

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Чайковська Мар'яна Ігорівна

УДК 616.61-02.2-06:612.015.14/.31

**Порушення мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу
хворих на хронічну хворобу нирок.**

14.01.37 – нефрологія

Автореферат дисертації
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Робота виконана у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Мартинюк Лілія Петрівна,

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Дудар Ірина Олексіївна,

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»,
завідувач відділу еферентних технологій

доктор медичних наук, професор

Мойсеєнко Валентина Олексіївна,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2

Захист відбудеться «20» квітня 2021 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.565.01 у Державній установі «Інститут нефрології НАМН України». (04050, м. Київ, вул. Дегтярівська, 17В).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут нефрології НАМН України». (04050, м. Київ, вул. Дегтярівська, 17В).

Автореферат розісланий «_18_»березня 2021 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник

Величко М. Б.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічна хвороба нирок (ХХН), згідно з даними нещодавніх епіддосліджень, є пандемією XXI століття з постійно зростаючою захворюваністю та смертністю (Hill N.R., 2016). Кількість осіб, які потребують ниркової замісної терапії (НЗТ) внаслідок прогресування ХХН до термінальної ниркової недостатності (ТНН), подвоюється кожні 10 років (Kalantar-Zadeh K., 2016). На сьогодні близько 17 % населення планети хворіє на ХХН (Saran R., 2016). За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок, кількість хворих на ХХН в Україні складає близько 500 тис осіб. Поширеність ХХН в Україні суттєво не відрізняється від світових показників і становить понад 1000 осіб на 100 тис. населення (Колесник М. О., 2018)

Висока захворюваність на ХХН зумовлена, насамперед, збільшенням поширеності цукрового діабету (ЦД), ожиріння та артеріальної гіпертензії (АГ), як етіологічних чинників ХХН, а також глобальним постарінням населення (Hill N.R., 2016).

Смертність хворих на ХХН зростає паралельно з розвитком ниркової недостатності та сягає 10-20 % при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв·1,73 м²), а при НЗТ методом гемодіалізу досягає 30-40 %. Серед причин смерті цих пацієнтів найбільша частка належить серцево-судинним подіям (68,5 %) та цереброваскулярним ускладненням (8,2 %) (Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2017, 2018).

Зважаючи на наявність у хворих на ХХН зворотньої епідеміології традиційних факторів серцево-судинного ризику (Kalantar-Zadeh K, 2017; Kovesdy S.P., 2016), таких як ожиріння та гіперліпідемія, вкрай актуальним є питання раннього визначення несприятливих чинників прогресування та ускладнень ХХН (Rhee S.M., 2016).

Потребує дослідження роль мінерально-кісткових порушень (МКП), зокрема фактора росту фібробластів 23 (ФРФ-23), у розвитку системних ускладнень в умовах ХХН (Marthi A., 2018; Czaya B., 2019).

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу (НС) хворих на ХХН, залишаються невирішеними питання взаємозв'язку змін компонентів мінерального метаболізму, зокрема ФРФ-23, із показниками ліпідограми, маркерами НС та запалення у хворих на ХХН (Lunyera J., 2018; Czaya B., 2019).

Актуальною залишається розробка ефективних та безпечних методів профілактики та корекції порушень мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН із впливом на патогенетичні ланки їх розвитку.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на хронічну хворобу нирок на основі визначення діагностичної значущості фактора росту фібробластів 23 в оцінці мінеральних, ліпідних і нутриційних порушень, системного запалення та розробки нових терапевтичних заходів їх фармакологічної корекції.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність мінерально-кісткових порушень у хворих на хронічну хворобу нирок різних стадій шляхом визначення сироваткового рівня

фактора росту фібробластів 23 та оцінити взаємозв'язок фактора росту фібробластів 23 із показниками кальціє-фосфорного обміну.

2. Проаналізувати діагностичне значення фактора росту фібробластів 23 і показників хронічного запалення у хворих на хронічну хворобу нирок різних стадій.

3. Дослідити взаємозв'язок між фактором росту фібробластів 23 та показниками ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок залежно від стадії.

4. Оцінити нутриційний статус хворих на хронічну хворобу нирок залежно від стадії та його зв'язок із хронічним запаленням та фактором росту фібробластів 23.

5. Розробити алгоритм лікувальних заходів для мінімізації порушень мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок в умовах системного запалення.

Явища, що вивчаються: клініко-лабораторні показники мінерального та ліпідного обмінів, маркери системного запалення та НС хворих на ХХН.

Об'єкт дослідження: порушення мінерального, ліпідного обміну та НС, персистуючого запалення у хворих на хронічну хворобу нирок.

Предмет дослідження: фактор росту фібробластів 23, фосфор, кальцій, паратиреоїдний гормон, інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 6, інтерлейкін 8, С-реактивний білок, загальний холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, тригліцериди, альбумін в сироватці крові, шкірно-жирова складка, індекс маси тіла, швидкість клубочкової фільтрації у хворих на хронічну хворобу нирок.

Методи дослідження: загально-клінічні (розпитування, фізикальне обстеження), антропометричні (вимірювання товщини шкірно-жирової складки, зросту і маси тіла), біохімічні (визначення рівня фосфору, загального кальцію, альбуміну, С-реактивного білка, загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів), імуноферментні (дослідження рівня паратгормону, фактору росту фібробластів 23, інтерлейкіну 1 бета, інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 8), математичні (підрахунок швидкості клубочкової фільтрації, індексу маси тіла) і статистичні (параметричні і непараметричні методи).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами наукових досліджень. Дисертаційна робота виконана в рамках наукової тематики згідно з планом міжкафедральної науково-дослідної роботи ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Коморбідні стани у клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика та лікування» (№ держ. реєстрації 0113U001244). Автор є співвиконавцем даної НДР.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. Вперше продемонстровано, що зміни сироваткового рівня ФРФ-23 зі зниженням ШКФ, розвитком системного запалення, МКП, дисліпідемії та БЕН дозволяють розглядати його у якості раннього маркера прогресування ХХН.

2. Набуло подальшого розвитку вивчення характеру зв'язку між рівнем ФРФ-23 та маркерами запалення. Встановлено наявність прямого зв'язку між

концентрацією ФРФ-23 та ІЛ-1 β ($R = 0,28$; $p < 0,005$), ІЛ-6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$) та С-реактивного білка ($R = 0,57$; $p < 0,001$) у хворих на ХХН.

Вперше в Україні встановлено наявність позитивного взаємозв'язку між ФРФ-23 та ІЛ-8 ($R = 0,57$; $p < 0,001$) у хворих на ХХН.

3. Вперше в Україні встановлено зворотній зв'язок між ФРФ23 та показниками ліпідного обміну, зокрема із ЗХС ($R = - 0,25$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($R = - 0,64$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = - 0,24$; $p < 0,05$) та прямий зв'язок між рівнем ФРФ-23 та ТГ ($R = 0,36$; $p < 0,05$) у хворих на ХХН.

4. Вперше продемонстровано, що підвищення концентрації ФРФ-23 асоціюється зі зниженням альбуміну сироватки та зменшенням товщини ШЖС хворих на ХХН.

5. Доповнено наукові дані щодо вивчення ролі хронічного запалення у формуванні нутриційних порушень та дисліпідемії у хворих на ХХН. Встановлено зворотній зв'язок між вмістом ІЛ-6 та товщиною ШЖС ($R = - 0,23$; $p < 0,05$), альбуміном сироватки ($R = - 0,33$; $p < 0,05$).

6. Вперше запропоновано та продемонстровано ефективність поєданого застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у зниженні вмісту ФРФ-23 сироватки крові, маркерів системного запалення, корекції мінеральних, ліпідних та нутриційних порушень у хворих на ХХН.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначення концентрації ФРФ-23 дозволило діагностувати виникнення МКП та прогнозувати розвиток системного запалення, дисліпідемії та нутриційних порушень на ранніх стадіях ХХН.

Розроблений алгоритм лікування із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів для зменшення проявів системного запалення та рівня ФРФ-23, порушень ліпідного обміну та покращення НС хворих на ХХН.

Впровадження в практику результатів дослідження. Отримані результати впроваджено в роботу нефрологічного відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, відділення невідкладних терапевтичних станів КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Отримані результати наукового дослідження є особистим внеском автора і ґрунтуються на даних самостійно проведеного патентно-інформаційного пошуку, спільному з науковим керівником визначенні мети і завдань дослідження, аналізі наукової літератури із зазначеної проблеми, методики, організації і проведення клінічного обстеження хворих на ХХН. Дисертантом самостійно виконані клінічні та інструментальні дослідження (вимірювання товщини шкірно-жирової складки), визначення рівня ФРФ-23, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові. Обґрунтовано доцільність та перспективність застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у комплексному лікуванні порушень мінерального, ліпідного обміну та корекції НС хворих на ХХН.

Дисертант самостійно здійснила статистичний аналіз отриманих клінічних, лабораторно-інструментальних даних та їх узагальнення,

сформувала висновки та практичні рекомендації, провела впровадження результатів наукових досліджень у клінічну практику та навчальний процес, оформила дисертаційну роботу, підготувала до друку тексти статей і тез із викладенням основних результатів дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати наукового дослідження апробовано на VII національному конгресі «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології» (Тернопіль, 2014), 52-ому міжнародному конгресі ERA-EDTA (Європейської ниркової асоціації – Європейської асоціації діалізу та трансплантації) (Лондон, 2015), 54-ому міжнародному конгресі ERA-EDTA (Європейської ниркової асоціації – Європейської асоціації діалізу та трансплантації) (Мадрид, 2017), щорічній підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018), 56-ому міжнародному конгресі ERA-EDTA (Європейської ниркової асоціації – Європейської асоціації діалізу та трансплантації) (Будапешт, 2019), 57-ому міжнародному конгресі ERA-EDTA (Європейської ниркової асоціації – Європейської асоціації діалізу та трансплантації) (он-лайн, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 2 статті у закордонному науковому періодичному виданні, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, та 7 публікацій у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій, 4 з яких – за кордоном, 1 патент України на корисну модель. У цих публікаціях знайшли відображення основні положення дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладені на 159 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 20 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методик дослідження, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 239 літературних найменувань, з яких 14 – кирилицею, 225 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Дослідження базується на обстеженні 106 пацієнтів, серед яких було 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56 %), віком ($49,6 \pm 13,9$) років, із верифікованим діагнозом хронічної хвороби нирок. Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб віком ($41,9 \pm 13,6$) років.

Серед обстежених хворих було 19 пацієнтів (18 %) із ШКФ ≥ 90 мл/(хв•1,73 м²) (ХХН I), 23 хворих (22 %) із ШКФ 60 - 89 мл/(хв•1,73 м²) (ХХН II), 24 пацієнти (22 %) мали ШКФ 30 – 59 мл/(хв•1,73 м²) (ХХН III), 20 пацієнтів (19 %) було із ШКФ 15 – 29 мл/(хв•1,73 м²) (ХХН IV), та 20 хворих (19 %) із ШКФ < 15 мл/(хв•1,73 м²) (ХХН V), що отримували лікування програмним гемодіалізом тричі на тиждень по 4 години із забезпеченням $kt/v \geq 1.4$. Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб віком ($41,9 \pm$

13,6) років. За етіологічним фактором ХХН розподіл пацієнтів був наступним: хронічний пієлонефрит діагностовано у 31 пацієнта (29,2 %), хронічний гломерулонефрит – у 35 пацієнтів (33 %), діабетична нефропатія – у 23 хворих (21,7 %), полікістоз нирок – у 8 пацієнтів (7,5 %), гіпертензивна нефропатія – у 4 хворих (3,8 %), у 5 пацієнтів – інші нозології (4,8 %). Із ускладнень ХХН у 92 пацієнтів (86,8 %) спостерігалась артеріальна гіпертензія, у 63 осіб (59,4 %) – анемія.

Діагноз ХХН встановлювався згідно з рекомендаціями експертної групи KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) від 2012 р. Стадію ХХН встановлювали відповідно до ШКФ, розрахованої за формулою СКД ЕРІ.

У дослідження не включалися пацієнти із нефротичним синдромом, церебральним та ендокринним ожирінням, автосомно-домінантним гіпофосфатемічним рахітом, системними захворюваннями сполучної тканини, активними інфекціями, злоякісними захворюваннями, хронічними захворюваннями печінки, інфарктом міокарду, інсультом, транзиторною ішемічною атакою в анамнезі впродовж 12 тижнів до початку дослідження, проявами застійної серцевої недостатності класу IV NYHA, наркоманії та алкоголізму.

Для вирішення поставлених завдань використовували комплекс клінічних та інструментальних досліджень, загальноприйнятих для нефрологічних хворих. Лабораторне дослідження включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатиніну, сечовини, глюкози, загального білка, альбуміну, білірубіну, АЛТ, АСТ, СРБ, ліпідограму з визначенням рівня ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, рівня Са, Р на біохімічному аналізаторі Cobas INTEGRA 400 plus фірми «Roche» (Швейцарія) за допомогою наборів фірми «Roche» (Швейцарія). Дослідження концентрації ПТГ в сироватці крові проводили на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax» (США) за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментно-підсилений двоступеневий сендвіч-тип імуноаналізу. Визначення рівня С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 у сироватці крові проводили методом імуно-ферментного аналізу з використанням реактивів фірми Biomedica (Австрія) та спектрофотометра «СФ-43» (Росія). Концентрацію ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці крові визначали за допомогою реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія) та спектрофотометра «СФ-43» (Росія). Референтні межі досліджених інтерлейкінів та ФРФ-23 наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Референтні межі інтерлейкінів та ФРФ-23 у сироватці крові

Показник	Нормальний	Підвищений	Група контролю
ІЛ-1 β , пг/мл	0 – 11	> 11	5,93 \pm 3,65
ІЛ-8, пг/мл	0 – 10	> 10	7,99 \pm 1,17
ІЛ-6, пг/мл	0 – 10	> 10	6,01 \pm 1,67
ФРФ-23, пмоль/л	< 0,69	> 0,69	0,47 \pm 0,16

Обстеження проводили до початку комплексного лікування та через 1 і 3 місяці від початку спостереження.

Антропометричне дослідження включало розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) за формулою Кетле та вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) на руці на рівні плеча, на спині на рівні нижнього кута лопатки та на рівні пупка на животі. Результати оцінювали за порівняння з таблицями дослідження NHANES II (Choi J.E., 2016).

Комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (сьогодні «Тернопільський Національний Медичний Університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України») порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 47 від 01.06.2018 року).

Отримані дані опрацьовували за допомогою програм Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 на персональному комп'ютері. Дані з нормальним розподілом представлені як середнє арифметичне (M) \pm середньоквадратичне відхилення (стандартне відхилення) (SD). Дані, що не підпорядковувались нормальному закону розподілу, представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (Q_{25} ; Q_{75}). Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілка. Статистичну значущість відмінностей між кількісними показниками з нормальним розподілом оцінювали за критерієм Стьюдента (p), порівняння кількісних показників з ненормальним розподілом у непов'язаних вибірках проводили за допомогою критерія Манна-Уїтні (U), порівняння кількісних показників з ненормальним розподілом у пов'язаних вибірках проводили за допомогою парного тесту Вілкоксона. Силу зв'язку між показниками визначали за допомогою лінійних кореляцій Пірсона для параметричних даних та коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R) для непараметричних даних. Кореляцію вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Дані на рисунках представлені як середнє арифметичне та довірчий інтервал з надійністю 95%.

Обстежених хворих на ХХН II – V стадій було розподілено на чотири групи залежно від застосованої терапії. Призначення лікувального підходу здійснювали методом спонтанної вибірки. Групи хворих статистично значуще не відрізнялися між собою за кількістю хворих на ХХН різних стадій, віком, статевим складом, нозологічними формами захворювань та ускладнень.

1 група ($n = 21$) хворих отримувала базову терапію (корекцію артеріальної гіпертензії, анемії, вторинного гіперпаратиреозу).

2 групі пацієнтів ($n = 22$) додатково призначали левокарнітин в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно впродовж 10 днів з подальшим тривалим прийомом левокарнітину в добовій дозі 1 г перорально впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць.

3 ($n = 22$) група пацієнтів додатково отримувала препарат суміші амінокислот в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу впродовж 10 днів з подальшим тривалим прийомом кетоаналогів амінокислот в дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу (0,1г/кг маси тіла на добу) впродовж 1 місяця.

4 група хворих ($n = 22$), крім базової терапії, отримувала комбіновану терапію левокарнітином та препаратом суміші амінокислот у згаданому

дозуванні впродовж 10 днів внутрішньовенно з подальшим прийомом левокарнітину в добовій дозі 1 г перорально впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць та кетоаналогів амінокислот у дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу (0,1 г/кг маси тіла на добу) впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць. Пацієнти 3 та 4 групи дотримувались обмеження вживання білка до 0,8 г/кг/д.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз показників мінерального обміну хворих на ХХН показав зниження рівня Са сироватки крові ($(2,21 \pm 0,17)$ ммоль/л), яке набувало статистичної значущості у хворих на ХХН V стадії ($(2,04 \pm 0,12)$ ммоль/л) ($p < 0,001$), порівняно з показником хворих на ХХН I.

Концентрація фосфору у сироватці крові хворих на ХХН утримувалась в межах нормальних значень на II та III стадіях ХХН. У хворих на ХХН IV та V стадій зафіксовано статистично значуще підвищення сироваткового рівня P ($1,29 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,05$) та ($2,34 \pm 0,65$ ммоль/л, $p < 0,001$), відповідно), порівняно з ХХН I.

При вивченні рівня сироваткової концентрації ПТГ у хворих на ХХН виявлено прогресивне зростання рівня ПТГ паралельно зі зниженням ШКФ. Тенденція до зростання рівня ПТГ ($42,45 \pm 19,08$ пг/мл) спостерігалася у хворих на ХХН II стадії, досягала статистичної значущості у хворих на ХХН III стадії ($87,09 \pm 26,70$ пг/мл), порівняно з хворими на ХХН I, і прогресувала до максимальних значень ПТГ у хворих на ХХН IV – V стадій ($164,46 \pm 55,28$) пг/мл та ($515,42 \pm 249,97$) пг/мл, відповідно).

Аналіз динаміки концентрації с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 у сироватці хворих на ХХН виявив його прогресивне зростання паралельно з розвитком ниркової недостатності (рис. 1). При цьому, тенденція до підвищення концентрації ФРФ-23 спостерігалася вже на першій стадії ХХН ($(0,59 \pm 0,12)$ пмоль/л), проте статистично значуще зростання мало місце у хворих на ХХН II ($(0,81 \pm 0,05)$ пмоль/л), порівняно із групою контролю ($0,47 \pm 0,16$) пмоль/л) ($p < 0,01$). При подальшому зниженні ШКФ рівень ФРФ-23 продовжував зростати, досягаючи рівня ($(1,71 \pm 0,22)$ пмоль/л), ($(1,90 \pm 0,30)$ пмоль/л), ($(17,53 \pm 7,17)$ пмоль/л) на III, IV та V стадіях ХХН відповідно, що суттєво відрізнялося від даного показника у хворих на ХХН I ($p < 0,001$).

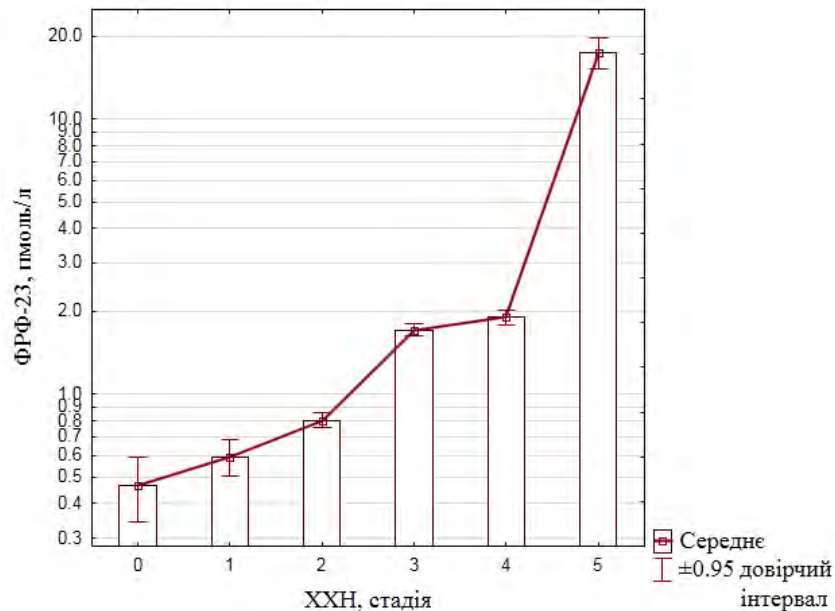


Рис. 1. Концентрація ФРФ-23 у хворих на ХХН.

Зафіксовано статистично значущий сильний зворотній зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ($R = -0,88$, $p < 0,05$) та сильний прямий статистично значущий зв'язок ($R = 0,86$, $p < 0,05$) між рівнем ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН.

Таким чином, можна зробити висновок, що підвищення рівня ФРФ-23 у сироватці крові є ранньою ознакою розвитку МКП, що має місце у хворих на ХХН II стадії і прогресує односпрямовано зі зниженням ШКФ та випереджує патологічні зміни концентрації ПТГ, Са та Р.

Аналіз показав наявність персистуючого запалення зі зростанням показника концентрації СРБ із прогресуванням ХХН, що набувало характеру статистичної значущості у хворих на ХХН IV стадії (7,22 (1,81; 10,8) мг/мл) ($p < 0,001$), порівняно з групою контролю (0,66 (0,41; 0,85) мг/мл) та ХХН I (1,01 (0,75; 1,12) мг/мл). ХХН V стадії характеризується максимальним рівнем СРБ (21,59 (7,86; 33,2) мг/мл), що статистично значуще відрізнявся від інших стадій ХХН ($p < 0,001$). У хворих на ХХН IV стадії рівень СРБ перевищував нормальні значення у 12 пацієнтів (60 % осіб), а у групі хворих на ХХН V стадії - у 16 пацієнтів (80 % осіб).

Зафіксовано прогресуюче зростання рівня ІЛ-6, паралельно з уповільненням ШКФ, від $(7,25 \pm 2,14)$ пг/мл у хворих на ХХН I стадії до $(82,46 \pm 7,62)$ пг/мл ($p < 0,001$) у хворих на ХХН V стадії, із досягненням статистично значущої відмінності від показника групи контролю у хворих на ХХН III ($(29,31 \pm 5,49)$ пг/мл) ($p < 0,001$).

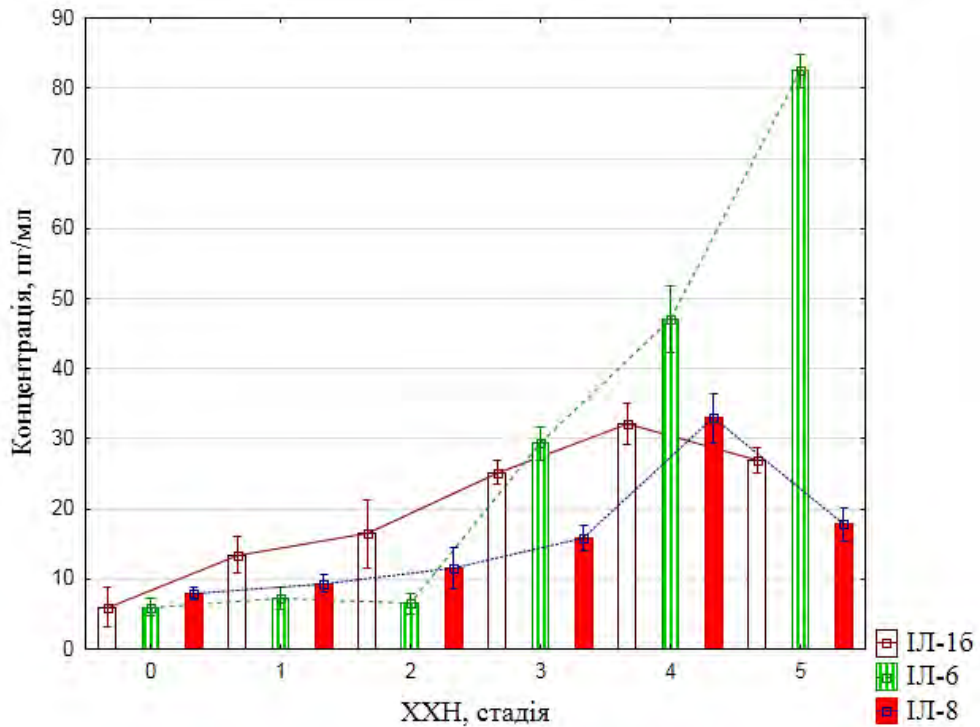


Рис. 2. Зміни концентрації ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 у хворих на ХХН.

Дослідження концентрації ІЛ-1 β (рис. 2) зафіксувало істотне зростання рівня цього прозапального цитокіна, яке мало місце у хворих на ХХН I ((13,41 \pm 3,36) пг/мл) ($p < 0,01$), порівняно з контрольною групою, та прогресувало односпрямовано із зниженням ШКФ, досягаючи максимуму у хворих на ХХН IV ((32,10 \pm 7,90) пг/мл) ($p < 0,001$) зі зниженням показника ІЛ-1 β ((26,93 \pm 5,59) пг/мл) у хворих на ХХН V, порівняно із хворими на ХХН IV ($p < 0,01$).

Вивчення показника ІЛ-8 серед хворих на ХХН показало прогресивне зростання його концентрації із досягненням статистично значущої відмінності у хворих на ХХН II (11,56 \pm 2,72), порівняно з показником контрольної групи. У хворих на ХХН V рівень ІЛ-8 статистично значуще зменшувався ($p < 0,001$) порівняно із хворими на ХХН IV ((33,00 \pm 9,18) пг/мл), досягаючи рівня (17,84 \pm 7,39) пг/мл.

Отримані дані свідчать про доцільність визначення рівня циркулюючих прозапальних факторів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 для оцінки стану хронічного запалення у хворих на ХХН.

Хронічне низькоступеневе запалення у хворих на ХХН посилюється паралельно зі зниженням функції нирок та стимулює подальше наростання ниркової недостатності. Маркери запалення ІЛ-1 β та ІЛ-8 досягають максимальних значень на переддіалізній стадії ХХН. При цьому замісна ниркова терапія не здатна повністю нівелювати їх дію.

При дослідженні зв'язків між ШКФ та маркерами запалення виявлено слабку статистично значущу негативну кореляцію між ШКФ та ІЛ-8 ($R = -0,27$; $p < 0,05$), яка досягала найбільшої сили при ШКФ > 15 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) ($R = -0,84$; $p < 0,01$). Виявлено статистично значущий негативний середньої сили зв'язок між ШКФ та ІЛ-1 β ($R = -0,39$; $p < 0,001$), який посилювався при ШКФ > 15 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) ($R = -0,72$; $p < 0,005$). Встановлено наявність сильного

статистично значущого негативного зв'язку між ШКФ та ІЛ-6 у всіх хворих на ХХН ($R = -0,89$; $p < 0,001$).

При дослідженні кореляції між ФРФ-23 та прозапальними цитокінами ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, виявлено сильний статистично значущий зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$), ІЛ-1 β при ШКФ > 15 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) ($R = 0,45$; $p < 0,001$) та ІЛ-8 при ШКФ > 15 мл/(хв \cdot 1,73 м 2) ($R = 0,57$; $p < 0,001$).

Хронічне запалення у хворих на ХХН супроводжується зростанням концентрації ФРФ-23, найімовірніше за механізмом прямої двосторонньої стимуляції продукції ІЛ-6 у печінці під дією ФРФ-23 та виділення ФРФ-23 остеοцитами під впливом маркерів запалення, що співпадає з експериментальними даними інших дослідників (David V., 2016, Singh S., 2016).

Аналіз показників ліпідного обміну показав, що паралельно з уповільненням ШКФ відмічається зниження рівня загального холестерину ($p < 0,001$) від ХХН I ($6,02 \pm 0,22$) ммоль/л) до ХХН V ($5,07 \pm 0,60$) ммоль/л). Аналогічна динаміка змін спостерігалася і стосовно ЛПНЩ, рівень яких прогресивно падав від ($4,09 \pm 0,12$) ммоль/л у хворих на ХХН I стадії до ($3,16 \pm 0,29$) ммоль/л у групі хворих на ХХН IV стадії ($p < 0,001$), і несуттєво підвищувався у хворих на ХХН V ($3,31 \pm 0,36$) ммоль/л), порівняно із хворими на ХХН IV ($p > 0,05$). Рівень ЛПВЩ знижувався вже на II стадії ХХН ($1,01 \pm 0,08$) ммоль/л), порівняно із даним показником у групі хворих на ХХН I стадії ($1,68 \pm 0,17$) ммоль/л) ($p < 0,01$), і досягав мінімальних значень на термінальній стадії ниркової недостатності ($1,05 \pm 0,11$) ммоль/л) ($p < 0,001$). У хворих на ХХН II стадії відзначене зростання концентрації ТГ ($2,62 \pm 0,12$) ммоль/л), порівняно із хворими на ХХН I ($1,47 \pm 0,12$) ммоль/л) ($p < 0,01$), рівень яких в подальшому стабілізувався до ХХН IV ($1,42 \pm 0,15$) ммоль/л), досягаючи початкового. У хворих на ХХН V стадії концентрація ТГ істотно зростала ($1,87 \pm 0,18$) ммоль/л), порівняно із хворими на ХХН I ($p < 0,001$).

Таким чином, прогресування ХХН супроводжується порушенням ліпідного обміну, яке поглиблюється в міру зниження ШКФ та досягає максимуму на термінальній стадії ХХН. Зниження рівня ЗХС, ЛПВЩ та ЛПНЩ, ймовірно, можна розглядати як ознаку синдрому білково-енергетичної недостатності у хворих на ХХН. Підвищення рівня ТГ як одного з факторів посиленого атерогенезу в умовах активізації системного запалення та дефіциту левокарнітину характерне для хворих на ХХН.

При дослідженні ступеня кореляції між показниками ліпідного обміну та ФРФ-23 (рис. 3) виявлено статистично значущий негативний зв'язок між рівнем ФРФ-23 та ЗХС ($R = -0,25$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($R = -0,64$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = -0,24$; $p < 0,05$), та позитивний зв'язок між рівнем ФРФ-23 та ТГ ($R = 0,36$; $p < 0,05$).

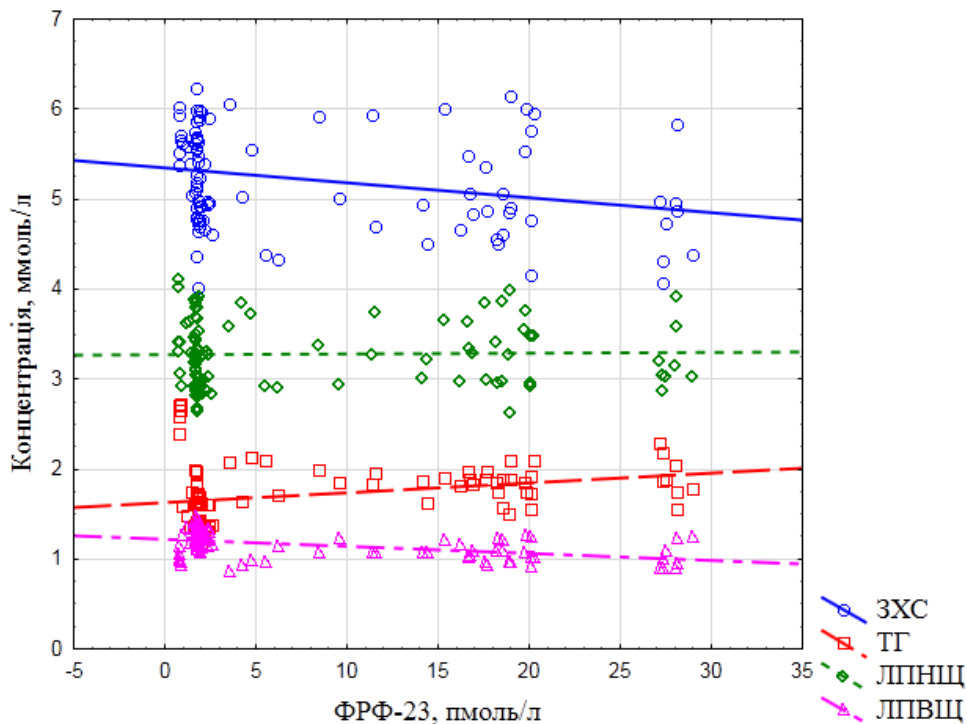


Рис. 3. З'язок між ФРФ-23 та компонентами ліпідного обміну у хворих на ХХН

Досліджені кореляційні зв'язки свідчать про складний механізм прогресування ХХН, в якому різні компоненти взаємопов'язані та формують єдину нирково-кістково-жирову вісь у хворих на ХХН. Хронічне запалення, ймовірно, є однією зі зв'язуючих ланок між багатоконцентними порушеннями мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН.

Оцінка клініко-лабораторних показників НС хворих на ХХН засвідчила зменшення товщини ШЖС, яке прогресувало паралельно зі зниженням ШКФ від ($64,33 \pm 10,34$) мм у хворих на ХХН I стадії, набуваючи статистичної значущості на III стадії ХХН ($(56,52 \pm 7,72)$ мм) ($p < 0,01$) та досягаючи найнижчих значень у хворих на ХХН V ($(53,95 \pm 7,44)$ мм) ($p < 0,01$).

Рівень альбуміну сироватки крові мав тенденцію до зниження вже у хворих на ХХН II ($(37,22 \pm 3,50)$ г/л), порівняно із хворими на ХХН I ($(41,13 \pm 3,53)$ г/л), і досягав мінімальних значень у хворих на ХХН V стадії ($(35,57 \pm 4,03)$ г/л) ($p < 0,001$), формуючи частину синдрому БЕН у хворих на ХХН. Аналіз концентрації альбуміну виявив гіпоальбумінемію у 2 (11 %) хворих на ХХН I стадії, 3 (13 %) хворих на ХХН II стадії, 3 (13 %) хворих на ХХН III стадії, 3 (15 %) хворих на ХХН IV стадії та 6 (30 %) хворих на ХХН V стадії. Серед хворих на ХХН V стадії у 4 (20 %) пацієнтів спостерігалась легка недостатність живлення, у 1 (5 %) виявлено середній ступінь недостатності живлення та у 1 (5 %) – важку недостатність живлення.

Дослідження взаємозв'язків між ФРФ-23 та показниками НС хворих на ХХН виявило статистично значущий негативний зв'язок між концентрацією ФРФ-23 та товщиною ШЖС ($R = - 0,23$; $p < 0,05$) і рівнем альбуміну ($R = - 0,23$; $p < 0,05$).

На етапі вивчення кореляції між клініко-лабораторними показниками НС та маркерами запалення виявлено статистично значущий негативний зв'язок між товщиною ШЖС та концентрацією ІЛ-6 ($R = - 0,23$; $p < 0,05$), що, ймовірно,

може свідчити про нутритивні властивості підшкірних жирових депо і відсутність у них прозапального впливу у хворих на ХХН. Виявлено статистично значущий негативний зв'язок між рівнем альбуміну та ІЛ-6 ($R = -0,33$; $p < 0,05$), що є частиною комплексного синдрому мальнутриції-запалення (Дудар І.О., 2017) у хворих на ХХН.

Вплив етіологічного чинника розвитку ХХН на досліджувані показники не проводився.

Оцінку ефективності лікування у групах хворих залежно від застосованих терапевтичних підходів проведено через 1 та 3 місяці від початку спостереження порівнюючи динаміку клінічних симптомів ХХН і показників мінерального, ліпідного обміну, хронічного запалення та НС.

Пацієнти 1 групи, які отримували базову терапію, відмічали покращення клінічних симптомів: зменшення загальної слабкості та втомлюваності від (3,5 (3,0; 4,0)) балів до (2,5 (2,0; 3,0)) балів ($p < 0,001$). Зафіксовано зниження рівня СРБ, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 і альбуміну ($p < 0,05$). Рівень ФРФ-23, Са та Р зазнали статистично значущої корекції під впливом лікування ($p < 0,05$). ШКФ зросла ($p < 0,05$).

Пацієнти 2 групи, що отримували додатково левокарнітин, відмічали більш виразне покращення таких клінічних симптомів як загальна слабкість та втомлюваність, порівняно з пацієнтами 1 групи ($p < 0,05$). Оцінка динаміки показників ліпідного обміну хворих 2 групи виявила статистично значуще виразніший позитивний вплив на показники ліпідограми, ніж у групі базового лікування ($p < 0,05$), зокрема зниження ЛПНЩ (від (3,30 (3,03; 3,47)) ммоль/л до (3,06 (2,75; 3,25)) ммоль/л), а також зниження рівня ЗХС, ТГ та зростання рівня ЛПВЩ ($p < 0,001$). Додаткове призначення левокарнітину сприяло покращенню НС, а саме збільшенню товщини ШЖС в процесі лікування ($p < 0,001$). У пацієнтів 2 групи зафіксовано зниження рівня ІЛ-1 β (від (25,94 (20,52; 31,12)) пг/мл до (17,15 (13,98; 20,76)) пг/мл, порівняно з базовою терапією ($p < 0,01$). Інші показники хронічного запалення: СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-8, а також показники мінерального обміну зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування ($p > 0,05$). Показники мінерального обміну і концентрація ФРФ-23 (табл. 2) статистично значуще корегувалися під впливом комбінованої терапії з левокарнітином, проте їх рівень після лікування не відрізнявся від аналогічних показників у 1 групі хворих ($p > 0,05$). Таким чином, включення левокарнітину в терапію хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє більш виразній позитивній динаміці клінічних симптомів, показників ліпідного обміну та тенденції до зменшення хронічного запалення, порівняно з базовим лікуванням.

Динаміка рівня ФРФ-23 в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ФРФ-23 до лікування, пмоль/л	ФРФ-23 після лікування, пмоль/л	р	ФРФ-23 через 3 міс, пмоль/л	р
I (n = 24)	8,03 (1,72; 13,63)	7,85 (1,68; 13,22)	$P < 0,001$	8,06 (1,72; 13,80)	$P > 0,05$
II (n = 25)	7,21 (1,72; 14,43)	6,82 (1,64; 13,71)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	7,02 (1,68; 15,12)	$P > 0,05$ $P_1 > 0,05$
III (n = 24)	7,27 (1,80; 11,08)	6,74 (1,69; 10,55)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	7,05 (1,68; 10,99)	$P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
IV (n = 24)	9,83 (1,77; 18,23)	8,77 (1,77; 18,23)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	9,39 (1,73; 17,45)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Примітка: р - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; р1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; р2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; р3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; р4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Пацієнти 3 групи, які отримували поєднану терапію із влученням амінокислот та їх кетоаналогів, відмічали зниження протеїнурії ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами 1 групи. Також мало місце покращення показників НС, а саме збільшення товщини ШЖС ($p < 0,001$) та зростанню рівня альбуміну крові (від (36,54 (34,28; 38,10)) г/л перед лікуванням до (40,18 (38,44; 41,20)) г/л після лікування), що перевищувало результат 1 групи ($p < 0,001$). Показники ліпідного обміну зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$). Модифікована терапія амінокислотами та їх кетоаналогами сприяла більш вагомому зниженню рівня ІЛ-6 (від (52,45 (35,65; 75,88)) пг/мл до (24,34 (12,82; 36,57)) пг/мл), ніж базове лікування ($p < 0,01$), знижувала рівень СРБ та ІЛ-8 ($p < 0,001$), а зменшення рівня ІЛ-1 β (від (28,82 (22,96; 33,56)) пг/мл до (13,84 (9,35; 18,20)) пг/мл ($p < 0,001$)) перевершувало результати 1 та 2 груп пацієнтів ($p < 0,05$). Рівень ФРФ-23, Са та Р зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), проте їх значення не відрізнялися від аналогічних показників інших груп хворих. Таким чином, застосування амінокислот та їх кетоаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє більш виразній позитивній динаміці клінічних симптомів, показників НС та зменшенню хронічного запалення, порівняно з базовою терапією, а також ефективніше знижує рівень ІЛ-1 β , порівняно із 2 групою пацієнтів.

Пацієнти 4 групи відмічали найбільш суттєве покращення таких клінічних симптомів, як загальна слабкість та втомлюваність, рівень протеїнурії, порівняно з пацієнтами 1, 2 та 3 груп ($p < 0,05$). Комплексне лікування із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у

пацієнтів 4 групи сприяло досягненню максимального впливу на системне запалення, що підтверджено динамікою рівня ІЛ-6 (від (58,17 (38,64; 82,38)) пг/мл до (18,34 (11,44; 25,04)) пг/мл), яка перевищувала результати 1 та 2 груп хворих ($p < 0,05$), зниженням рівня ІЛ-1 β (від (26,62 (21,18; 30,49)) пг/мл до (8,06 (5,96; 10,02)) пг/мл) і ІЛ-8 (від (19,39 (13,32; 24,46)) пг/мл до (5,99 (3,26; 8,02)) пг/мл), що перевершувало результати 1, 2 та 3 груп хворих ($p < 0,05$). Рівень СРБ корегувався, а товщина ШЖС зростала ($p < 0,001$) під впливом терапії, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників 1 групи. Пацієнти 4 групи продемонстрували значніше зростання рівня альбуміну крові (від (37,68 (35,40; 40,20)) г/л до (43,11 (40,45; 45,82)) г/л) ($p < 0,01$), порівняно з 1, 2 та 3 групами ($p < 0,05$). У хворих 4 групи зафіксовано зміни показників ліпідного обміну, зокрема зниження рівня ЗХС (від (5,25 (4,84; 5,67)) ммоль/л до (4,80 (4,43; 5,23)) ммоль/л) та ЛПНЩ (від (3,40 (3,17; 3,64)) ммоль/л до (3,05 (2,79; 3,27)) ммоль/л), що перевищувало результат 1 групи ($p < 0,05$). Рівень ТГ, ЛПВЩ, а також показники мінерального обміну та ФРФ-23 зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$). Таким чином, застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє більш виразній позитивній динаміці клінічних симптомів, показників НС, ліпідного обміну та зменшенню хронічного запалення, не лише порівняно з базовою терапією, але й з ізольованою модифікованою терапією.

З метою оцінки віддалених наслідків лікування проведено порівняльний аналіз результатів базової та модифікованої терапії через 3 місяці від початку спостереження.

Пацієнти 1 групи, що отримували базову терапію, через 3 місяці не відмічали суттєвих змін клінічних симптомів, порівняно з початком спостереження. Рівень САТ та ДАТ залишався корегованим ($p < 0,05$). Показники хронічного запалення, а саме рівень СРБ, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8, залишались статистично значуще кращими, від початкового рівня ($p < 0,001$). Проте, показники НС статистично значуще знижувалися, про що свідчило зниження рівня альбуміну від 38,08 (36,28; 39,74) г/л до 36,34 (34,54; 37,67) г/л ($p < 0,001$). Рівень Са та Р залишався статистично значуще корегованим через 3 місяці ($p < 0,05$). Концентрація ФРФ-23 поверталась до початкового значення. Зміни ШКФ зберігали статистичну значущість ($p < 0,001$).

Хворі 2 групи, що отримували додатково левокарнітин, відмічали збереження статистично значущого позитивного впливу терапії на такі клінічні симптоми, як загальна слабкість та втомлюваність, порівняно з пацієнтами 1 групи ($p < 0,01$). Оцінка динаміки показників ліпідного обміну хворих 2 групи виявила зниження ЛПНЩ через 3 місяці від початку спостереження ($p < 0,001$). Зберігалось збільшення товщини ШЖС ($p < 0,001$). Зниження рівня ІЛ-1 β від (25,94 (20,52; 31,12)) пг/мл до (20,62 (16,22; 25,64)) пг/мл статистично значуще перевищувало ефект базової терапії ($p < 0,01$). Інші показники хронічного запалення: СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-8, а також показники мінерального обміну залишались корегованими ($p < 0,05$). Концентрація ФРФ-23 статистично значуще не відрізнялась від початкового рівня ($p > 0,05$).

У пацієнтів 3 групи, які отримували додатково амінокислоти та їх кетоаналоги, через 3 місяці від початку спостереження зберігалось покращення

клінічних симптомів, зокрема, зниження протеїнурії, порівняно з пацієнтами 1 групи ($p < 0,05$), покращення НС, а саме збільшення товщини ШЖС ($p < 0,001$) та зростання рівня альбуміну крові ($p < 0,001$). Показник ЗХС зазнавав статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування; рівень ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ через 3 місяці не відрізнялись від початкових ($p > 0,05$). Вплив модифікованої терапії амінокислотами та їх кетоаналогами на системне запалення через 3 місяці, зокрема зниження рівня ІЛ-1 β (від 28,82 (22,96; 33,56) пг/мл до 17,85 (13,13; 21,88) пг/мл) та ІЛ-6 (від (52,45 (35,65; 75,88)) пг/мл до (34,56 (22,41; 45,65)) пг/мл) перевищував ефект базового лікування та ізольованої терапії левокарнітином ($p < 0,05$); рівень СРБ та ІЛ-8 залишались статистично значуще корегованими ($p < 0,001$), проте не відрізнялись аналогічних показників 1 групи. Рівні Са та Р зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$). Значення ФРФ-23 поверталось до початкового рівня.

Пацієнти 4 групи відмічали найбільш суттєвий позитивний вплив застосування левокарнітину та суміші амінокислот і їх кетоаналогів через 3 місяці від початку спостереження, зокрема, покращення таких клінічних симптомів, як загальна слабкість та втомлюваність, рівень протеїнурії, перевищувало результати 1, 2 та 3 груп ($p < 0,05$). Комплексне лікування у хворих 4 групи дозволило підтримувати максимальний вплив на системне запалення, що було відображено динамікою рівня ІЛ-6 (від (58,17 (38,64; 82,38)) пг/мл до (29,40 (24,52; 35,63)) пг/мл), яка перевищувала результати 1 та 2 груп хворих ($p < 0,05$), та зниженням рівня ІЛ-1 β (від (26,62 (21,18; 30,49)) пг/мл до (14,00 (12,25; 15,83)) пг/мл) і ІЛ-8 (від (19,39 (13,32; 24,46)) пг/мл до (11,23 (8,46; 12,88)) пг/мл), що перевершувало результати 1, 2 та 3 груп хворих ($p < 0,05$). Концентрація СРБ та товщина ШЖС залишались вищими від початкових значень ($p < 0,001$). Динаміка рівня альбуміну у пацієнтів 4 групи продемонструвала кращий результат (від (37,68 (35,40; 40,20)) г/л до (41,11 (38,41; 43,85)) г/л) ($p < 0,01$), порівняно з 1, 2 та 3 групами ($p < 0,01$). Рівень ЗХС через 3 місяці від початку спостереження (4,88 (4,52; 5,21) ммоль/л) залишався нижчим, ніж у 1 групі (5,25 (4,82; 5,69) ммоль/л) ($p < 0,05$). Рівень ТГ, а також показники мінерального обміну та ФРФ-23 зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення науково-практичного завдання сучасної нефрології – підвищення ефективності лікування хворих на хронічну хворобу нирок шляхом поєднаного застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів з урахуванням ролі системного запалення, нутриційних порушень, дисліпідемії та діагностичної значущості фактора росту фібробластів 23.

1. Підвищення рівня фактора росту фібробластів 23 у сироватці крові є ранньою ознакою розвитку мінерально-кісткових порушень у хворих на хронічну хворобу нирок, що виникає на II стадії хронічної хвороби нирок у всіх пацієнтів і випереджує патологічні відхилення показників концентрації паратиреоїдного гормону, кальцію та фосфору.

2. Концентрація паратиреоїдного гормону достовірно зростає на III стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$) і має місце у 74 осіб (85 %), зростання

рівня фосфору розпочинається на IV стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$) і має місце у 30 осіб (35 %), а зниження рівня кальцію набирає статистичної значущості на V стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$) і має місце в 52 осіб (60 %).

3. Перебіг хронічної хвороби нирок супроводжується системним запаленням, яке характеризується зростанням інтерлейкіну 1 бета на I стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$), інтерлейкіну 6 на III стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$), інтерлейкіну 8 на II стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,05$) та C-реактивного білка на IV стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,001$), порівняно з контрольною групою, і прогресує зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

4. Рівень фактора росту фібробластів 23 зростає односпрямовано з маркерами запалення і тісно корелює з концентрацією інтерлейкіну 6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$), інтерлейкіну 1 бета ($R = 0,45$; $p < 0,001$), інтерлейкіну 8 ($R = 0,57$; $p < 0,001$), C-реактивного білка ($R = 0,57$; $p < 0,001$) та швидкістю клубочкової фільтрації ($R = - 0,87$, $p < 0,05$).

5. Порушення ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок пов'язані зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації і характеризуються зростанням рівня тригліцеридів ($p < 0,01$), зниженням рівня загального холестерину ($p < 0,05$), ліпопротеїнів низької щільності ($p < 0,05$) та ліпопротеїнів високої щільності ($p < 0,01$), та прогресують в міру її зниження.

6. Зростання рівня фактора росту фібробластів 23 супроводжується зниженням рівня загального холестерину ($R = - 0,25$; $p < 0,05$), ліпопротеїнів високої щільності ($R = - 0,64$; $p < 0,05$), ліпопротеїнів низької щільності ($R = - 0,24$; $p < 0,05$), та зростанням рівня тригліцеридів ($R = 0,36$; $p < 0,05$).

7. Порушення нутриційного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок характеризуються зменшенням товщини шкірно-жирової складки ($p < 0,05$) та індексу маси тіла ($p < 0,05$) у III стадії хронічної хвороби нирок і зниженням рівня альбуміну у IV стадії хронічної хвороби нирок ($p < 0,05$), та асоціюються зі зростанням рівня фактора росту фібробластів 23 ($R = - 0,28$ із рівнем альбуміну; $p < 0,05$, та $R = - 0,22$ із товщиною шкірно-жирової складки; $p < 0,05$) і активності хронічного запалення (зв'язок інтерлейкіну 6 із альбуміном $R = - 0,33$; $p < 0,05$, і товщиною шкірно-жирової складки $R = - 0,23$; $p < 0,05$).

8. Комбінована терапія левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами має позитивний вплив на загальну слабкість і втомлюваність, протеїнурію, знижує показники хронічного запалення, сприяє покращенню нутриційного статусу: зростанню рівня альбумінемії, товщини шкірно-жирової складки, нормалізації дисліпопротеїнемії, та супроводжується зниженням рівня фактора росту фібробластів 23 ($p < 0,05$), порівняно з групами базової та ізольованої модифікованої терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на хронічну хворобу нирок рекомендовано визначати рівень фактора росту фібробластів 23 з метою ранньої діагностики мінерально-кісткових порушень.

2. Хворим на хронічну хворобу нирок рекомендовано визначати рівень інтерлейкіну 1 бета, інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 8 з метою ранньої діагностики хронічного запалення.

3. Хворим на хронічну хворобу нирок рекомендовано вимірювати товщину шкірно-жирової складки, рівень альбуміну та індекс маси тіла з метою виявлення порушень нутриційного статусу.

4. Хворим на хронічну хворобу нирок з порушенням мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу, підвищенням маркерів системного запалення рекомендовано використовувати комбіновану модифіковану терапію: левокарнітин в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно та суміш амінокислот в дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу парентерально впродовж 10 днів з подальшим тривалим прийомом левокарнітину в дозуванні 1 г/д перорально та кетоаналогів амінокислот в дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу (0,1г/кг маси тіла на добу) перорально впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць, що статистично значуще ($p < 0,05$) покращує клінічно-лабораторні показники хворих.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чайковська М. І., Мартинюк Л. П. Фактор росту фібробластів 23 як ранній маркер розвитку мінерально-кісткових порушень при хронічній хворобі нирок. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2018. № 1 (57). С. 44–47. (Здобувачу належить ідея роботи, формулювання мети і завдань, самостійно проведено обстеження хворих, аналіз і узагальнення результатів, оформлення публікації)

2. Chaikovska M. I., Martynyuk L. P. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in chronic kidney disease. *East European Scientific Journal*. 2018. № 3 (31). С. 38–44. (Здобувачу належить ідея роботи, формулювання мети і завдань, самостійно проведено обстеження хворих, аналіз і узагальнення результатів, оформлення публікації)

3. Чайковська М. І. Особливості нутриційного статусу у хворих із хронічною хворобою нирок: зв'язок із інтерлейкіном-6 та фактором росту фібробластів 23. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 70–71.

4. Чайковська М. І. Феритин, запалення та ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 46-49.

5. Чайковська М. І., Мартинюк Л. П. Зв'язок фактора росту фібробластів 23 та ліпідного обміну при хронічній хворобі нирок. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2018. № 2 (58). С. 34-40. (Здобувачу належить ідея роботи, формулювання мети і завдань, самостійно проведено обстеження хворих, аналіз і узагальнення результатів, оформлення публікації)

6. Чайковська М. І., Мартинюк Л. П. Корекція системного запалення та білково-енергетичної недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2019. № 2 (62). С. 41–48. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення публікації)

7. Chaikovska M. I., Martynyuk L. P. Levocarnitine treatment combined with aminoacids and the lipid metabolism changes in patients with chronic kidney disease. *East European Scientific Journal*. 2019. № 6 (46). P. 67–70. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення публікації)

8. Мартинюк Л. П., Чайковська М. І. Спосіб оцінки прогресування ураження нирок та розвитку мінерально-кісткових порушень у хворих на хронічну хворобу нирок : пат. на корисну модель № 131152 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № у 2018 06541; заявл. 11.06.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

9. Мартинюк Л. П., Козій М. І. Оксидативний стрес у хворих на ХХН. *Здобутки та перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології* : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф., 20 – 21 березня 2014 р. Тернопіль, 2014. С. 18. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)

10. Koziy M., Martynyuk L. Effect of levocarnitine on lipid metabolism and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. Final Program of ERA-EDTA 52-nd Congress, 28th-31th May, 2015. London. 2015. SP. 436. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

11. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на ХХН / Л. П. Мартинюк, О. О. Ружицька, М. І. Козій, Р. В. Гніздюх. *Людина та ліки – Україна – 2014: матеріали VII національного конгресу*, 1-3 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 26–27. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

12. Relationship between c-terminal FGF-23 and PTH in CKD / M. Koziy, L. Martynyuk, O. Ruzhytska, S. Butvyn. Final Program of ERA-EDTA 54-th Congress, May 24-27, 2017. Madrid, 2017. SP. 388. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

13. Чайковська М. І., Мартинюк Л. П., Якубишина І. Г., Симко Г. Б. Зв'язок запалення та нутриційного статусу хворих із фактором росту фібробластів 23 при хронічній хворобі нирок. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7

червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 79–80. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

14. Martynyuk L., Chaikovska M., Butvyn S. Fibroblast growth factor 23 as an early marker of mineral and bone disorders in predialysis chronic kidney disease patients. Final Program of ERA-EDTA 56-th Congress, June 13-16, 2019. Budapest, 2019. FP. 479. (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

15. FGF-23, MBD and inflammation in ckd / L. Martynyuk, M. Chaikovska, S. Butvyn. 57th ERA-EDTA Virtual Congress Abstracts, 06th-09th June, 2020. Online. gfaa142.P0908, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0908> (Здобувачем проведено відбір та обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення публікації)

АНОТАЦІЯ

Чайковська М.І. Порушення мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія. – Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, 2021.

У дисертації на основі вивчення клінічних, антропометричних, лабораторних даних досліджена роль с-кінцевого фрагмента фактора росту фібробластів 23 у діагностиці мінерально-кісткових порушень та системного запалення, дисліпідемії та розладів нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок. Доведена ефективність комбінованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, що має позитивний вплив на загальну слабкість і втомлюваність, протеїнурію, знижує рівень маркерів запалення, сприяє покращенню показників нутриційного статусу: зростанню рівня альбумінемії та товщини шкірно-жирової складки, нормалізації дисліпопротеїнемії, що супроводжується зниженням рівня фактора росту фібробластів 23 ($p < 0,05$).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, мінерально-кісткові порушення, фактор росту фібробластів 23, ліпідний обмін, нутриційний статус, системне запалення.

АННОТАЦИЯ

Чайковская М.И. Нарушение минерального, липидного обмена и нутритивного статуса больных хронической болезнью почек. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.37 - Нефрология. - Государственное учреждение «Институт нефрологии НАМН Украины », Киев, 2021.

В диссертации на основе изучения клинических, антропометрических, лабораторных данных пациентов с хронической болезнью почек исследована

роль с-концевого фрагмента фактора роста фибробластов 23 в диагностике минерально-костных нарушений и развитии системного воспаления, дислипидемии и снижении нутритивного статуса больных хронической болезнью почек. Доказано, что рост уровня фактора роста фибробластов 23 предшествует возникновению нарушений кальций-фосфорного обмена и изменению уровня паратиреоидного гормона и является предиктором минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации. Показано, что развитие хронической почечной недостаточности сопровождается системным воспалением, что характеризуется ростом интерлейкина-1 β на I стадии хронической болезни почек ($p < 0,001$), интерлейкина-6 на III стадии хронической болезни почек ($p < 0,001$), интерлейкина-8 и С-реактивного белка у всех пациентов на II стадии хронической болезни почек ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с контрольной группой, и прогрессирует со снижением скорости клубочковой фильтрации. Установлено наличие положительной связи между уровнем фактора роста фибробластов 23 и интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8 и С-реактивного белка. Доказано, что нарушение липидного обмена при хронической болезни почек характеризуется ростом уровня триглицеридов ($p < 0,01$) и снижением уровня общего холестерина ($p < 0,05$), липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$) и липопротеинов высокой плотности ($p < 0,01$) на II стадии хронической болезни почек по сравнению с хронической болезнью почек I стадии, что прогрессирует по мере развития хронической почечной недостаточности и является частью синдрома белково-энергетической недостаточности. Установлено наличие обратной связи между уровнем фактора роста фибробластов 23 и показателями липидного обмена, в частности отрицательную корреляцию с общим холестерином ($R = - 0,25$; $p < 0,05$), липопротеинами высокой плотности ($R = - 0,64$; $p < 0,05$), липопротеинами низкой плотности ($R = - 0,24$; $p < 0,05$) и положительную связь между уровнем фактора роста фибробластов 23 и триглицеридами ($R = 0,36$; $p < 0,05$) у больных хронической болезнью почек. Установлено наличие обратной связи между уровнем фактора роста фибробластов 23 и показателями нутриционного статуса, в частности выявлено отрицательную связь между уровнем фактора роста фибробластов 23 и альбумина крови ($R = - 0,28$; $p < 0,05$) и толщиной кожно-жировой складки ($R = - 0,23$; $p < 0,05$) у больных хронической болезнью почек.

Доказано, что комбинированная модифицированная терапия левокарнитином и аминокислотами и их кетоаналогами имеет достоверный наиболее выраженное по сравнению с группами базовой и изолированной модифицированной терапии, положительное влияние на клинические проявления хронической болезни почек, в частности, общую слабость и утомляемость, протеинурию ($p < 0,05$) достоверно лучше снижает показатели хронического воспаления, способствует наиболее существенному улучшению показателей нутриционного статуса: росту уровня альбуминемии и толщины кожно-жировой складки, нормализации дислипидемии, что сопровождается самым значительным снижением уровня фактора роста фибробластов 23 ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, фактор роста фибробластов 23, липидный обмен, нутриционный статус, системное воспаление.

SUMMARY

Chaikovska M.I. Disorders of mineral, lipid metabolism and nutritional status of patients with chronic kidney disease. - On the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.37 – Nephrology. - State Institution "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kyiv, 2021.

The dissertation investigated the role of the c-terminal fragment of fibroblast growth factor 23 in the diagnosis of mineral and bone disorders, systemic inflammation, dyslipidemia and nutritional status decline of patients with chronic kidney disease. The effectiveness of combination therapy with levocarnitine and amino acids and their keto analogues was proven, which has a positive impact on general weakness and fatigue, proteinuria, reduces chronic inflammation, contributes to increase in the level of albuminemia and thickness of skin and fat fold, normalization of dyslipoproteinemia, accompanied by a decrease in the level of fibroblast growth factor 23 ($p < 0,05$).

Key words: chronic kidney disease, mineral bone disorder, fibroblast growth factor 23, lipid metabolism, nutritional status, systemic inflammation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
БЕН – білково-енергетична недостатність
ГД – гемодіаліз
ІЛ-1 β – інтерлейкін 1бета
ІЛ-6 – інтерлейкін 6
ІЛ-8 – інтерлейкін 8
ІМТ – індекс маси тіла
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
МКП – мінерально-кісткові порушення
НЗТ – ниркова замісна терапія
НС – нутриційний статус
СРБ – С-реактивний білок
ТГ – тригліцериди
ТНН – термінальна ниркова недостатність
ФРФ-23 – фактор росту фібробластів 23
ХГН – хронічний гломерулонефрит
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХПН – хронічний пієлонефрит
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет
ШЖС – шкірно-жирова складка

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації