

**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Чайковська Мар'яна Ігорівна

УДК 004.652.4616.61-02.2-06:612.015.14/.31

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.37 - Нефрологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

М.І. Чайковська

Науковий керівник: Мартинюк Лілія Петрівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль - 2021

АНОТАЦІЯ

Чайковська М.І. порушення мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – Нефрологія. - Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2021.

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу (НС) при хронічній хворобі нирок (ХХН), залишаються невирішеними питання зв'язку мінерального метаболізму, а саме фактора росту фібробластів 23 (ФРФ-23), із компонентами ліпідограми, антропометричними показниками, маркерами запалення у хворих на ХХН, механізмів розвитку даних ускладнень.

Ще більша потреба полягає в розробці ефективних та безпечних методів профілактики та корекції порушень мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН із впливом на патогенетичні ланки їх розвитку.

Метою даної роботи було підвищення ефективності лікування хворих на ХХН шляхом визначення діагностичної значущості ФРФ-23 в оцінці мінеральних, ліпідних і нутриційних порушень та розробки нових терапевтичних заходів їх фармакологічної корекції.

Завдання дослідження. 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. Проаналізувати діагностичне значення фактора росту фібробластів 23 і показників хронічного запалення у хворих на хронічну хворобу нирок різних стадій. Дослідити взаємозв'язок між фактором росту фібробластів 23 та показниками ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу

нирок залежно від стадії. Оцінити нутриційний статус хворих на хронічну хворобу нирок залежно від стадії та його зв'язок із хронічним запаленням та фактором росту фібробластів 23. Розробити алгоритм лікувальних заходів для мінімізації порушень мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу хворих на хронічну хворобу нирок в умовах системного запалення.

Використовувались загально-клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, статистичні, математичні методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети проведено одноцентрове когортне дослідження, яке включало 106 хворих на ХХН I-V стадій, що перебували на лікуванні у нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні впродовж 2014 – 2017 рр. Середній вік хворих склав $(49,6 \pm 13,9)$ років, чоловіки становили 56 % (59 хворих), жінки – 44 % (47 хворих). Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб віком $(41,9 \pm 13,6)$ років.

Усіх хворих із проявами ХНН шляхом спонтанної вибірки було розподілено на чотири групи, залежно від отримуваного лікування. 1 група ($n = 21$) отримувала базову терапію. 2 група ($n = 22$) отримувала базову терапію та модифіковану терапію левокарнітином в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно впродовж 10 днів з подальшим прийомом левокарнітину в добовій дозі 1 г перорально впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць. 3 ($n = 22$) група отримувала базову терапію та препарат суміші амінокислот в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу впродовж 10 днів перентерально з подальшим прийомом кетоаналогів амінокислот в дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу ($0,1\text{г/кг}$ маси тіла на добу) перорально впродовж 20 днів до сумарної тривалості модифікованої терапії 1 місяць. 4 група ($n = 22$), крім базової терапії, отримувала комбіновану модифіковану терапію левокарнітином в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно та препаратом суміші амінокислот в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу перентерально впродовж 10 днів з подальшим прийомом левокарнітину в добовій дозі 1 г

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. Клініко-лабораторні показники у групах перед лікуванням статистично не відрізнялися.

Результати дослідження. МКП у хворих на ХХН виникають на II стадії ХХН, і характеризуються статистично значущим зростанням ФРФ-23 ($p < 0,001$), порівняно з контрольною групою. Концентрація ПТГ статистично значуще зростає на III стадії ХХН ($p < 0,001$), зростання рівня Р має місце на IV стадії ХХН ($p < 0,001$), а зниження рівня Са - на V стадії ХХН ($p < 0,001$).

Основною ранньою ознакою розвитку МКП у хворих на ХХН є підвищення рівня ФРФ-23 у сироватці крові, що випереджує патологічні відхилення показників концентрації ПТГ, Са та Р.

Розвиток ХХН супроводжується виникненням системного запалення, яке характеризується статистично значущим зростанням ІЛ-1 β на I стадії ХХН ($p < 0,001$), ІЛ-6 на III стадії ХХН ($p < 0,001$), ІЛ-8 та СРБ у хворих на ХХН II стадії ($p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно), порівняно з контрольною групою, і прогресує зі зниженням ШКФ.

Рівень ФРФ-23 зростає односпрямовано з маркерами запалення і тісно корелює з концентрацією ІЛ-6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$), ІЛ-1 β ($R = 0,45$; $p < 0,001$), ІЛ-8 ($R = 0,57$; $p < 0,001$), СРБ ($R = 0,57$; $p < 0,001$) та ШКФ ($R = - 0,87$, $p < 0,05$).

Порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН характеризуються статистично значущим зростанням рівня ТГ ($p < 0,01$) і зниженням рівня ЗХС ($p < 0,05$), ЛПНЩ ($p < 0,05$) та ЛПВЩ ($p < 0,01$) у хворих на ХХН II стадії, порівняно з ХХН I стадії, та прогресують в міру зниження ШКФ.

Дисліпідемія у хворих на ХХН пов'язана зі зниженням ШКФ, що корелює з рівнем ТГ ($R = - 0,29$; $p < 0,05$), ЗХС ($R = 0,45$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = 0,25$; $p < 0,05$) та ЛПВЩ ($R = 0,54$; $p < 0,05$).

Зростання рівня ФРФ-23 супроводжується зниженням рівня ЗХС ($R = -0,25$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($R = -0,64$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = -0,24$; $p < 0,05$), та зростанням рівня ТГ ($R = 0,36$; $p < 0,05$).

Порушення НС виявляються у хворих на ХХН III стадії і характеризуються статистично значущим зменшенням товщини ШЖС ($p < 0,05$) та ІМТ ($p < 0,05$) та зниженням рівня альбуміну у IV стадії ХХН ($p < 0,05$), порівняно з хворими на ХХН I стадії. Зростання рівня ФРФ-23 випереджує виникнення нутриційних порушень та в подальшому обернено корелює з показниками НС, зокрема зменшенням товщини ШЖС ($R = -0,22$; $p < 0,05$) та рівня альбуміну ($R = -0,28$; $p < 0,05$). Прогресування порушень НС пов'язане зі зростанням активності хронічного запалення, що проявляється зростанням рівня ІЛ-6, який корелює зі зменшенням товщини ШЖС ($R = -0,23$; $p < 0,05$) та рівнем альбуміну ($R = -0,33$; $p < 0,05$) у хворих на ХХН.

Комбінована модифікована терапія левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами має статистично значущий позитивний вплив на клінічні прояви ХХН, зокрема, загальну слабкість і втомлюваність, протеїнурію ($p < 0,05$), статистично значуще знижує показники хронічного запалення, сприяє істотному покращенню показників НС: зростанню рівня альбумінемії та товщини ШЖС, нормалізації дисліпопротеїнемії, що супроводжується значним зниженням рівня ФРФ-23 ($p < 0,05$), порівняно з групами базової та ізольованої модифікованої терапії.

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.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що 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. 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. Вперше в Україні встановлено зворотній зв'язок між ФРФ-23 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. Вперше продемонстровано, що підвищення концентрації ФРФ-23 асоціюється зі зниженням альбуміну сироватки та зменшенням товщини ШЖС хворих на ХХН. 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 ($R = -0,33$; $p < 0,05$). Вперше запропоновано та продемонстровано ефективність поєднаного застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у зниженні вмісту ФРФ-23 сироватки, маркерів системного запалення, корекції мінеральних, ліпідних та нутриційних порушень у хворих на ХХН.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що 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.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, мінерально-кісткові порушення,

фактор росту фібробластів 23, ліпідний обмін, нутриційний статус, білково-енергетична недостатність, системне запалення, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8.

Список публікацій здобувача

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.

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.

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.

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

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.

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.

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). Р. 67–70.

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). № u 2018 06541; заявл. 11.06.2018; опубл. 10.01.2019, Бюл. № 1.

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.

Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на ХХН / Л. П. Мартинюк, О. О. Ружицька, М. І. Козій, Р. В. Гніздох. Людина та ліки – Україна – 2014: матеріали VII національного конгресу, 1-3 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 26–27.

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.

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.

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.

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.

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>.

SUMMARY

M. Chaikovska. Disorders of mineral, lipid metabolism and nutritional status of patients with chronic kidney disease. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.37 - Nephrology. - State Higher Educational Institution "Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskyi of Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2021.

Despite the abundance of scientific works devoted to studying the processes of mineral, lipid metabolism and nutritional status (NS) in chronic kidney disease (CKD), the issue of the correlation of mineral metabolism, namely, fibroblast growth factor (FGF-23), with components of lipidogram, anthropometric indices, markers of inflammation in patients with CKD, mechanisms of development of these complications remain unresolved.

An even greater need is to develop effective and safe methods for the prevention and correction of disorders of mineral, lipid metabolism and NS of patients with CKD with an influence on the pathogenetic aspects of their development.

The aim of this work was to increase the effectiveness of treatment of patients with CKD by using levocarnitine and amino acids and their keto analogues in treatment, taking into account the role of systemic inflammation, nutritional disorders, dyslipidemia and diagnostic significance of FGF-23.

Objectives of the study. To study the prevalence of MBD in patients with CKD at different stages by determining the serum levels of FGF-23, Ca, P and PTH, and to investigate the value of serum levels of FGF-23 as a marker of early diagnosis of MBD in patients with CKD. To analyze the state of systemic inflammation in chronic kidney disease by assessing the serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-8, as well as C-reactive protein in patients with CKD of different

stages and to investigate their relationship with GFR and FGF-23. To analyze the disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease by assessing the serum concentrations of total cholesterol, LDL and HDL and TG, as well as to study the relationship between FGF-23 and lipid metabolism in patients with CKD stages I - V. To investigate changes in nutritional status and their relationship with systemic inflammation and FGF-23 in CKD by assessing the thickness of the skinfold, BMI and blood albumin levels in patients with CKD stages I-V and to study their relationship with the concentration of markers of inflammation and MBD. Develop algorithms for treatment of disorders of mineral, lipid metabolism and nutritional status of patients with CKD stages I-V in conditions of systemic inflammation by studying the effectiveness and safety of combination therapy with levocarnitine and amino acids and their keto analogues.

General clinical, anthropometric, biochemical, statistical, mathematical research methods were used.

To achieve the goal, a one-center cohort study was conducted that included 106 patients with CKD stages I-V that were receiving inpatient treatment at the Nephrology department of the Ternopil University Hospital during 2014-2017. The mean age of patients was (49.6 ± 13.9) years, men were 56% (59 patients), women - 44% (47 patients). The control group consisted of 19 healthy individuals aged (41.9 ± 13.6) years.

All patients with CRF were randomized into four groups, depending on the treatment received. Group 1 ($n = 21$) received basic therapy. Group 2 ($n = 22$) received standard therapy and modified therapy with levocarnitine at a daily dose of 1 g (5 ml) intravenously for 10 days, followed by levocarnitine at a daily dose of 1 g orally for 20 days. 3 ($n = 22$) group received basic therapy and preparation of a mixture of amino acids in a daily dose of 0.6 - 0.8 g (6 - 8 ml) per kg of body weight per day for 10 days orally followed by administration of amino acid keto analogues in a dosage of 1 tablet at 5 kg body weight / day (0.1 g / kg body weight per day) enterally for 20 days. Group 4 ($n = 22$), in addition to standard therapy, received a

combined modified therapy with levocarnitine in a daily dose of 1 g (5 ml) intravenously and a preparation of a mixture of amino acids in a daily dose of 0.6 to 0.8 g (6 - 8 ml) on kg body weight per day orally for 10 days followed by levocarnitine daily dose of 1 g orally and keto analogues of amino acids in a dosage of 1 tablet per 5 kg body weight / day (0.1 g / kg body weight per day) orally for 20 days. Clinical and laboratory parameters in the groups before treatment did not differ statistically.

Research results. MBD in patients with CKD occur in stage II CKD, and are characterized by a statistically significant increase in FGF-23 ($p < 0.001$), compared with the control group. The concentration of PTH increases statistically significantly in stage III of CKD ($p < 0.001$), the increase in the level of P has a place in stage IV of CKD ($p < 0.001$), and the decrease in the level of Ca - in stage V of CKD ($p < 0.001$).

The main early sign of the development of MBD in patients with CKD is an increase in the level of FGF-23 in the serum, which precedes the pathological deviations of the concentration of PTH, Ca and P.

The development of CKD is accompanied by the emergence of systemic inflammation, which is characterized by a statistically significant increase in IL-1 β in stage I CKD ($p < 0.001$), IL-6 in stage III CKD ($p < 0.001$), IL-8 and CRP in patients with CKD stage II ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively), compared with the control group, and progresses with a decrease in GFR.

The level of FGF-23 increases unidirectionally with markers of inflammation and is closely correlated with the concentration of IL-6 ($R = 0.84$; $p < 0.001$), IL-1 β ($R = 0.45$; $p < 0.001$), IL-8 ($R = 0.57$; $p < 0.001$), CRP ($R = 0.57$; $p < 0.001$) and GFR ($R = - 0.87$, $p < 0.05$).

Disorders of lipid metabolism in patients with CKD are characterized by a statistically significant increase in the level of TG ($p < 0.01$) and a decrease in the level of total cholesterol ($p < 0.05$), LDL ($p < 0.05$) and HDL ($p < 0.01$) in patients with CKD stage II, compared with CKD stage I, and progress as GFR decreases.

Dyslipidemia in patients with CKD is associated with a decrease in GFR, which correlates with the level of TG ($R = -0.29$; $p < 0.05$), total cholesterol ($R = 0.45$; $p < 0.05$), LDL ($R = 0.25$; $p < 0.05$) and HDL ($R = 0.54$; $p < 0.05$).

The increase in the level of FGF-23 is accompanied by a decrease in the level of total cholesterol ($R = -0.25$; $p < 0.05$), HDL ($R = -0.64$; $p < 0.05$), LDL ($R = -0.24$; $p < 0.05$), and an increase in the level of TG ($R = 0.36$; $p < 0.05$).

Nutritional status disorders are detected in patients with stage III CKD and are characterized by a statistically significant decrease in the skinfold thickness ($p < 0.05$) and BMI ($p < 0.05$) and a decrease in albumin levels in stage IV CKD ($p < 0.05$), compared with patients with stage I CKD. The increase in the level of FGF-23 precedes the occurrence of nutritional disorders and then inversely correlates with the indicators of nutritional status, in particular a decrease in the skinfold thickness ($R = -0.22$; $p < 0.05$) and albumin levels ($R = -0.28$; $p < 0.05$). The progression of nutritional disorders is associated with an increase in the activity of chronic inflammation, which is manifested by an increase in the level of IL-6, which correlates with a decrease in the skinfold thickness ($R = -0.23$; $p < 0.05$) and albumin levels ($R = -0.33$; $p < 0.05$) in patients with CKD.

Combined modified therapy with levocarnitine and amino acids and their keto analogues has a statistically significant positive effect on the clinical manifestations of CKD, in particular, general weakness and fatigue, proteinuria ($p < 0.05$), statistically significantly reduces chronic inflammation, significantly improves the level of albuminemia and skinfold thickness, contributes to normalization of dyslipoproteinemia, accompanied by a significant decrease in the level of FGF-23 ($p < 0.05$), compared with the groups of basic and isolated modified therapy.

Conclusions. The dissertation presents the substantiation of a new solution of scientific and practical problem of modern nephrology - improving the effectiveness of treatment of patients with chronic kidney disease through the combined use of levocarnitine and amino acids and their keto analogues, taking into account the role

of systemic inflammation, nutritional disorders, dyslipidemia and diagnostic significance of fibroblast growth factor 23..

The scientific novelty of the obtained results is that for the first time it was demonstrated that changes in serum levels of FGF-23 with a decrease in GFR, the development of systemic inflammation, MBD, dyslipidemia and BEN allow to consider it as an early marker of CKD progression. The study of the nature of the relationship between the level of FGF-23 and markers of inflammation has been further developed. The presence of a direct relationship between the concentration of FGF-23 and IL-1 β ($R = 0.28$; $p < 0.005$), IL-6 ($R = 0.84$; $p < 0.001$) and C-reactive protein, 57; $p < 0.001$) in patients with CKD. For the first time in Ukraine, a positive relationship between FGF-23 and IL-8 ($R = 0.57$; $p < 0.001$) was found in patients with CKD. For the first time in Ukraine, it was established the correlation between FGF23 and lipid metabolism, in particular with total cholesterol ($R = -0.25$; $p < 0.05$), HDL ($R = -0.64$; $p < 0.05$), LDL ($R = -0.24$; $p < 0.05$) and TG ($R = 0.36$; $p < 0.05$) in patients with CKD. For the first time, it was demonstrated that an increase in the concentration of FGF-23 is associated with a decrease in serum albumin and a decrease in the thickness of the thyroid gland of patients with CKD. Scientific data on the role of chronic inflammation in the formation of nutritional disorders and dyslipidemia in patients with CKD have been supplemented. An inverse relationship was found between IL-6 content and thyroid thickness ($R = -0.23$; $p < 0.05$), serum albumin ($R = -0.33$; $p < 0.05$). For the first time, the effectiveness of combined use of levocarnitine and amino acids and their keto analogues in reducing the content of FGF-23 serum, markers of systemic inflammation, correction of mineral, lipid and nutritional disorders in patients with CKD has been proposed and demonstrated.

The practical significance of the results obtained is that determination of the concentration of FGF-23 allowed to diagnose the occurrence of MBD and predict the development of systemic inflammation, dyslipidemia and nutritional disorders in the early stages of CKD.

An algorithm of treatment with the inclusion of levocarnitine and amino acids and their keto analogues has been developed to reduce the manifestations of systemic inflammation and the level of FGF-23, disorders of lipid metabolism and to improve the nutritional status of patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, mineral bone disorder, fibroblast growth factor 23, lipid metabolism, nutritional status, protein-energy wasting, systemic inflammation, interleukin 1 beta, interleukin 6, interleukin 8.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	23
1.1. Поширеність ХХН.....	23
1.2. Характеристика порушень ліпідного обміну у хворих на ХХН	24
1.3. Характеристика порушень мінерального обміну в хворих на ХХН	26
1.4. Характеристика порушень НС у хворих на ХХН.....	28
1.5. Роль ФРФ-23 у МКП, порушеннях ліпідного обміну, НС та системному запаленні у хворих на ХХН	38
1.6. Комплексний підхід у лікуванні хворих на ХХН	43
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ..	49
2.2. МЕТОДИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ.....	52
2.3. МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА НС ХВОРИХ на ХХН.....	57
2.4. Статистичний аналіз отриманих даних	59
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА РОЛІ ФРФ-23 У РОЗВИТКУ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА НС ХВОРИХ НА ХХН	61
3.1. Особливості мінерального обміну та зростання рівня ФРФ-23 у хворих на ХХН I – V стадій	61
3.2. Оцінка персистуючого системного запалення та його зв'язку із ФРФ-23 у хворих на ХХН	65

3.3. Особливості порушень ліпідного обміну та їх зв'язок із ФРФ-23 у хворих на ХХН	73
3.4. Оцінка клініко-лабораторних показників НС і їх зв'язку із ФРФ-23 у хворих на ХХН	80
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН ЛЕВОКАРНІТИНОМ ТА АМІНОКИСЛОТАМИ І ЇХ КЕТОАНАЛОГАМИ....	86
РОЗДІЛ 5. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	118
ВИСНОВКИ	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
БЕН – білково-енергетична недостатність
ГД – гемодіаліз
ГН – гіпертензивна нефропатія
ДН – діабетична нефропатія
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

ВСТУП

Актуальність теми

Хронічна хвороба нирок (ХХН), згідно з даними нещодавніх епіддосліджень, вважається пандемією ХХІ століття з постійно зростаючою захворюваністю та смертністю. Кількість осіб, що потребують ниркової замісної терапії (НЗТ) внаслідок прогресування ХХН до термінальної ниркової недостатності (ТНН), періодично подвоюється. 17 % населення планети хворіє на ХХН [229, 91, 212, 207, 87].

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.

Смертність хворих на ХХН зростає паралельно з розвитком ниркової недостатності та сягає 10 % - 20 % при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²), а при НЗТ методом гемодіалізу досягає 30 % - 40 % [207]. Серед причин смерті цих пацієнтів найбільша частка належить серцево-судинним подіям (68,5 %) та цереброваскулярним ускладненням (8,2 %) [229, 91, 183, 212].

Зважаючи на наявність у хворих на ХХН зворотної епідеміології традиційних факторів серцево-судинного ризику, таких як ожиріння та гіперліпідемія, вкрай актуальним є питання дослідження нових несприятливих чинників прогресування та ускладнень ХХН [157, 202, 180].

Потребує дослідження взаємозв'язок мінерально-кісткових порушень (МКП), зокрема фактора росту фібробластів 23 (ФРФ-23), з розвитком системних ускладнень в умовах ХХН [120, 186, 44, 222, 74, 75].

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів мінерального, ліпідного обміну та нутриційного статусу (НС) хворих на ХХН, залишаються невирішеними питання взаємозв'язку мінерального

метаболізму, а саме ФРФ-23, із показниками ліпідограми, маркерами НС та системного запалення у хворих на ХХН.

Ще більша потреба полягає в розробці ефективних та безпечних методів профілактики та корекції порушень мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН із впливом на патогенетичні ланки їх розвитку [83, 5, 192, 184, 140, 220].

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 синдроми та симптоми при порушеннях мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН.

Об'єкт дослідження: порушення мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН I-V стадій.

Предмет дослідження: ФРФ-23 в сироватці крові, Са, Р, ПТГ, ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, альбумінемія, ШЖС, ІМТ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, СРБ.

Методи дослідження: загально-клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, статистичні, математичні.

Засоби, що використовуються: спектрофотометр, біохімічний аналізатор, центрифуга, каліпер, дозатори піпеткові, термостат, холодильник, лабораторні ваги, хімічний посуд та реактиви, персональний комп'ютер.

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 СРБ ($R = 0,57$; $p < 0,001$) 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 ФРФ-23 та показниками ліпідного обміну, зокрема із ЗХС ($R = -0,45$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($R = -0,54$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($R = -0,29$; $p < 0,05$) та прямий зв'язок між рівнем ФРФ-23 та ТГ ($R = 0,28$; $p < 0,05$) 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 поєднаного застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у зниженні вмісту ФРФ-23 сироватки, 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, мінерально-кісткових та нутриційних порушень на ранніх стадіях ХХН.

Розроблений алгоритм лікування із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів дозволив знизити концентрацію маркерів системного запалення та рівень ФРФ-23, корегувати порушення ліпідного обміну та підвищити НС хворих на ХХН.

Особистий внесок здобувача

Отримані результати наукового дослідження є особистим внеском автора і ґрунтуються на даних самостійно проведеного патентно-інформаційного пошуку, 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 ШЖС), 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 НС хворих на ХХН, що впроваджено у клінічну практику.

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 ДАК МОН України та 7 тез, 4 з яких опубліковано за кордоном. Крім того, отримано патент України на корисну модель. У цих публікаціях знайшли відображення основні положення дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширеність ХХН

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливою проблемою охорони здоров'я України та світу. Її актуальність зумовлена постійно зростаючою захворюваністю та смертністю, а також невідпинним збільшенням кількості осіб, що потребують ниркової замісної терапії (НЗТ) внаслідок прогресування ХХН до термінальної ниркової недостатності (ТНН). 17 % населення планети хворіє на ХХН [229, 230 91, 212, 207, 87, 52].

Термін «хронічна хвороба нирок» використовується в Україні із 2005 року для означення уражень нирок, що характеризуються клінічними, лабораторно-інструментальними та морфологічними змінами з боку нирок, що виявляються впродовж 3 місяців і довше. Прогресуючий перебіг ХХН супроводжується розвитком численних ускладнень з боку інших органів та систем, що веде до підвищення інвалідизації та смертності.

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 1078,5 на 100 тис. населення [229, 230 91]. Показник захворюваності зростає з віком, при чому дещо частіше хворіють жінки. Близько половини людей у віці 75 або більше років мають певну стадію ХХН. Основними причинами розвитку ХХН в Україні є хронічний пієлонефрит (ХПН) (66 %), діабетична нефропатія (ДН) (12 %), гіпертензивна нефропатія (ГН) (8 %) та хронічний гломерулонефрит (ХГН) (7 %) [229]. У розвинених країнах світу діабетична нефропатія (ДН) складає третину причин ХХН, а артеріальна гіпертензія спричиняє близько чвертини усіх випадків ХХН [212], що пов'язано зі значною поширеністю цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ), поліморбідністю популяції, загальним постарінням населення.

Смертність хворих на ХХН зростає паралельно з розвитком ниркової недостатності та сягає 10 % - 20 % [230, 212, 90] при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²), а при розпочинанні НЗТ методом гемодіалізу смертність досягає 30 % - 40 % [207]. Серед причин смерті цих пацієнтів найбільша частка належить серцево-судинним подіям (68,5 %) та цереброваскулярним ускладненням (8,2 %), третє місце посідають інфекційні захворювання (3,4 %) [229].

1.2. Характеристика порушень ліпідного обміну у хворих на ХХН

Розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) веде до глибоких порушень ліпідного обміну, що походять головним чином від дисрегуляції обміну ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ). Зокрема, послаблюється дозрівання ЛПВЩ та змінюється їх склад. Крім того, порушується кліренс ліпопротеїнів, багатих на ТГ, та їх атерогенних залишків, змінюється їх склад, підвищується їх концентрація в плазмі крові. Порушення дозрівання ЛПВЩ при ХНН відбувається в першу чергу через пригнічення лецитин-холестерин-ацилтрансфери та, меншою мірою, підвищення плазмового рівня холестерин-естер-транспортного білка.

ХНН призводить до глибокої дисрегуляції кількох ключових ферментів і рецепторів, що беруть участь у метаболізмі ліпопротеїнів, зокрема, ЛПВЩ та ліпопротеїнів, багатих на ТГ. Пригнічення активності лецитин-холестерин-ацилтрансфери, аполіпопротеїну А1 та печінкової ліпази, а також посилення активності холестерин-естер-транспортного білка несуть основну відповідальність за зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ в умовах ХНН. Пригнічення печінкової ліпази, ліпопротеїніліпази скелетних м'язів та жирової тканини, та рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності та печінкового білка, пов'язаного з рецептором до ЛПНЩ колективно відповідальні за гіпертригліцеридемію, незважаючи на зниження тригліцерид-синтетичної здатності печінки. Дисрегуляція метаболізму ліпідів сприяє

атерогенезу та прогресуванню ураження нирок, а також погіршенню енергетичного метаболізму в умовах ХНН.

ХНН пов'язана з передчасним атеросклерозом та збільшенням частоти серцево-судинних захворювань та смертності. Кілька чинників сприяють атерогенезу та серцево-судинним захворюванням у пацієнтів з ХНН. Серед факторів ризику, спричинених ХНН, відзначаються ліпідні порушення, оксидативний стрес, запалення, зниження фізичної активності, анемія, АГ, кальцифікація судин, дисфункція ендотелію та дефіцит доступного оксиду азоту.

Дані українських та світових досліджень щодо особливостей розладу ліпідного спектру крові у хворих на ХНН свідчать про різноманітні порушення. Вітчизняні роботи [232, 233] показали, що при розвитку ХНН має місце зниження сироваткової концентрації ЛПВЩ, ліпопротеїнів дуже низької щільності та ТГ. Водночас автори виявили зростання рівня ЗХС та ЛПНЩ при зниженні ШКФ.

Натомість зарубіжні дослідження свідчать про 2 основні риси дисліпідемії у хворих на ХНН: зниження рівня ЛПВЩ та підвищення концентрації ТГ. При цьому рівень ЗХС та ЛПНЩ залишається в нормі або й знижується [183, 94, 104, 196]. Деякі дані показують підвищення рівня ЛПНЩ та ліпопротеїну(а) у хворих на ХНН [38].

Ще одним чинником, що може впливати на розвиток і прогресування атеросклерозу у хворих на ХНН, є вміст ліпопротеїнових частинок. ХНН впливає не лише на кількісні зміни ліпідного спектру крові, а й на якісний склад різних класів ліпопротеїнів. Збільшується частка маленьких щільних ЛПНЩ, що вважаються більш атерогенними, та зменшується частка великих ЛПНЩ [190]. Ліпопротеїнові частинки транспортують численні біологічно активні ліпіди, мікроРНК, інші малі РНК, білки, гормони. В умовах ХНН у ЛПНЩ знижується вміст фосфатидилхолінів, сульфатидів та керамідів і підвищується частка N-ацилтауринів, які в силу своїх про- чи антиатерогенних

властивостей здатні впливати на процеси атерогенезу [206]. Іншим типовим порушенням є посттрансляційна модифікація аполіпопротеїнів, зокрема аполіпопротеїну В100, шляхом глікування, оксидації та карбамілювання. Такі зміни ліпідів порушують зв'язування ЛПНЩ з їх класичними рецепторами до ЛПНЩ та сприяють зв'язуванню їх зі скевенджер-рецептором, що відіграє важливу роль в атерогенезі.

Парадоксом ліпідного обміну серед гемодіалітичних пацієнтів є те, що низький холестерин пов'язаний з підвищеною смертністю [157]. Жоден інший показник традиційного ліпідного профілю, за винятком не-ЛПВЩ холестерину, не міг правдоподібно прогнозувати серцево-судинні ускладнення [154]. Парадокс гіперліпідемії, а також інших факторів ризику серцево-судинних ускладнень, таких як ожиріння, АГ, парадокс адипонектину та сечової кислоти є явищами «зворотної епідеміології», або ж частиною моделі змінених факторів ризику.

Такі парадоксальні явища входять в гостре протиріччя з відомою епідеміологією серцево-судинного ризику в загальній популяції і є візитною карткою хронічних захворювань та станів, які супроводжуються розвитком кахексії та саркопенії [182, 221].

Причина такої залежності деякою мірою пояснюється тим, що гіпохолестеринемія є частиною синдрому білково-енергетичної недостатності (БЕН), який асоціюється зі зниженням виживання та іншими несприятливими клінічними наслідками.

1.3. Характеристика порушень мінерального обміну в хворих на ХХН

Зворотня епідеміологія таких традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, як АГ, гіперхолестеринемія та ожиріння, що парадоксально пов'язані з кращими наслідками у хворих на ХХН, вказує на присутність нових серцево-судинних факторів ризику у хворих на ХХН. Порушення мінерального обміну, асоційовані з підвищеною смертністю хворих

на ХХН, включають гіперфосфатемію [120], гіпо- та гіперкальціємію [160], гіпо- та гіперпаратиреоз [186], що об'єднуються поняттям МКП [44].

При оцінці порушень мінерального обміну у хворих на ХХН науковці звертали увагу на розвиток вторинного гіперпаратиреозу. Попри те, що підвищення рівня ПТГ та вплив, який воно чинить на скелет, є важливими ускладненнями ХХН, нещодавні відкриття свідчать, що паращитовидні залози є не єдиним ендокринним органом, чия фізіологія змінюється при дисфункції нирок. Справді, остеоцити та остеобласти продукують циркулюючий гормон ФРФ-23 [164], відкритий у 2000 р., рівень якого зростає у хворих на ХХН і який відіграє ключову роль у розвитку порушень мінерального обміну [203], а також пов'язаний з руйнівними системними наслідками в загальній популяції та у хворих на ХХН [74, 75, 77, 65]. Наслідком відкриття ФРФ-23 та впливу порушень рівня мінералів та гормонів не лише на кістки, але й на серцево-судинні захворювання, основну причину смерті цих хворих, стало переосмислення поняття ренальної остеодистрофії. 2006 р. робоча група KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) запропонувала з метою відображення її системної складної природи, що включає патологічні зміни обміну Са, Р, ПТГ та вітаміну Д, гістологічної структури, сили та лінійного росту кістки, а також відкладання кальцію у серцево-судинній та сполучній тканинах, об'єднати ці зміни під терміном «мінерально-кісткові порушення» [58].

ФРФ-23 є ендокринним гормоном, фосфатоніном, одним з найменш вивчених членів родини факторів росту фібробластів, що секретується головним чином остеоцитами та остеобластами і, в меншій мірі, у селезінці та мозку [223]. ФРФ-23 має величезний вплив на розвиток мінеральних порушень у хворих на ХХН, а також пов'язаний із підвищеним ризиком прогресування ХХН, серцево-судинними захворюваннями та смертністю від усіх причин у хворих на ХХН [25]. ФРФ-23 володіє безпосередньою токсичною дією на гладком'язові клітини серця та судин, спричиняючи гіпертрофію лівого

шлуночка серця навіть при відсутності АГ [72, 225]. Інформація щодо точної стадії ХХН, коли рівень ФРФ-23 зростає, відрізняється серед досліджень. Існують дані про підвищення рівня ФРФ-23 при полікістозній хворобі нирок у щурів навіть в умовах збереженої швидкості клубочкової фільтрації. При цьому експресія та активність ниркових транспортерів Р, вітамін-Д3-метаболізуючих ферментів та ко-ліганда-ФРФ-23 – Клото у нирках щурів із полікістозною хворобою нирок та в контрольній групі залишались на одному рівні, що свідчить про можливість розвитку резистентності до ФРФ-23.

1.4. Характеристика порушень НС у хворих на ХХН

Як свідчать дані досліджень, ожиріння, тобто підвищення індексу маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м^2 , пов'язане з підвищеним ризиком захворіти на ХХН [180]. В умовах відсутності попередньо відомої ниркової недостатності зростання $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ пов'язане із втратою функції нирок в будь якому віці [21]. Найнижчий ризик уповільнення ШКФ притаманний особам з $\text{ІМТ} 25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$, при цьому спостерігається U-подібний зв'язок між ІМТ та швидкою втратою функції нирок при значеннях $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ та $> 30 \text{ кг/м}^2$. Ця залежність посилюється в похилому віці, проте відсутня в осіб віком до 40 років, в яких ІМТ не є предиктором розвитку ХНН [21]. Хоча патогенез ХХН при ожирінні до кінця не вивчений, дослідження показують, що одним з механізмів ураження нирок при надлишковій жировій масі організму є фокально-сегментарний гломерулосклероз [121].

Проте, як свідчать мета-аналізи, після початку ХХН, а саме при зниженні ШКФ $< 30 \text{ мл/(хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$, надлишкова вага та ожиріння парадоксально набирають прямого зв'язку з кращим виживанням [22], тоді як у реципієнтів ниркового трансплантату підвищений передтрансплантаційний ІМТ пов'язаний з вищою смертністю [28]. Дані, що свідчать про парадокс ожиріння, особливо у пацієнтів, що отримують лікування програмним гемодіалізом, є достатньо послідовними і підтверджуються повторними дослідженнями [151, 158].

Попри чіткі дані про зв'язок схуднення зі смертністю, існує все ж дискусія щодо причинно-наслідкового характеру такої залежності. Тобто виникають питання, чи справді схуднення є частиною патогенезу поміж ХХН-асоційованою БЕН та смертю. Згідно з альтернативною гіпотезою, схуднення чи набирання ваги є побічним явищем погіршення чи покращення стану здоров'я і не володіє причинним зв'язком із виживанням. Можливість доведення чи спростування такої гіпотези є дуже обмеженою, що не залежить від мультіваріативних технологій [184]. Слід зауважити, що епідеміологія ніколи не може довести причинність. Тим не менше, парадокс ожиріння не обмежується ХХН, але присутній також при хронічному обструктивному захворюванню легень, цирозі печінки, раку, СНІДі, ревматоїдному артриті та серед осіб похилого віку [202]. У цих категорій пацієнтів БЕН та запалення є сильними предикторами ранньої смерті. Цим популяціям очевидно характерне повільне прогресування до яскравого виснаження та істотно вища від загальної популяції коротко-термінова смертність [182]. Отже, послідовність кореляційних даних, значна сила парадоксу ожиріння, рання поява смерті після прогресуючої втрати ваги у хворих на ХХН та нові факти базової науки і тваринних моделей дозволяють припустити наявність патогенетичного елемента, досі недостатньо вивченого, що спонукає до глибшого дослідження системного запалення та ФРФ-23.

Збільшення розмірів тіла означає зростання або сухої ваги, або кількості води в організмі у вигляді явних чи прихованих набряків. На сьогодні дослідженнями підтверджено, що ретенція рідини в організмі пов'язана з гіршими клінічними наслідками, зокрема в діалітичних пацієнтів [82], а саме – зростанням загальної та серцево-судинної смертності. Механізми впливу ретенції рідини у гемодіалітичних пацієнтів на серцево-судинну смертність можуть бути схожі на такі, що мають місце при серцевій недостатності.

Збільшення сухої ваги пацієнта відбувається завдяки наростанню м'язової чи жирової маси. Після видужання від катаболічної події чи гострого

захворювання, або при підвищеному надходженні в організм білка та калорій, організм набуває швидше жирову масу, ніж білкову [111, 60]. Зростання білкової маси потребує тривалих фізичних вправ одночасно з високо-білковою дієтою з високою біологічною доступністю білка, а деколи і анаболічних стероїдів при хронічних захворюваннях та в осіб старшого віку. Проте, будь яке збільшення сухої маси тіла – як жирової, так і вільної від жиру худой маси тіла, що по суті відображає м'язову масу тіла, за даними досліджень, покращує виживання. Щоправда, зростання м'язової маси володіє більшим впливом на виживання осіб із важкою нирковою недостатністю, ніж збільшення жирової маси [201].

Рутинна диференціація жирової та м'язової маси тіла в клінічних умовах становить виклик для охорони здоров'я не лише України, а й світу. Жирова маса може бути оцінена за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії [50, 49] чи інфрачервоної спектроскопії [153]. Худа маса тіла може бути оцінена за допомогою візуалізуючих досліджень, антропометрії, зокрема, вимірювання окружності м'язів плеча [146], або розрахунковим методом на основі сироваткового рівня креатиніну [156], що тісно корелює з м'язовою масою, особливо у діалізних пацієнтів [188].

Для пояснення біологічної оправданості моделі парадоксу ожиріння запропоновано декілька гіпотез. Основна гіпотеза стосується БЕН, що часто зустрічається у хворих на ХХН [83, 168]. Патофізіологія БЕН у хворих на ХХН пов'язана з посиленням процесів запалення [55, 192, 226], таких як активація прозапального цитокіна ІЛ-6, що пригнічує апетит та провокує занепад м'язів і наступну гіпоальбумінемію [15]. Синдром запалення відіграє ключову роль у розвитку атеросклерозу за посередництвом механізмів, пов'язаних з ендотеліальним пошкодженням [99, 101, 113], і веде до БЕН, формуючи таким чином MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) синдром. Дослідження на тваринах свідчать також, що зниження НС може прискорювати запалення [64].

Таким чином, МІА синдром сприяє існуванню парадоксу ожиріння та гіперліпідемії у хворих на ХХН та інші хронічні захворювання [119].

Ожиріння може потенційно послаблювати вплив БЕН та захищати від подальших наслідків запалення, таких як серцево-судинні захворювання. Особи з більшою кількістю жирової тканини можуть мати менший ризик розвитку БЕН в контексті зниження НС завдяки більшим резервам енергії та/або білка. На противагу цьому, пацієнти з низьким НС більш схильні до проявів хворобливих ефектів запалення [140]. На початку запалення запаси білка можуть бути задіяні в відновлення пошкоджених тканин та пом'якшення запальних станів [136]. Це може частково пояснити нижчу смертність серед діалітичних хворих із вищим ІМТ чи вищою концентрацією креатиніну, але низькими нутриційними резервами.

Парадокс ожиріння може бути результатом розходження в часі між наслідками ожиріння, як повільно діючого фактора ризику, та зниженого НС, як швидко діючого чинника передчасної смерті.

Довготермінові дослідження загальної популяції індустріалізованих країн показали, що підвищене живлення є предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності. Проте в країнах, що розвиваються, знижене живлення є потужним предиктором скороченої тривалості життя [48]. Тобто, переваги у короткочасному виживанні, що притаманні хворим на ХХН та ожиріння, компенсують шкідливий вплив ожиріння на серцево-судинну захворюваність у тривалій перспективі. Справді, навіть у пацієнтів без ХХН ожиріння може мати певні короткотермінові вигоди незважаючи на те, що воно пов'язане з гіршими наслідками у більш віддаленому майбутньому [19]. Беручи до уваги, що діалітичним пацієнтам притаманне винятково низьке короткотермінове виживання з великою частотою смертності у перші 5 років діалітичної терапії [211], довготермінові ефекти ожиріння як фактора ризику серцево-судинної захворюваності та смертності бліднуть на фоні короткотермінових шкідливих ефектів зниженого НС та запалення.

У пацієнтів, що отримують лікування перитонеальним діалізом, парадокс ожиріння не такий явний, що може бути пов'язано з меншою частотою призначення даного методу лікування при ініціації ЗНТ у осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [29]. Все ж, у осіб із підвищеним ІМТ виживання впродовж перших кількох років проведення перитонального діалізу було вищим, ніж у осіб з нижчим ІМТ. Натомість, McDonald та ін. [145] доповідали, що в когорті австралійських пацієнтів, що отримували лікування перитональним діалізом, ожиріння було пов'язане з вищою на 36% смертністю та на 17% вищою частотою відмови діалізного методу. Виключення становили пацієнти-вихідці із корінного полінезійського населення Нової Зеландії та Тихоокеанських островів, серед яких не було виявлено суттєвого зв'язку між ІМТ та смертністю впродовж лікування перитонеальним діалізом.

Питання існування расових відмінностей в парадоксі ожиріння було предметом великих міжнародних досліджень. Глантон та ін. [70] провели історичне когортне дослідження 151027 пацієнтів, що розпочинали лікування діалізом, і виявили, що парадокс ожиріння був найсильнішим серед афроамериканців. Надалі зв'язок ІМТ з кращим виживанням досліджувався серед азіатських американців, кавказців, латиноамериканців, південно-корейського населення [108, 172, 152]. Було встановлено, що вищий ІМТ пов'язаний з нижчою смертністю в усіх расово-етнічних групах, при чому, більша сила кореляції характерна для афроамериканців та латиноамериканців, менша – для кавказців. Схожість у виявленій силі зв'язку між ІМТ та смертністю серед трьох расово-етнічних груп свідчить про загальний характер парадоксу ожиріння, що не залежить від раси, серед пацієнтів, що отримують діалізну терапію.

Ожиріння може бути пов'язане і з кращою коротко-терміною гемодинамічною стабільністю. Багато хворих на ХХН, що отримують діалізну терапію, часто переживають серцеву недостатність та/або гіпергідратацію. Незважаючи на схожий тиск заклинювання легеневих капілярів та серцеві

індекси, пацієнти з надлишковою масою тіла та ожирінням мають тенденцію до вищого систолічного АТ [204] і, таким чином, володіють вищою стійкістю до більшого об'єму та швидшого темпу ультрафільтрації впродовж діалізу та меншою схильністю до транзиторної гіпотензії. А це послаблює активність симпатичної та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [219], що пов'язана з гіршими наслідками при серцевій недостатності та ХХН [185]. Це має особливе значення, оскільки гіпотензія та наступна слабкість міокарду лише сприяють надзвичайно високій смертності хворих на ХХН V стадії [2].

Цитокінові зміни також можуть сприяти кращим наслідкам у хворих із ознаками ожирінням. Жирова тканина виробляє рецептори до фактора некрозу пухлин- α , рівень яких підвищується у хворих на ХХН і може призводити до інфаркту міокарду шляхом проапоптичного та негативного інотропного впливу [113, 205]. І навпаки, підвищений рівень рецепторів до фактора некрозу пухлин- α може відігравати захисну роль внаслідок нейтралізації небажаних ефектів фактора некрозу пухлин- α . В контексті накопичення жиру, уремичні токсини можуть бути більш ефективно розподілені у цих тканинах. Крім цього, було досліджено, що втрата ваги та жирової тканини супроводжується викидом у кровоносне русло ліпофільного гексахлорбензолу та інших хлорованих вуглеводнів. Це може частково пояснити, чому втрата жиру пов'язана з вищою смертністю при ТНН [26]. В середньому, пацієнти з ожирінням мають вищу концентрацію ліпідів та ліпопротеїнів, а, беручи до уваги, що при перевантаженні рідиною зростає рівень ліпополісахаридів [174, 66], вища концентрація ліпопротеїнів (які зв'язують ліпополісахариди) може ослаблювати негативний вплив ендотоксинів [66]. І насамкінець, активація тромбоцитів може бути пов'язана з вищим ризиком смертності у діалізних хворих із БЕН, оскільки припускається, що відносний тромбоцитоз в умовах несприятливого МІА-синдрому може призводити до підвищення частоти тромбоемболій, серцево-судинних захворювань і смерті [148].

Існує потреба глибшого дослідження загальних патофізіологічних механізмів парадоксу ожиріння, що веде до великого зсуву клінічної медицини та охорони здоров'я поза звичні парадигми. Першочергова важливість належить подальшим дослідженням, що покращуватимуть розуміння існування, етіології та компонентів парадоксу ожиріння, як і ролі БЕН та MIA (Malnutrition Inflammation Atherosclerosis) синдрому в його розвитку при важкій ХНН.

Оскільки зниження НС та запалення потенційно можуть бути модифіковані, корекція цих факторів ризику може привести до покращення клінічних наслідків [181, 171, 20, 110, 107]. Зусилля щодо створення нових терапевтичних підходів, зокрема нутриційних втручань, можуть покращити коротко-термінове та довго-термінове виживання хворих на ХНН [88].

У хворих на ХНН розлади живлення займають одне з центральних місць серед хронічних ускладнень і великою мірою впливають на якість та тривалість життя, частоту госпіталізації та супутню захворюваність [5]. У хворих на ХНН спостерігається прогресуюче зниження антропометричних параметрів живлення, таких як вага, м'язова маса, та жирова маса тіла [42, 109]. Останніми роками для оцінки стану живлення пацієнтів в україномовній літературі все частіше використовується термін «нутриційний статус» як найбільш наближений до міжнародної термінології [228].

НС поєднує харчовий та метаболічний компоненти стану живлення. Порушення НС виявляється у 10%-70% хворих на ХНН [93].

Розлади живлення та метаболізму влучно описує термін БЕН [168], запропонований 2007 р. Міжнародною асоціацією ниркового живлення та метаболізму [159]. БЕН характеризується одночасним зниженням системних запасів білка та енергії, що згодом призводить до втрати м'язової і жирової маси та розвитку кахексії [6].

БЕН найбільш поширена у хворих на ХНН III б, ХНН IV та ХНН V стадій (ШКФ <45 мл/хв/1.73 м²), а також при ТНН, що вимагає постійної діалізної терапії. Поняття БЕН слід диференціювати від зниженого живлення, тому що

ХХН-асоційовані фактори можуть призводити до розвитку БЕН незалежно від/додатково до неадекватного споживання нутрієнтів внаслідок анорексії чи дієтичних обмежень [68, 122].

Зниження сироваткової концентрації альбуміну, одного з найсильніших предикторів смертності, спричинене як нутриційними розладами, так і підвищеним запальним статусом [178], і прогресує з тривалістю замісної ниркової терапії методом гемодіалізу [47]. Ці зміни, асоційовані з БЕН, є важливими факторами ризику слабкості [141], зниженої реактивності на еритропоез-стимулюючу терапію, низької якості життя, високої частоти госпіталізації та смертності [42, 47, 24].

Серед хворих на ХХН слабкість є звичним явищем, тісно пов'язаним з БЕН та м'язовою атрофією [141, 23, 115, 84, 85, 176], що прогресує з падінням функції нирок. Поширеність слабкості серед пацієнтів, що розпочинають лікування діалізом у США, сягає 30% [18]. За даними дослідження CRIC, поширеність слабкості та пре- слабкості на II-IV стадіях ХХН складає 7-42% відповідно [165].

Велика група факторів впливають на нутриційний та метаболічний статус хворих на ХХН, спричиняючи множинні небажані наслідки [68]. Частою та важливою причиною розвитку БЕН, особливо при лікуванні діалізними методами, є недостатнє дієтичне споживання білка та енергії [96]. Основною причиною неадекватного споживання в цих пацієнтів є анорексія, яка, в свою чергу, пов'язана із накопиченням уремічних токсинів [147], процедурами діалізу, інфекційними захворюваннями, ацидемією, запаленням [144, 16] та серцево-судинними захворюваннями. Неадекватне споживання нутрієнтів також може виникати вторинно внаслідок коморбідних захворювань, що знижують функції шлунково-кишкового тракту, депресії, бідної соціально-економічної ситуації чи хибного відчуття насичення, що виникає на фоні заповнення рідиною перитонеальної порожнини чи абсорбції глюкози через очеревину при перитонеальному діалізі. Крім того, стабільна втрата нутрієнтів,

таких як амінокислоти, білки, кров, вітаміни, мікроелементи, глюкоза, впродовж діалізу додатково підвищує ризик виникнення БЕН у цих пацієнтів [12, 177].

Діалізна доза тривалий час розглядалася як один з основних заходів щодо профілактики та лікування БЕН а пацієнтів, що отримують лікування ПГД, тому була прийнята рекомендація щодо мінімальної дози діалізу необхідної для підтримки оптимального харчового споживання нутрієнтів. З іншого боку, досліджень, які б оцінювали прямий вплив підвищеної дози діалізу на показники НС, вкрай мало. Доведено зв'язок між недостатньою дозою діалізу і анорексією та гіршими клінічними наслідками; показано залежність між рівнем білкового азоту і типом та дозою діалізу; виявлено покращення харчового споживання та НС під впливом збільшення дози діалізу. Проте чіткого причинно-наслідкового зв'язку між дозою діалізу і живленням встановлено не було і подальше підвищення діалізної дози понад рекомендовану не призводить до додаткового покращення нутриційних показників [63].

Метаболічний ацидоз, звичне відхилення у хворих на ХХН, провокує БЕН шляхом підвищення м'язового білкового катаболізму через пригнічення сигнального шляху інсулін/інсуліноподібний фактор росту-1 та активація системи убіквітін-протеасому. Крім цього, ацидоз стимулює окиснення незамінних амінокислот і підвищує потребу організму в білку, що підтверджує цілий ряд досліджень, які довели покращення нутриційних показників та сповільнення прогресування ХХН під впливом орального прийому бікарбонату [57]. Метаболічні дослідження показали, що корекція низького сироваткового рівня бікарбонату знижує м'язовий протеоліз, проте суттєво не підвищує синтез білка *de novo* [168].

Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що системне запалення є рушійною силою уремичного фенотипу, який зазвичай включає передчасні серцево-судинні захворювання та БЕН [155, 43, 194]. Попри достатню кількість

інформації стосовно етіології та наслідків персистуючого уремичного запалення у хворих на ХХН, лікування цього стану все ще маловивчене.

Оксидативний стрес є одним з основних чинників розвитку саркопенії при хронічних захворюваннях та старінні [83]. Підвищення оксидативного метаболізму пов'язане з важкими порушеннями функції м'язів навіть при відсутності м'язової атрофії [162]. Оксидативний стрес є одним з центральних факторів стимуляції гломерулосклерозу та фіброзу у хворих на ХХН. На додіалітичних стадіях ХХН захист від оксидативного стресу може надавати низькобілкова дієта та малобілкова дієта з додаванням амінокислот чи їх кето-аналогів [3], при чому така терапія, за даними довготермінових досліджень, зберігає м'язову та худу масу тіла [179]. У дослідженні MDRD рівень сироваткового альбуміну на початку НЗТ склав 39 г/л, а через 9 місяців після завершення дослідження 42 г/л, що свідчить про захисну роль малобілкової дієти в поєднанні з кето-кислотами на додіалітичному та діалітичному етапі ХХН [61, 134].

Пацієнти з ХХН часто мають коморбідні стани, що можуть негативно впливати на їх НС. Серед хворих на ХХН, що розвинулась внаслідок цукрового діабету, поширеність БЕН вища, ніж серед осіб не-діабетиків [139]. Критичну роль у цьому процесі відіграє ступінь інсулінорезистентності та/або недостатності інсуліну [105]. Інсулінорезистентність виявляється у пацієнтів, що отримують лікування ПГД, навіть при відсутності важкого ожиріння і є міцно пов'язаною з розпадом м'язових білків навіть при відсутності запалення [106]. Тому адекватне лікування діабету та інсулінорезистентності є важливим заходом у боротьбі з втратою сухої маси тіла у хворих на ХХН V стадії, особливо серед осіб, що отримують лікування ПД і отримують додаткову кількість глюкози із діалізату.

Підвищений рівень адипокінів, таких як лептин, адипонектин та вісфатин, також сприяє БЕН у хворих на ХХН [37]. Цей вплив більш виражений в умовах абдомінального ожиріння. Хоча адипонектин має протизапальний,

антиатерогенний ефекти та здатний підвищувати чутливість до інсуліну [41], він все ж сприяє втраті ваги через підвищення витрат енергії [10]. Підвищений рівень вісфатину пов'язаний з втратою апетиту та низьким рівнем амінокислот натще у пацієнтів, що розпочинають діалізне лікування [216].

Хворі на ХХН також можуть страждати від вичерпування білкових резервів внаслідок шлунково-кишкових розладів (діабетичний гастропарез, нудота, блювання, розростання бактерій кишечника та зрвнішньосекреторна недостатність підшлункової залози) [31, 215]. Адекватне лікування цих порушень, а також увага до стану ротової порожнини, особливо у старших пацієнтів, є необхідною складовою оптимального орального надходження нутрієнтів.

Серед інших факторів, неконтрольований гіперпаратиреоз та серцева кахексія спричиняють системне запалення та підвищення витрат енергії, тому їх корекція необхідна для попередження розвитку БЕН [34, 97]. Раннє виявлення та лікування депресивних симптомів, що пов'язані зі слабкістю [51] та небажанням їсти [36], є важливими компонентами попередження БЕН [13].

І накінець, знижений рівень вітаміну Д [54] та Клото, підвищений рівень ФРФ-23 ведуть до значного підвищення синтезу ПТГ та розвитку вторинного гіперпаратиреозу [142]. Вітамін Д та ПТГ давно вважаються чинниками БЕН, проте механізми такого зв'язку досі достеменно невідомі. Як свідчать експериментальні дані останніх років, ФРФ-23 пов'язаний із запаленням у хворих на ХХН [73], тому припускається, що корекція рівня ФРФ-23 може попередити ескалацію системного запалення і БЕН.

1.5. Роль ФРФ-23 у МКП, порушеннях ліпідного обміну, НС та системному запаленні у хворих на ХХН

Падіння рівня активної форми вітаміну Д₃, що має місце на ранніх стадіях ХХН, традиційно пов'язувалося зі зниженням маси функціонуючої тканини нирки [54]. Таке розуміння змінилося у 2005 р., коли було описано суттєво вищу поширеність у пацієнтів на ранній стадії ХХН дефіциту 1,25(ОН)₂

вітаміну Д, ніж еритропоєтину [81]. Це відкриття дозволило припустити, що не втрата ниркової маси, а пригнічення 1α -гідроксилази під дією підвищеного рівня ФРФ-23 є причиною зниження концентрації $1,25(\text{OH})_2$ вітаміну Д, зокрема на ранніх стадіях ХХН [220].

Класичні ефекти ФРФ-23 на нирки та паращитовидні залози здійснюється за допомогою з'єднання з рецепторами ФРФ-23 та ко-рецептором Клото [143].

Первинна фізіологічна дія ФРФ-23 спрямована на посилення ниркової екскреції Р завдяки гальмуванню експресії натрій-фосфорних ко-транспортерів у проксимальних канальцях нирки [126], зниження рівня вітаміну Д₃ шляхом пригнічення 1α -гідроксилази та активізації катаболічної 24 -гідроксилази [222] і вплив на ПТГ через пряме інгібування його синтезу та секреції [117].

Рівень Р у крові здорових осіб підтримується у відносно вузьких межах незалежно від рівня його харчового споживання завдяки зміні концентрації ФРФ-23 паралельно зі зміною харчового рівня фосфору. Як свідчать дані малих і великих досліджень, високий рівень ФРФ-23, що виникає у відповідь на високе споживання Р, спричиняє посилення фракційної екскреції Р і, шляхом зниження рівня $1,25(\text{OH})_2$ Вітаміну Д, зменшення обсягу абсорбції Р в кишечнику. Коли споживання Р низьке, рівень ФРФ-23 падає, що веде до посилення його реабсорбції в нирках та, завдяки підвищенню рівня $1,25(\text{OH})_2$ Вітаміну Д, підвищення рівня абсорбції Р в кишечнику.

Хоча часто припускається, що високий рівень Р прямо стимулює секрецію ФРФ-23, чітких доказів цьому немає. Насправді, зміни рівня сироваткового Р не передували змінам концентрації ФРФ-23 у згаданих фосфатних харчових дослідженнях [71, 175, 14], і коли рівень сироваткового фосфату зростав не харчовим способом, концентрація ФРФ-23 не змінювалась [32, 62]. Більше того, культивовані остеобласти підвищують секрецію ФРФ-23 у відповідь на дію $1,25(\text{OH})_2$ Вітаміну Д та паратгормону [170], але не Р [79]. Тому, все ще залишається без відповіді питання: що ж регулює і на що реагує ФРФ-23? Важливо також зауважити, що харчові дослідження виявили повільне

(від кількох годин до кількох днів) реагування секреції ФРФ-23 у відповідь на стимуляцію дієтичним Р, порівняно з відмінною чутливістю (від кількох секунд до кількох хвилин) ПТГ до легких коливань гомеостазу Са [166, 8].

Взаємовплив ПТГ та ФРФ-23 характеризується негативним зворотним зв'язком. ФРФ-23 пригнічує секрецію ПТГ через ФРФР-Клото-залежний шлях [203], а ПТГ підвищує рівень ФРФ-23 прямо та через ПТГ-опосередковане зростання концентрації 1,25(ОН)₂Вітаміну Д [170, 59, 197, 163]. Паратиреоїдектомія попереджує зростання та знижує високий рівень ФРФ-23; внутрішньовенне призначення ПТГ пацієнтам призводить до зростання рівня ФРФ-23 при незмінному рівні 1,25(ОН)₂Вітаміну Д.

Підвищення рівня Са стимулює зростання концентрації ФРФ-23 [69]. У дослідженні Shimada et al. показано підвищення рівня ФРФ-23 під дією Са навіть при відсутності вітаміну Д.

Припускається, що ФРФ-23 першим реагує на біохімічні зміни, які відбуваються в організмі у хворих на ХХН. Дані досліджень демонструють широкий спектр впливу ФРФ-23, що не обмежується нирками та паращитовидною залозою. Рецептори до ФРФ-23 присутні в серці, печінці, виличковій залозі та інших органах [95].

Нещодавні наукові роботи показали, що ФРФ-23 здатний впливати на об'єм та розподіл жиру в організмі [133, 45, 92, 80, 189]. Streicher et al. [133] дослідили, що у мишей з відсутнім геном ФРФ-23 спостерігалися чіткі відмінності складу тіла (підвищений вміст неорганічних речовин та білків і знижений вміст жиру), в той час як маса і склад тіла у мишей подвійних мутантів за геном ФРФ-23 та рецепторами вітаміну Д були схожі з аналогічними показниками диких мишей. Це базове дослідження дозволяє припустити, що в основі впливу ФРФ-23 на накопичення та розподіл жиру лежить механізм, залежний від рецептора до вітаміну Д. Крім того, вітамін Д3 стимулює адипогенез, а також прямо посилює синтез та секрецію адипонектину та лептину [7].

Дослідження на тваринах продемонстрували стимулюючий ефект адипокінів, зокрема лептину, на експресію ФРФ-23 у кістках [131], що дозволяє припустити наявність зворотнього впливу жирової тканини на сироватковий рівень ФРФ-23. Ще одним адипокіном, що модулює секрецію ФРФ-23 остеоцитами, є адипонектин. У фізіологічних умовах він володіє захисним ефектом на нирки, знижуючи протеїнурію та послаблюючи хронічне запалення. Проте, при дієтичному навантаженні Р (що нагадує стан гіперфосфатемії при нирковій недостатності) підвищений рівень адипонектину спричиняє значне зростання концентрації ФРФ-23 у сироватці крові [11]. Іншим механізмом впливу білої жирової тканини на рівень фосфатуричного гормону ФРФ-23 є секреція нею ІЛ-6 та ФНП- α , які прямо чи опосередковано через вітамін Д стимулюють продукцію ФРФ-23 [1]. Відносний дисбаланс та підвищення концентрації лептину, адипонектину, ІЛ-6 та ФНП- α , разом з порушенням регуляції вітаміну Д3 та Клото створюють потужну стимуляцію надмірної продукції ФРФ23 у хворих на ХХН [217]. Таким чином, дані наукових досліджень демонструють вплив білої жирової тканини на мінеральний гомеостаз, а також зворотній зв'язок ендокринних факторів із жировою тканиною.

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів ліпідного обміну у хворих на ХХН, залишаються невирішеними питання зв'язку мінерального метаболізму, а саме ФРФ-23, із компонентами ліпідного обміну та НС у хворих на ХХН.

Запалення було визнане невід'ємною частиною ХХН наприкінці 1990-х років, коли було виявлено його зв'язок із серцево-судинними захворюваннями, БЕН та смертністю [193, 100]. З того часу зацікавленість запаленням у хворих на ХХН стрімко зростає, і на сьогодні запалення визнається вже не новим, а швидше традиційним фактором ризику захворюваності та смертності хворих на ХХН.

Як виявилось, різні біомаркери запалення мають різну прогностичну цінність у хворих на ХХН. Аналіз багатоцентрової міжнародної бази даних гемодіалізних пацієнтів показав, що СРБ прогнозував смертність з точністю, близькою до альбуміну, підвищеного рівня феритину та рівня лейкоцитів [53]. Встановлено, що ІЛ-6 є кращим предиктором загальної та серцево-судинної смертності, ніж СРБ та інші цитокіни, такі як ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18 [187, 209]. Триває дослідження ролі окремих цитокінів у хворих на ХХН.

Рівень ФРФ-23 регулюється не до кінця дослідженою взаємодією місцевих кісткових факторів, що модулюють обмін і мінералізацію [161, 30, 135], та системних факторів, що контролюють мінеральний метаболізм. Високий рівень ПТГ, 1,25-дигідроксिवітаміну Д3, Р та Са стимулює вироблення ФРФ-23, але не може адекватно пояснити зростання концентрації ФРФ-23 на ранніх стадіях ХХН, оскільки підвищення концентрації ФРФ-23 випереджує розвиток гіперпаратиреозу чи гіперфосфатемії, а концентрація вітаміну Д3 при захворюваннях нирок падає, як і рівень Са.

Запалення у хворих на ХХН пов'язане і з МКП. Фактор некрозу пухлин α є одним з найпотужніших індукторів ключового тригера активації остеокластів та кісткової резорбції та пов'язаний з випадковими переломами у діалізних пацієнтів [169].

Нещодавно було встановлено, що Фактор некрозу пухлин-подібний слабкий індуктор апоптозу стимулює експресію запальних цитокінів локально в клітинах нирок та знижує експресію Клото в *in vitro* та *in vivo* [210]. Таким чином, запалення може сприяти розвитку резистентності до ФРФ-23 на ранніх стадіях ХХН та зростання концентрації останнього опосередковано.

Дослідження на тваринах демонструють, що запалення стимулює транскрипцію ФРФ-23, що зрівноважується пропорційно підвищеним розщепленням щойно синтезованого ФРФ-23 у здорових остеоцитах. Це веде до того, що в крові можна знайти високий рівень фрагментів зруйнованого

ФРФ-23, зокрема С-кінцевого фрагменту ФРФ-23, але не біологічно активного інтактного ФРФ-23.

Із прогресуванням ХХН зростає рівень загального ФРФ-23, і відношення С-кінцевого ФРФ-23 щодо інтактного ФРФ-23 падає, можливо, внаслідок послабленого його розщеплення у хворих на ХХН. При відсутності ХХН саме хронічне запалення веде до зміни балансу утворення та розщеплення інтактного ФРФ-23 на користь першого, що супроводжується також падінням концентрації ПТГ та 1,25-дигідроксिवітаміну Д. В умовах ХНН запалення веде до підвищення концентрації інтактного біологічно активного ФРФ-23 [214].

Таким чином, показане посилення транскрипції ФРФ-23 в остеocyтах під впливом запалення. Проте питання з'ясування конкретного медіатора запалення, що володіє стимулюючим впливом на продукцію ФРФ-23, особливо на початкових етапах ХХН, залишається відкритим.

1.6. Комплексний підхід у лікуванні хворих на ХХН

З метою уникнення неадекватного споживання білка та енергії рекомендовано застосування кількох стратегій. Згідно з рекомендаціями Ініціативної групи Національної ниркової фундації США щодо покращення якості наслідків захворювань нирок (NKF KDOQI) та Європейської організації клінічного живлення та метаболізму (ESPEN) [67, 118], для клінічно стабільних хворих на ХХН III – IV стадій, що не отримують лікування діалізними методами, рекомендовано дієтичне споживання білка та енергії на рівні 0,6 – 0,8 г/кг ідеальної маси тіла в день та 30 – 35 ккал/кг ідеальної маси тіла в день, відповідно. Проте, ці рівні повинні бути відкореговані при появі гіперкатаболічних станів, таких як гостре захворювання чи госпіталізація. У хворих на ХХН, що отримують лікування одним з діалітичних методів, присутні додаткові чинники катаболізму білка, такі як безальтернативна втрата амінокислот та альбуміну в діалізат, а також стимуляція запалення процедурою діалізу. Тому, потреби білка та енергії повинні забезпечуватись на рівні 1,2 г/кг ідеальної маси тіла в день та 30 – 35 ккал/кг ідеальної маси тіла в день,

відповідно, враховуючи особливості фізичної активності. Крім того, важливо, щоб принаймні 50% споживаного білка мали високу біологічну цінність. У хворих на ХХН у похилому віці, що ведуть малорухливий спосіб життя, допускається енергетична цінність щоденного раціону на рівні 30 ккал/кг маси тіла в день. Додатково до звичних рекомендацій, розглядається ефективність контрольованого призначення в групах ризику додаткових високо-білкових страв чи додатків впродовж сеансу гемодіалізу [112].

Важливим фактором попередження розладів живлення у хворих на ХХН є спостереження дієтолога [208]. Інформування пацієнта та нутриційна підтримка є ключовими чинниками мотивації та прихильності до дієти [173].

Експерименти на тваринах та дослідження серед пацієнтів похилого віку загострили увагу не лише на кількості, але й якості білків та важливості надходження в організм незамінних амінокислот. У похилому віці для уникнення саркопенії внаслідок відносної резистентності м'язів до анаболічної дії амінокислот рекомендовано рівень білка в раціоні понад 0,8 г/д/кг маси тіла [224], проте цю резистентність можна подолати використанням сумішей амінокислот, зокрема збагачених розгалуженими амінокислотами, такими як лейцин, ізолейцин та валін [116]. Крім того, кетокислоти знижували пошкодження нирок та оксидативний стрес у дослідженнях тваринних моделей ХХН [3].

У хворих на ХХН, де стандартні запобіжні заходи не здатні скоротити втрату запасів білка та енергії, нутриційні добавки є наступним необхідним кроком лікування. Ефективність оральних додатків вивчалася у багатьох дослідженнях. Інтрадіалізне парентеральне харчування та оральне харчування додатками приводило до позитивного балансу маси тіла, порівняно з нейтральним чи негативним балансом у групах контролю [213, 150]. Проте анаболічному ефекту парентерального інтрадіалізного харчування часто бракувало стійкості у постдіалізному періоді, порівняно з оральними

додатками. Видимий ефект оральних додатків з'являвся через місяць лікування і зберігався надалі.

Пацієнтам, що не здатні отримувати нутриційні добавки через рот, рекомендовані назогастральні трубки, перкутанна ендоскопічна гастроскопія чи єюностомія [67].

Хоча шлунково-кишковий шлях є методом вибору для нутриційних добавок, парентеральне призначення нутрієнтів, особливо впродовж процедури гемодіалізу, є безпечним і зручним доступом для пацієнтів зі зниженою толерантністю до орального чи ентерального способу застосування нутрієнтів. Численні дослідження, включаючи декілька рандомізованих контрольованих випробувань, виявили нутриційні покращення при використанні інтрадіалізного парентерального харчування при явній БЕН. Висновки цих досліджень свідчать про прямий зв'язок між відповіддю на нутриційні добавки і ступенем важкості БЕН [144] та кількістю отриманих нутрієнтів, про змінену реакцію хворих на цукровий діабет на нутриційну підтримку щодо рівня альбуміну та про спостереження, що запальний статус суттєво не змінює відповідь на нутриційну підтримку [67].

Паралельно із розкриттям взаємозв'язку білкового обміну та системного запалення у хворих на ХХН розширюється поле використання та дослідження впливу амінокислот та їх кетоаналогів у хворих на ХХН та комплексний синдром мальнутриції-запалення.

Протизапальні втручання вважаються наступним кроком лікування БЕН після корекції коморбідних станів та діаліз-асоційованих чинників запалення у хворих на ХХН, особливо тих, що отримують лікування ПГД. Такі заходи можуть бути непрямыми, включаючи вправи, антиоксидантні, біоекологічні стратегії, або прямими, включаючи прицільну антицитокінову терапію [191].

Триває вивчення питання здатності протизапальних ефектів відомих препаратів перейти у покращення нутриційних маркерів у пацієнтів з ХХН.

1.6.1. Застосування левокарнітину

Зокрема, невирішеною залишається роль застосування левокарнітину з його множинними плейотропними ефектами як у діалізних хворих, так і в пацієнтів на додіалізних стадіях ХХН.

Левокарнітин є ендogenousним дипептидом, необхідним для транспорту довго-ланцюгових жирних кислот всередину мітохондрій, що забезпечує доставку субстрату для продукції енергії. Синтез левокарнітину з амінокислоти лізину відбувається здебільшого в нирках. Цей процес потребує присутності аскорбінової кислоти, цинку та заліза. Левокарнітин необхідний для нормального функціонування всіх тканин. У здорових осіб рівень левокарнітину в крові та тканинах підтримується у відносно вузьких межах, що свідчить про важливість сполуки у проміжному метаболізмі. Пул карнітину в організмі складається з левокарнітину та ацил-л-карнітину (ефірів коротко-, середньо- та довголанцюгових жирних кислот) і залежить від добового споживання з їжею, ендogenousного синтезу та ниркової реабсорбції. Здорові нирки відіграє життєво-важливу роль у цьому гомеостазі, по-перше, завдяки масивній реабсорбції профільтрованої кількості, а по-друге, через переважне виведення ефірів карнітину.

Дефіцит левокарнітину знижує використання ліпідів, що веде до серйозних метаболічних порушень [195].

Дефіцит левокарнітину є звичним явищем серед хворих на ХХН, особливо при постійному лікуванні гемодіалізом і пов'язаний, основним чином, з ефективним виведенням сполуки через діалізат, а також, можливо, зі зниженим ендogenousним синтезом та харчовим споживанням [46, 218]. Як наслідок цього та інших причин вторинної недостатності левокарнітину він вважається умовно незамінним нутрієнтом, або ж умовним вітаміном. Попри велику кількість клінічних досліджень корисного впливу левокарнітину на здоров'я гемодіалізних пацієнтів, залишається певна контрверсійність даних щодо його використання [35]. Дефіцит карнітину потенційно пов'язаний з

еритропоетин-резистентною анемією, інтрадіалізною гіпотензією, кардіоміопатією та втомлюваністю [167]. Застосування левокарнітину має позитивний ефект у пацієнтів з інсулінорезистентністю [130, 33, 127]. Левокарнітин підвищує фізичну силу та витривалість, зменшує гіперамоніємію, а також підвищує життєздатність клітин та протидіє проапоптичним процесам [199, 128]. Тривалий вплив фізіологічних концентрацій левокарнітину знижує катаболізм білка [103].

Вплив левокарнітину на НС продемонстрували кілька досліджень, проте лише серед хворих на ХХН V стадії, що отримують лікування методом гемодіалізу. Їх дані неоднозначні, та потребують подальшого вивчення у великих клінічних дослідженнях. Зокрема показано зростання рівня альбуміну, загального білка, ЗХС [89]. Інші дані свідчать про зниження рівня холестерину в діалізних пацієнтів при лікуванні левокарнітином .

Одиничні дані свідчать про позитивний вплив левокарнітину на запальні маркери та відповідь організму на оксидативний стрес в умовах ХХН [9, 198].

Левокарнітин безпечний щодо передозування. Він виділяється з сечею, в умовах анурії – з жовчю, а також в перитонеальний розчин у ПД-пацієнтів та в діалізат у ГД-пацієнтів.

Є декілька механізмів впливу левокарнітину на ліпідний профіль. А саме, левокарнітин прикріплюється до ацил-КоА жирів для утворення ацил-карнітину. Ацил-карнітин транспортується в мітохондріальний матрикс як субстрат для бета-окиснення, з метою подальшого утворення аденозин-трифосфату. Крім того, левокарнітин впливає на жирні кислоти та вуглеводневий метаболізм шляхом посилення неокисної утилізації глюкози. При дефіциті левокарнітину знижується окиснення вільних жирних кислот, що веде до накопичення ацил-коА вільних жирних кислот. Діабетогенний ефект вільних жирних кислот в печінці проявляється стимуляцією печінкового глікогенолізу, що веде до розвитку інсулінорезистентності. Вільні жирні кислоти знижують біосинтез інсуліну, гальмують транскрипцію гену інсуліну та змінюють дію

біоінсуліну [129]. Таким чином, левокарнітин корисний для підтримання контролю глікемії.

Хоча метаболізм левокарнітину в діалізних пацієнтів з уремією змінений, додавання левокарнітину сприяє покращенню метаболізму та серцевої функції в умовах уремії [149].

Дані досліджень впливу призначення левокарнітину на ліпідний профіль все ще неповні та неоднозначні [200, 17]. Немає послідовного дослідження впливу левокарнітину на ліпідний спектр хворих на ХХН додіалізних стадій. Дані щодо впливу левокарнітину на ліпідні фракції у хворих на ХХН V стадії суперечливі.

Тому є необхідність детального вивчення метаболічних ефектів левокарнітину у хворих на ХХН, а саме впливу на ліпідний обмін та НС, а також на стан персистуючого системного запалення в умовах порушеної функції нирок.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

Проведення дисертаційного дослідження обумовлене актуальністю та низьким рівнем вивченості теми і базується на пошуку та узагальненні даних літератури щодо взаємозв'язку ФРФ-23 із компонентами мінерального, ліпідного обміну та НС хворих на ХХН в умовах персистуючого запалення.

Для досягнення поставленої мети і завдань складено план виконання всіх етапів та напрямків дисертаційного дослідження, обрані об'єкти дослідження і комплекс сучасних методів обстеження.

При проведенні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права людської гідності, а також морально-етичні норми згідно з основними положеннями GCP (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 вченого України (2009 р.).

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). Усі пацієнти дали інформовану згоду на обстеження та лікування.

Дисертаційна робота виконана як одноцентрове когортне відкрите дослідження, що включало 106 хворих із верифікованим діагнозом хронічної хвороби нирок, які перебували на лікуванні у нефрологічному відділенні Комунального закладу Тернопільської обласної ради «Тернопільська Університетська Лікарня (сьогодні КНП «Тернопільська Університетська

Лікарня» ТОР) впродовж 2014 – 2017 рр. Середній вік хворих склав ($49,6 \pm 13,9$) років, чоловіки становили 56 % (59 хворих), жінки – 44 % (47 хворих). За розрахованою ШКФ пацієнти розподілялись наступним чином: 19 осіб (18 %) мали ШКФ ≥ 90 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН I), 23 осіб (22 %) мали ШКФ 60 - 89 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН II), 24 пацієнти (22 %) мали ШКФ 30 – 59 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН III), 20 пацієнтів (19 %) було із ШКФ 15 – 29 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН IV), та 20 хворих (19 %) із ШКФ < 15 мл/(хв $\cdot$ 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 хворі розподілялись наступним чином (рис. 2.1): ХГН виявлено у 35 пацієнтів (33 %), ХПН - у 31 пацієнта (29,2 %), ДН – у 23 осіб (21,7 %), полікістоз нирок (ПоН) – у 8 пацієнтів (7,5 %), ГН – у 4 осіб (3,8 %), у 5 пацієнтів – інші нозології (4,8 %). Таким чином, переважаючими нозологіями були ХГН, ХПН та ДН, що є репрезентативним відображенням реальної етіологічної структури ХХН у світі, згідно з даними літератури.

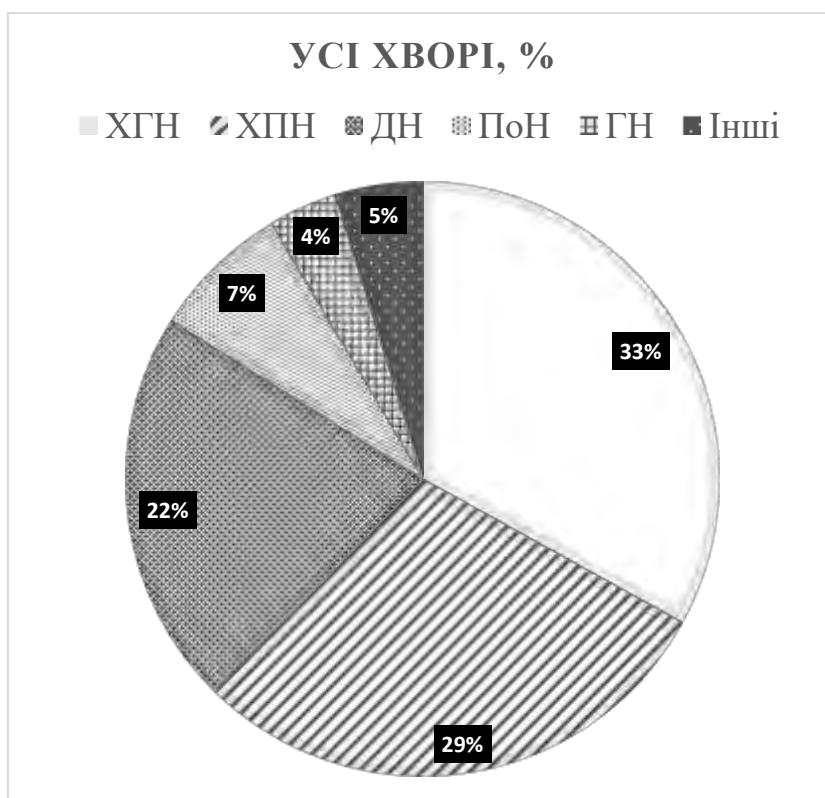


Рисунок 2.1. Розподіл хворих за етіологічним чинником ХХН.

Примітка: ХГН – хронічний гломерулонефрит, ХПН – хронічний пієлонефрит, ДН – діабетична нефропатія, ПоН – полікістоз нирок, ГН – гіпертензивна нефропатія, ГіН – гіпоплазія нирок, ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит, ПН – подагрична нефропатія.

Середня тривалість ХХН обстежених хворих становила $(12,2 \pm 10,3)$ років.

Із ускладнень ХХН у 92 пацієнтів (86,8 %) спостерігалась вторинна АГ, у 63 осіб (59,4 %) – вторинна анемія.

Вікова градація показала, що більшість хворих була працездатного віку, до 60 років.

Критеріями включення були наявність ХХН, вік ≥ 18 років на момент початку дослідження, надання інформованої згоди на проведення дослідження; критеріями виключення – наявність нефротичного синдрому, церебрального та ендокринного ожиріння, автосомно-домінантного гіпофосфатемічного рахіту, системних захворювань сполучної тканини, хронічних запальних захворювань,

активної інфекції, злоякісних захворювань, хронічних захворювань печінки, серцево-судинних ускладнень впродовж 12 тижнів до початку дослідження, застійної серцевої недостатності класу IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації.

Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями експертної групи KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [114] від 2012 р. Стадію ХХН встановлювали відповідно до ШКФ, розрахованої за формулою CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), 2012 [4]. Для встановлення клінічного діагнозу проводилось вивчення скарг, анамнезу, повне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження згідно з протоколами надання медичної допомоги нефрологічним хворим.

2.2. МЕТОДИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Усім пацієнтам та групі контролю проводили опитування, огляд, оцінку загального стану, аускультацию, пальпацію, вимірювання артеріального тиску, розрахунок ІМТ, вимірювання товщини ШЖС над тріцепсом, над лопаткою та на животі на рівні пупка із зазначенням їх суми, лабораторне дослідження сироватки крові.

Клінічні прояви ХХН оцінювали за вираженістю загальної слабкості, втомлюваності, протеїнурії, рівнем АТ. Для оцінки загальної слабкості був використаний принцип візуально-аналогової шкали, де 0 балів – немає слабкості, 1 бал – незначна слабкість, 2 бали – помірна слабкість, 3 бали – виражена слабкість, 4 бали – різка слабкість. Для оцінки втомлюваності був використаний принцип візуально-аналогової шкали, де 0 балів – немає втомлюваності, 1 бал – незначна втомлюваність, 2 бали – помірна втомлюваність, 3 бали – виражена втомлюваність, 4 бали – різка втомлюваність.

Рівень протеїнурії оцінювали в г/д: незначна (менше 0,5 г/д), помірна (0,5 г/д – 3 г/д) та важка (понад 3 г/д) методом оцінки 24-годинної екскреції білка або за оцінкою протеїн-креатинінового коефіцієнта разової порції сечі.

Вимірювання АТ проводили відомим методом Короткова. Підвищеним АТ вважали систолічний АТ (САТ) понад 140 і/або діастолічний АТ (ДАТ) понад 90 мм рт. ст.

НС оцінювали враховуючи значення індексу маси тіла (ІМТ), товщину ШЖС та рівень альбуміну в сироватці крові. ІМТ, як показник відповідності маси тіла людини до зросту, рекомендований ВООЗ, визначали за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$.

Хронічне низькоступеневе системне запалення – стан персистуючої циркуляції незначно чи помірно підвищеного рівня маркерів запалення – оцінювали за концентрацією прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ [102].

Перелік лабораторних обстежень пацієнтів та групи контролю включав традиційні параметри, що визначають у хворих нефрологічного профілю: загальний аналіз крові, добову протеїнурію, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатиніну, альбуміну, СРБ, Са, Р, рівень ПТГ, ліпідограму з визначенням рівня ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ.

Рівень альбуміну 35-50 г/л розцінювали як норму, 30-34,9 г/л – як ознаку легкої недостатності живлення, 25-29,9 г/л – недостатність живлення середньої важкості, менше 25 г/л – важку недостатність живлення.

Дослідження концентрації Са, Р, альбуміну, креатиніну, ЗХС ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ у сироватці крові проводили на біохімічному аналізаторі Cobas INTEGRA 400 plus фірми «Roche» (Швейцарія) за допомогою наборів фірми «Roche» (Швейцарія). Рівень протеїнурії визначали біуретовим методом.

Визначення 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.

Додатково усім пацієнтам та групі контролю, що включала 19 практично здорових осіб, визначали рівень С-кінцевого фрагменту ФРФ-23, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці крові.

Визначення рівня С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 в сироватці крові проводили з використанням «Набору для кількісного визначення людського С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 у сироватці крові, плазмі з додаванням ЕДТА, гепарину чи цитрату» виробництва фірми «Biomedica» (Австрія), згідно з методикою. Принцип методу полягає в тому, що планшет для мікротитрування, передбачений в дослідженні, попередньо покритий моноклональними антитілами, специфічними до ФРФ-23. Стандарти та зразки пацієнтів та здорових осіб групи контролю додавали до відповідних лунок планшета з препаратом біотин - кон'югованого поліклонального антитіла, специфічного для ФРФ-23. Далі, авідин, кон'югований з пероксидазою хрому додавали в кожную мікропланшетну лунку і інкубують. Потім розчин субстрату тетраметилбензидину додавали в кожную лунку. Зміну кольору продемонстрували лише ті лунки, що містили ФРФ-23, біотин-кон'юговане антитіло і фермент-кон'югований авідин. Ферментативну реакцію завершували додаванням розчину сірчаної кислоти і зміну кольору вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм $\pm$ 10 нм. Концентрацію ФРФ-23 в зразках визначали шляхом порівняння оптичної щільності зразків із стандартною шкалою. Інтенсивність забарвлення суміші прямо пропорційна концентрації ФРФ-23 у використовуваному зразку. Для правильності проведення даного тесту використовували сироватку крові, отриману з венозної крові, забір якої проводили вранці до початку будь яких лікувальних процедур. Отримані референтні межі рівня С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 в сироватці крові подано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Референтні межі С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 в сироватці крові, пмоль/л

Нормальний	Підвищений	Група контролю
< 0,69	> 0,69	0,47 ± 0,16

З метою дослідження рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 в сироватці крові було використано набори реагентів для імуноферментного аналізу концентрації інтерлейкіну 1 бета, інтерлейкіну 6 та інтерлейкіну 8 в сироватці крові і сечі людини виробництва фірми «Вектор-Бест» (Росія), методики від 18.05.15 р. Метод визначення заснований на тристадійному «Сендвіч» - варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8. На першій стадії аналізу досліджувані і контрольні зразки інкубували в лунках з іммобілізованими антитілами. Наявний в зразках ІЛ-1 β /ІЛ-6/ІЛ-8 зв'язувався з іммобілізованими антитілами, далі взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №1 (антитіла до ІЛ-1 β /ІЛ-6/ІЛ-8 людини з біотином). На третій стадії, зв'язавшись, кон'югат №1 взаємодіяв при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрому). Кількість кон'югату №2, що зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості ІЛ-1 β /ІЛ-6/ІЛ-8, що міститься в зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі каліброваного графіка розраховували концентрацію ІЛ-1 β /ІЛ-6/ІЛ-8 в аналізованих зразках. Інтерпретація результатів подана в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Референтні межі інтерлейкінів у сироватці крові, пг/мл

Показник	Нормальний	Підвищений	Група контролю
ІЛ-1 β	0 – 11	> 11	5,93 ± 3,65

ІЛ-8	0 – 10	> 10	$7,99 \pm 1,17$
ІЛ-6	0 – 10	> 10	$6,01 \pm 1,67$

Методика антропометричного обстеження пацієнтів

Вимірювання товщини ШЖС проведено каліпером при стандартно заданому тиску 10 г/мм^2 з точністю до 0,5 мм у трьох точках: на середині задньої поверхні плеча над триголовим м'язом плеча, на рівні нижнього кута правої лопатки та на животі на рівні пупка на середині відстані між пупком і зовнішнім краєм прямого м'яза живота. Занотовували суму отриманих значень товщини ШЖС у трьох ділянках. Для оцінки результатів їх порівнювали з таблицями даних дослідження NHANES II [86].

Методика вимірювання товщини ШЖС над триголовим м'язом плеча наступна. Хворий стоїть прямо, ноги на ширині плечей, плечовий пояс розслаблений, руки вільно опущені вниз. Права рука звільнена від одягу. Дослідник стає праворуч від пацієнта; позначає точку посередині довжини правого плеча на задній його поверхні; делікатно збирає шкіру і підшкірну клітковину в складку між великим і вказівним пальцями приблизно на 1 см вище позначеної точки, паралельно до довгої осі плеча; накладає стулки каліпера на складку на рівні зробленої відмітки перпендикулярно до складки і вимірює її товщину з точністю до 1 мм. Вимірювання повторюють тричі і занотовують середнє значення для даної ділянки.

Вимірювання товщини ШЖС над лопаткою проводили наступним чином. Хворий стоїть прямо, ноги на ширині плечей, плечовий пояс розслаблений, руки вільно опущені вниз. Спина звільнена від одягу. Дослідник пропальповує нижній кут правої лопатки; збирає шкіру і підшкірну клітковину в складку на 1 см нижче і медіальніше від нижнього кута лопатки так, щоб складка утворила кут 45° із горизонталлю, спрямованою до правого ліктя. Накладає стулки каліпера на складку перпендикулярно до її довжини та на 1 см латеральніше від

стискаючи пальців і вимірює її товщину з точністю до 1 мм. Вимірювання повторюють тричі і занотовують середнє значення для даної ділянки.

Товщина ШЖС на животі вимірювали так. Хворий стоїть прямо, ноги на ширині плечей, плечовий пояс розслаблений, руки вільно опущені вниз. Живіт звільнений від одягу. Дослідник пропальповує зовнішній край правого прямого м'яза живота; позначає точку посередині відстані між зовнішнім краєм прямого м'яза живота і пупком та збирає шкіру і підшкірну клітковину у вертикальну складку приблизно на 1 см вище позначеної точки, паралельно до довгої осі прямого м'яза живота; накладає стулки каліпера на складку перпендикулярно до її довжини і вимірює її товщину з точністю до 1 мм. Вимірювання повторюють тричі і занотовують середнє значення для даної ділянки.

ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) визначали за формулою Кетле. ІМТ в межах 25,0–19,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідав нормальному значенню, у межах 18,9–17,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ –легкому ступеню недостатності живлення, 17,4–15,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ – середньому ступеню і нижче 15,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ – тяжкому ступеню недостатності живлення; 25,0 – 29,9 розцінювали як передожиріння, 30,0 – 34,9 – ожиріння I ступеня, 35,0 – 39,9 – ожиріння 2 ступеня, 40,0 і більше – як ожиріння 3 ступеня.

2.3. МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА НС ХВОРИХ на ХХН

З метою корекції порушень мінерального, ліпідного обміну та НС ми обрали препарат суміші амінокислот, який призначали внутрішньовенно краплинно впродовж 10 днів у добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла (склад розчину представлений у таблиці 2.3), та препарат кетоаналогів амінокислот у дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу (0,1г/кг маси тіла на добу) впродовж 1 місяця. Склад препарату представлений у таблиці 2.4.

Таблиця 2.3.

Склад препарату амінокислот для внутрішньовенного введення

Компонент	Концентрація
-----------	--------------

L-ізолейцин	5,8 г/1000 мл
L-лейцин	12,8 г/1000 мл
L-лізіна моноацетат	16,9 г/1000 мл
L-фенілаланін	3,5 г/1000 мл
L-треонін	8,2 г/1000 мл
L-валін	8,7 г/1000 мл
L-аргінін	8,2 г/1000 мл
L-гістидин	9,8 г/1000 мл
L-аланін	6,2 г/1000 мл
N-ацетил-L-цистеїн	0,54 г/1000 мл
Гліцин	5,31 г/1000 мл
L-пролін	3 г/1000 мл
L-Серин	7,6 г/1000 мл
L-тирозин	0,6 г/1000 мл
L-метіонін	2 г/1000 мл

Таблиця 2.4.

Склад препарату кетоаналогів амінокислот для перорального прийому

Компонент	Вміст у 1 таб.
Ізолейцину α -кетоаналог (DL-метил-оксо-2-кальцій валерінат)	67 мг
Лейцину α -кетоаналог (метил-4-оксо-2-кальцій валерінат)	101 мг
Фенілаланіну α -кетоаналог (оксо-2-феніл-3-кальцій пропіонат)	68 мг
Валіну α -кетоаналог (метил-оксо-2-кальцій бутират)	86 мг
Метіоніну α -гідроксианалог (DL-гідрокси-2-кальцій метилбутират)	59 мг
L-лізіну моноацетат	105 мг
L-треонін	53 мг
L-триптофан	23 мг
L-гістидин	38 мг
L-тирозин	30 мг

Враховуючи те, що прогресування ХХН супроводжується розвитком енергетичної недостатності та пов'язаним із нею зниженням утворення карнітину, другим елементом у складі модифікованої терапії ми обрали препарат левокарнітину, 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.

За дизайном дослідження залежно від запровадженого лікування хворих на ХХН II – V стадій шляхом випадкової вибірки було розподілено на чотири групи. Кількість хворих з різними стадіями ХХН у чотирьох групах статистично не відрізнялася. 1 група (n = 21) отримувала базову терапію, що, залежно від швидкості клубочкової фільтрації, включала лікування основної нефрологічної нозології та супутніх коморбідних станів, дезінтоксикаційну терапію та корекцію ускладнень ХНН, таких як вторинна артеріальна гіпертензія, вторинна анемія, гіпокальціємія та гіперфосфатемія. 2 група (n = 22) отримувала базову терапію та модифіковану терапію левокарнітином. 3 (n = 22) група отримувала базову терапію та препарат суміші амінокислот і їх кетоаналогів. 4 група (n = 22), крім базової терапії, отримувала комбіновану модифіковану терапію левокарнітином та препаратом суміші амінокислот і їх кетоаналогів. Усі групи були репрезентативними за основними демографічними, соціальними та клініко-лабораторними показниками. З метою оцінки ефективності лікування у групах хворих залежно від застосованих терапевтичних схем проведено порівняльний аналіз клінічних та лабораторних показників через 1 місяць. Віддалені ефекти терапії досліджували через 3 місяці від початку спостереження. Результати лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів (загальної слабкості, втомлюваності, протеїнурії та рівнем АТ), товщини ШЖС та лабораторних показників персистуючого запалення, НС, ліпідного обміну і МКП.

2.4. Статистичний аналіз отриманих даних

Статистичну обробку отриманих даних виконували 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 (Q25; Q75). Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілکا. Статистичну значущість відмінностей між кількісними показниками з нормальним розподілом оцінювали за критерієм Ст'юдента (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%.

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА РОЛІ ФРФ-23 У РОЗВИТКУ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА НС ХВОРИХ НА ХХН

3.1. Особливості мінерального обміну та зростання рівня ФРФ-23 у хворих на ХХН I – V стадій

Проведена оцінка мінерального обміну у 106 хворих на ХХН та контрольної групи практично здорових осіб шляхом аналізу рівня Р, Са, ПТГ та ФРФ-23 сироватки крові хворих на ХХН I – V ст. При вивченні рівня сироваткової концентрації ПТГ у хворих на ХХН виявлено прогресивне зростання рівня ПТГ паралельно з розвитком ниркової недостатності. При чому, на першій стадії ХХН концентрація ПТГ ($(39,52 \pm 22,80)$ пг/мл) не виходила за межі нормативної. На другій стадії ХХН спостерігалася тенденція до зростання рівня ПТГ ($(42,45 \pm 19,08)$ пг/мл), проте вона не досягнула рівня статистичної значущості. І лише починаючи з третьої стадії ХХН прослідковувалося суттєве підвищення рівня ПТГ ($(87,09 \pm 26,70)$ пг/мл) ($p < 0,001$), порівняно з ХХН I. У хворих на ХХН IV – V стадій рівень ПТГ продовжував зростати, досягаючи максимальних значень ($(164,46 \pm 55,28)$ пг/мл та $(515,42 \pm 249,97)$ пг/мл, відповідно).

Нами виявлена тенденція до зростання сироваткового рівня Са у хворих на ХХН II ($(2,27 \pm 0,05)$ ммоль/л) та III ($(2,32 \pm 0,14)$ ммоль/л) стадії, порівняно із даним показником у пацієнтів I стадії ХХН ($(2,26 \pm 0,04)$ ммоль/л), проте статистичної значущості вона не досягала ($p > 0,05$). ХХН IV демонструє прогресуюче зниження рівня Са ($(2,21 \pm 0,17)$ ммоль/л), яке набувало значущості у хворих на ХХН V стадії ($(2,04 \pm 0,12)$ ммоль/л) ($p < 0,001$), що може свідчити про виражену недостатність вітаміну Д3 та неспроможність паращитовидних залоз підтримувати нормальний обмін Са в умовах прогресуючої ниркової недостатності (табл. 3.1).

Концентрація Р у сироватці крові хворих на ХХН утримувалась в межах нормальних значень на II ($(1,13 \pm 0,12)$ ммоль/л) та III ($(1,14 \pm 0,15)$ ммоль/л) стадіях ХХН, що є наслідком підвищення концентрації фосфатуричного гормону ФРФ-23 на ранніх стадіях ХХН, який протидіє накопиченню надлишку Р при зниженій ШКФ. На IV та V стадіях ХХН спостерігалось статистично значуще підвищення сироваткового рівня Р ($(1,29 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$) та $(2,34 \pm 0,65)$ ммоль/л ($p < 0,001$), відповідно), порівняно з ХХН I, що свідчить про неспроможність підвищеного рівня ФРФ-23 забезпечити нормальний гомеостаз Р при важкій нирковій недостатності.

Наступним етапом нашої роботи було визначення рівня с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 на кожній із стадій ХХН та дослідження його зв'язку із ШКФ.

При дослідженні сироваткової концентрації с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 (рис. 3.1) у хворих на ХХН виявлено прогресивне зростання його рівня паралельно з розвитком ниркової недостатності.

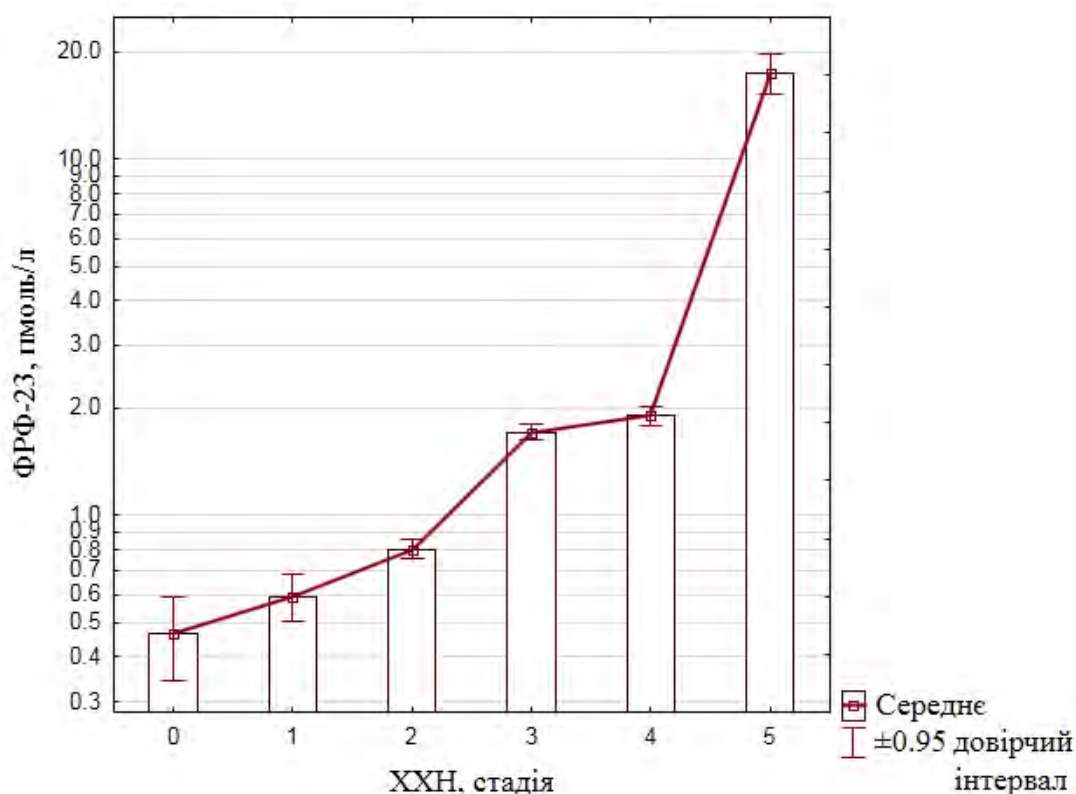


Рисунок 3.1. Концентрація ФРФ-23 у хворих на ХХН.

При цьому, підвищення концентрації ФРФ-23 спостерігалось вже на першій стадії ХХН ($(0,59 \pm 0,12)$ пмоль/л). Проте статистичної значущості воно досягало 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 ($p < 0,001$).

При аналізі зв'язку концентрації ФРФ-23 від ШКФ (рис. 3.2) у хворих на ХХН виявлено статистично значущий сильний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ($R = -0,88$, $p < 0,05$).

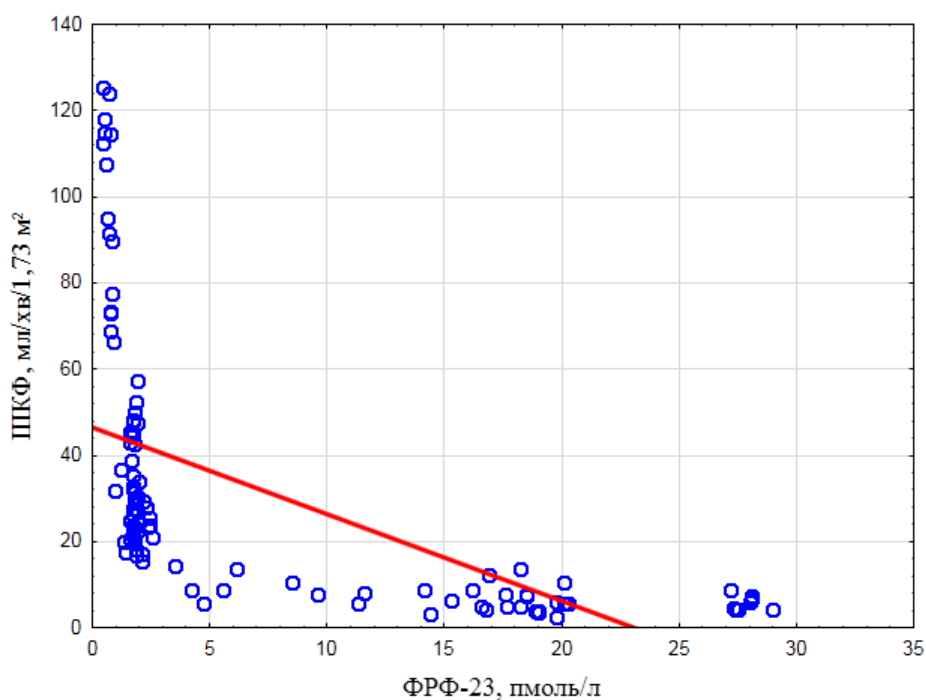


Рисунок 3.2. Залежність ФРФ-23 від ШКФ.

При використанні кореляційного аналізу в обстеженій групі хворих на ХХН (106 осіб) встановлено існування сильного прямого статистично значущого зв'язку ($R = 0,86$, $p < 0,05$) між рівнем ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН (рис. 3.3).

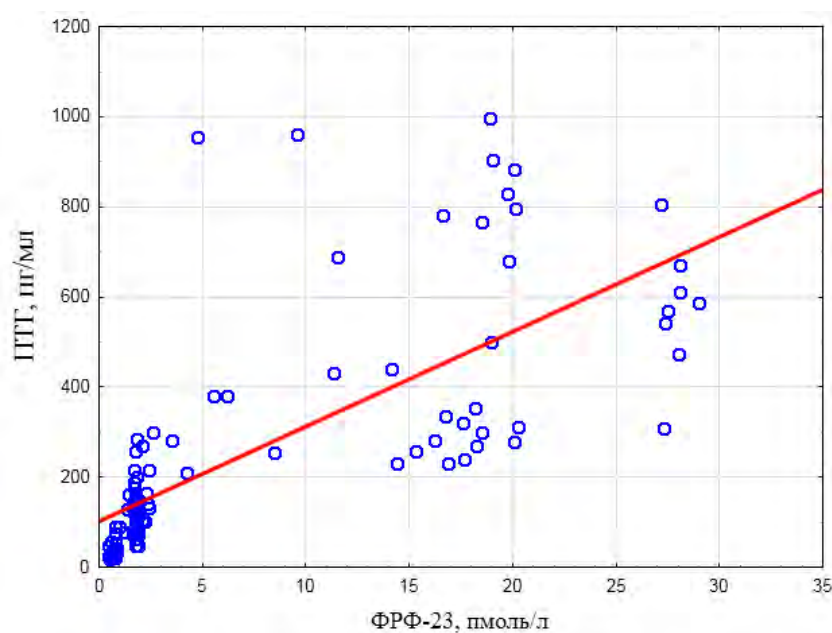


Рисунок 3.3. Зв'язок між ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН.

Таким чином, поширеність МКП у хворих на ХХН суттєво перевищує їх діагностику в рутинній клінічній практиці ($p < 0,05$). Із 106 обстежених хворих на ХХН I-V стадій 100% осіб мали підвищений рівень ФРФ-23. При цьому традиційні маркери МКП – патологічні зміни рівня Са виявлено в 63 осіб (59,4 %), гіперфосфатемію – в 36 осіб (33,9 %) та підвищення рівня ПТГ – у 90 осіб (84,9 %).

Основною ранньою ознакою розвитку МКП є статистично значуще підвищення рівня ФРФ-23, що виявляється у хворих на ХХН II стадії і прогресує до ТНН та випереджує патологічні зміни концентрації ПТГ, Са та Р.

3.2. Оцінка персистуючого системного запалення та його зв'язку із ФРФ-23 у хворих на ХХН

Для аналізу персистуючого системного запалення визначали рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ у сироватці крові хворих на ХХН та контрольної групи практично здорових осіб. При вивченні рівня ІЛ-6 (рис. 3.4) нами виявлено прогресивне зростання його концентрації, порівняно із ХХН I, паралельно з

уповільненням ШКФ, із досягненням максимального рівня на V стадій ХХН ($(82,46 \pm 7,62)$ пг/мл) ($p < 0,001$).

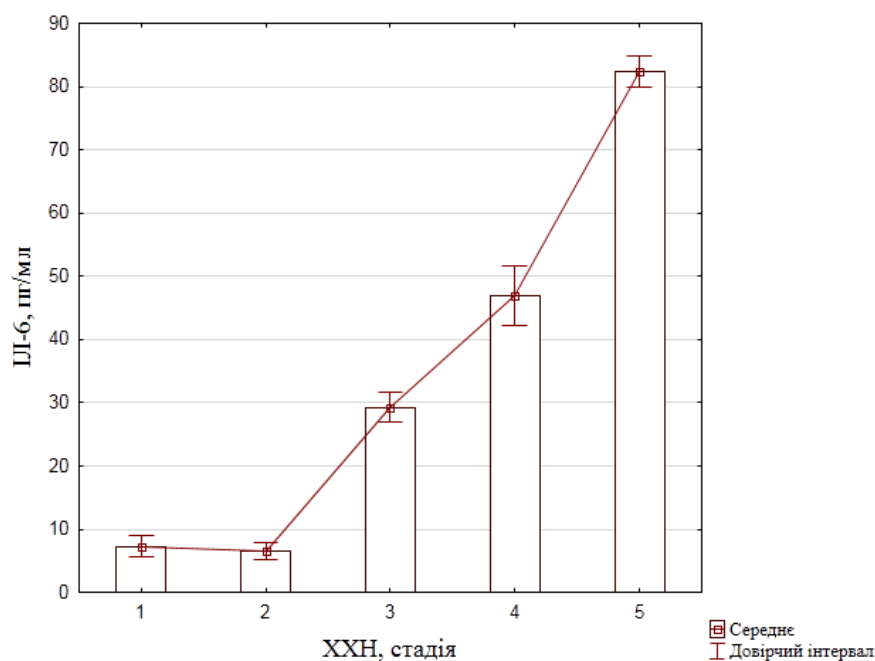


Рисунок 3.4. Концентрація ІЛ-6 у хворих на ХХН.

ХХН II характеризувалась деяким зниженням значення ІЛ-6 ($(6,54 \pm 1,38)$ пг/мл) порівняно із ХХН I ($(7,25 \pm 2,14)$ пг/мл), яке, проте, не досягнуло статистичної значущості ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

При аналізі концентрації ІЛ-1 β (рис. 3.5) виявлено зростання рівня цього прозапального цитокіна від ХХН I ($(13,41 \pm 3,36)$ пг/мл) до ХХН IV ($(32,10 \pm 7,90)$ пг/мл) ($p < 0,001$). ХХН V характеризувалася незначним, але статистично значущим зниженням показника ІЛ-1 β ($(26,93 \pm 5,59)$ пг/мл) порівняно із ХХН IV ($p < 0,01$).

Таблиця 3.2.

Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ у хворих на ХХН

Показник	Група обстежених осіб					
	Контроль на група n=19	ХХН І, n=19	ХХН ІІ, n=23	ХХН ІІІ, n=24	ХХН ІV, n=20	ХХН V, n=20
ІЛ-1 β , пг/мл	5,93 $\pm$ 3,65	13,41 $\pm$ 3,36	16,43 $\pm$ 4,65	25,17 $\pm$ 3,86	32,10 $\pm$ 7,90	26,93 $\pm$ 5,59
		p < 0,01	p < 0,01 p ₁ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,01	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,01
ІЛ-6, пг/мл	6,01 $\pm$ 1,67	7,25 $\pm$ 2,14	6,54 $\pm$ 1,38	29,31 $\pm$ 5,49	46,96 $\pm$ 12,45	82,46 $\pm$ 7,62
		p > 0,05	p > 0,05 p ₁ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001
ІЛ-8, пг/мл	7,99 $\pm$ 1,17	9,35 $\pm$ 1,59	11,56 $\pm$ 2,72	15,84 $\pm$ 4,24	33,00 $\pm$ 9,18	17,84 $\pm$ 7,39
		p > 0,05	p < 0,05 p ₁ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,001
СРБ, мг/л	0,66 (0,41; 0,85)	1,01 (0,75; 1,12)	1,36 (1,21; 1,59)	1,7 (0,41; 2,31)	7,22 (1,81; 10,8)	21,59 (7,86; 33,2)
		p > 0,05	p < 0,01 p ₁ > 0,05	p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001

Примітка:

p – статистична значущість різниці із показником контрольної групи;
 p₁ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН І;
 p₂ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН ІІ;
 p₃ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН ІІІ;
 p₄ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН ІV.

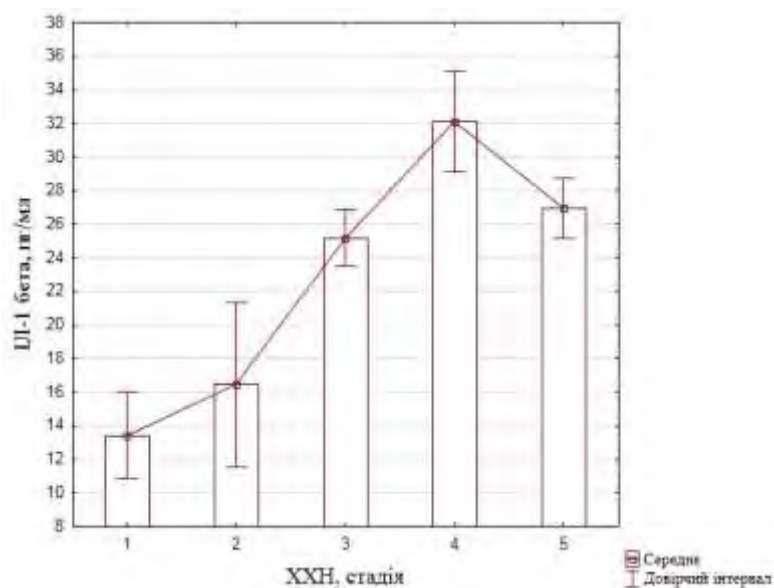


Рисунок 3.5. Концентрація ІЛ-1 β у хворих на ХХН.

Вивчення показника ІЛ-8 (рис. 3.6) серед хворих на ХХН показало прогресивне зростання концентрації прозапального ІЛ-8 починаючи від ХХН І ((9,35 $\pm$ 1,59) пг/мл) до ХХН ІV ((33,00 $\pm$ 9,18) пг/мл) ($p < 0,001$). У хворих на ХХН V рівень ІЛ-8 статистично значуще зменшувався ($p < 0,001$) порівняно із ХХН ІV, досягаючи рівня (17,84 $\pm$ 7,39) пг/мл.

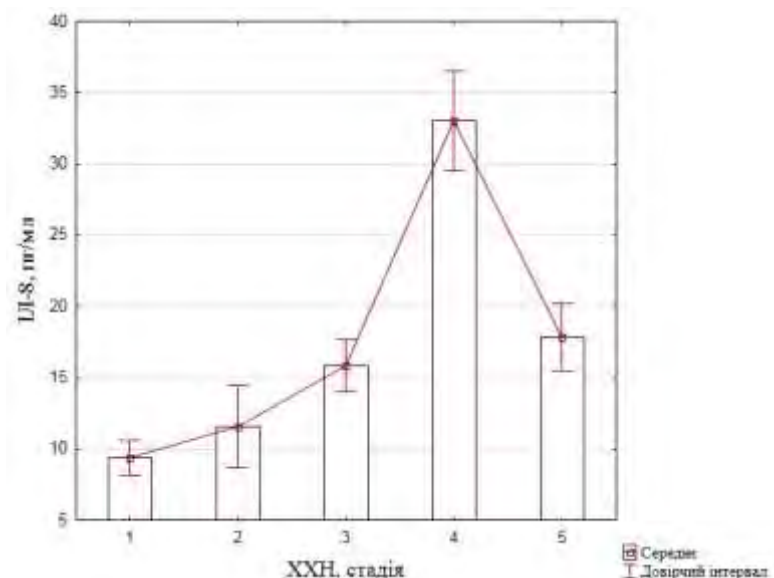


Рисунок 3.6. Концентрація ІЛ-8 у хворих на ХХН.

Прогресування ХХН супроводжується неухильним зростанням концентрації СРБ, що набувало статистично значущого характеру 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 ($p < 0,001$).

При дослідженні зв'язків між ШКФ та маркерами запалення виявлено слабку статистично значущу негативну кореляцію між ШКФ та ІЛ-8 ($R = -0,27$; $p < 0,05$) (рис. 3.7), яка досягала найбільшої сили при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2) ($R = -0,84$; $p < 0,005$).

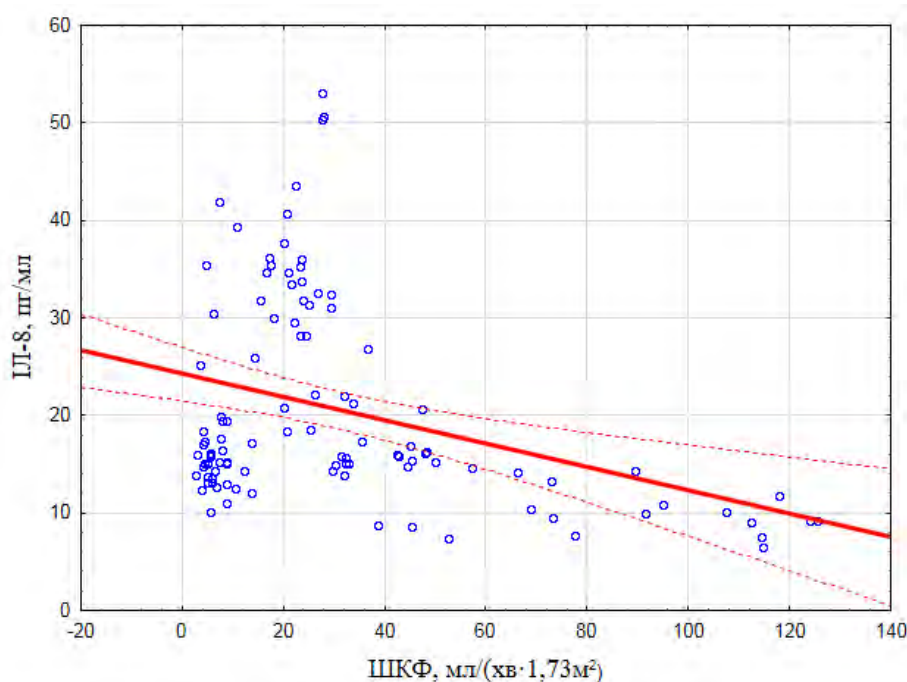


Рисунок 3.7. Зв'язок між ІЛ-8 та ШКФ у хворих на ХХН.

Виявлено статистично значущий негативний середньої сили зв'язок між ШКФ та ІЛ-1 β ($R = -0,39$; $p < 0,001$) (рис. 3.8), який був більш міцний при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2) ($R = -0,72$; $p < 0,005$).

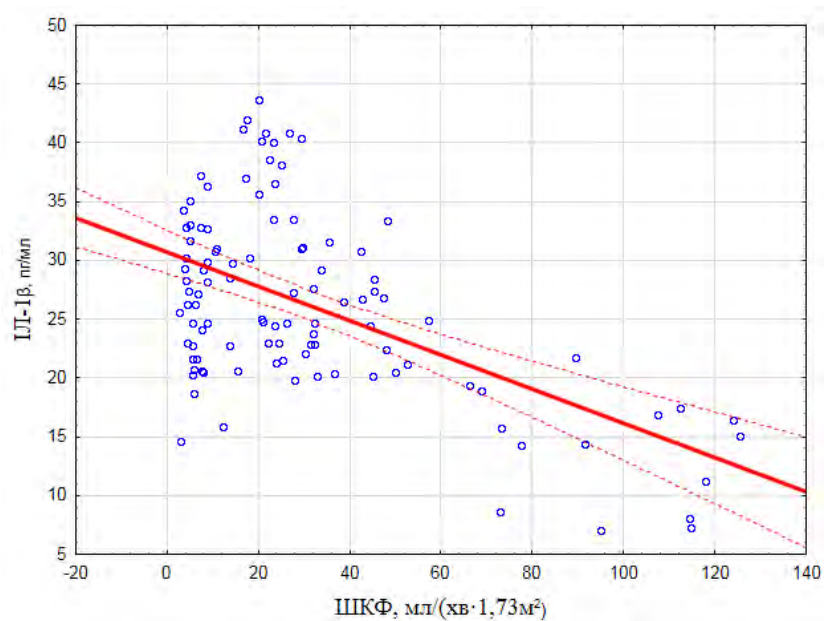


Рисунок 3.8. Зв'язок між ІЛ-1 β та ШКФ у хворих на ХХН.

Встановлено наявність сильного статистично значущого негативного зв'язку між ШКФ та ІЛ-6 у хворих на ХХН I-V стадій ($R = -0,89$; $p < 0,001$) (рис. 3.9).

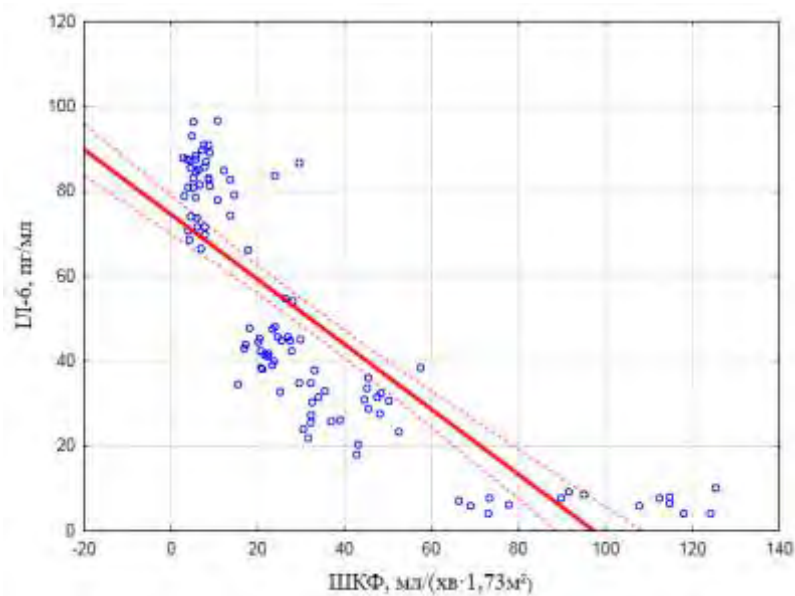


Рисунок 3.9. Зв'язок між ІЛ-6 та ШКФ у хворих на ХХН.

Серед досліджуваних нами прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 лише показники ІЛ-1 β перевищували референсні значення ((0 – 10) пг/мл) на І стадії ХХН, що свідчить про достатній рівень протизапальної ланки імунної відповіді, яка, через складний каскад суперечливих реакцій, попередила прогресування системного запалення та зростання рівня ІЛ-6 та ІЛ-8. Проте, із зниженням ШКФ та виснаженням ресурсів протизапальних факторів організму, неухильно прогресує продукція маркерів запалення, що супроводжується розвитком ускладнень ХНН.

Отримані результати свідчать про стан персистуючого низькоступеневого запалення у хворих на ХХН, яке посилюється паралельно зі зниженням функції нирок і 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. Натомість рівень ІЛ-6 досягає максимальних значень при ТНН.

При дослідженні кореляції між ФРФ-23 та факторами запалення, такими як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, виявлено сильний статистично значущий зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-6 у хворих на ХХН І – V стадій ($R=0,84$; $p < 0,001$) (рис. 3.10).

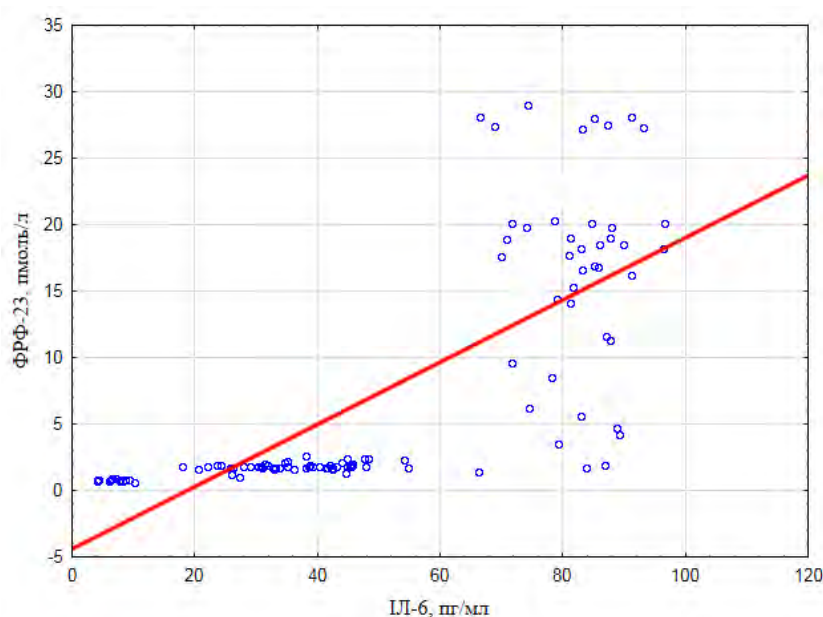


Рисунок 3.10. Зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-6 у хворих на ХХН.

Статистично значущий зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-1 β (рис. 3.11) у хворих на ХХН I – V стадій ($R = 0,28$; $p < 0,005$) посилювався при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2) ($R = 0,45$; $p < 0,001$).

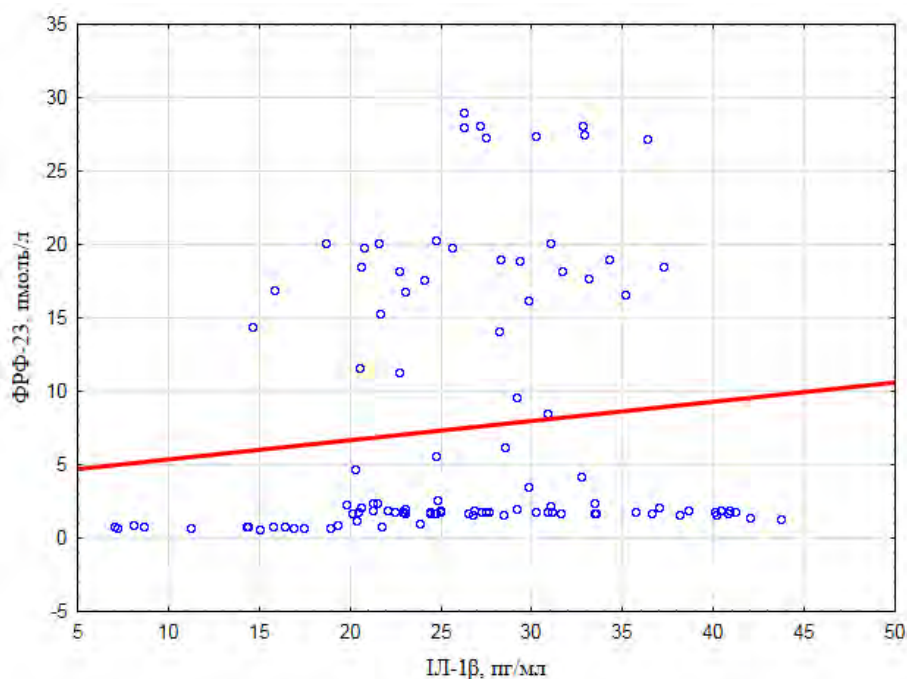


Рисунок 3.11. Зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-1 β у хворих на ХХН.

Зв'язок між ФРФ-23 та ІЛ-8 спостерігався лише при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2) ($R = 0,57$; $p < 0,001$).

Отже, ФРФ-23 володіє множинними зв'язками із факторами запалення, при цьому найміцніша кореляція спостерігається із ІЛ-6.

Таким чином, розвиток ХНН супроводжується виникненням системного запалення, яке характеризується статистично значущим зростанням ІЛ-1 β на I стадії ХХН ($p < 0,001$), ІЛ-6 на III стадії ХХН ($p < 0,001$), ІЛ-8 та СРБ у всіх пацієнтів на II стадії ХХН ($p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно), порівняно з контрольною групою, і прогресує зі зниженням ШКФ.

Рівень ФРФ-23 статистично значуще корелює із рівнем СРБ ($R = 0,57$; $p < 0,001$).

Це дає можливість стверджувати, що персистуюче системне запалення у хворих на ХХН супроводжується зростанням концентрації ФРФ-23.

3.3. Особливості порушень ліпідного обміну та їх зв'язок із ФРФ-23 у хворих на ХХН

Хворим на ХХН I – V стадій було проведено дослідження ліпідного спектру крові, що включало визначення сироваткової концентрації ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ. Дослідження рівня ЗХС серед хворих на ХХН I - V стадій показало прогресивне зниження цього показника паралельно з уповільненням ШКФ ($p < 0,001$) (рис. 3.12) від ХХН I до ХХН V (табл. 3.3).

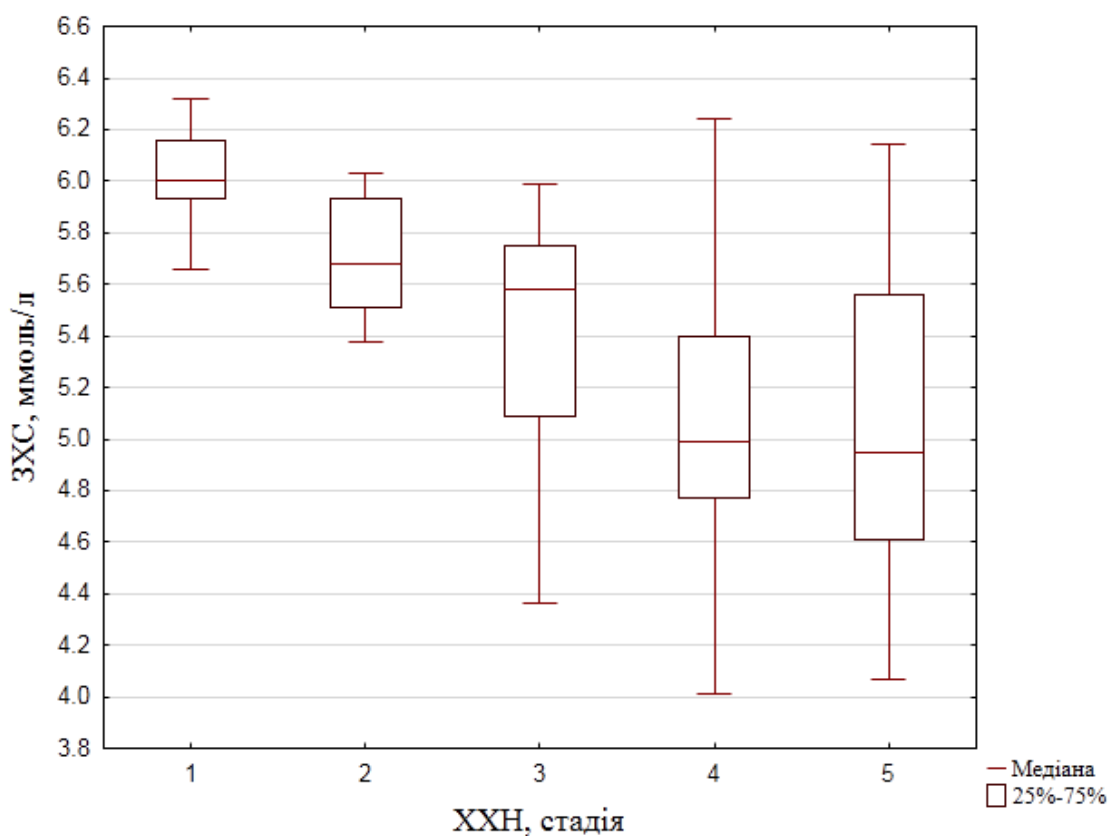


Рисунок 3.12. Зміни концентрації ЗХС у хворих на ХХН.

Показник	Групи обстежених осіб					
	Контрольна група, n = 19	XXH I, n = 19	XXH II, n = 23	XXH III, n = 24	XXH IV, n = 20	XXH V, n = 20
ЗХС, ммоль/л	4,62 (4,39; 4,82)	6,02 (5,93; 6,16)	5,70 (5,51; 5,93)	5,43 (5,09; 5,75)	5,14 (4,77; 5,40)	5,07 (4,61; 5,56)
		p < 0,001	p < 0,01 p ₁ < 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05	p < 0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05	p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05 p ₄ > 0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,21 (3,18; 3,27)	4,09 (3,97; 4,19)	3,54 (3,30; 4,01)	3,31 (2,92; 3,69)	3,16 (2,93; 3,30)	3,31 (2,97; 3,63)
		p < 0,001	p < 0,05 p ₁ < 0,05	p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05	p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	p > 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,71 (1,63; 1,77)	1,68 (1,55; 1,82)	1,01 (0,96; 1,05)	1,26 (1,18; 1,35)	1,24 (1,15; 1,29)	1,05 (0,96; 1,13)
		p > 0,05	p < 0,01 p ₁ < 0,01	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001
ТГ, ммоль/л	1,44 (1,37; 1,56)	1,47 (1,39; 1,49)	2,62 (2,58; 2,70)	1,61 (1,38; 1,73)	1,42 (1,32; 1,60)	1,87 (1,74; 1,97)
		p > 0,05	p < 0,01 p ₁ < 0,01	p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001	p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,01	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,001 p ₄ < 0,001
Примітка:						
p – статистична значущість різниці із показником контрольної групи;						
p ₁ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на XXH I;						
p ₂ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на XXH II;						
p ₃ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на XXH III;						
p ₄ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на XXH IV.						

Схожа тенденція змін виявлена і при визначенні концентрації ЛПНЩ, рівень яких прогресивно знижувався з наростанням ниркової недостатності до ХХН IV ($p < 0,001$), і несуттєво підвищувався у хворих на ХХН V, порівняно із ХХН IV ($p > 0,05$) (рис. 3.13).

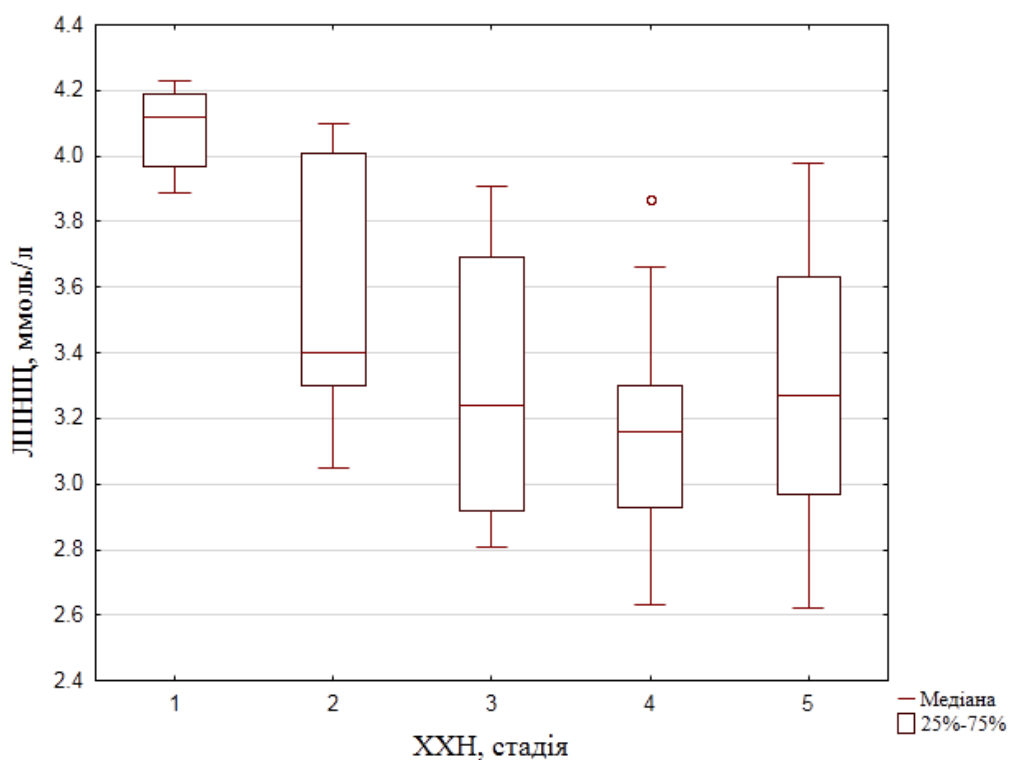


Рисунок 3.13. Зміни концентрації ЛПНЩ у хворих на ХХН.

Рівень ЛПВЩ зазнавав статистично статистично значущого зниження у хворих на ХХН II, порівняно із ХХН I ($p < 0,01$), і, після деякого підвищення на 3 стадії ХХН, продовжував падати, досягаючи мінімальних значень на термінальній стадії ниркової недостатності ($p < 0,001$) (рис. 3.14).

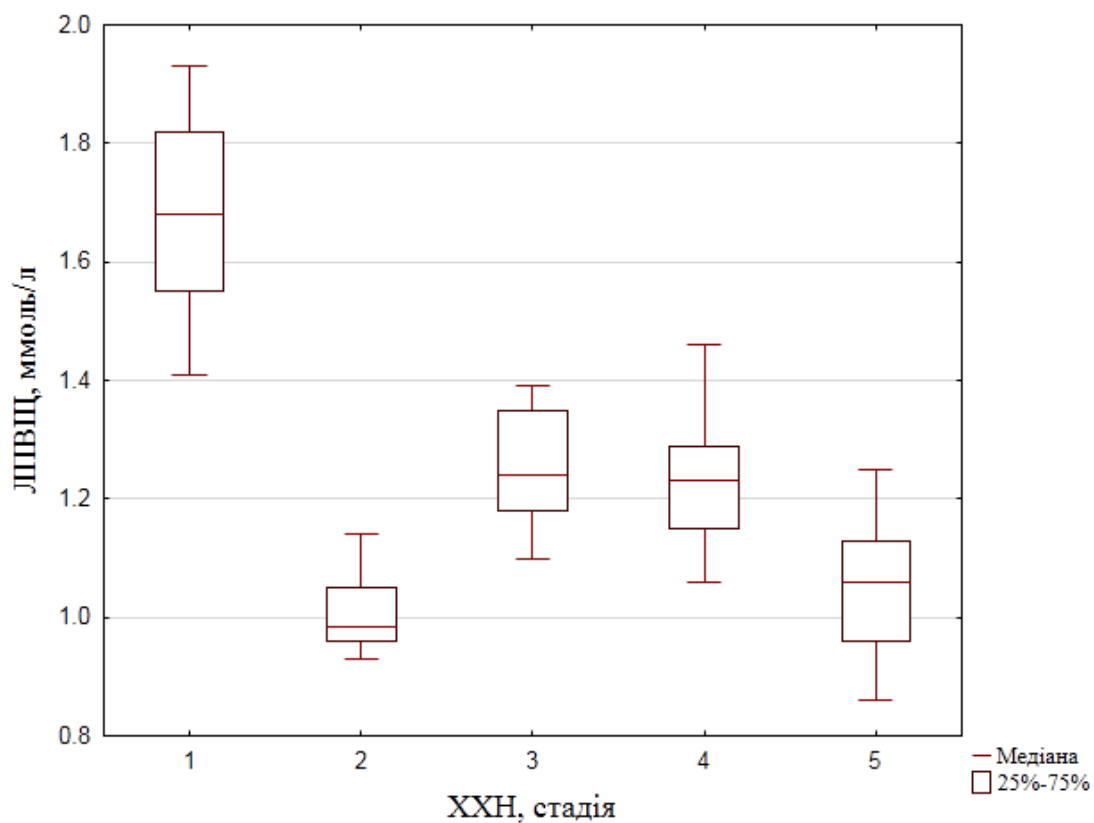


Рисунок 3.14. Зміни концентрації ЛПВЩ у хворих на ХХН.

Друга стадія ХХН характеризувалась також значним зростанням концентрації ТГ, порівняно із ХХН I ($p < 0,01$), рівень яких в подальшому статистично значуще знижувався до ХХН IV, досягаючи початкового. Проте на 5 стадії ХХН концентрація ТГ знову істотно зростала, порівняно із ХХН I ($p < 0,001$) (рис. 3.15).

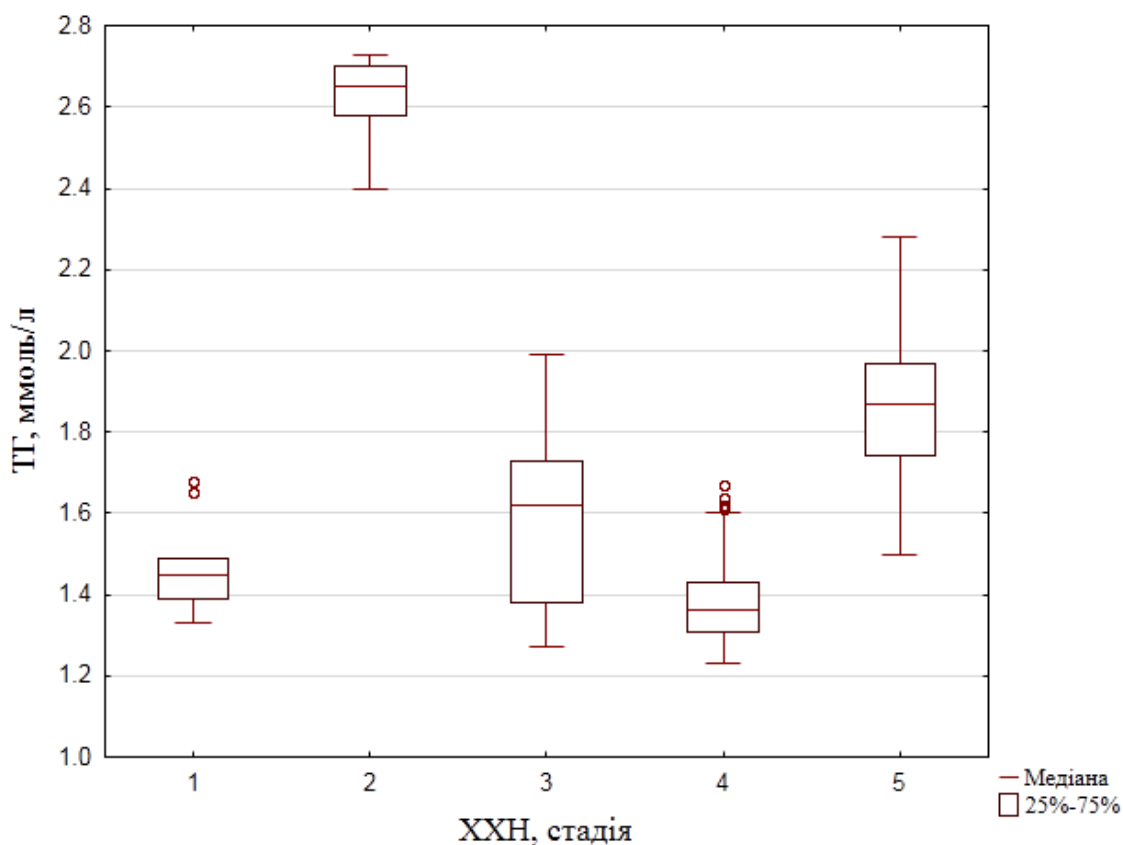


Рисунок 3.15. Зміни концентрації ТГ у хворих на ХХН.

Таким чином, розвиток ниркової недостатності супроводжується розвитком глибоких змін ліпідного обміну: зниженням рівня ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ та підвищенням концентрації ТГ, що прогресують в міру зниження ШКФ та досягають максимуму на термінальній стадії ХНН.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зв'язку між ФРФ-23 та показниками ліпідного обміну. У хворих на ХХН I – V стадій виявлено статистично значущий негативний середньої сили зв'язок між ФРФ-23 та ЗХС ($R = -0,45$; $p < 0,05$) (рис. 3.16).

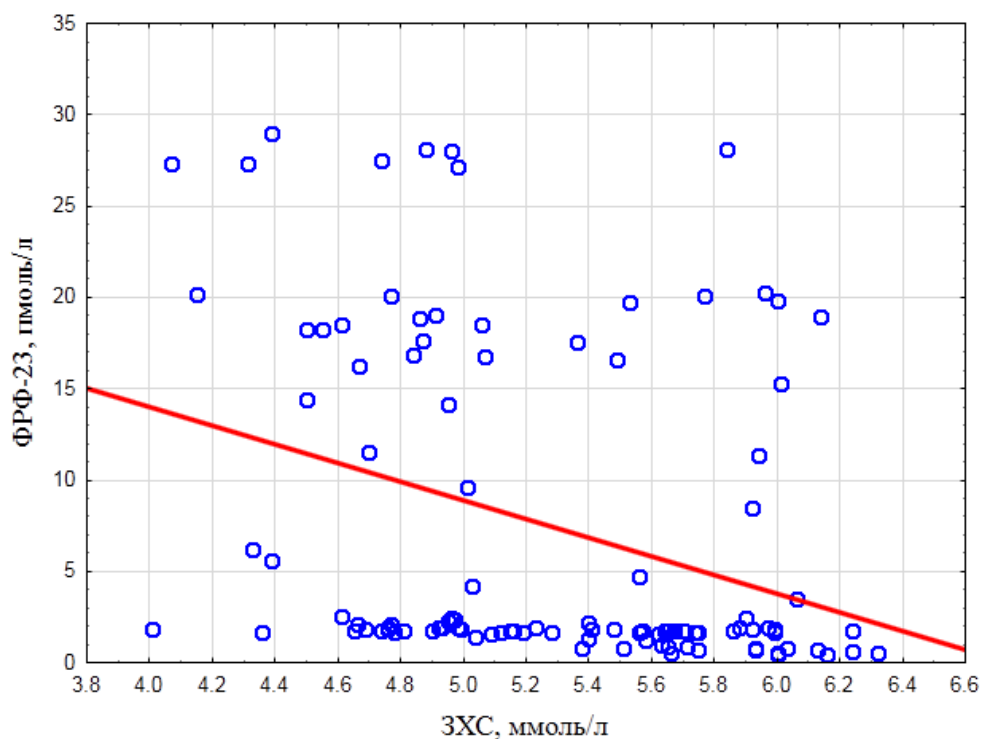


Рисунок 3.16. Зв'язок між ФРФ-23 та ЗХС у хворих на ХХН.

Статистично значущий зв'язок виявлено і між ФРФ-23 та ЛПВЩ ($R = -0,54$; $p < 0,05$) (рис. 3.17), ЛПНЩ ($R = -0,29$; $p < 0,05$), та ТГ ($R = 0,28$; $p < 0,05$). Взаємопов'язаність різноманітних порушень обміну в організмі хворих на ХХН дозволяє припустити наявність спільних чи послідовних ланок патогенезу, однією з яких, ймовірно, виступає системне запалення, корекція яких потребує комплексного підходу.

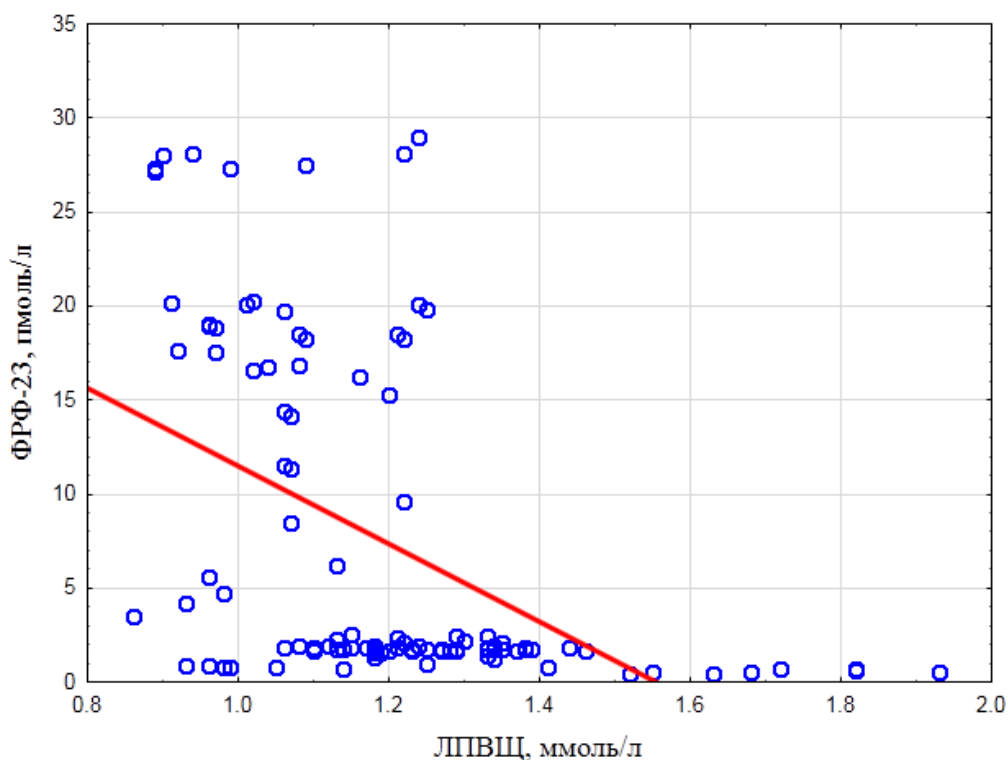


Рисунок 3.17. Зв'язок між ФРФ-23 та ЛПВЦ у хворих на ХХН.

Таким чином, порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН характеризується зростанням рівня ТГ ($p < 0,05$), що посилюється в міру прогресування ниркової дисфункції.

Рівень ЗХС, ЛПНЦ та ЛПВЦ статистично значуще знижується ($p < 0,05$) в міру прогресування нефросклерозу, що можна розглядати як компонент синдрому БЕН.

ФРФ-23 володіє сильним негативним зв'язком із ЗХС ($R = -0,45$; $p < 0,05$) і ЛПВЦ ($R = -0,54$; $p < 0,05$), слабким негативним зв'язком із ЛПНЦ ($R = -0,29$; $p < 0,05$), та позитивною слабкою кореляцією із ТГ ($R = 0,28$; $p < 0,05$).

Досліджені кореляційні зв'язки є свідченням складного механізму прогресування ХХН, в якому різні компоненти взаємопов'язані та формують єдину нирково-кістково-жирову вісь у хворих на ХХН. Системне запалення, ймовірно, є однією зі зв'язуючих ланок між складними порушеннями мінерального, ліпідного обміну та НС у хворих на ХХН.

3.4. Оцінка клініко-лабораторних показників НС і їх зв'язку із ФРФ-23 у хворих на ХХН

Оцінка НС хворих на ХХН включала визначення рівня альбуміну в сироватці крові, товщини ШЖС на рівні нижнього кута лопатки, двоголового м'яза плеча та на рівні пупка на животі із зазначенням їх суми, а також ІМТ. При обстеженні хворих на ХХН I-V стадій (табл. 3.4) виявлено тенденцію до зростання ІМТ на 2 стадії ХХН, порівняно з ХХН I, із наступним прогресивним його зниженням до ХХН IV ($p < 0,05$, порівняно із ХХН II), проте на 5 стадії ІМТ несуттєво зростав.

Таблиця 3.4.

Показники НС хворих на ХХН

Показник	Група пацієнтів					
	Контроль на група, N = 19	ХХН I, N = 19	ХХН II, N = 23	ХХН III, N = 24	ХХН IV, N = 20	ХХН V, N = 20
ІМТ	24,1 (23,5; 24,9)	27,5 (25,0; 29,4)	30,6 (29,3; 32,2)	27,4 (24,8; 30,0)	25,6 (24,4; 28,4)	27,7 (24,9; 30,1)
		p < 0,01	p < 0,01 p ₁ > 0,05	p < 0,01 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	p < 0,01 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Альбумін, г/л	43,67 ± 2,85	41,13 ± 3,53	37,22 ± 3,50	38,76 ± 3,27	38,53 ± 3,46	35,57 ± 4,03
		p > 0,05	p < 0,01 p ₁ > 0,05	p < 0,01 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	p < 0,01 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,01
ШЖС, мм	44,22 ± 2,44	64,33 ± 10,34	55,50 ± 6,16	56,52 ± 7,72	55,21 ± 7,33	53,95 ± 7,44
		p < 0,001	p < 0,01 p ₁ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Примітка: p – статистична значущість різниці із показником контрольної групи; p ₁ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН I; p ₂ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН II; p ₃ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН III; p ₄ – статистична значущість різниці із показником групи хворих на ХХН IV.						

Згідно з величиною ІМТ, серед обстежених пацієнтів 1 особа мала легку недостатність живлення, 37 хворих мали нормальний нутриційний статус, у 41 пацієнта діагностовано передожиріння, у 20 осіб виявлено ожиріння I ступеня,

у 5 хворих – ожиріння II ступеня, та у 2 пацієнтів – ожиріння III ступеня. Таким чином, переважаючими типами живлення на кожній із стадій ХХН були нормальний та передожиріння (рис. 3.18).

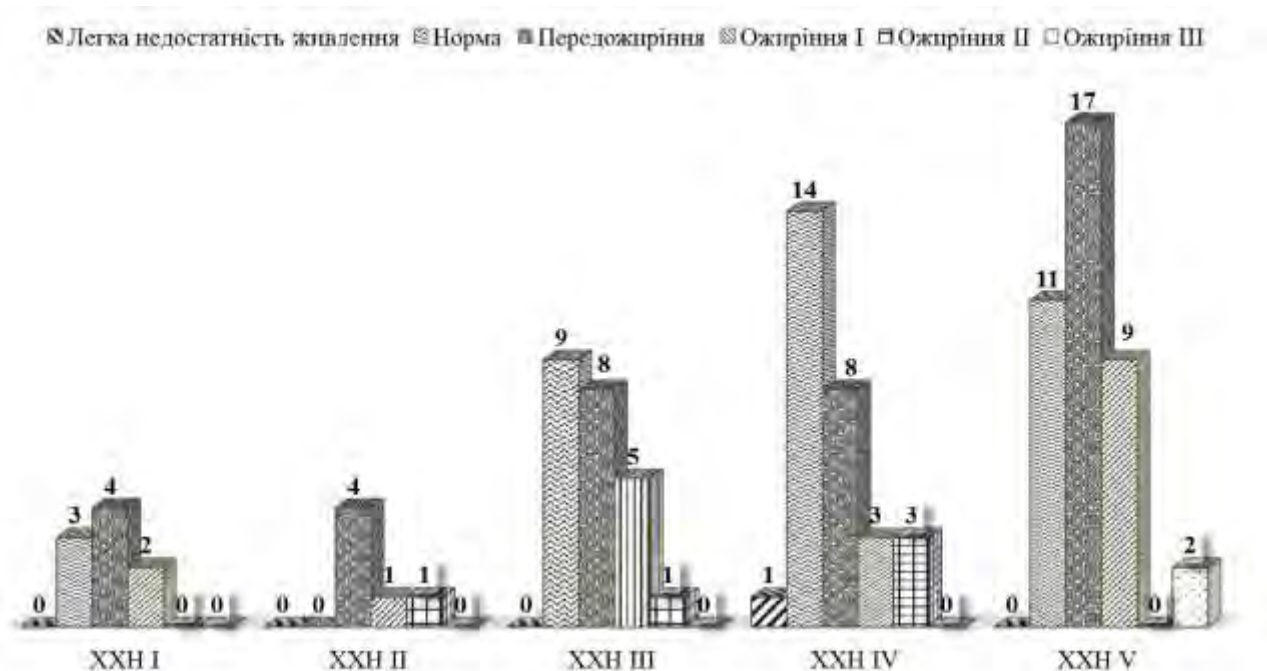


Рисунок 3.18. Типи живлення у хворих на ХХН, згідно з ІМТ

Рівень альбуміну сироватки крові мав тенденцію до зниження вже у хворих на ХХН II, і, після деякого підвищення на 3 стадії ХХН, продовжував падати, досягаючи мінімальних значень на термінальній стадії ниркової недостатності ($p < 0,001$).

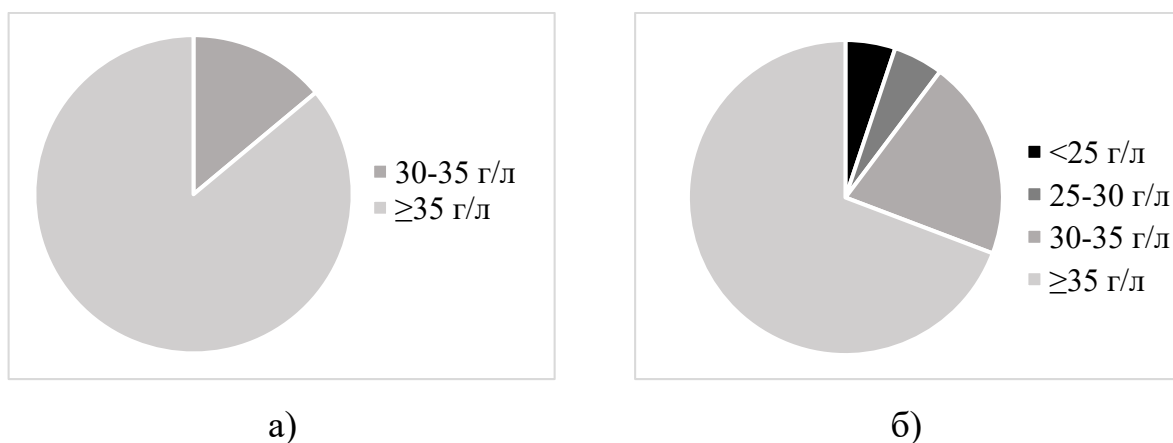


Рисунок 3.19. Рівень альбуміну при ШКФ:

а) 15-45 мл/(хв·1,73 м²); б) <15 мл/(хв·1,73 м²)

Аналіз концентрації альбуміну виявив гіпоальбумінемію у 2 (11 %) хворих на ХХН І стадії, 3 (13 %) хворих на ХХН ІІ стадії, 3 (13 %) хворих на ХХН ІІІ стадії, 3 (15 %) хворих на ХХН ІV 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 %) особи виявлено середній ступінь недостатності живлення та у 1 (5 %) - важку недостатність живлення (рис. 3.19).

Таким чином, вісцеральний пул білка вичерпується з прогресуванням ХНН незалежно від змін ІМТ.

Товщина ШЖС зменшувалась паралельно з уповільненням ШКФ, набуваючи статистичної значущості у хворих на ХХН ІІІ ($p < 0,01$) та досягаючи найнижчих значень у хворих на ХХН V. При цьому товщина ШЖС залишалась вищою від ідеальних значень на всіх стадіях ХХН.

Виявлено статистично значущий зворотній зв'язок між Товщиною ШЖС та концентрацією ФРФ-23 ($R = -0,23$; $p < 0,05$), а також із рівнем ІЛ-6 ($R = -0,23$; $p < 0,05$), що опосередковано може свідчити про нутритивні властивості підшкірних жирових депо і відсутність у них прозапального впливу у хворих на ХХН.

Кореляція ІМТ із ФРФ-23 та ІЛ-6 виявилась відсутньою, що опосередковано може свідчити про нутритивні властивості підшкірних жирових депо і відсутність у них прозапального впливу у хворих на ХХН.

Отже, зниження ШКФ супроводжується прогресивним виснаженням енергетичних запасів організму, що корелює з посиленням запалення та підвищенням продукції ФРФ-23. Товщина ШЖС статистично значуще ($p < 0,01$) зменшується із прогресуванням ХНН починаючи з 3 стадії ХНН та володіє зворотнім зв'язком із рівнем ІЛ-6 ($R = - 0,23$; $p < 0,05$) та концентрацією ФРФ-23 ($R = - 0,23$; $p < 0,05$), що може бути ознакою захисної незапальної ролі підшкірного жиру у хворих на ХНН.

Прогресування ХНН супроводжується зниженням рівня альбуміну сироватки крові ($p < 0,05$), найбільш вираженим серед хворих на ХНН V стадії, у яких недостатність харчування спостерігалась у 30 % хворих, з них у 20 % осіб діагностовано легку недостатність харчування, у 5 % виявлено середній ступінь недостатності харчування та у 5 % - важку недостатність харчування.

Концентрація альбуміну негативно корелює з ФРФ-23 ($R = - 0,28$; $p < 0,05$) та ІЛ-6 ($R = - 0,33$; $p < 0,05$), що можна розглядати як частину змішаного синдрому мальнутриції–запалення у хворих на ХНН.

У пацієнтів II – IV стадій ХНН ІМТ статистично значуще знижується ($p < 0,05$), паралельно з прогресуванням ХНН. Кореляція ІМТ із ФРФ-23 виявилась відсутньою.

Основні положення досліджень даного розділу дисертаційної роботи наведено в публікаціях здобувача:

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.

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.

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.

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

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.

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.

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХХН ЛЕВОКАРНІТИНОМ ТА АМІНОКИСЛОТАМИ І ЇХ КЕТОАНАЛОГАМИ

Обстежених пацієнтів із ХНН залежно від призначеної терапії було розподілено на чотири групи шляхом випадкової вибірки. Групи хворих статистично не відрізнялися між собою кількістю хворих на ХХН різних стадій, віком, статевим складом, нозологічними формами захворювань та ускладнень. Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів (загальної слабкості, втомлюваності, протеїнурії та рівнем АТ), товщини ШЖС та лабораторних показників персистуючого запалення, НС, ліпідного обміну і МКП через 1 та 3 місяці. Оцінка динаміки загальної слабкості у пролікованих пацієнтів наведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Динаміка показника загальної слабкості в групах пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Загальна слабкість до лікування, бали	Загальна слабкість після лікування, бали	p	Загальна слабкість через 3 міс, бали	p
I (n = 21)	3,5 (3,0; 4,0)	2,5 (2,0; 3,0)	p < 0,001	3,5 (3,0; 4,0)	p > 0,05
II (n = 22)	3,3 (3,0; 4,0)	1,6 (1,0; 2,0)	p < 0,001 p1 < 0,01	2,8 (2,0; 3,0)	p < 0,01 p1 < 0,01
III (n = 22)	3,6 (3,0; 4,0)	2,2 (2,0; 3,0)	p < 0,001 p1 > 0,05 p2 > 0,05	3,0 (3,0; 3,0)	p < 0,001 p1 < 0,01 p2 > 0,05
IV (n = 22)	3,5 (3,0; 4,0)	1,5 (1,0; 2,0)	p < 0,001 p1 < 0,001 p2 > 0,05 p3 < 0,01	2,3 (1,5; 3,0)	p < 0,001 p1 < 0,001 p2 < 0,05 p3 < 0,01
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Динаміка втомлюваності у обстежених групах пацієнтів під впливом базової та модифікованої терапії була аналогічною змінам рівня загальної слабкості і наведена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Динаміка показника втомлюваності в групах пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Втомлюваність до лікування, бали	Втомлюваність після лікування, бали	p	Втомлюваність через 3 міс, бали	p
I (n = 21)	3,5 (3,0; 4,0)	2,5 (2,0; 3,0)	$p < 0,001$	3,5 (3,0; 4,0)	$p > 0,05$
II (n = 22)	3,3 (3,0; 4,0)	1,6 (1,0; 2,0)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	2,8 (2,0; 3,0)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
III (n = 22)	3,6 (3,0; 4,0)	2,2 (2,0; 3,0)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,2 (3,0; 3,5)	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	3,5 (3,0; 4,0)	1,5 (1,0; 2,0)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$	2,3 (1,5; 3,0)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як видно з таблиці, через 1 місяць після початку проведеного лікування рівень втомлюваності статистично значуще знижувався у всіх групах хворих. Проте найбільш суттєвого ефекту вдалося досягнути в 4 групі, де виявлено статистично значуще нижче значення даного показника, порівняно не лише з групою базового лікування, але й з групами ізольованої модифікованої терапії левокарнітином чи амінокислотами та їх кетоаналогами. Через 3 місяці після проведеного лікування у пацієнтів групи базової терапії показник втомлюваності набував початкового значення, виявленого перед лікуванням; в той же час у групі комбінованого модифікованого лікування показник втомлюваності

залишався статистично значуще нижчим від аналогічного показника групи базового лікування, а також груп ізольованої модифікованої терапії левокарнітином чи амінокислотами та їх кетоаналогами.

Оцінка динаміки протеїнурії представлена у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Динаміка протеїнурії обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Рівень протеїнурії до лікування, г/д	Рівень протеїнурії після лікування, г/д	р	Рівень протеїнурії через 3 міс, г/д	р
I (n = 21)	0,61 (0,37; 0,91)	0,48 (0,17; 0,54)	$p > 0,05$	0,60 (0,37; 0,78)	$p > 0,05$
II (n = 22)	0,68 (0,36; 1,03)	0,28 (0,00; 0,48)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,43 (0,00; 0,62)	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	0,73 (0,00; 1,37)	0,25 (0,00; 0,40)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,32 (0,00; 0,47)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	0,46 (0,00; 0,58)	0,09 (0,00; 0,00)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	0,10 (0,00; 0,00)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
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.					

Як свідчать дані з таблиці, через 1 місяць після проведеного лікування рівень протеїнурії статистично значуще знизився лише у групах модифікованої терапії ($p < 0,001$). При цьому, найбільш суттєві зміни досягнуто в 3 та 4 групах хворих, де виявлено статистично значуще нижче значення даного показника ($p < 0,05$), порівняно з групою базового лікування. Через 3 місяці після проведеного лікування вираженість протеїнурії залишалася на статистично значуще нижчому від початкового рівні лише у 2, 3 та 4 групах хворих; при цьому найбільш виразний ефект виявлено в 4 групі пацієнтів, де зафіксовано

статистично значуще нижче значення даного показника ($p < 0,05$), порівняно не лише з групою базової терапії, але й з 2 і 3 групами хворих, що отримували додатково ізольовану модифіковану терапію левокарнітином чи амінокислотами і їх кетоаналогами.

Оцінка динаміки рівня АТ у пролікованих хворих представлена у таблицях 4.4, 4.5.

Таблиця 4.4.

Рівень САТ обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Рівень САТ до лікування, мм рт. ст.	Рівень САТ після лікування, мм рт. ст.	p	Рівень САТ через 3 міс, мм рт. ст.	p
I (n = 21)	152 (140; 165)	138 (130; 148)	$p < 0,01$	140 (138; 150)	$p < 0,01$
II (n = 22)	159 (150; 170)	142 (140; 150)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	144 (140; 155)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	150 (135; 163)	133 (123; 140)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	134 (123; 145)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
IV (n = 22)	155 (150; 170)	139 (133; 150)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	140 (135; 150)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Таблиця 4.5.

Рівень ДАТ обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Рівень ДАТ до лікування, мм рт. ст.	Рівень ДАТ після лікування, мм рт. ст.	p	Рівень ДАТ через 3 міс, мм рт. ст.	p
I (n = 21)	94 (85; 105)	86 (80; 90)	$p < 0,001$	90 (83; 100)	$p < 0,05$
II (n = 22)	95 (90; 100)	89 (80; 95)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	90 (85; 95)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	91 (80; 100)	84 (80; 90)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	85 (80; 95)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	92 (80; 100)	84 (78; 90)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	86 (80; 90)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як видно з таблиці, через 1 місяць після проведеного лікування рівень АТ статистично значуще знизився у кожній групі спостереження ($p < 0,001$). Суттєвої відмінності даного показника між групою базової та групами модифікованої терапії виявлено не було. Через 3 місяці після проведеного лікування позитивний ефект зберігався у кожній групі хворих ($p < 0,001$).

Позитивна динаміка клінічних проявів супроводжувалась істотними змінами рівня маркерів персистуючого запалення.

Динаміка рівня ІЛ-1 β представлена у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Динаміка рівня ІЛ-1 β в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ІЛ-1 β до лікування, пг/мл	ІЛ-1 β після лікування, пг/мл	p	ІЛ-1 β через 3 міс, пг/мл	p
I (n = 21)	28,33 (23,22; 32,14)	23,80 (18,17; 27,47)	$p < 0,001$	27,01 (21,38; 30,55)	$p < 0,001$
II (n = 22)	25,94 (20,52; 31,12)	17,15 (13,98; 20,76)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	20,62 (16,22; 25,64)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
III (n = 22)	28,82 (22,96; 33,56)	13,84 (9,35; 18,20)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	17,85 (13,13; 21,88)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	26,62 (21,18; 30,49)	8,06 (5,96; 10,02)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	14,00 (12,25; 15,83)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p ₁ - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p ₂ - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p ₃ - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p ₄ - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як видно з таблиці, через 1 місяць після проведеного лікування у всіх 4 групах хворих спостерігалось статистично значуще зниження рівня даного прозапального цитокіна ($p < 0,001$). При цьому, додавання левокарнітину до базової терапії у 2 групі хворих дозволило досягнути більш значного зниження рівня ІЛ-1 β , порівняно з 1 групою базової терапії ($p < 0,01$), а під впливом застосування амінокислот і їх кетоаналогів у схемі лікування третьої групи пацієнтів рівень ІЛ-1 β досягав статистично значуще нижчих значень, порівняно не лише з 1 групою, але й із 2 групою хворих, що отримували модифіковану терапію левокарнітином ($p < 0,05$). Проте, найбільш виразний вплив на системне запалення, як свідчить динаміка рівня ІЛ-1 β , мав місце у 4 групі хворих, де застосовувалась комбінована модифікована терапія із застосуванням

левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів. Таким чином, рівень ІЛ-1 β у 4 групі пацієнтів був статистично значуще нижчим від аналогічного показника у 1, 2 та 3 групах ($p < 0,001$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник ІЛ-1 β повертався практично до вихідного рівня у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався виразний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найбільш яскраві зміни мали місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії, де рівень ІЛ-1 β був не лише істотно нижчим від показника перед лікуванням, але й статистично значуще нижчим від аналогічного показника у групах 1, 2 і 3 ($p < 0,05$).

Динаміка рівня ІЛ-6 представлена у таблиці 4.7.

Таблиця

4.7.

Динаміка рівня ІЛ-6 в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ІЛ-6 до лікування, пг/мл	ІЛ-6 після лікування, пг/мл	р	ІЛ-6 через 3 міс, пг/мл	р
I (n = 21)	56,14 (27,62; 84,91)	43,79 (19,16; 70,44)	$p < 0,001$	53,10 (24,05; 82,07)	$p < 0,001$
II (n = 22)	51,56 (31,52; 78,68)	36,36 (14,14; 61,98)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	44,06 (23,19; 70,85)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	52,45 (35,65; 75,88)	24,34 (12,82; 36,57)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	34,56 (22,41; 45,65)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	58,17 (38,64; 82,38)	18,34 (11,44; 25,04)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	29,40 (24,52; 35,63)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

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.

Як випливає з наведеного, через 1 місяць після проведеного лікування мало місце статистично значуще зниження рівня ІЛ-6, порівняно з початковим його рівнем, у кожній групі спостереження ($p < 0,001$). Додавання левокарнітину до базової терапії у 2 групі хворих привело до більш значного зниження рівня ІЛ-6, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а під впливом включення амінокислот та їх кетоаналогів до схеми лікування у 3 групі пацієнтів рівень ІЛ-6 досягав статистично значуще нижчого значення, порівняно з 1 групою ($p < 0,01$). Проте, найбільш виразний вплив на системне запалення, згідно з оцінкою динаміки рівня ІЛ-6, мала комбінована модифікована терапія левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами у 4 групі хворих, де рівень ІЛ-6 був статистично значуще нижчим від аналогічного показника у 1 та 2 групах ($p < 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник ІЛ-6 повертався майже до початкового рівня у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався виразний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший ефект мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії, де рівень ІЛ-6 був статистично значуще нижчим не лише від показника перед лікуванням, але й від аналогічного показника у групах 1 та 2.

Динаміка рівня ІЛ-8 представлена у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8.

Динаміка рівня ІЛ-8 в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ІЛ-8 до лікування, пг/мл	ІЛ-8 після лікування, пг/мл	р	ІЛ-8 через 3 міс, пг/мл	р
I (n = 21)	19,99 (15,08; 26,33)	16,52 (12,07; 22,61)	$p < 0,001$	19,51 (14,85; 25,56)	$p < 0,001$
II (n = 22)	22,10 (14,35; 22,14)	15,23 (8,34; 16,24)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	18,46 (11,56; 20,53)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	24,53 (15,62; 34,19)	11,95 (6,30; 16,08)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	16,12 (10,89; 21,01)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	19,39 (13,32; 24,46)	5,99 (3,26; 8,02)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	11,23 (8,46; 12,88)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
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.					

Як свідчать отримані дані, через 1 місяць після проведеного лікування рівень ІЛ-8 зазнав статистично значущого зниження у кожній групі хворих ($p < 0,001$). Проте, включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі хворих привело до суттєвішого зниження рівня ІЛ-8, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування амінокислот і їх кетоаналогів додатково до базової терапії у 3 групі пацієнтів рівень ІЛ-8 досягав нижчого значення, порівняно з 1 і 2 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий вплив на системне запалення, як видно з динаміки рівня ІЛ-6, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та мінокислотами і їх кетоаналогами, де рівень ІЛ-8 був статистично значуще нижчим від аналогічного показника у 1, 2 та 3 групах ($p < 0,001$). Через 3 місяці після

проведеного лікування показник ІЛ-8 повертався практично до початкового рівня у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,01$). Найістотніший ефект мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії, де рівень ІЛ-8 був статистично значуще нижчим не лише від показника перед лікуванням, але й від аналогічного показника у групах 1,2 та 3 ($p < 0,05$).

Динаміка рівня СРБ представлена у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9.

Динаміка рівня СРБ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	СРБ до лікування, мг/л	СРБ після лікування, мг/л	p	СРБ через 3 міс, мг/л	p
I (n = 21)	8,23 (1,24; 10,72)	7,88 (0,93; 10,41)	$p < 0,001$	8,09 (1,11; 10,51)	$p < 0,001$
II (n = 22)	9,94 (1,59; 11,74)	6,30 (0,50; 3,65)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,15 (1,32; 10,27)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	12,59 (2,00; 23,78)	5,99 (0,43; 10,91)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	8,59 (1,80; 13,23)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	14,61 (1,58; 29,78)	4,91 (0,75; 8,42)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	7,15 (1,22; 12,85)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як видно з таблиці, через 1 місяць після проведеного лікування у всіх групах хворих виявлена статистично значуща позитивна динаміка рівня СРБ ($p < 0,001$). Включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі хворих привело до суттєвішого зниження рівня СРБ, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування амінокислот додатково до базової

терапії у 3 групі пацієнтів рівень СРБ досягав ще нижчого значення, порівняно з 1 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий вплив на системне запалення, як видно з динаміки рівня СРБ, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та мінокислотами, де рівень СРБ був найнижчим, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник СРБ повертався до початкового рівня у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де рівень СРБ був найнижчим, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$).

Аналіз стану персистуючого запалення у групах спостереження через 1 місяць після проведеного лікування показав, що мала місце статистично значуща позитивна динаміка рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ у всіх групах хворих. Проте включення левокарнітину додатково до базової терапії дозволило досягнути статистично значуще кращої позитивної динаміки показника ІЛ-1 β ($p < 0,05$), суттєвішого зниження рівня ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ ($p > 0,05$) у 2 групі, порівняно з 1 групою базової терапії. Застосування амінокислот та їх кетоаналогів у 3 групі хворих привело до статистично значущого зниження рівня ІЛ-1 β , порівняно з відповідним показником у 1 і 2 групах ($p < 0,05$), та значного зниження рівня ІЛ-6, порівняно з відповідним показником у 1 ($p < 0,05$) і 2 групах ($p > 0,05$). Найкращого впливу на системне запалення було досягнуто у групі хворих, що отримували левокарнітин та амінокислоти і їх кетоаналоги додатково до базової терапії. Таким чином, у 4 групі пацієнтів показники рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ через 1 місяць після проведеного лікування були істотно нижчими від аналогічних показників у групах базового та ізолюваного модифікованого лікування з використанням левокарнітину чи амінокислот і їх кетоаналогів.

Через 3 місяці після проведеного лікування рівень маркерів запалення у групі базового лікування повернувся до початкового значення, в той час як у

групах модифікованої терапії показники ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРБ залишались статистично значуще нижчими від вихідного рівня ($p < 0,001$). Найістотніший ефект мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії, де рівень маркерів запалення був суттєво нижчим не лише від аналогічних показників перед лікуванням, але й від показників 1, 2 та 3 груп.

Паралельно з позитивною динамікою маркерів персистуючого запалення досягнуто суттєвого покращення показників НС хворих на ХХН.

Динаміка рівня альбуміну наведена в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10.

Динаміка рівня альбуміну в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Альбумін до лікування, г/л	Альбумін після лікування, г/л	p	Альбумін через 3 міс, г/л	p
I (n = 21)	38,08 (36,28; 39,74)	36,26 (34,54; 37,57)	$p < 0,001$	36,34 (34,54; 37,67)	$p < 0,001$
II (n = 22)	36,97 (34,75; 39,60)	37,21 (35,56; 40,63)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	37,27 (35,54; 40,36)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	36,54 (34,28; 38,10)	40,18 (38,44; 41,20)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	38,19 (36,21; 39,40)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	37,68 (35,40; 40,20)	43,11 (40,45; 45,82)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	41,11 (38,41; 43,85)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як свідчать отримані дані, через 1 місяць після проведеного лікування рівень альбуміну у групі базової терапії дещо знизився ($p < 0,001$), в той час як у групах 3 і 4 цей показник статистично значуще зріс ($p < 0,001$). Цьому сприяло застосування амінокислот і їх кетоаналогів у 3 групі пацієнтів, в яких

рівень альбуміну досягав статистично значуще вищого значення, порівняно з 1 групою базового лікування ($p < 0,001$). Але найбільш суттєвий анаболічний ефект, як видно з динаміки рівня альбуміну, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де рівень альбуміну статистично значуще перевищував значення аналогічного показника у 1, 2 та 3 групах ($p < 0,01$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник альбуміну залишався на нижчому від початкового рівні у групі базового лікування ($p < 0,001$), тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніші зміни мали місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії, де рівень альбуміну статистично значуще перевищував значення аналогічного показника у 1, 2 та 3 групах ($p < 0,01$).

Динаміка товщини ШЖС обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці 4.11.

Таблиця 4.11.

Динаміка товщини ШЖС обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Товщина ШЖС (сума) до лікування, мм	Товщина ШЖС (сума) після лікування, мм	p	Товщина ШЖС (сума) через 3 міс, мм	p
I (n = 21)	54,83 (48,00; 62,00)	54,96 (48,00; 62,00)	$p > 0,05$	54,56 (48,00; 61,77)	$p > 0,05$
II (n = 22)	56,52 (49,00; 63,00)	58,52 (52,00; 65,00)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	57,36 (51,00; 63,00)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	54,33 (49,00; 59,50)	56,83 (51,00; 62,50)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	55,71 (50,00; 61,50)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	54,38 (49,00; 60,50)	57,25 (52,00; 63,50)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	56,13 (51,0; 62,50)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як видно з таблиці, через 1 місяць після проведеного лікування у групі базової терапії статистично значущих змін товщини ШЖС виявлено не було, водночас у групах модифікованого лікування спостерігалось статистично значуще зростання товщини ШЖС ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. Включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі хворих привело до суттєвішого зростання товщини ШЖС, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування амінокислот та їх кетоаналогів додатково до базової терапії у 3 групі пацієнтів збільшення товщини ШЖС досягало ще вищого значення, порівняно з 2 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий ефект, як видно з динаміки товщини ШЖС, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де товщина ШЖС була найбільшою, порівняно з

аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник товщини ШЖС залишався на початковому рівні у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де товщина ШЖС була найбільшою, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$).

Дослідження впливу лікування на компоненти БЕН у хворих на ХХН виявило позитивну динаміку показників ліпідного обміну, що мала місце поряд з суттєвим покращенням стану персистуючого запалення та НС пацієнтів, які отримували модифіковану терапію.

Динаміка рівня ЗХС в сироватці крові обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці 4.12.

Таблиця

4.12.

Динаміка рівня ЗХС в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ЗХС до лікування, ммоль/л	ЗХС після лікування, ммоль/л	p	ЗХС через 3 міс, ммоль/л	p
I (n = 21)	5,23 (4,83; 5,71)	5,31 (4,92; 5,76)	$p > 0,05$	5,25 (4,82; 5,69)	$p > 0,05$
II (n = 22)	5,33 (4,84; 5,84)	5,11 (4,62; 5,55)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	5,16 (4,54; 5,67)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	5,04 (4,68; 5,53)	4,96 (4,61; 5,35)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	4,99 (4,78; 5,29)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	5,25 (4,84; 5,67)	4,80 (4,43; 5,23)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,88 (4,52; 5,21)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як свідчать дані нашого дослідження, через 1 місяць після проведеного лікування у групі базової терапії статистично значущих змін рівня ЗХС виявлено не було, водночас у групах модифікованого лікування спостерігалось статистично значуще зниження показника ЗХС ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. Включення амінокислот та їх кетоаналогів до схеми лікування у 3 групі хворих привело до значного зниження рівня ЗХС, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування левокарнітину додатково до базової терапії у 2 групі пацієнтів рівень ЗХС знижувався ще суттєвіше, порівняно з 1 групою ($p > 0,05$). Але найбільш виразний ефект, як видно з динаміки рівня ЗХС, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де рівень ЗХС був статистично значуще нижчим, порівняно з аналогічним показником у 1 ($p <$

0,05) групі. Через 3 місяці після проведеного лікування показник рівня ЗХС залишався на початковому рівні у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де рівень ЗХС був статистично значуще нижчим від аналогічного показника у 1 групі ($p < 0,05$).

Динаміка рівня ЛПНЩ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13.

Динаміка рівня ЛПНЩ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ЛПНЩ до лікування, ммоль/л	ЛПНЩ після лікування, ммоль/л	p	ЛПНЩ через 3 міс, ммоль/л	p
I (n = 21)	3,32 (2,96; 3,65)	3,31 (2,97; 3,72)	$p > 0,05$	3,33 (2,92; 3,73)	$p > 0,05$
II (n = 22)	3,30 (3,03; 3,47)	3,06 (2,75; 3,25)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	3,29 (2,91; 3,68)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	3,09 (2,85; 3,28)	3,10 (2,75; 3,58)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,24 (2,90; 3,63)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	3,40 (3,17; 3,64)	3,05 (2,79; 3,27)	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,15 (2,84; 3,39)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як показують наведені дані, через 1 місяць після проведеного лікування у групі базової терапії статистично значущих змін рівня ЛПНЩ виявлено не було, водночас у групах модифікованого лікування спостерігалось статистично

значуще зниження показника ЛПНЩ ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. Включення амінокислот та їх кетоаналогів до схеми лікування у 3 групі хворих привело до суттєвішого зниження рівня ЛПНЩ, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування левокарнітину додатково до базової терапії у 2 групі пацієнтів рівень ЛПНЩ досягав статистично значуще нижчого значення, порівняно з 1 групою ($p < 0,05$). Але найбільш суттєвий ефект, як видно з динаміки рівня ЛПНЩ, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де різниця показника ЛПНЩ до і через 1 місяць після лікування була найбільшою ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник ЛПНЩ залишався на початковому рівні у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де різниця показника ЛПНЩ до і через 3 місяці після лікування була найбільшою ($p > 0,05$).

Динаміка рівня ТГ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці табл. 4.14.

Таблиця 4.14.

Динаміка рівня ТГ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ТГ до лікування, ммоль/л	ТГ після лікування, ммоль/л	р	ТГ через 3 міс, ммоль/л	р
I (n = 21)	1,72 (1,52; 1,95)	1,70 (1,57; 1,84)	$p > 0,05$	1,74 (1,61; 1,83)	$p > 0,05$
II (n = 22)	1,79 (1,60; 1,96)	1,71 (1,52; 1,88)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,69 (1,41; 1,82)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	1,64 (1,38; 1,88)	1,57 (1,32; 1,82)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,63 (1,36; 1,84)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	1,73 (1,37; 1,89)	1,59 (1,25; 1,76)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,60 (1,22; 1,78)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
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.					

Як свідчать наведені дані, через 1 місяць після проведеного лікування у групі базової терапії статистично значущих змін рівня ТГ виявлено не було, водночас у групах модифікованого лікування спостерігалось статистично значуще зниження показника ТГ ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. Включення левокарнітину чи амінокислот та їх кетоаналогів до схеми лікування у 2 та 3 групі хворих, відповідно, привело до суттєвішого зниження рівня ТГ, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$). Але найбільш виразний ефект, як видно з динаміки рівня ТГ, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де різниця показника ТГ до і через 1 місяць після лікування була найбільшою ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник рівня ТГ залишався на початковому рівні у групі базового лікування,

тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де різниця показника ТГ до і через 3 місяці після лікування була найбільшою ($p > 0,05$).

Динаміка рівня ЛПВЩ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів показана у таблиці табл. 4.15.

Таблиця 4.15.

Динаміка рівня ЛПВЩ в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ЛПВЩ до лікування, ммоль/л	ЛПВЩ після лікування, ммоль/л	p	ЛПВЩ через 3 міс, ммоль/л	p
I (n = 21)	1,16 (1,03; 1,29)	1,20 (1,07; 1,30)	$p > 0,05$	1,18 (1,07; 1,30)	$p > 0,05$
II (n = 22)	1,15 (1,06; 1,25)	1,20 (1,07; 1,33)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,18 (1,10; 1,26)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	1,16 (1,08; 1,30)	1,20 (1,10; 1,35)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,19 (1,10; 1,3)	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	1,14 (1,05; 1,22)	1,22 (1,14; 1,31)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	1,21 (1,12; 1,27)	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Як свідчать представлені дані, через 1 місяць після проведеного лікування у групі базової терапії статистично значущих змін рівня ЛПВЩ виявлено не було, водночас у групах модифікованого лікування спостерігалось статистично значуще зростання показника ЛПВЩ ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. Включення амінокислот та їх кетоаналогів до схеми

лікування у 3 групі хворих привело до суттєвішого зростання рівня ЛПВЩ, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування левокарнітину додатково до базової терапії у 2 групі пацієнтів рівень ЛПВЩ досягав ще вищого значення, порівняно з 1 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий ефект, як видно з динаміки рівня ЛПВЩ, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами, де різниця показника ЛПВЩ до і через 1 місяць після лікування була найбільшою ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник рівня ЛПВЩ залишався на початковому рівні у групі базового лікування, тоді як у групах модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$). Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де різниця показника ЛПВЩ до і через 3 місяці після лікування була найбільшою ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки рівня Р в сироватці крові обстежених груп пацієнтів не виявив суттєвих відмінностей між групами (табл. 4.16).

Таблиця 4.16.

Динаміка рівня Р в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Р до лікування, ммоль/л	Р після лікування, ммоль/л	р	Р через 3 міс, ммоль/л	р
I (n = 21)	1,53 (1,11; 2,06)	1,34 (0,98; 1,76)	$P < 0,001$	1,35 (0,99; 1,76)	$P < 0,001$
II (n = 22)	1,72 (1,16; 2,21)	1,52 (0,98; 2,08)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$	1,63 (1,00; 2,10)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$
III (n = 22)	1,58 (1,24; 1,62)	1,38 (1,10; 1,36)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	1,47 (1,20; 1,44)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
IV (n = 22)	1,83 (1,21; 2,27)	1,61 (1,09; 2,16)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$	1,62 (1,12; 2,17)	$P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
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.					

Корекція гіперфосфатемії була включена до базової терапії і мала однакову ефективність в усіх групах хворих. Через 1 місяць після проведеного лікування рівень Р статистично значуще знизився ($p < 0,001$) у кожній групі спостереження. Через 3 місяці після проведеного лікування терапевтичний ефект зберігав статистична значущість ($p < 0,001$) в усіх групах хворих. Рівень Р через 1 та 3 місяці після проведеного лікування у кожній групі спостереження між собою статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки рівня Са в сироватці крові обстежених груп пацієнтів не виявив суттєвих відмінностей між групами (табл. 4.17).

Таблиця 4.17.

Динаміка рівня Са в сироватці крові обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	Са до лікування, ммоль/л	Са після лікування, ммоль/л	р	Са через 3 міс, ммоль/л	р
I (n = 21)	2,18 (2,06; 2,31)	2,31 (2,25; 2,36)	$p < 0,001$	2,25 (2,17; 2,32)	$p < 0,001$
II (n = 22)	2,18 (2,08; 2,25)	2,31 (2,25; 2,32)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	2,26 (2,23; 2,30)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	2,15 (2,05; 2,29)	2,29 (2,24; 2,34)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2,26 (2,21; 2,29)	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	2,17 (2,03; 2,29)	2,30 (2,20; 2,40)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,25 (2,20; 2,29)	$p < 0,01$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
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.					

Корекція гіпокальціємії була частиною базової терапії і проявила однакову ефективність в усіх групах хворих. Через 1 місяць після проведеного лікування рівень Са статистично значуще зріс ($p < 0,001$) у кожній групі спостереження. Через 3 місяці після проведеного лікування терапевтичний ефект зберігав статистична значущість ($p < 0,01$) в усіх групах хворих. Рівень Са через 1 та 3 місяці після проведеного лікування у кожній групі спостереження між собою статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Динаміка рівня ФРФ-23 під впливом проведеного лікування наведена у таблиці 4.18.

Таблиця 4.18.

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 = 21)	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 = 22)	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 = 22)	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 = 22)	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.					

Як свідчать дані нашого дослідження, через 1 місяць після проведеного лікування у всіх групах хворих виявлена статистично значуща позитивна динаміка рівня ФРФ-23 ($p < 0,001$). Включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі хворих привело до суттєвішого зниження рівня ФРФ-23, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування амінокислот додатково до базової терапії у 3 групі пацієнтів рівень ФРФ-23 досягав ще нижчого значення, порівняно з 1 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий ефект, як видно з динаміки рівня ФРФ-23, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та мінокислотами, де різниця значення показника ФРФ-23 до та після лікування була найбільшою, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування показник ФРФ-23 повертався до початкового рівня

у групах базового та ізолюваного модифікованого лікування ($p > 0,05$), тоді як у групі комбінованої модифікованої терапії утримувався стабільний статистично значущий позитивний ефект ($p < 0,001$).

Динаміка ШКФ обстежених груп пацієнтів показана у таблиці 4.19.

Таблиця 4.19.

Динаміка ШКФ обстежених груп пацієнтів до і після лікування

Групи пацієнтів	ШКФ до лікування, мл/(хв·1,73м ²)	ШКФ після лікування, мл/(хв·1,73м ²)	p	ШКФ через 3 міс, мл/(хв·1,73м ²)	p
I (n = 21)	24,95 (7,60; 37,73)	26,39 (8,16; 39,65)	$p < 0,001$	25,48 (8,05; 37,99)	$p < 0,001$
II (n = 22)	27,55 (8,63; 32,27)	30,42 (10,21; 35,59)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	28,63 (8,83; 32,68)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
III (n = 22)	22,25 (8,10; 30,44)	25,16 (8,63; 34,80)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	23,38 (7,83; 31,45)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IV (n = 22)	21,02 (5,64; 24,12)	25,62 (8,13; 29,00)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	24,26 (7,82; 26,25)	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка: p - статистична значущість різниці показників у групі до і після лікування; p1 - статистична значущість різниці з показником 1 групи в цей період; p2 - статистична значущість різниці з показником 2 групи в цей період; p3 - статистична значущість різниці з показником 3 групи в цей період; p4 - статистична значущість різниці з показником 4 групи в цей період.					

Згідно з наведеними даними, через 1 місяць після проведеного лікування значення ШКФ статистично значуще зросли в усіх групах пацієнтів ($p < 0,001$). Включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі хворих привело до суттєвішого зростання ШКФ, порівняно з 1 групою базової терапії ($p > 0,05$), а внаслідок застосування амінокислот додатково до базової терапії у 3 групі пацієнтів ШКФ досягала ще вищого значення, порівняно з 1 групою ($p > 0,05$). Але найбільш суттєвий ефект, як видно з динаміки ШКФ, мав місце у 4 групі комбінованої модифікованої терапії левокарнітином та мінокислотами, де

різниця значення ШКФ до та після лікування була найбільшою, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$). Через 3 місяці після проведеного лікування терапевтичний ефект зберігав статистична значущість ($p < 0,001$) в усіх групах хворих. Найістотніший вплив мала комбінована модифікована терапія у 4 групі, де різниця значення ШКФ до та після лікування була найбільшою, порівняно з аналогічним показником у 1, 2 та 3 групах ($p > 0,05$). Це свідчить про сповільнення темпу прогресування та зниження ризику розвитку ускладнень ХХН.

Вплив етіологічного чинника розвитку ХХН на досліджувані показники не проводився.

Таким чином, у пацієнтів 1 групи, що отримували базову терапію, зафіксовано помірне покращення клінічних симптомів: зменшення загальної слабкості та втомлюваності від (3,5 (3,0; 4,0)) балів до (2,5 (2,0; 3,0)) балів ($p < 0,001$). Рівень протеїнурії у групі базової терапії через 1 місяць від початку терапії статистично значуще не відрізнявся від початкового. У 1 групі пацієнтів спостерігалось зниження рівня СРБ, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 ($p < 0,001$). Рівень альбуміну дещо знизився ($p < 0,001$). Товщина ШЖС та показники ліпідного обміну пацієнтів 1 групи не зазнали змін через місяць від початку спостереження. Оцінка компонентів мінерального обміну показала, що рівень ФРФ-23 статистично не відрізнявся від початкового; показники Са та Р зазнали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), їх рівень не відрізнявся від аналогічних показників інших груп хворих. ШКФ статистично значуще зросла ($p < 0,05$).

Пацієнти 2 групи, що отримували додатково левокарнітин, відзначали більш виразне покращення клінічних симптомів, порівняно з пацієнтами 1 групи: зменшення загальної слабкості та втомлюваності ($p < 0,001$), зменшення рівня протеїнурії ($p < 0,001$). Встановлено, що включення левокарнітину до схеми лікування у 2 групі приводило до статистично значуще вагомого зниження рівня ТГ, ЗХС, ЛПНЩ та підвищення рівня ЛПВЩ в динаміці,

порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), а також з аналогічними показниками 1 групи базової терапії ($p > 0,05$). Додаткове призначення левокарнітину статистично значуще сприяло збільшенню товщини ШЖС ($p < 0,001$). Застосування левокарнітину зумовлювало статистично значуще зниження рівня маркерів запалення, порівняно з початковими показниками ($p < 0,05$), зокрема істотно знижувався рівень ІЛ-1 β (від (25,94 (20,52; 31,12)) пг/мл до (17,15 (13,98; 20,76)) пг/мл, порівняно зі базовою терапією ($p < 0,01$). Оцінка компонентів мінерального обміну виявила, що рівень ФРФ-23 статистично не відрізнявся від початкового. Рівень Са та Р зазнали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників інших груп хворих. ШКФ статистично значуще зросла ($p < 0,05$).

Пацієнти 3 групи, що отримували додатково до базової терапії амінокислоти та їх кетоаналоги, відзначали суттєве покращення клінічних симптомів, а саме зниження рівня протеїнурії ($p < 0,05$, порівняно з пацієнтами 1 групи), зменшення загальної слабкості та втомлюваності ($p < 0,01$). Використання суміші амінокислот та їх кетоаналогів у 3 групі пацієнтів сприяло статистично значущому зростанню товщини ШЖС ($p < 0,001$) та 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 перевищував аналогічний показник у 1 та 2 групі пацієнтів ($p < 0,05$). Рівень маркерів запалення у пацієнтів 3 групи після лікування знизився значніше, ніж у хворих 1 та 2 груп, проте не досягнув рівня 4 групи: рівень ІЛ-6 знизився від 52,45 (35,65; 75,88) пг/мл до 24,34 (12,82; 36,57) пг/мл), що перевершило результат базового лікування ($p < 0,01$), а зменшення рівня ІЛ-1 β (від (28,82 (22,96; 33,56)) пг/мл до (13,84 (9,35; 18,20)) пг/мл ($p < 0,001$) у 3 групі хворих перевищило результат 1 та 2 груп пацієнтів ($p < 0,05$); показники СРБ та ІЛ-8 статистично значуще знижувались ($p < 0,001$). Динаміка показників ліпідного обміну хворих 3 групи була менш виражена, ніж у 2 та 4 групі хворих, проте мало місце статистично значуще зниження концентрації ЗХС, ТГ, ЛПНЩ і підвищення концентрації ЛПВЩ ($p < 0,001$).

Дослідження компонентів мінерального обміну показало, що рівень ФРФ-23 статистично не змінився ($p > 0,05$). Значення Са та Р зазнали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), їх рівень статистично не відрізнявся від аналогічних показників інших груп хворих. ШКФ статистично значуще зросла ($p < 0,05$).

У пацієнтів 4 групи зафіксовано найбільш виражене покращення таких клінічних симптомів, як загальна слабкість та втомлюваність, рівень протеїнурії, що перевищувало результати 1, 2 та 3 груп ($p < 0,05$). Рівень протеїнурії статистично значуще зменшувався ($p < 0,001$). Комбіноване модифіковане лікування левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами пацієнтів 4 групи дозволило досягнути максимального впливу на системне запалення, про що свідчили зміни 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 ($p < 0,05$), зниження рівня ІЛ-1 β (від (26,62 (21,18; 30,49)) пг/мл до (8,06 (5,96; 10,02)) пг/мл) та 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 статистично значуще знижувався, а товщина ШЖС зростала ($p < 0,001$) під впливом лікування, проте статистично значущої відмінності від аналогічних показників групи базового лікування їх значення не досягали. Пацієнти 4 групи продемонстрували найбільше 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 хворих ($p < 0,05$). Комбінована модифікована терапія левокарнітином та амінокислотами і їх кетоаналогами привела до найбільш значного впливу на ліпідний обмін, зокрема сприяло статистично значуще суттєвішому зниженню 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), ніж базова терапія ($p < 0,05$). Рівень ТГ, ЛПВЩ, а також показники мінерального обміну та ФРФ-23 зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних

показників групи базової терапії ($p > 0,05$). ШКФ статистично значуще зросла ($p < 0,05$).

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 відзначали повернення клінічних симптомів, а саме загальної слабкості та втомлюваності до початкового рівня. 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, НС статистично значуще знижувався, про що свідчило зниження рівня альбуміну від 38,08 (36,28; 39,74) г/л до 36,34 (34,54; 37,67) г/л ($p < 0,001$). Показники ліпідного обміну не зазнали змін ($p > 0,05$). Рівень Са та Р залишався статистично значуще корегованим через 3 місяці ($p < 0,05$). Концентрація ФРФ-23 поверталась до початкового значення. Динаміка ШКФ зберігала статистичну значущість ($p < 0,001$).

Хворі 2 групи, що отримували додатково левокарнітин, відзначали 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 ($p < 0,001$), проте статистична значущість різниці з аналогічним показником 1 групи хворих була втрачена, що зумовлює необхідність повторення курсу модифікованої терапії. Вплив левокарнітину на НС, а саме збільшення товщини ШЖС, зберігав статистична значущість ($p < 0,001$), проте статистично не відрізнявся від показника інших груп хворих ($p < 0,05$). 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 статистично значуще кореговані ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування ($p > 0,05$). Концентрація ФРФ-23 статистично значуще не відрізнялась від початкового рівня ($p > 0,05$). Таким чином, включення левокарнітину в терапію хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє більш виразній тривалій позитивній динаміці клінічних симптомів, показників ліпідного обміну та тенденції до зменшення хронічного запалення, порівняно з базовим лікуванням.

У пацієнтів 3 групи, що отримували додатково амінокислоти та їх кетоаналоги, через 3 місяці від початку спостереження зберігалось статистично значуще значніше покращення клінічних симптомів, а саме зниження протеїнурії ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами 1 групи. Застосування суміші амінокислот та їх кетоаналогів у лікуванні пацієнтів 3 групи сприяло покращенню НС, а саме збільшенню товщини ШЖС ($p < 0,001$) та зростанню рівня альбуміну крові ($p < 0,001$), проте відмінність їх значення від аналогічних показників інших груп хворих була нестатистично значущою ($p > 0,05$). Показник ЗХС зазнавав статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте його значення статистично не відрізнялося від аналогічного показника групи стандарт базового лікування ($p > 0,05$); 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 ізолюваної терапії левокарнітином ($p < 0,05$); рівень СРБ та ІЛ-8 залишались статистично значуще корегованими ($p < 0,001$), проте не відрізнялись аналогічних показників 1 групи. Рівень Са та Р зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), проте відмінність їх значення від аналогічних показників

інших груп хворих була нестатистично значущою ($p > 0,05$). Значення ФРФ-23 поверталось до початкового рівня. Отже, застосування амінокислот та їх кетоаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок веде до більш значного тривалого покращення клінічних симптомів, показників нутриційного статусу та зменшення активності хронічного запалення, порівняно з базовою терапією.

Пацієнти 4 групи відзначали 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 із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів 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 ($p < 0,05$). Рівень СРБ та товщина ШЖС залишались статистично значуще вищими від початкових значень ($p < 0,001$), проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування. Аналіз динаміки рівня альбуміну крові через 3 місяці від початку спостереження у пацієнтів 4 групи продемонстрував статистично значуще 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 ($p < 0,01$). Поєднане застосування левокарнітину та суміші амінокислот і їх кетоаналогів у хворих 4 групи привело до найбільш значного впливу на ліпідний обмін, зокрема рівень ЗХС через 3 місяці від початку спостереження (4,88 (4,52; 5,21) ммоль/л) залишався статистично значуще нижчим, ніж у групі базової терапії (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, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базової терапії ($p > 0,05$). Таким чином, застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє найбільш виразній і тривалій позитивній динаміці клінічних симптомів, показників НС, мінерального і ліпідного обміну та зменшенню хронічного запалення, не лише порівняно з базовою терапією, але й з ізольованою модифікованою терапією.

Основні положення досліджень даного розділу знайшли відображення в публікаціях автора.

1. 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.
2. Chaikowska 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.

РОЗДІЛ 5. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основною причиною постійно зростаючої смертності хворих на ХХН усіх стадій є серцево-судинні захворювання [229, 230, 87]. Важливими факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН є компоненти МКП [125], а саме ФРФ-23 [56], хронічне запалення [209, 98], дисліпідемія [132] та БЕН [27].

Попри численність досліджень, присвячених вивченню порушень мінерального, ліпідного обміну та НС у хворих на ХХН, залишаються невирішеними питання ролі ФРФ-23 у розвитку системного запалення, дисліпідемії та порушень НС у хворих на ХХН [138].

Потребують вдосконалення методи корекції системного запалення як патогенетичної ланки розвитку БЕН, МКП та дисліпідемії у хворих на ХХН.

Необхідне уточнення впливу левокарнітину на метаболічні процеси у хворих на ХХН, зважаючи на його множинні позитивні ефекти на оксидативний стрес, стан серцево-судинної системи, інсулінорезистентність та анемію у хворих на ХХН [Kamei Y., 2018] та відсутність єдиної точки зору щодо впливу левокарнітину на показники ліпідограми та рівень альбуміну крові у хворих на ХХН.

Важливим методом корекції БЕН у хворих на ХХН є використання амінокислот та їх кетоаналогів, що показало позитивний результат у сповільненні темпу прогресування ХХН [227]. Вплив терапії амінокислотами на стан системного запалення, товщину ШЖС та дисліпідемію на кожній із стадій ХХН вивчений недостатньо.

Актуальність проблеми зумовила мету дослідження, яка полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на ХХН шляхом включення в терапію левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів з урахуванням ролі системного запалення, нутриційних порушень, дисліпідемії та діагностичної значущості ФРФ-23.

В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження 106 хворих на ХХН I – V стадій, з яких 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56 %), віком ($49,6 \pm 13,9$) років, що перебували на лікуванні у нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні впродовж 2014 – 2017 рр. Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб віком ($41,9 \pm 13,6$) років.

За ШКФ хворі розподілялись наступним чином: 19 осіб (18 %) мали ШКФ ≥ 90 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН I), 23 осіб (22 %) було із ШКФ 60 - 89 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН II), 24 пацієнти (22 %) мали ШКФ 30 – 59 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН III), 20 пацієнтів (19 %) було із ШКФ 15 – 29 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН IV), та 20 хворих (19 %) було із ШКФ < 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН V). До складу контрольної групи увійшли 19 практично здорових осіб віком ($41,9 \pm 13,6$) років.

Етіологічний склад ХХН у обстежених хворих був наступний: хронічний гломерулонефрит виявлено у 35 пацієнтів (33 %), хронічний пієлонефрит - у 31 пацієнта (29,2 %), діабетична нефропатія – у 23 осіб (21,7 %), полікістоз нирок – у 8 пацієнтів (7,5 %), гіпертензивна нефропатія – у 4 осіб (3,8 %), у 5 пацієнтів – інші нозології (4,8 %). Таким чином, переважаючими нозологіями були ХГН, ХПН та ДН, що є репрезентативним відображенням етіологічної структури ХХН у світі, згідно з даними літератури.

У 92 хворих (86,8 %) спостерігалась артеріальна гіпертензія, у 63 осіб (59,4 %) – анемія.

Проведений аналіз показників мінерального обміну хворих на ХХН показав тенденцію до зростання сироваткового рівня Са у хворих на ХХН II (($2,27 \pm 0,05$) ммоль/л) та III (($2,32 \pm 0,14$) ммоль/л) стадії, порівняно із даним показником у хворих на ХХН I стадії (($2,26 \pm 0,04$) ммоль/л), ($p > 0,05$). У хворих на ХХН IV стадії мало місце зниження рівня Са (($2,21 \pm 0,17$) ммоль/л), яке набувало значущості у хворих на ХХН V стадії (($2,04 \pm 0,12$) ммоль/л) ($p < 0,001$), що є наслідком вираженої недостатності вітаміну Д3 та проявом

нездатності гіперпаратиреозу підтримувати нормальний обмін Са в умовах прогресуючої ниркової недостатності.

Рівень Р у сироватці крові хворих на ХХН утримувалась в межах нормальних значень у хворих на ХХН II ($(1,13 \pm 0,12)$ ммоль/л) та III ($(1,14 \pm 0,15)$ ммоль/л) стадій. У хворих на ХХН IV та V стадій зафіксовано статистично значуще підвищення сироваткового рівня Р ($(1,29 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$) та $(2,34 \pm 0,65)$ ммоль/л ($p < 0,001$), відповідно), порівняно з ХХН I, що свідчить про неспроможність підвищеного рівня ФРФ-23 забезпечити достатній рівень фосфатурії при важкій нирковій недостатності.

Оцінка рівня сироваткової концентрації ПТГ у хворих на ХХН виявила прогресивне зростання його рівня паралельно з розвитком ниркової недостатності. При чому, на першій стадії ХХН концентрація ПТГ ($(39,52 \pm 22,80)$ пг/мл) не виходила за межі нормативної. На другій стадії ХХН спостерігалася тенденція до зростання рівня ПТГ ($(42,45 \pm 19,08)$ пг/мл), проте вона не досягала рівня статистичної значущості. І лише у хворих на ХХН III зафіксовано статистично значуще підвищення рівня ПТГ ($(87,09 \pm 26,70)$ пг/мл), порівняно з хворими на ХХН I і II стадій та контролем ($p < 0,01$), що співпадає з даними інших дослідників [137]. У хворих на ХХН IV – V стадій рівень ПТГ досягав максимальних значень ($(164,46 \pm 55,28)$ пг/мл та $(515,42 \pm 249,97)$ пг/мл, відповідно).

Вивчення концентрації с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 у сироватці хворих на ХХН виявило його прогресивне зростання паралельно з розвитком ниркової недостатності. 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 ($p < 0,001$).

Отримані дані дали можливість встановити існування сильного прямого статистично значущого зв'язку ($R = 0,86$, $p < 0,05$) між рівнем ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН [124]. Виявлено статистично значущий сильний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ($R = -0,88$, $p < 0,05$) у хворих на ХХН.

Проведений аналіз дозволяє зробити висновок, що основною ранньою ознакою розвитку мінерально-кісткових порушень є підвищення рівня ФРФ-23 у сироватці крові [231, 238], що з'являється у хворих на ХХН II стадії і прогресує до ТНН та випереджує патологічні зміни концентрації ПТГ, Са та Р.

Аналіз рівня маркерів запалення виявив 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. Зафіксовано істотне зростання рівня ІЛ-1 β , 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 ХХН IV ($p < 0,01$). Рівень ІЛ-8 серед хворих на ХХН зростав від ХХН I ($(9,35 \pm 1,59)$ пг/мл) до ХХН IV ($(33,00 \pm 9,18)$ пг/мл) ($p < 0,001$). У хворих на ХХН V рівень ІЛ-8 дещо зменшувався ($p < 0,001$) порівняно із ХХН IV, досягаючи рівня ($17,84 \pm 7,39$) пг/мл. Концентрація СРБ статистично значуще зростала 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 ($p < 0,001$). При цьому, серед хворих на ХХН III стадії лише у 1 особи (4% пацієнтів) виявлено підвищений рівень СРБ, у хворих на ХХН IV стадії рівень СРБ перевищував нормальні значення у 18 пацієнтів (62,1 % осіб), а у групі хворих на ХХН V стадії - у 31 пацієнта (79,5 %

осіб). Отримані дані свідчать про недостатність ізольованого визначення рівня СРБ у хворих на ХХН для діагностики хронічного запалення і підтверджують доцільність визначення циркулюючих прозапальних факторів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 з цією метою.

Результати дослідження свідчать про наявність хронічного низькоступеневого запалення у хворих на ХХН, що виявляється вже на першій стадії ХХН, випереджуючи зниження ШКФ, і 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, ІЛ-6 – у термінальній стадії ХХН. При цьому замісна ниркова терапія не здатна повністю нівелювати їх дію.

Зниження ШКФ супроводжується зростанням рівня ІЛ-8 ($R = -0,84$; $p < 0,01$, при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2)), ІЛ-1 β ($R = -0,72$; $p < 0,05$, при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2)) та ІЛ-6 ($R = -0,89$; $p < 0,001$, у хворих на ХХН I-V стадій).

Зростання рівня ФРФ-23 у хворих на ХХН асоціюється зі збільшенням концентрації маркерів запалення [40, 239], таких як ІЛ-1 β ($R = 0,45$; $p < 0,001$, при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2)), ІЛ-6 ($R = 0,84$; $p < 0,001$), ІЛ-8 ($R = 0,57$; $p < 0,001$, при ШКФ > 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м 2)).

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 остеоцитами під впливом маркерів запалення, що співпадає з експериментальними даними інших дослідників [214, 78].

Аналіз показників ліпідного обміну показав, що паралельно з уповільненням ШКФ відбувається прогресивне зниження рівня ЗХС ($p < 0,001$) від ХХН I ($6,02 \pm 0,22$) ммоль/л до ХХН V ($5,07 \pm 0,60$) ммоль/л), 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 ($p < 0,001$) та ЛПВЩ, що досягав мінімальних значень на термінальній стадії ниркової

недостатності ($(1,05 \pm 0,11)$ ммоль/л) ($p < 0,001$). У хворих на ХХН II стадії мало місце значне зростання концентрації ТГ ($(2,62 \pm 0,12)$ ммоль/л), порівняно із 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 ХХН I ($p < 0,001$).

Таким чином, прогресування ХХН супроводжується порушенням ліпідного обміну [234], яке поглиблюється в міру зниження ШКФ та досягає максимуму на термінальній стадії ХХН: зниження рівня ЗХС, ЛПВЩ та ЛПНЩ як ознак синдрому БЕН у хворих на ХХН, та підвищення рівня ТГ як одного з факторів посиленого атерогенезу в умовах активізації системного запалення та дефіциту левокарнітину у хворих на ХХН.

При дослідженні зв'язків між показниками ліпідного обміну та ФРФ-23 виявлено, що зростання ФРФ-23 асоціюється із суттєвим зниженням рівня ЛПВЩ ($R = -0,64$; $p < 0,05$) та підвищенням концентрації ТГ ($R = 0,36$; $p < 0,05$).

Оцінка клініко-лабораторних показників НС [236, 237] 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 стадії ($(53,95 \pm 7,44)$ 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 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 11 % хворих на ХХН I стадії, 33 % хворих на ХХН II стадії, 13 % хворих на ХХН III стадії, 17 % хворих на ХХН IV стадії та 31 % хворих на ХХН V стадії. Серед хворих на ТНН у 21 % пацієнтів спостерігалась легка недостатність живлення, у 5 %

виявлено середній ступінь недостатності живлення та у 5 % – важку недостатність живлення.

Зростання рівня ФРФ-23 асоціюється зі зниженням показників НС хворих на ХХН, а саме зменшенням товщини ШЖС ($R = -0,23$; $p < 0,05$) і низьким рівнем альбуміну ($R = -0,23$; $p < 0,05$).

На етапі дослідження взаємозв'язків 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 свідчить 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 можна вважати частиною комплексного синдрому мальнутриції-запалення [228] у хворих на ХХН.

Наступним етапом роботи був розподіл хворих на ХХН II – V стадій на чотири групи, залежно від отримуваного лікування, методом випадкової вибірки. Кількість хворих на ХХН різних стадій у групах пацієнтів статистично не відрізнялася. 1 група ($n = 21$) отримувала базову терапію, що, залежно від швидкості клубочкової фільтрації, включала лікування основної нефрологічної нозології та супутніх коморбідних станів, дезінтоксикаційну терапію та корекцію ускладнень ХНН, таких як вторинна артеріальна гіпертензія, вторинна анемія, гіпокальціємія та гіперфосфатемія. 2 група ($n = 22$) отримувала базову терапію та модифіковану терапію левокарнітином 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 отримувала базову терапію та препарат суміші амінокислот в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу впродовж 10 днів перентерально з подальшим тривалим прийомом кетоаналогів амінокислот в дозуванні 1 таблетка на 5 кг маси тіла/добу (0,1г/кг маси тіла на добу) ентерально впродовж

1 місяця. 4 група ($n = 22$), крім базової терапії, отримувала комбіновану модифіковану терапію левокарнітином в добовій дозі 1 г (5 мл) внутрішньовенно струминно та препаратом суміші амінокислот в добовій дозі 0,6 – 0,8 г (6 – 8 мл) на кг маси тіла на добу перентерально впродовж 10 днів з подальшим тривалим прийомом левокарнітину в добовій дозі 1 г 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.

Для оцінки ефективності запропонованої модифікованої терапії було проведено порівняльний аналіз динаміки клінічних симптомів ХХН, концентрації запальних інтерлейкінів, показників мінерального, ліпідного обміну та НС хворих чотирьох груп через 1 та 3 місяці від початку спостереження.

Хворі 1 групи, що отримували базову терапію, відзначали 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 ($p < 0,001$). Рівень ФРФ-23, Са та Р зазнали статистично значущої корекції під впливом лікування ($p < 0,05$). Рівень ШКФ статистично значуще зріс ($p < 0,05$).

У 2 групі пацієнтів, що отримували додатково левокарнітин, зафіксовано статистично значуще 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 ($p < 0,001$). Застосування левокарнітину мало значущу

тенденцію до впливу на системне запалення, зокрема істотно знижувався рівень 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 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 базовою лікуванням.

Пацієнти 3 групи, які отримували поєднану терапію із влюченням амінокислот та їх кетоаналогів, відзначали істотне покращення клінічних симптомів, зокрема, 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), порівняно зі базовою терапією ($p < 0,001$). Показники ліпідного обміну зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування ($p > 0,05$). Модифікована терапія амінокислотами та їх кетоаналогами мала виражений вплив на системне запалення, зокрема 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 ($p < 0,01$), статистично значуще 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 має більш виразний вплив на системне запалення порівняно із групою пацієнтів, яким додатково до базового лікування додавали левокарнітин.

Пацієнти 4 групи відзначали 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 дозволило досягнути 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 статистично значуще корегувався, а товщина ШЖС зростала ($p < 0,001$) під впливом терапії, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування. Пацієнти 4 групи продемонстрували статистично значуще 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 ($p < 0,05$). Поєднане застосування левокарнітину та суміші амінокислот і їх кетоаналогів у хворих 4 групи привело до найбільш значного впливу на ліпідний обмін, зокрема сприяло статистично значуще суттєвішому зниженню 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), ніж базова терапія ($p < 0,05$). Рівень ТГ, ЛПВЩ, а також показники

мінерального обміну та ФРФ-23 зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базової терапії ($p > 0,05$). 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.

1 група пацієнтів, що отримували базову терапію, через 3 місяці відзначала повернення до початкового рівня таких клінічних симптомів, як загальна слабкість, втомлюваність. 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, НС статистично значуще знижувався, про що свідчило зниження рівня альбуміну від 38,08 (36,28; 39,74) г/л до 36,34 (34,54; 37,67) г/л ($p < 0,001$). Показники ліпідного обміну не зазнали змін ($p > 0,05$). 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, відзначали 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 ($p < 0,001$), проте статистична значущість різниці з аналогічним показником 1 групи хворих була втрачена, що зумовлює необхідність повторення курсу

модифікованої терапії. Вплив левокарнітину на НС, а саме збільшення товщини ШЖС, зберігав статистична значущість ($p < 0,001$), проте статистично не відрізнявся від показника інших груп хворих ($p < 0,05$). 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 статистично значуще кореговані ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування ($p > 0,05$). Концентрація ФРФ-23 статистично значуще не відрізнялась від початкового рівня ($p > 0,05$). Таким чином, включення левокарнітину в терапію хворих на ХХН із порушенням функції нирок сприяє більш виразній тривалій позитивній динаміці клінічних симптомів, показників ліпідного обміну та тенденції до зменшення хронічного запалення, порівняно з базовм лікуванням.

У пацієнтів 3 групи, що отримували додатково амінокислоти та їх кетоаналоги, через 3 місяці від початку спостереження зберігалось статистично значуще значніше покращення клінічних симптомів, а саме зниження протеїнурії ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами 1 групи. Застосування суміші амінокислот та їх кетоаналогів у лікуванні пацієнтів 3 групи сприяло покращенню НС, а саме збільшенню товщини ШЖС ($p < 0,001$) та зростанню рівня альбуміну крові ($p < 0,001$), проте відмінність їх значення від аналогічних показників інших груп хворих була нестатистично значущою ($p > 0,05$). Показник ЗХС зазнавав статистично значущої корекції ($p < 0,05$) під впливом лікування, проте його значення статистично не відрізнялося від аналогічного показника групи базового лікування ($p > 0,05$); рівень ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ через 3 місяці не відрізнялись від початкових ($p > 0,05$). Вплив модифікованої терапії амінокислотами та їх кетоаналогами на хронічне 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. Рівень Са та Р зазнавали статистично значущої корекції ($p < 0,05$), проте відмінність їх значення від аналогічних показників інших груп хворих була нестатистично значущою ($p > 0,05$). Значення ФРФ-23 поверталось до початкового рівня. Отже, застосування амінокислот та їх кетоаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок веде до більш значного тривалого покращення клінічних симптомів, показників НС та зменшення активності хронічного запалення, порівняно з базовою терапією.

Пацієнти 4 групи відзначали 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 із включенням левокарнітину та амінокислот і їх кетоаналогів 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 ($p < 0,05$). Рівень СРБ та товщина ШЖС залишались статистично значуще вищими від початкових значень ($p < 0,001$), проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базового лікування. Аналіз динаміки рівня альбуміну крові через 3 місяці від початку спостереження у пацієнтів 4 групи продемонстрував статистично значуще 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 ($p < 0,01$). Поєднане застосування левокарнітину та суміші амінокислот і їх

кетаналогів у хворих 4 групи привело до найбільш значного впливу на ліпідний обмін, зокрема рівень ЗХС через 3 місяці від початку спостереження (4,88 (4,52; 5,21) ммоль/л) залишався статистично значуще нижчим, ніж у групі базової терапії (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, проте їх значення статистично не відрізнялися від аналогічних показників групи базової терапії ($p > 0,05$). Таким чином, застосування левокарнітину та амінокислот і їх кетаналогів у лікуванні хворих на ХХН із порушенням функції нирок [39, 123, 235] сприяє найбільш виразній і тривалій позитивній динаміці клінічних симптомів, показників НС, мінерального і ліпідного обміну та зменшенню хронічного запалення, не лише порівняно зі базовою терапією, але й з ізольованою модифікованою терапією.

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 С-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 ($R = 0,57$; $p < 0,001$).

0,001), С-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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6 / R. K. Saini et al. *Calcified Tissue International*. 2013. Vol. 92. P. 339-53.
2. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival / J. Park et al. *Kidney International*. 2013. Vol. 84. P. 795–802.
3. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone / X. Gao et al. *British Journal of Nutrition*. 2010. Vol. 103. P. 608.
4. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey et al. *Annals of Internal Medicine*. 2009. Vol. 150. P. 604-612.
5. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease / D. Fouque et al. *Kidney International*. 2008. Vol. 73. P. 391–398.
6. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease / D. Fouque et al. *Kidney International*. 2008. Vol. 73(4). P. 391–398.
7. Abbas M. A. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017. Vol. 165. P. 369-381.
8. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men / Y. Nishida et al. *Kidney International*. 2006. Vol. 70. P. 2141–2147.

9. Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways / Rutkowski J.M. et al. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014. Vol. 306. E1378–E1387.
10. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight / Y. Qi et al. *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10. P. 524–529.
11. Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression / J. M. Rutkowski et al. *Kidney International*. 2017. Vol. 91. P. 324–337.
12. Albumin loss in on-line hemodiafiltration / F. Combarous et al. *The International Journal of Artificial Organs*. 2002. Vol. 25. P. 203–209.
13. Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP) / E. V. Nagler et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. Vol. 27. P. 3736–3745.
14. Antonucci D. M., Yamashita T., Portale A. A. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 3144–3149.
15. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. Vol. 80. P. 299–307.
16. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh et al. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. Vol. 80. P. 299–307.
17. Asadi M., Rahimlou M., Shishehbor F., Mansoori A. The effect of l-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2020. Vol. 39. P. 110–122.

18. Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: A US Renal Data System Special Study / K. L. Johansen et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. Vol. 25. P. 381–389.
19. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up / de R. Mutsert et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 18. P. 967–974.
20. Association between the malnutrition-inflammation score and depressive symptoms in kidney transplanted patients / M. E. Czira et al. *General Hospital Psychiatry*. 2011. Vol. 33(2). P. 157–165.
21. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study / J. L. Lu et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015. Vol. 3. P. 704–714.
22. Association of body mass index with clinical outcomes in non-dialysisdependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / S. F. Ahmadi et al. *Cardiorenal Medicine*. 2015. Vol. 6. P. 37–49.
23. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: A systematic review / S. R. Walker et al. *BMC Nephrology*. 2013. Vol. 14. P. 228 - 236.
24. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients / M. Rattanasompattikul et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013. Vol. 28(7). P. 1936–1945.
25. Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure /T. Isakova et al. *Pediatric Nephrology*. 2013. Vol. 28. P. 2035–2042.
26. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Vol. 83. P. 202–210.

27. Associations of Protein–Energy Wasting Syndrome Criteria With Body Composition and Mortality in the General and Moderate Chronic Kidney Disease Populations in the United States / Beddhu S. et al. *Kidney International*. 2017. Vol. 2. P. 390–399.
28. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis / S. F. Ahmadi et al. *American Journal of Nephrology*. 2014. Vol. 40. P. 315–324.
29. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States / J. J. Snyder et al. *Kidney International*. 2003. Vol. 64. P. 1838–1844.
30. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling / A. Martin et al. *The FASEB Journal*. 2011. Vol. 25. P. 2551–2562.
31. Bowel bacterial overgrowth as another cause of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients / A. Aguilera et al. *Advances in peritoneal dialysis*. 2010. Vol. 26. P. 130–136.
32. Burnett-Bowie S. M., Mendoza N., Leder B. Z. Effects of gonadal steroid withdrawal on serum phosphate and FGF-23 levels in men. *Bone*. 2007. Vol. 40. P. 913–918.
33. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism / Molfino A. et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010. Vol. 34. P. 295–299.
34. Cardiac cachexia: a systematic overview / S. von Haehling et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009. Vol. 121. P. 227–252.
35. Carnitine in metabolic disease: Potential for pharmacological intervention / Arduini A. et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 120, Is. 2. P. 149–156.

36. Carrero J. J. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2009. Vol. 19. P. 10–15.
37. Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B et al. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype / J. J. Carrero et al. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010. Vol. 19. P. 37–42.
38. Cases A., Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney International*. 2005. Vol. 68. Suppl. 99. P. S87–S93.
39. 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.
40. Chaikovska M.I. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in chronic kidney disease / Chaikovska M.I., Martynyuk L.P. *East European Scientific Journal*. 2018. Vol. 3 (31). P. 38 – 44.
41. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients / C. Drechsler et al. *Kidney International*. 2009. Vol. 76. P. 567–575.
42. Changes in anthropometry and mortality in maintenance hemodialysis patients in the HEMO study / C. T. Su et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013. Vol. 62(6). P. 1141–1150.
43. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies / V. Panichi et al. Results from the RISCVID study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23. P. 2337–2343.
44. Chronic kidney disease mineral-bone disorder: a new paradigm / S. M. Moe et al. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2007. Vol. 14. P. 3–12.
45. Circulating fibroblast growth Factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals / M. A. Mirza et

- al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011. Vol. 31. P. 219-227.
46. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000. Vol. 35. S. 1-140.
 47. Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD / C. H. den Hoedt et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. Vol. 9(2). P. 318–325.
 48. Collins S., Myatt M. Short-term prognosis in severe adult and adolescent malnutrition during famine: use of a simple prognostic model based on counting clinical signs. *Journal of the American Medical Association*. 2000. Vol. 284. P. 621–626.
 49. Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients / R. Bross et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010. Vol. 55. P. 885–896.
 50. Comparison of direct body composition assessment methods in patients with chronic heart failure / A. J. Oreopoulos et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2010. Vol. 16. P. 867–872.
 51. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients / M. Jhamb et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. Vol. 4. P. 1779–1786.
 52. Couser W. G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney International*. 2011. Vol. 80. P. 1258-1270.
 53. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients / J. Bazeley et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. Vol. 6. P. 2452–2461.

54. Cuppari L., Garcia-Lopes M. G. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *Journal of Renal Nutrition*. 2009. Vol. 19. P. 38–43.
55. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin / V. S. Balakrishnan et al. *Kidney International*. 2004. Vol. 65. P. 1449–1460.
56. Czaya B., Faul C. The Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Inflammation and Anemia / *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. P. 4195.
57. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status / I. de Brito-Ashurst et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. Vol. 20. P. 2075–2084.
58. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe et al. *Kidney International*. 2006. Vol. 69. P. 1945–1953.
59. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo / I. Lopez et al. *Kidney International*. 2011. Vol. 80. P. 475–482.
60. Dulloo A. G., Jacquet J., Girardier L. Autoregulation of body composition during weight recovery in human: the Minnesota Experiment revisited. *International journal of obesity and related metabolic disorders*. 1996. Vol. 20. P. 393–405.
61. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study / V. Menon et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009. Vol. 53. P. 208–217.
62. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans / N. Ito et al. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2007. Vol. 25. P. 419–422.

63. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial / R. Paniagua et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002. Vol. 13. P. 1307–1320.
64. Effects of protein malnutrition on IL-6-mediated signaling in the liver and the systemic acute-phase response in rats / P. R. Ling et al. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004. Vol. 287. P. R801–R808.
65. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality / M. Wolf et al. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011. Vol. 22. P. 956–966.
66. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer et al. *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1838–1842.
67. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure / N. J. Cano et al. *Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 28. P. 401–414.
68. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) / J. J. Carrero et al. *Journal of Renal Nutrition*. 2013. Vol. 23. P. 77–90.
69. Evenepoel P., Viaene L., Meijers B. PTH, FGF23, and calcium: it takes three to tango? *Kidney International*. 2011. Vol. 80. P. 1377.
70. Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients / C. W. Glanton et al. *Annals of Epidemiology*. 2003. Vol. 13. P. 136–143.
71. Ferrari S. L., Bonjour J. P., Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005. Vol. 90. P. 1519–1524.

72. FGF23 induces left ventricular hypertrophy / C. Faul et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011. Vol. 121. P. 4393–4408.
73. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD / J. Munoz Mendoza et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012. Vol. 7. P. 1155–1162.
74. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease / O. M. Gutierrez et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 2545–2552.
75. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / O. M. Gutierrez et al. *New English Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359. P. 584–592.
76. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / O. M. Gutierrez et al. *The New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359. P. 584–592.
77. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease / T. Isakova et al. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011. Vol. 305. P. 2432–2439.
78. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease / Singh S. et al. *Kidney International*. 2016. Vol. 90. Is. 5. P. 985–996.
79. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D / S. Liu et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. Vol. 17. P. 1305–1315.
80. Fibroblast growth factor-23 in obese, normotensive adolescents is associated with adverse cardiac structure / F. N. Ali et al. *The Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 165. P. 738–743.
81. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease / O. Gutierrez et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. Vol. 16. P. 2205–2215.

82. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis / K. Kalantar-Zadeh et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 671–679.
83. Fouque D., Pelletier S., Mafra D., Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2011. Vol. 80. P. 348–357.
84. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis / M. A. McAdams-DeMarco et al. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013. Vol. 61. P. 896–901.
85. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease / Y. Bao et al. *Archives of Internal Medicine*. 2012. Vol. 172. P. 1071–1077.
86. Freedman D. S., Ogden C. L., Kit B. K. Interrelationships between BMI, skinfold thicknesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents. *BMC Pediatrics*. 2015. Vol. 15. P. 188.
87. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. (8 October 2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2015. Vol. 388 (10053). P. 1459–1544.
88. Geriatric nutritional risk index as a prognostic factor in peritoneal dialysis patients / S. H. Kang et al. *Peritoneal Dialysis International*. 2013. Vol. 33(4). P. 405–410.
89. Gholipur-Shahraki T., Feizi A., Mortazavi M., Badri S. Effects of Carnitine on Nutritional Parameters in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2018. Vol. 7. P. 57–68.
90. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano et al. *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 2095–2128

91. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Hill et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11(7). URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
92. Gutierrez O. M., Wolf M., Taylor E. N. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals followup study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. Vol. 6. P. 2871-2878.
93. Hypoalbuminemia, Cardiac Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease / R. N. Foley et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996. Vol. 7. P. 728-736.
94. Impaired postprandial lipemic response in chronic kidney disease / J. M. Saland et al. *Kidney International*. 2016. Vol 90(1). P. 172–180.
95. Impairment of B lymphopoiesis in precocious aging (klotho) mice / S. Okada et al. *International Immunology*. 2000. Vol. 12. P. 861-871.
96. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis / A. Y. Wang et al. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003. Vol. 77. P. 834–841.
97. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism / L. Cuppari et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004. Vol. 15. P. 2933–2939.
98. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease / Mendoza J. M. et al. *Kidney International*. 2017. Vol. 91. P. 711–719.
99. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients / J. Zimmermann et al. *Kidney International*. 1999. Vol. 55. P. 648–658.
100. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients / J. Zimmermann et al. *Kidney International*. 1999. Vol. 55. P. 648–658.

101. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients / A. R. Qureshi et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002. Vol. 13 (suppl. 1). P. S28–S36.
102. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome / Mihai S. et al. *Journal of Immunology Research*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2180373>.
103. Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitine supplementation in maintenance haemodialysis patients / Biolo G. et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23. P. 991–997.
104. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease / J. A. Charlesworth et al. *Metabolism*. 2005 Jun. Vol. 54(6). P. 821–828.
105. Insulin resistance and protein metabolism in chronic hemodialysis patients / S. M. Deger et al. *Journal of Renal Nutrition*. 2013. Vol. 23. P. e59–e66.
106. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients / E. D. Siew et al. *Kidney International*. 2007. Vol. 71. P. 146–152.
107. Interaction between geriatric nutritional risk index and decoy receptor 3 predicts mortality in chronic hemodialysis patients / M. T. Tsai et al. *American Journal of Nephrology*. 2014. Vol. 40(3). P. 191–199.
108. Johansen K. L., Young B., Kaysen G. A., Chertow G. M. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. Vol. 80. P. 324–332.
109. John S. G., Sigrist M. K., Taal M. W., McIntyre C. W. Natural history of skeletal muscle mass changes in chronic kidney disease stage 4 and 5 patients: An observational study. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e65372.
110. Jung Y. S., You G., Shin H. S., Rim H. Relationship between geriatric nutritional risk index and total lymphocyte count and mortality of hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2014. Vol. 18(1). P. 104–112.

111. Kalantar-Zadeh K., Ahmadi S. F. Carrying a heavier weight is healthy: obesity-reinforced fitness hypothesis in metabolically healthy obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016. Vol. 4. P. 281–282.
112. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T. A. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2013. Vol. 23. P. 157–163.
113. Kalantar-Zadeh K., Kopple J. D., Humphreys M. H., Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutritioninflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004. Vol. 19. P. 1507–1519.
114. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease/ *Kidney International Supplements*. 2013. Volume 3. Issue 1. P. 163.
115. Kim J. C, Kalantar-Zadeh K., Kopple J. D. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013. Vol. 24. P. 337–351.
116. Kim J. S., Wilson J. M., Lee S. R. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2010. Vol. 21. P. 1–13.
117. Komaba H., Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2010. Vol. 77. P. 292–298.
118. Kopple J. D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001. Vol. 37. P. S66–S70.
119. Kovesdy C. P., Anderson J. E., Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 18. P. 304–311.

120. Kovesdy C. P., Anderson J. E., Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with serum phosphorus level in males with non-dialysis dependent chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2010. Vol. 73. P. 268–275.
121. Kovesdy C. P., Furth S. L., Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *American Journal of Nephrology*. 2017. Vol. 45. P. 283 – 291.
122. Kovesdy C. P., Kopple J. D., Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in nondialysis-dependent chronic kidney disease: Reconciling low protein intake with nutritional therapy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013. Vol. 97(6). P. 1163–1177.
123. 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. London. 2015. P. 277.
124. Koziy M., Martynyuk L., Ruzhytska L., Butvyn S. Relationship between c-terminal FGF-23 and PTH in CKD. Final Program of ERA-EDTA 54-th Congress. Madrid. 2017. P. 354.
125. Kritmetapak K., Pongchaiyakul C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *International Journal of Nephrology*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/5496710>.
126. Kuro O. M. Phosphate and Klotho. *Kidney International Supplements*. 2011. P. S20 – 23.
127. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study / Zhang J.J. et al. *Nutrition Journal*. 2014. Vol. 13. P. 110.
128. L-carnitine protects against apoptosis of murine MC3T3-E1 osteoblastic cells / Xie H. et al. *Amino Acids*. 2008. Vol. 35. P. 419–423.
129. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis - a randomized and controlled clinical trial / Malaguarnera M. et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. P. 1338-1345.

130. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Xu Y. et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 26. P. 333-338.
131. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice / K. Tsuji et al. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010. Vol. 25. P. 1711-1723.
132. Lipid profiles and risk of major adverse cardiovascular events in CKD and diabetes: A nationwide population-based study / Lee Y. et al. *Plos One*. 2020. Vol. 15(4). e0231328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231328>.
133. Long-term Fgf23 deficiency does not influence aging, glucose homeostasis, or fat metabolism in mice with a nonfunctioning vitamin D receptor / C. Streicher et al. *Endocrinology*. 2012. Vol. 153. P. 1795-1805.
134. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid supplemented very-low-protein diet / P. Chauveau et al. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 90. P. 969–974.
135. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism / J. Q. Feng et al. *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38. P. 1310–1315.
136. Lowrie E. G. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998. Vol. 32 (6 suppl. 4). P. S105–S112.
137. Lu X., Hu M. C. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases*. 2017. Vol. 3. P. 15–23.
138. Lunyera J., Scialla J. J. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Seminars in Nephrology*. 2018. Vol. 38. P. 542–558.
139. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence / N. J. Cano et al. *Kidney International*. 2002. Vol. 62. P. 593–601.

140. Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences / K. Kalantar-Zadeh et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003. Vol. 42. P. 864–881.
141. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients / F. C. Amparo et al. *Journal of Renal Nutrition*. 2013. 23(4). P. 283–287.
142. Martin A., David V., Quarles L. D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological Reviews*. 2012. Vol. 92. P. 131–155.
143. Martin A., David V., Quarles L. D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological Reviews*. 2012. Vol. 92. P. 131–155.
144. McCarthy D. O. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 have differential effects on food intake and gastric emptying in fasted rats. *Research in Nursing & Health*. 2000. Vol. 23. P. 222–228.
145. McDonald S. P., Collins J. F., Johnson D. W. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. Vol. 14. P. 2894–2901.
146. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients / N. Noori et al. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 5. P. 2258–2268.
147. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat / B. Anderstam et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996. Vol. 7. P. 2453–2460.
148. Molnar M. Z, Streja E, Kovesdy CP, et al. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients / M. Molnar et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 94. P. 945–954.

149. Molyneux R., Seymour A.M., Bhandari S. Value of carnitine therapy in kidney dialysis patients and effects on cardiac function from human and animal studies. *Current Cancer Drug Targets*. 2012. Vol. 13. P. 285-293.
150. Moretti H. D, Johnson A. M, Keeling-Hathaway T. J. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2009. Vol. 19. P. 298–303.
151. Mortality predictability of body size and muscle mass surrogates in Asian vs white and African American hemodialysis patients / J. Park et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. P. 479–486.
152. Mortality predictability of body size and muscle mass surrogates in Asian vs white and African American hemodialysis patients / J. Park et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. P. 479–486.
153. Near infra-red interactance for nutritional assessment of dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999. Vol. 14. P. 169–175.
154. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with endstage renal disease / Y. Nishizawa et al. *Kidney International*. 2003. Vol. 75. P. S117–S120.
155. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas / S. L. Goldstein et al. *Kidney International*. 2009. Vol. 76. P. 1063–1069.
156. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients / N. Noori et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011. Vol. 57. P. 130–139.
157. Obesity paradox in endstage kidney disease patients / J. Park et al. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014. Vol. 56. P. 415–425.
158. Obesity paradox in endstage kidney disease patients / J. Park et al. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014. Vol. 56. P. 415–425.

159. Obi Y., Qader H., Kovesdy C. P., Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015. Vol. 18(3). P. 254–262.
160. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease / C. P. Kovesdy et al. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 5. P. 468–476.
161. Overexpression of the DMP1 C-terminal fragment stimulates FGF23 and exacerbates the hypophosphatemic rickets phe-notype in Hyp mice / A. Martin et al. *Molecular Endocrinology*. 2012. Vol. 26. P. 1883–1895.
162. Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy / H. Kuwahara et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010. Vol. 48. P. 1252–1262.
163. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo / Y. Rhee et al. *Bone*. 2011. Vol. 49. P. 636–43
164. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease / R. C. Pereira et al. *Bone*. 2009. Vol. 45. P. 1161–1168.
165. Physical performance and frailty in chronic kidney disease / P. P. Reese et al. *American Journal of Nephrology*. 2013. Vol. 38. P. 307–315.
166. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD / T. Isakova et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. Vol. 19. P. 615–23.
167. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference / Eknayan G., Latos D. L., Lindberg J., National Kidney Foundation, Carnitine Consensus Conference. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003. Vol. 41. P. 868-76.
168. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition

- and Metabolism / T. A. Ikizler et al. *Kidney International*. 2013. Vol. 84(6). P. 1096-1107.
169. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients / V. Panuccio et al. An exploratory single centre study. *BMC Nephrology*. 2012. Vol. 13. P. 134.
 170. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop / V. Lavi-Moshayoff et al. *The American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010. Vol. 299. P. F882–889.
 171. Quality of life and proteinenergy wasting in kidney transplant recipients / A. Ujszaszi et al. *International Urology and Nephrology*. 2012. Vol. 44(4). P. 1257–1268.
 172. Racial and ethnic differences in the association of body mass index and survival in maintenance hemodialysis patients / J. Ricks et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011. Vol. 58. P. 574–582.
 173. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD / K. L. Campbell. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008. Vol. 51. P. 748–758.
 174. Rauchhaus M., Coats A. J., Anker S. D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000. Vol. 356. P. 930–933.
 175. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women / S. M. Burnett et al. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006. Vol. 21. P. 1187–1196.
 176. Relationship between lower extremity muscle strength and all-cause mortality in Japanese patients undergoing dialysis / R. Matsuzawa et al. *Physical Therapy*. 2014. Vol. 94. P. 947-956.
 177. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients / A. George et al. *Kidney International*. 2002. Vol. 61. P. 2240–2249.

178. Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis / Y. Kim et al. *International Urology and Nephrology*. 2013. Vol. 45(1). P. 215–227.
179. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure / P. Chauveau et al. *Journal of Renal Nutrition*. 2007. Vol. 17. P. 250–257.
180. Rhee C. M., Ahmadi S. F., Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2016. Vol. 25. P. 208–216.
181. Riella M. C. Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of proteinenergy wasting: What is old and what is new? *Journal of Renal Nutrition*. 2013. Vol. 23(3). P. 195–198.
182. Risk factor paradox in wasting diseases / K. Kalantar-Zadeh et al. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2007. Vol. 10. P. 433–442.
183. Ritz E., Wanner C. Lipid Abnormalities and Cardiovascular Risk in Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. Vol. 19. P. 1065–1070.
184. Rothman K. J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *American Journal of Public Health*. 2005. Vol. 95 (suppl. 1). P. S144–S150.
185. Schrier R. W., Abraham W. T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 341. P. 577–585.
186. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease / C. P. Kovesdy et al. *Kidney International*. 2008. Vol. 73. P. 1296–1302.
187. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD / H. Honda et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006. Vol. 47. P. 139–148.

188. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature / S. S. Patel et al. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013. Vol. 4. P. 19–29.
189. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity / E. Grethen et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 97. P. 1655-62. doi: 10.1210/jc.2011-2280.
190. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients / M. Chu et al. *British journal of biomedical science*. 2012. Vol. 69. P. 99-102.
191. Stenvinkel P. Can treating persistent inflammation limit protein energy wasting? *Seminars in Dialysis*. 2012. Vol. 26. P. 16–19.
192. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—a fire that burns within. *Contributions to Nephrology*. 2005. Vol. 149. P. 185–199.
193. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure / P. Stenvinkel et al. *Kidney International*. 1999. Vol. 55. P. 1899–1911.
194. Systemic and local inflammation in peritoneal dialysis: mechanisms, biomarkers and effects on outcome / A. C. Cordeiro et al. *Contributions to Nephrology*. 2009. Vol. 163. P. 132–139.
195. Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Suzuki H. Key role of insulin resistance in vascular injury among hemodialysis patients. *Metabolism*. 2007. Vol. 56. P. 153-159.
196. Tannock L. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. 70 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/>
197. The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH)(1–34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH(7–84) / K. Wesseling-Perry et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 95. P. 2772–2780.

198. The Effect of L-Carnitine on Oxidative Stress Responses of Experimental Contrast-Induced Nephropathy in Rats / Boyacioglu M. et al. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2014. Vol.76. P. 1–8.
199. The effects of L-carnitine on the combination of, inhalation anesthetic-induced developmental, neuronal apoptosis in the rat frontal cortex / Zou X. et al. *Neuroscience*. 2008. Vol. 151. P. 1053–1065.
200. The Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Fathizadeh H. et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2019. Vol. 25. Is. 30.
201. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis / K. Kalantar-Zadeh et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010. Vol. 85. P. 991–1001.
202. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management / K. Kalantar-Zadeh et al. *Kidney International Reports*. 2017. Vol. 2. P. 271–281.
203. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats / I. Z. Ben-Dov et al. *Journal of Clinical Investigations*. 2007. Vol. 117. P. 4003–4008.
204. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure / T. B. Horwich et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. Vol. 38. P. 789–795.
205. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A. M. Feldman et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. Vol. 35. P. 537–544.
206. Top-down lipidomics of low density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease / A. Reis et al. *Journal of Lipid Research*. 2015 Feb. Vol. 56(2). P. 413–422.
207. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease / K.

- Kalantar-Zadeh et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017. Vol. 32 (suppl. 2). P. 91 - 98.
208. Trends and outcomes associated with serum albumin concentration among incident dialysis patients in the United States / G. A. Kaysen et al. *Journal of Renal Nutrition*. 2008. Vol. 18. P. 323–331.
 209. Tripepi G., Mallamaci F., Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and allcause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005. Vol. 16. P. S83–S88.
 210. TWEAK and the progression of renal disease: clinical translation / A. B. Sanz et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014. Vol. 29. P. i54–i62.
 211. US Renal Data System 2010 Annual Data Report / A. J. Collins et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011. Vol. 57 (1 suppl. 1). P. A8, e1–526.
 212. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016. Vol. 67 (3 suppl. 1). P. S1–S305.
 213. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life / D. Fouque et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008. Vol. 23. P. 2902–2910.
 214. Valentin David, Aline Martin, Tamara Isakova¹ et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production / V. David et al. *Kidney International*. 2016. Vol. 89. P. 135–146.
 215. Vaziri N. D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2012. Vol. 21. P. 587–592.
 216. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels / J. J. Carrero et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25. P. 901–906

217. Wagner C. A., Imenez Silva P. H., Rubio-Aliaga I. And the fat lady sings about phosphate and calcium. *Kidney International*. 2017. Vol. 91. P. 270-272.
218. Wasserstein A. G. L-carnitine supplementation in dialysis: treatment in quest of disease. *Seminars in Dialysis*. 2013. Vol. 26. P. 11-15.
219. Weber M. A., Neutel J. M., Smith D. H. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. Vol. 37. P. 169–174.
220. Wesseling-Perry K., Jüppner H. The Osteocyte in CKD: New Concepts Regarding the Role of FGF23 in Mineral Metabolism and Systemic Complications. *Bone*. 2013. Vol. 54. P. 222–229.
221. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions / K. Kalantar-Zadeh et al. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013. Vol. 4. P. 89–94.
222. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 21. P. 1427–1435.
223. Wolf M. Update on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2012. Vol. 82. P. 737-747.
224. Wolfe R. R., Miller S. L., Miller K. B. Optimal protein intake in the elderly. *Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 27. P. 675–684.
225. Wyatt C. M., Drüeke T. B. Fibroblast growth factor receptor 4: the missing link between chronic kidney disease and FGF23-induced left ventricular hypertrophy. *Kidney International*. 2016. Vol. 89. Is. 1. P. 7–9.
226. Yao Q., Lindholm B., Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2004. Vol. 8. P. 118–129.
227. Zemchenkov A., Konakova I. N. Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia - city

- nephrology registry data for outpatient clinic. *BMC Nephrology*. 2016. Vol. 17. P. 62. doi: 10.1186/s12882-016-0281-z.
228. Дудар І. О., Шимова А. Ю., Красюк Е. К., Буржинська І. В. Порухення нутриційного статусу у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2016. № 2. С. 56 – 60.
 229. Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Кулизький М. В. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / за ред. М. О. Колесника. Київ: ДУ «Інститут нефрології НАН України», 2013. 89 с.
 230. Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Разважасва О. О. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2017 рік / за ред. М. О. Колесника. Київ: ДУ «Інститут нефрології НАН України, 2018. 183 с.
 231. Патент на корисну модель №131152 Україна: «Спосіб оцінки прогресування ураження нирок та розвитку мінерально-кісткових порушень у хворих на хронічну хворобу нирок». Мартинюк Ліля Петрівна, Чайковська Мар'яна Ігорівна. Номер заявки u 2018 06541, дата публікації відомостей 10.01.2019, бюл. №1.
 232. Соломенчук Т. М, Семенген-Бодак Х. В. Проатерогенні розлади ліпідного та вуглеводного обміну при хронічній хворобі нирок недіабетичного генезу. *Запорозький медичинський журнал*. 2013. № 3. С. 66 – 69.
 233. Соломенчук Т.М., Семенген-Бодак Х.В. Коронарний атеросклероз і стан ліпідного обміну при хронічній хворобі нирок недіабетичного походження. *Український медичний альманах*. 2013. Том 16. № 2. С. 83 – 85.
 234. Чайковська М. І. Зв'язок фактора росту фібробластів 23 та ліпідного обміну при хронічній хворобі нирок / М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2018. №2 (58). С. 34 – 41.

235. 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.
236. Чайковська М.І. Зв'язок запалення та нутриційного статусу хворих із фактором росту фібробластів 23 при хронічній хворобі нирок / Чайковська М.І., Мартинюк Л.П., Якубишина І.Г., Симко Г. Б. *Матеріали підсумкової LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 7 червня 2018 року)*. С. 79 – 80.
237. 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. 170 – 175.
238. Чайковська М.І. Фактор росту фібробластів 23 як ранній маркер розвитку мінерально-кісткових порушень при хронічній хворобі нирок / Чайковська М.І., Мартинюк Л.П. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2018. №1 (57). С. 44 – 47.
239. Чайковська М.І. Феритин, запалення та ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2. С. 46 – 49.