні та негломерулярні – 14 та 10, відповідно. Питома вага пацієнтів за типом ураження нирок подано на рис. 1.



Рис. 1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок

Критеріями включення хворих у дослідження були: надання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні, наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу – артеріовенозної фістули (АВФ), відсутність інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент включення в дослідження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування центрального венозного катетеру (ЦВК) в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), психічні розлади.

При виконанні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.),

етичного кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено.

Ступень тяжкості пневмонії оцінювали за допомогою критеріїв шкали CURB-65, що передбачає оцінювання таких показників, як вік (до 65 років або  $\geq 65$  років), свідомість пацієнта (Confusion), азот сечовини крові (Urea  $> 7$  ммоль/л), частота дихання (Respiratory rate  $> 30$  хв.) та артеріальний тиск (Blood pressure; систолічний  $< 90$  мм рт.ст. або діастолічний  $< 60$  мм рт.ст.) [15, 16].

Всі хворі до призначення антибактеріальної терапії були консультовані пульмонологом. Пацієнти були випадково рандомізовані на дві групи, до основної – першої групи (n = 42) увійшли хворі, які отримували в комплексному лікуванні додатково до традиційної терапії (антибактеріальні препарати та муколітичні засоби) фосфоліпідний лікарський засіб (ЛЗ) «Ліпін». Зазначений ЛЗ призначався внутрішньовенно в дозі 0,5 г на добу впродовж 10 днів. Другу групу (порівняння) склали хворі (n = 31), які отримували лише традиційну терапію. Обидві групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками, ступенем тяжкості перебігу пневмонії, тривалістю та модальністю НЗТ (табл. 1).

Таблиця 1

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

| Показник                                      | Групи хворих      |                   | p=     |
|---|-------------------|-------------------|--------|
|   | I група           | II група          |        |
| Загальна кількість пацієнтів (n)              | 42                | 31                |        |
| Вік (роки, M $\pm$ SD)                        | 50.29 $\pm$ 14.82 | 53.81 $\pm$ 10.11 | 0.2581 |
| Чоловіків (n/%)                               | 25/59.5           | 19/61.3           | 0.8774 |
| Тривалість лікування НЗТ (місяці, M $\pm$ SD) | 37.3 $\pm$ 65.36  | 39.6 $\pm$ 38.06  | 0.8615 |
| Гломерулярні ураження нирок (n/%)             | 26/61.9           | 23/74.52          | 0.2404 |
| Негломерулярні ураження нирок (n/%)           | 7/16.7            | 3/9.68            | 0.3921 |
| Діабетична нефропатія (n/%)                   | 9/21.43           | 5/16.1            | 0.5701 |
| Лікування ГД (n/%)                            | 36/78.6%          | 23/74.2           | 0.6623 |
| Ступень тяжкості пневмонії:                   |                   |                   |        |
| легкий перебіг (0-1 бали; n/%)                | 11/26,2           | 9/29,0            | 0.7923 |
| перебіг середньої тяжкості (2-3 бали; n/%)    | 31/73.8           | 22/71,0           | 0.7923 |

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі (30 днів) проводився моніторинг клінічних, лабораторних, рентгенологічних ознак пневмонії та їх динаміки в групах спостереження. Динаміка клінічних та лабораторних показників оцінювалась на 3-й, 14-й та 30-й день після верифікації діагнозу, рентгенологічних-на 14-й та 30-й день. Загальна оцінка клінічної ефективності лікування проводилась на підставі порівняння в групах спостереження, тривалості госпіталізації, трива-

лості антибактеріальної терапії, інтоксикаційного синдрому, регресу рентгенологічних змін.

Особливості показників, що характеризують оксидативний стрес (ОС) вивчались до початку лікування пневмонії та через 14 днів після закінчення курсу терапії. Маркери ОС визначались у 29 хворих першої та 14 хворих другої групи. Оцінка маркерів ОС здійснювалась шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), сульфгідрильних груп (SH-



групи) з наступним розрахунком індексу ОС (ІОС) та антиоксидантної ємності сироватки крові як інтегральної оцінки антиоксидантних процесів. При підвищенні антиоксидантної ємності сироватки (АОЄс) крові відносно вихідних даних (до лікування) у 1,3 рази (на 30 %) та більше корекцію оцінювали як ефективну [17].

На другому етапі дослідження проведена проспективна оцінка віддалених наслідків коморбідної пневмонії в діалізній популяції: первинними кінцевими точками була смерть від будь-якої причини та епізоди повторної госпіталізації. За вихідну точку спостереження було взято дату верифікації пневмонії. Виживання в групах спостереження визначалось за методом Каплана-Майєра. Аналізу піддавались випадки, що мали місце по 31.10.2018 року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули

Ст'юдента,  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносно го (RR) ризику з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 10.

**Результати.** Найбільш характерними клінічними проявами на момент включення в дослідження були: виражена загальна слабкість (69 хворих/94,5%), задишка (63 хворих/86,3%), зниження та/чи відсутність апетиту (62 хворих/84,9%) та лихоманка  $\geq 38^\circ\text{C}$  (60 хворих/82,2 %). Під час аускультативної легень більш, ніж у 80% хворих визначались типові фізикальні зміни у вигляді вологих дрібнопухирчастих хрипів та локально ослабленого везикулярного дихання. Динаміка клініко-лабораторних та рентгенологічних ознак перебігу коморбідної пневмонії у хворих на ХХН ВД ст. наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

### Клініко-лабораторні та рентгенологічні ознаки перебігу пневмонії в групах порівняння протягом першого етапу дослідження

| Показник                           | І група (n=42)    |                   |                    |                    | ІІ група (n=31)   |                   |                    |                    | P <sub>1</sub> | P <sub>2</sub> |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|
|                                    | 1-й день<br>n (%) | 3-й день<br>n (%) | 14-й день<br>n (%) | 30-й день<br>n (%) | 1-й день<br>n (%) | 3-й день<br>n (%) | 14-й день<br>n (%) | 30-й день<br>n (%) |                |                |
| Гіпертермія                        | 36 (85.7)         | 25 (59.5)         | 6 (14.2)           | 0                  | 24 (77.4)         | 21 (67.7)         | 14 (45.2)          | 3 (9.7)            | 0.74           | 0.04           |
| Наявність типових фізикальних змін | 35 (83.3)         | 33 (78.6)         | 5 (11.9)           | 1 (2.4)            | 26 (83.9)         | 25 (80.6)         | 12 (38.7)          | 6 (19.4)           | 0.8            | 0.02           |
| Загальна слабкість                 | 39 (92.9)         | 24 (57.1)         | 7 (16.6)           | 2 (4.8)            | 30 (96.8)         | 27 (87.1)         | 14 (45.2)          | 8 (25.8)           | 0.47           | 0.01           |
| Задишка                            | 38 (90.5)         | 28 (66.7)         | 5 (11.9)           | 0                  | 25 (80.6)         | 22 (71.0)         | 11 (35.5)          | 4 (12.9)           | 0.23           | 0.02           |
| Зниження апетиту                   | 37 (88.1)         | 26 (61.9)         | 0                  | 0                  | 25 (80.6)         | 23 (74.2)         | 9 (29.0)           | 4 (12.9)           | 0.38           | 0.02           |
| Підвищення ШЗЕ                     | 29 (69.0)         | 32 (76.2)         | 20 (47.6%)         | 3 (7.1)            | 22 (71.0)         | 27 (87.1)         | 26 (83.9)          | 9 (29.0)           | 0.86           | 0.01           |
| Лейкоцитоз                         | 23 (54.8)         | 24 (57.1)         | 10 (23.8)          | 2 (4.8)            | 18 (58.1)         | 18 (58.1)         | 16 (51.5)          | 6 (19.4)           | 0.78           | 0.05           |
| Лейкопенія                         | 13 (31.0)         | 12 (28.6)         | 5 (11.9)           | 2 (4.8)            | 10 (32.3)         | 11 (35.5)         | 8 (25.8)           | 5 (16.1)           | 0.91           | 0.11           |
| Рентгенологічно інфільтрація       | 42 (100)          | -                 | 27 (64.3)          | 8 (19.0)           | 31 (100)          | -                 | 27 (87.1)          | 15 (48.4)          | -              | 0,08           |

P<sub>1</sub> - різниця між групами на момент включення в дослідження

P<sub>2</sub> - різниця між групами на 30-й день спостереження

Як наочно демонструють дані таблиці 2 аналіз клінічних, лабораторних та рентгенологічних ознак на час включення в дослідження не дозволив встановити значущої різниці між групами пацієнтів (всі  $p > 0,05$ ). Водночас, вивчення змін зазначених показників на фоні лікування демонструє, що позитивна динаміка в другій групі хворих відбувалася значно повільніше, ніж у хворих першої групи. Зокрема, питома вага хворих зі збереженою гіпертермією на 14-день лікування в другій групі хворих більш ніж втричі перевищувала аналогічний показник першої групи (45.2% проти 14.2%, відповідно;  $p = 0.008$ ). Аналогічні дані отримані і при порівнянні збереження на 14-й день лікування

типових, для пневмонії, фізикальних змін, що були наявні у 38,7% та 11,9% хворих другої та першої групи, відповідно. На 30-й день спостереження ті чи інші клінічні, лабораторні та/чи рентгенологічні ознаки інтеркурентної коморбідної пневмонії були наявні у 8/19,04% та 15/48,4% хворих першої та другої групи, відповідно ( $\chi^2 = 5.820$ ,  $p = 0.016$ ).

З 73 хворих, які були включенні в дослідження, госпіталізовані були 66 хворих (37 та 28 пацієнтів першої та другої групи, відповідно). Сімом пацієнтам, з числа хворих з легким перебігом пневмонії, лікування проводилось в амбулаторних умовах. Середній ліжко-день в першій та другій групі становив  $20,57 \pm 8,42$  та  $27,19 \pm 16,67$ , відповідно

( $p = 0.0295$ ). Середня тривалість інтоксикаційного синдрому, також, була вірогідно меншою в першій групі хворих, ніж у другій, та становила  $7,45 \pm 1,38$  проти  $11,39 \pm 2,01$ , відповідно ( $p=0,001$ ). Аналогічні дані отриманні і при аналізі тривалості антибіотикотерапії, термін застосування становив  $14,17 \pm 4,17$  та  $20,19 \pm 5,03$  серед хворих першої та другої групи, відповідно ( $p = 0.001$ ). Необхідно зазначити, що регрес рентгенологічних змін відбувався повільніше у другій групі спостереження, ніж у першій: повне розсмоктування легеневої інфільтрації протягом 30 днів спостерігалось у 51,5% та 81,0% випадків, відповідно ( $p=0,0099$ ).

Протягом року було зареєстровано 17 (25,76%) епізодів регоспіталізації, серед причин домінували серцево-судинні захворювання (ССЗ), питома вага яких становила 64,7%. Причиною повторної госпіталізації 3-х хворих були бактеріальні інфекції (5/29,4% випадків, 3 – рецидив пневмонії та 2 випадки - ПД-перитоніту) та одного хворого – церебро-васкулярні захворювання (ЦВЗ, 5,9%). Аналіз випадків в групах порівняння дозволив встановити, що частота регоспіталізації була більш ніж вдвічі більша, у другій групі хворих, в порівнянні з хворими першої, та становила 11/35.5% проти 6/14.3% ( $\chi^2 = 4.486, p = 0.035$ ).

За час, що підлягав аналізу, зареєстровано 29 (39,7%) випадків смерті. В структурі причин переважали ССЗ - 48,3%, в 27,6% випадків фатальною причиною були бактеріальні інфекції, в 10,34%

- ЦВЗ. Інші причини смерті зафіксовані у 13,8% пацієнтів. Серед хворих першої групи мали місце 10/23.8% випадків смерті, другої – 19/61,3% ( $\chi^2 = 8.957, p = 0.003; RR - 2.574, 95\% ДІ: 1.400- 4.733$ ).

Аналіз виживання в досліджуваній популяції дозволив констатувати, що кумулятивна доля виживших протягом року становила 82% хворих, протягом 3-х та 5-ти років - 61% та 47%, відповідно (рис. 2).

Кумулятивна доля виживших хворих через 1 рік становила 93% та 64% в першій та другій групі, відповідно. Доля виживших через 3 та 5 років в групі хворих, які отримували в складі комплексної терапії пневмонії додатково ЛЗ «Ліпін» та групі хворих, які отримували лише стандартну терапію антибактеріальними ЛЗ, становила 83% проти 21% та 59% проти 21%, відповідно.

Порівняльний аналіз маркерів ОС, не дозволив встановити вірогідних відмінностей між хворими I та II груп хворих на ХХН V Д стадії з коморбідною пневмонією на початку дослідження (табл. 3). Проте, аналіз динаміки зазначених показників на фоні лікування, дозволив констатувати достовірний позитивний вплив комплексної терапії з використанням ЛЗ «Ліпін» на показники АОС та рівні активності процесів ПОЛ.

Проте, порівняння виживання в залежності від рандомізованої терапії коморбідної пневмонії дозволив констатувати достовірну різницю в досліджуваних групах (рис. 3).

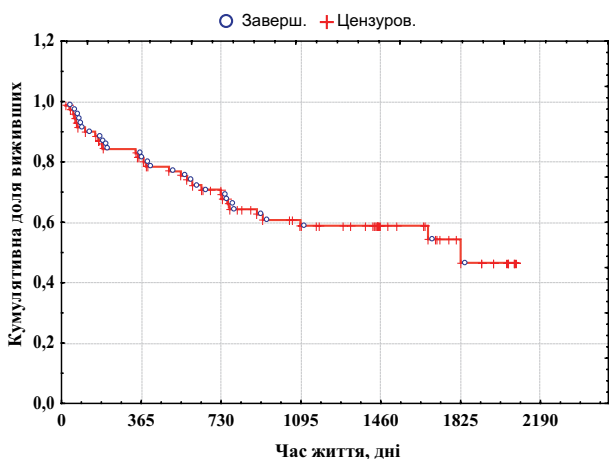


Рис. 2. Виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії після епізоду коморбідної пневмонії

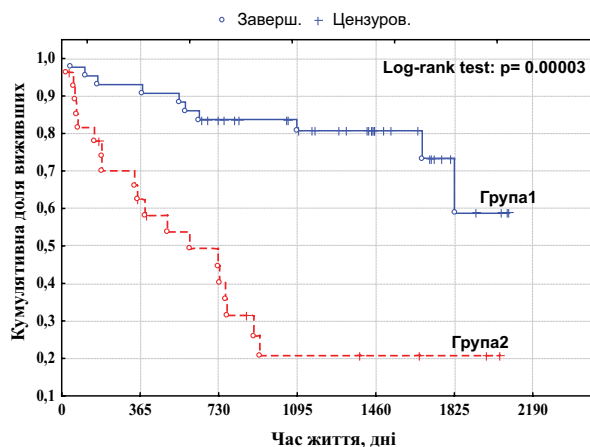


Рис.3. Виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії після епізоду коморбідної пневмонії залежно від рандомізованого лікування.

Таблиця 3

**Динаміка маркерів ОС в крові хворих на ХХН V стадії з коморбідною пневмонією**

| Показник                | Група I ( n=29)       |                          |         | Група II ( n=14)      |                          |       | P <sub>1</sub> |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|-----------------------|--------------------------|-------|----------------|
|                         | до лікування (M ± SD) | після лікування (M ± SD) | P       | до лікування (M ± SD) | після лікування (M ± SD) | P     |                |
| Вміст у сироватці крові |                       |                          |         |                       |                          |       |                |
| ЦП, г/л                 | 0,212±0,06            | 0,298±0,08               | 0,0008  | 0,208±0,055           | 0,259±0,089              | 0.088 | 0,835          |
| Тр, ум.од.              | 2,164±0,97            | 3,189±0,94               | 0,00003 | 2,55±0,97             | 3,065±1,55               | 0.126 | 0,228          |

| <i>Продовження таблиці 3</i> |                          |                             |         |                          |                             |        |                |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------|--------------------------|-----------------------------|--------|----------------|
| Показник                     | Група I (n=29)           |                             |         | Група II (n=14)          |                             |        | P <sub>1</sub> |
|                              | до лікування<br>(M ± SD) | після лікування<br>(M ± SD) | p       | до лікування<br>(M ± SD) | після лікування<br>(M ± SD) | p      |                |
| SH-групи                     | 1,220±0,35               | 1,524±0,34                  | 0,0069  | 1,225±0,42               | 1,302±0,28                  | 0,626  | 0,967          |
| ІОС, ум.од.                  | 4,145±1,29               | 2,259±0,72                  | 0,00001 | 3,877±0,94               | 2,756±0,85                  | 0,0011 | 0,493          |
| МДА, мкмоль/л                | 325,38±84,76             | 218,37±55,62                | 0,0001  | 341,5±90,2               | 278,4±70,19                 | 0,049  | 0,572          |
| Вміст в еритроцитах крові    |                          |                             |         |                          |                             |        |                |
| СПА, мкмоль/хв на 1г Нб      | 523,86±115,98            | 422,46±126,1                | 0,0004  | 554,14±120,31            | 502,84±115,98               | 0,19   | 0,43           |
| МДА, мкмоль/л                | 553,1±137,63             | 453,31±99,9                 | 0,0039  | 525,4±160,91             | 511,85±114,9                | 0,75   | 0,279          |

p<sub>1</sub> – різниця між групами на момент включення в дослідження

Зокрема, після проведення терапії у хворих основної групи (група I) має місце статистично значиме зменшення вмісту МДА, як в сироватці крові, так і еритроцитах (p<0,005). Водночас в групі порівняння зниження рівня МДА сироватки менш інтенсивне (p= 0.049), вміст зазначеного показника в еритроцитах – без суттєвих змін. Порівняння характеру та інтенсивності змін зазначеного метаболіту прооксидантної системи в залежності від лікувальної тактики, певною мірою свідчить про позитивний вплив ЛЗ «Ліпін» на його продукцію. Поряд з цим, аналіз динаміки інформативних маркерів АОС сироватки крові дозволив констатувати статистично достовірне зростання їх середніх величин у хворих групи I після лікування (p< 0,01): Тр на 48%, ЦП на 40,5% та SH-групи на 25%. Такі зміни показників сприяли зниженню інтенсивності рівнів інтегрального показника стану ОС, а саме ІОС майже в 2 рази порівняно зі станом до лікування у хворих першої групи (p<0,0001). Індивідуальний аналіз дозволив встановити, що після проведеної комплексної терапії коморбідної пневмонії з застосуванням ЛЗ «Ліпін» мало місце підвищення СПА у 33% пацієнтів у середньому на 25 % та більш ніж у 73% хворих - підвищення інтегрального показника АОС сироватки крові – АОЄс у середньому на 43 %. Аналіз динаміки маркерів ОС у хворих групи порівняння (група II) демонструє аналогічну спрямованість показників, проте їх зміни є менш інтенсивним та не є статистично значимими в порівнянні зі станом до початку лікування.

**Обговорення.** Більшість наявних досліджень продемонстрували, що розповсюдженість бактеріальних інфекцій є однією з найвищих в популяції хворих на ХХН V Д стадії [2]. Інфекції дихальних шляхів посідають третє місце в структурі інфекційної захворюваності в зазначеній популяції хворих. За даними попередніх власних досліджень було встановлено, що питома вага бактеріальних інфекцій в річній структурі госпіталізацій становить 15.54% при лікуванні ГД та 7,7% – при лікуванні ПД [3]. В роботі Slinin Y зі співавторами констатовано, що рівень смертності від пневмонії у хворих на ХХН V Д стадії в 14-16 разів перевищує анало-

гічний показник загальної популяції [9]. Пневмонії, за даними Scott Sibbel зі співавторами, становлять 20% в структурі інфекційної захворюваності хворих на ХХН V Д стадії, в понад 90% випадків потребують госпіталізації та пов'язані з подальшими фатальними та серйозними нефатальними подіями. Зокрема, питома вага померлих протягом наступних 30 та 180 днів становила 10,7% та 24,8%, відповідно [5]. Аналіз питомої ваги хворих, які потребували госпіталізації, за результатами нашого дослідження респондується з вищезазначеними даними, а саме з загального числа випадків пневмонії, госпіталізації потребували 90,4% (66 пацієнтів) хворих. Проте, протягом 180 днів питома вага померлих, за результатами нашого дослідження, була вдвічі меншою, та становила 12,3% (9 випадків). Середній ліжко-день, за результатами проведеного нами дослідження становив, 23,0±12,9, значно нижчим зазначений показник був в діалізній популяції США, та становив 12.8± 15.2 днів [5].

Особливого наголосу потребує той факт, що проблемі легневих інфекцій, в тому числі пневмонії, приділяється не значна увага. Зокрема, практично відсутні крупномасштабні дослідження, присвячені вивченню особливостей перебігу пневмонії у хворих на ХХН V Д ст., патогенетичних ланок та лікувальних стратегій. Ряд дослідників вважає це конче потрібним, виходячи з розповсюдженості, впливу на фатальні та серйозні не фатальні наслідки цього коморбідного стану. Більшість наявних досліджень є ретроспективними та присвячені вивченню розповсюдженості, факторів ризику та наслідків [5, 6, 9]. В нещодавно опублікованому дослідженні, проведеному в діалізній популяції Китаю Цзин Лю зі співавторами, аналізують виживаність хворих після епізоду пневмонії та наслідки асоційовані з госпіталізацією [11]. Дослідники констатують, що госпіталізація з приводу пневмонії була пов'язана зі збільшенням ризику смерті від усіх причин в 3,3 рази, виживаність протягом наступних 12-ти та 36-ти місяців становила 82% та 78%, відповідно [11]. Отримані нами дані засвідчили, що виживаність хворих на ХХН V Д ст. через 12 та 36 місяців після епізоду пневмонії, ста-

новила 80 та 49%, відповідно, та достовірно різнилась в залежності від рандомізованного лікування.

Ряд досліджень констатують, що епізоди пневмонії мають достовірний негативний вплив на частоту ССЗ смертності в діалізній популяції [4, 5, 6, 9]. Дані отримані в ході власного поточного дослідження, також, дозволили констатувати, що в структурі причин смерті протягом терміну спостереження переважали ССЗ (48,3%). Останні роки все більша увага приділяється застосуванню антиоксидантів, як терапії спрямованої на зниження ризику ССЗ у хворих на ХХН V Д ст. за рахунок стабілізації біомаркерів оксидативного стресу. Разом з тим, більшість досліджень присвячені вивченню безпосереднього впливу антиоксидантної терапії на показники ОС і лише незначна кількість робіт вивчали ефекти зазначених ЛЗ на клінічні результати [18]. Застосування антиоксидантів, зокрема ЛЗ «Ліпін», в комплексній терапії інфекцій дихальних шляхів в загальній популяції хворих дозволило вірогідно покращити результати лікування: зменшити смертність, кількість ускладнень, скоротити тривалість перебування хворого в умовах стаціонару [12, 13, 14]. Застосування ЛЗ «Ліпін» в комплексній терапії коморбідної пневмонії у хворих на ХХН V Д ст., за результатами проведеного дослідження, дозволило покращити довготривалий прогноз (виживаність), зменшити тривалість антибіотикотерапії та госпіталізації. Підвищення ефективності лікування супроводжувалось стабілізацією оксидантно-антиоксидантного балансу, що ілюструє вірогідна позитивна динаміка маркерів оксидативного стресу.

**Висновки.** Таким чином, результати проведеного дослідження продемонстрували ефективність комплексного методу лікування пневмонії у хворих на ХХН VД стадії з використанням ЛЗ «Ліпін» в порівнянні з традиційною терапією. Констатована достовірна різниця між виживанням пацієнтів залежно від запропонованого та загальноприйнятого лікування. Кумулятивна доля виживших хворих через 1 та 3 роки, була вірогідно вищою в першій групі хворих в порівнянні з другою, та становила 93% проти 64% та 83% проти 21%, відповідно ( $p < 0,001$ ). За умови проведення традиційної терапії відносний ризик смерті від усіх причин збільшується в 2.57 рази ( $p < 0,001$ ).

### Література (References):

1. *Shifris I. M.* Carriage of opportunistic microorganisms and survival of patients with chronic kidney disease stage 5 D. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2017; 1(53): 13-20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.02.
2. *Mazonakis E, Stirling C, Booth KL, McClenahan J, Heron N, Geddes CC.* The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia

in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis Int.* 2009;13(1):6-10. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00327.x.

Включення в комплексну терапії ЛЗ «Ліпін» дозволило знизити ризик повторної госпіталізації хворих на ХХН VД стадії після епізоду коморбідної пневмонії в 1.484 (ДІ: 1.030 - 5.987) рази.

Оцінка клінічного перебігу коморбідної пневмонії дозволила встановити вірогідні переваги комплексної терапії: скорочення терміну стаціонарного лікування в середньому на 6,6 дня ( $p=0,029$ ), тривалості антибіотикотерапії в середньому на 6,0 днів ( $p < 0,0001$ ), тривалості інтоксикаційного синдрому в середньому на 3,9 дні ( $p < 0,0001$ ).

Встановлено, що регрес рентгенологічних змін відбувався вірогідно повільніше у другій групі хворих, ніж в першій: повне розсмоктування легеневої інфільтрації протягом 30 днів спостерігалось у 51,5% та 81,0% випадків, відповідно ( $p=0,0099$ ).

Констатовано вірогідний позитивний вплив ліпосомного ЛЗ «Ліпін» на динаміку змін інформативних маркерів ОС у хворих на ХХН V Д ст., що підтверджено підвищенням рівня АОЄс майже у 73% хворих першої групи та зниженням рівня ІОС на 88 % ( $p < 0,0001$ ).

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Інформація про внесок кожного учасника:

**Шіфріс І.М.:** концепція та дизайн дослідження, обстеження та лікування хворих, збір та аналіз клінічних даних, забір біологічного матеріалу, формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті.

**Король Л.В.:** визначення вмісту біохімічних маркерів в сироватці крові та обчислення розрахункових показників, оформлення огляду літератури та списку використаних джерел біохімічного фрагменту роботи.

**Магас О.І.:** консультації хворих, верифікація діагнозу «пневмонія», трактовка рентгенологічних змін.

**Красюк Е.К.:** огляд хворих, прийняття рішення щодо госпіталізації, участь у підготовці статті до друку.

**Дудар І.О.:** консультації хворих, методологічний супровід та загальне керівництво за виконанням дослідження, редагування статті.

in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis Int.* 2009;13(1):6-10. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00327.x.

3. *Shifris I., Krot V., Gonchar Y., Krasnyuk E., & Dudar I.* Hospital morbidity in patients with chronic kidney disease stage VD. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2014; 4(44): 31-40. doi: 10.31450/ukrjnd.4(44).2014.02/



4. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhavane N, Bragg-Gresham J, et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(3)(suppl 1):1-672. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002. 16.
5. *Scott Sibbel, Reiko Sato, Abigail Hunt, Wendy Turenne & Steven M. Brunelli.* The clinical and economic burden of pneumonia in patients enrolled in Medicare receiving dialysis: a retrospective, observational cohort study. *BMC Nephrology.* 2016; 17(1):199. doi: org/10.1186/s12882-016-0412-6.
6. *Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN.* Pneumonia in incident dialysis patients – The United States renal data system. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:680-686. doi: 10.1093/ndt/gfm474.
7. *Trefler S., Rodriguez A., Mart n-Loeches I., Sanchez V., Mar n J., Llauro M, et al.* Oxidative stress in immunocompetent patients with severe community-acquired pneumonia. A pilot study. *Med Intensiva.* 2014; 38(2):73-82. doi: 10.1016/j.medint.2013.01.004.
8. *Castillo RL, Carrasco RA, Alvarez PI, Ruiz M, Luchsinger V., Zunino E, et al.* Relationship between severity of adult community-acquired pneumonia and impairment of the antioxidant defense system. 2013;46(2):207-13. doi: 10.4067/S0716-97602013000200013.
9. *Slinin Y, Foley RN, Collins AJ.* Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int.* 2006; 70: 1135–1141. doi: 10.1038/sj.ki.5001714.
10. *Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(5): e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
11. *Liu J, Yu SB, Zeng XX, Yuan HH, Salerno S, Fu P.* Clinical Characteristics of Pneumonia in Chinese Hemodialysis Patients. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(4): 498-501. 498-501. doi: 10.4103/0366-6999.225046.
12. *Ostrovskiy M.M.* Surfaktantna systema lehen pry zatiashnykh pnevmoniiakh ta shliakhy optymizatsii yii medykamentoznoi korektsii. *Halytskyi likarskyi visnyk.* 2003; 3: 61-65. [In Ukrainian]
13. *Chernyi V. Y., Kardash A. M., Horodnyk H. A., Popovskiy D. L., Stoichev A. K.* Lechenye bronhopnevmoniyi u bolnykh s tiazhelei cherepno-mozgovoyi travmoi. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal.* 2000; 3: 20-25. [In Ukrainian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bronhopnevmoniy-u-bolnyh-s-tyazheloy-cherepno-mozgovoy-travmoy>.
14. *Kovalenko V. M.* Terapevtychnyy potentsial ta mekhanizmy diyi fosfolipidnykh liposom. *Farmakolohiya ta likarska toksykolohiya.* 2016; 3 (49):91-98. [In Ukrainian]. Available from: [http://pharmtox-j.org.ua/webfm\\_send/522](http://pharmtox-j.org.ua/webfm_send/522).
15. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. *Thorax.* 2009; Vol 64 Supplement III:iii1–iii55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
16. *Feshchenko, Yu. I., Holubovska, O. A., Honcharov, K. A., Dzyublyk, O. Ya., Dzyublyk, Ya. O., Dmytrychenko, V. V. et al.* Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (draft clinical guidelines). *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2012; 4: 5–17. [In Ukrainian]. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/12/pdf12-4/5.pdf>.
17. *Korol LV, Myhal LIa, Dudar IO, Shifris IM,* vynakhidnyky; DU «In-t nefrolohii AMN Ukrainy», patentovlasnyk. Sposib otsinky efektyvnosti korektsii antyoksydantnoi yemnosti syrovatky krovi u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii. *Patent Ukrainy.* № 119038. 2017 Lystop. 09. [In Ukrainian].
18. *Jeff S. Coombes and Robert G. Fassett.* Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney International.* 2012; 81: 233–246. doi: 10.1038/ki.2011.341