

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПЕТРОВА АННА СЕРГІЇВНА

УДК 616.61–036.12–008.64–085.357

ДИСЕРТАЦІЯ

**«ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕЛАТОНІНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРА-
ПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ»**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і
текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____Петрова
А.С.

Науковий керівник:
Кондратюк Віталій Євгенович
доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Петрова А.С. **Ефективність мелатоніну в складі комплексної терапії хворих на хронічну хворобу нирок V стадії.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2020.

Зміст анотації.

У дисертаційній роботі запропоновано удосконалення терапії хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії, що лікуються гемодіалізом (ГД) шляхом застосування препарату мелатоніну на підставі дослідження мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) та її зв'язку з віком, статтю, «стажем» діалітичної терапії, клініко-анамнестичними та лабораторними показниками, параметрами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), якістю життя, виразністю порушень сну.

Актуальність поставленої мети зумовлена, з одного боку, щорічним невпинним зростанням кількості хворих на ХХН, що потребують лікування нирково-замісною терапією (НЗТ), з іншого боку, збільшенням серцево-судинних ускладнень і смертності. Розвиток та прогресування ХХН асоціюється з несприятливими змінами у всіх сферах життя пацієнтів та, як наслідок, призводять до значних медико-соціальних витрат. Завдяки залученню більш досконалих технологій НЗТ вдається подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності. Разом з тим, залишається недостатньо висвітленими питання щодо підвищення ефективності антигіпертензивної терапії, корекції порушень пуринового та ліпідного обміну, покращення якості життя та сну у цієї, особливо тяжкої, когорти хворих, що є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета і завдання дослідження: на підставі дослідження МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на ГД, та її зв'язку з віком, статтю, клініко-

анамнестичними та метаболічними показниками, параметрами ДМАТ, якістю життя, виразністю порушень сну, підвищити ефективність терапії шляхом застосування мелатоніну.

Задачі дослідження:

1. Визначити частоту та характер порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД.
2. Вивчити вікові, статеві та клініко-анамнестичні особливості порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД.
3. Визначити зв'язки між станом МФЕ, показниками ДМАТ і циркадними ритмами АТ.
4. Встановити особливості порушень ліпідного, пуринового обміну, обміну заліза та системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, залежно від стану МФЕ.
5. Оцінити зв'язок між МФЕ і виразністю порушень сну та якості життя у хворих на ХХН V стадії.
6. Дослідити ефективність та безпечність використання мелатоніну у хворих на ХХН V стадії для корекції метаболічних змін, якості життя, порушень сну та підсилення антигіпертензивної терапії.
7. Розробити рекомендації щодо застосування мелатоніну у хворих на ХХН V стадії.

Об'єкт дослідження: мелатонінотворювальна функція епіфізу, хронічна хвороба нирок V стадії, артеріальна гіпертензія (АГ).

Предмет дослідження: частота та характер порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії різного віку та статі; зміни МФЕ у взаємозв'язку з порушенням пуринового та ліпідного обміну, обміну заліза, показників системного запалення, ДМАТ,

циркадного ритму АТ, сну та якості життя; ефективність додавання до комплексної терапії мелатоніну.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні: опитування, аналіз скарг, анамнезу захворювань, об'єктивне обстеження та визначення антропометричних показників, вимірювання офісного АТ.
2. Лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, визначення глюкози, креатиніну, С-реактивного білку, альбуміну, трансферину, феритину, натрію, калію, заліза, кальцію, фосфору, сечової кислоти, паратгормону ЗХС, ХС ЛПВГ та ТГ у сироватці крові).
3. Імунологічні (імуноферментне визначення концентрації мелатоніну в слині).
4. Інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ, ДМАТ);
5. Анкетування (визначення якості життя: анкета SF-36, Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI)).
6. Статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні встановлено частоту та характер порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що отримують лікування ГД.

Вперше визначено рівні МТ в денний і нічний період, частоту порушень МФЕ у хворих на НЗТ методом ГД залежно від етіології ХХН та тривалості лікування ГД.

Дістало подальший розвиток вивчення вікових та статевих особливостей порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії в українській популяції.

Доповнено дані щодо зв'язків між станом МФЕ та показниками ДМАТ та його циркадними ритмами у хворих на ХХН V стадії. Доведено, що зниження МФЕ домінує у хворих з несприятливим добовим профілем АТ - «найт-пікер» і «нон-діппер».

Вперше встановлені особливості порушень ліпідного, пуринового обміну, обміну заліза та системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД у взаємозв'язку зі станом МФЕ.

Вперше встановлений зв'язок між МФЕ і частотою, виразністю порушень сну та якості життя у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Доповнені наукові дані щодо ролі порушення МФЕ в погіршенні перебігу АГ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Вперше досліджена ефективність та безпечність використання лікарського засобу мелатоніну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, для корекції метаболічних змін, якості життя, порушень сну та посилення комбінованої антигіпертензивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

Враховуючи значну поширеність порушення МФЕ (84,6 %) у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, доцільно визначати концентрацію мелатоніну в слині імуноферментним методом для діагностики порушення МФЕ та її змін на фоні терапії. Збір слини варто проводити в нічний час з 2:00 до 4:00 при освітленості до 30 lx, щоб уникнути можливого впливу світла на синтез мелатоніну.

У разі порушення МФЕ – зниження нічної концентрації мелатоніну в слині – хворим на ХХН V стадії, що лікуються ГД, необхідне проведення замісної терапії мелатоніном.

Враховуючи протизапальні, антигіпертензивні та сприятливі метаболічні ефекти мелатоніну, у пацієнтів з ХХН V стадії, які знаходяться на НЗТ методом ГД, доведена доцільність його застосування щодо оптимізації антигіпертензивного лікування, корекції патологічно змінених циркадних ритмів АТ, анемії, порушень ліпідного, білкового, пуринового обміну, якості життя та сну.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами III курсів) на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, у практику КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу».

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи представлені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (Харків, 2019 р.); XVII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини», присвяченій 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна (Харків, 2020 р.).

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2020 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 9 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 1 стаття у періодичних наукових виданнях іншої держави, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 5 тез доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів. Зазначено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій.

Основний зміст та результати. У дослідження включено 130 (чоловіків – 65, жінок – 65) хворих з діагнозом ХХН V стадії, що перебувають на амбулаторному лікуванні сеансами ГД у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» та 20 практично здорових осіб. Дослідження затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Для вирішення поставлених у роботі завдань сформовано три групи дослідження. I група (основна) – хворі на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ, що додатково до стандартної терапії отримували препарат МТ у дозі 3 мг/добу за 30 хв. до сну протягом 2 міс. (n = 70), ІІ група (порівняння) – хворі на ХХН V Д стадії, з по-

рушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію без додавання МТ ($n = 40$), Пб група (група порівняння) – хворі на ХХН V Д стадії, з нормальною МФЕ ($n = 20$), що отримували стандартну терапію. До групи контролю (П) включено 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Середній вік обстежених хворих склав $55 \pm 13,7$ років. Тривалість лікування ГД коливалась від 3 до 15 років.

Порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії виявлено у 84,6% пацієнтів. Результати проведеного дослідження демонструють наявність добових особливостей порушення МФЕ у переважній більшості хворих на ХХН V ст., що лікуються ГД. У хворих на НЗТ ГД рівень МТ у слині менше, ніж у практично здорових осіб як за денний, так і ще більш виражено у нічний період доби відповідно 1,9 [1,5; 2,9] пг/мл проти 3,85 [3,55; 4,15] пг/мл та 20,1 [18,2;37,5] пг/мл проти 126,85 [102,15;135,85] (обидва $p < 0,001$). Це свідчить про асоціативність прогресування ХХН у термінальній стадії та порушення МФЕ.

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи залежно від віку. Пацієнти з порушеною МФЕ з однаковою частотою зустрічаються в молодому (31%), середньому (33%) та похилому (36%) віці. Разом з тим виявлено, що хворі похилого віку, порівняно з групою пацієнтів молодого віку, мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний час на 35%, так і в денний на 31,1%. Рівень нічного МТ в пацієнтів середнього віку на 7% перевищував рівень МТ пацієнтів похилого віку, показник денного рівня на 16,2% (усі $p < 0,05$). Це свідчить про те, що найбільш виражені порушення МФЕ притаманні хворим похилого віку.

Під час аналізу порушень МФЕ залежно від статі виявлені нижчі рівні денного та тенденція до зниження нічного рівня МТ у жінок у порівнянні з чоловіками на 11% ($p < 0,05$) та 4% ($p = 0,06$) відповідно.

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії, проведений аналіз взаємозв'язків між частотою, виразністю зниження рівня МТ в слині з клініко-демографічними показниками. Рівень МТ у слині знижується з віком пацієнтів на ГД, як в нічний ($r = -0,42$; $p < 0,001$), так і в денний

період доби ($r = -0,40$; $p < 0,001$), що свідчить про вік-залежний характер порушення МФЕ.

Для подальшого аналізу порушень МФЕ залежно від «стажу» лікування ГД, пацієнтів на ХХН V Д стадії розподілено на 3 групи: I група ($n = 24$) - лікування ГД протягом від 1 до 5 р., II група ($n = 20$) - лікування ГД протягом від 5 до 10 р., III група ($n = 66$) - лікування ГД протягом більше 10 р. У пацієнтів III групи рівень денного МТ у сліні вірогідно нижчий за його рівень у I групі на 50,8%, у групі II на 26,2%. Рівень нічного МТ достовірно нижчий за показник у I групі на 45,7% та на 36% - у II групі. Порівняльний аналіз результатів рівнів МТ між I та II групами продемонстрував достовірно вищі рівні гормону у хворих I групи, як у денний так і у нічний час доби відповідно на 33,3% та 13,8%.

Це має своє відображення у результатах кореляційного аналізу. Тривалість лікування ГД має зворотній зв'язок з рівнями МТ у денний і нічний період (відповідно ($r = -0,64$ і $r = -0,65$; обидва $p < 0,001$), що відображає погіршення МФЕ зі збільшенням «стажу» ГД у хворих на ХХН.

У пацієнтів з порушеною МФЕ серед нозологій, що призвели до розвитку ХХН превалюють гіпертензивна нефропатія та гломерулонефрит, в меншій мірі полікістоз та сечокам'яна хвороба. Аналіз рівнів МТ виявив найнижчий рівень у денний період у пацієнтів на СКХ і гіпертензивну нефропатію (відповідно 1,3 [1,2;1,7] і 1,6 [1,3;1,8]) пг/мл, тоді як у нічний період - у пацієнтів на гіпертензивну нефропатію (17,95 [17,1;19,4]) пг/мл, що підтверджує тісний взаємозв'язок між порушенням МФЕ і прогресуванням АГ.

Хворі на ХХН із порушеною МФЕ порівняно з хворими групи без такої відрізняються за тривалістю НЗТ відповідно 11,5 [6; 14] років проти 7,5 [4,5; 11] ($p = 0,01$). Тривалість АГ у хворих з порушеною МФЕ становить 14,5 [8; 17] років проти 10,0 [6; 14] ($p = 0,04$). Індекс маси тіла та об'єм талії більше у хворих з порушеною МФЕ порівняно з хворими без дисфункції епіфізу: 21,43 [20,3; 22,8] кг/м² та 89 [80; 93] см проти 20 [19,84; 21,21] кг/м² та 80 [77,5; 90] см відповідно (обидва $p < 0,05$).

Значення офісного середнього систолічного та діастолічного АТ вищі у хворих з дисфункцією епіфізу порівняно з пацієнтами без порушення МФЕ: 158 [142; 162] мм рт. ст. і 90 [80; 96] мм рт. ст. проти 134 [130; 137] мм рт. ст. та 80 [70; 87] мм рт. ст. відповідно (обидва $p < 0,001$).

Аналіз результатів ДМАТ виявив вищі показники основної групи, ніж у групі порівняння за добовим рівнем САТ та ДАТ відповідно 164,5 [158; 184] і 96 [83; 104] проти 143,5 і 78 [71,5; 86,5] мм рт. ст. (обидва $p < 0,001$). В денний період доби значення САТ і ДАТ основної групи перевищили аналогічні показники групи порівняння відповідно 165 [159; 189] і 96 [84; 105] проти 145,5 [132,5; 156] і 80 [75; 89,5] мм рт. ст. (обидва $p < 0,001$). В нічний період доби середній САТ і ДАТ у хворих з порушеною МФЕ вище, ніж у хворих групи порівняння 165,5 [154; 181] і 89 [77; 102] проти 138,5 [134,5; 142] і 75,5 [62,5; 84] мм рт. ст. (обидва $p < 0,05$).

При дослідженні добового профілю серед хворих основної групи та групи порівняння найбільшу кількість, як за САТ так і за ДАТ, домінують «нон-діппери» та «найт-пікери». Разом з тим, за змінами САТ у хворих основної групи порівняно з хворими без порушення МФЕ вірогідно превалюють «найт-пікери» 46 % проти 25 % за рахунок зменшення хворих з нормальним добовим профілем АТ 9 % проти 30 % відповідно. Схожі дані встановлені за добовим профілем ДАТ, де у хворих з порушеною МФЕ порівняно з хворими без її порушення вірогідно частіше реєструється порушення циркадного ритму АТ за типом «найт-пікери» 39 % проти 22 %.

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ та несприятливих добових профілей, проведено аналіз зв'язків між рівнями МТ та показниками ДМАТ, який продемонстрував, що зниження рівня МТ в слині в денний період доби асоціюється зі зростанням середніх нічних САТ ($r = -0,28$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,18$; $p < 0,05$). Більш тісний зворотній зв'язок визначався між рівнями нічного МТ та середніми нічними значеннями САТ ($r = -0,48$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Наявність зворотних кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ та ІЧ САТ ($r = -0,40$; $p = 0,002$) і з ІЧ ДАТ ($r = -0,2$; $p < 0,05$) підтверджує зростання навантаження тиском у хворих з порушенням МФЕ, найбільше у нічний період.

У хворих на ХХН V стадії відзначається зниження рівня гемоглобіну, проте виразніше - у пацієнтів з порушеною МФЕ - 85 [77; 92] г/л, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з прогресуванням анемії. Аналіз рівня Нв та показників обміну заліза різних вікових груп, продемонстрував найнижчий їх рівень у хворих з найглибшим порушеннями МФЕ - у пацієнтів похилого віку. Рівень Нв у хворих похилого віку вірогідно нижчий на 8% за результат у хворих молодого віку та на 5,3% за значення у пацієнтів середнього віку. Концентрація феритину найвища у хворих похилого віку, вірогідно перевищуючи значення у хворих молодого та середнього віку відповідно на 41,9% і на 2,8%. Аналіз циркадних рівнів МТ в залежності від ступеню важкості анемії продемонстрував найглибші їх порушення у пацієнтів з середнім ступенем важкості анемії порівняно з легким ступенем, за нічним рівнем МТ на 7,3% ($p = 0,004$).

Більша активність запалення спостерігається у хворих з більш глибокими порушеннями МФЕ. Значення С-реактивного білка вищі у групі з порушеннями МФЕ порівняно з групою без такої 18,0 [12; 24] г/л проти 5,5 [4,5; 8] г/л ($p < 0,001$). Встановлені негативні кореляційні зв'язки СРБ з рівнем денного МТ ($r = - 0,27$, $p < 0,05$) та більш тісні зв'язки з рівнем нічного МТ ($r = - 0,52$, $p < 0,05$). Визначені позитивні зв'язки альбуміну з рівнем денного МТ ($r = 0,23$, $p < 0,05$) та більш тісні з рівнем нічного МТ ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

Для хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, притаманне значне поширення гіперурикемії (ГУ) (74,6%). ГУ у даної когорти пацієнтів має вік-залежний характер та детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та тяжкістю порушень МФЕ. Пацієнти з найнижчими рівнями МТ (як вдень, так і вночі) мають найвищі рівні сечової кислоти в крові, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з порушенням пуринового обміну.

Аналіз дослідження ліпідного метаболізму показав наявність підвищеної концентрації загального холестерину (ЗХ) та його атерогенних фракцій у пацієнтів на ХХН V стадії. Проте ці порушення глибші у пацієнтів з порушеною МФЕ. Рівень ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з порушеною МФЕ вищий відповідно на 26,4%, 16,7% та 22,6% (усі $p < 0,05$), ніж у пацієнтів з непорушеною МФЕ. Рівень ЛПВЩ основної

групи виявляється достовірно нижчим на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ. Продемонстровані зміни ліпідограми при зменшенні рівня мелатоніну можуть свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з порушенням ліпідного обміну у хворих на НЗТ.

Проведений аналіз структури порушення сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД на підставі даних опитувальника якості сну PSQI. У обстежених виявлені такі зміни: проблеми засинання - 96,2 %, відчуття жару - 56,8 %, часті прокидання - 52,9 %, денна дисфункція - 40,8 %, проблеми з диханням - 40,5 %, проблеми зі сном через кашель або хропіння - 37,8 %, погані сни - 18,9 %, снодійні препарати використовували 8 %.

Аналіз кількості хвилин потрібних для засинання хворим на ХХН V стадії, що лікуються ГД, демонструє значну затримку засинання, адже зі 130 обстежених, 79 хворим потрібно більше 60 хвилин для засинання, у 29 пацієнтів період засинання триває 31 – 60 хвилин, у 17 хворих на засинання витрачається 16 – 30 хвилин та лише 5 хворих засинає менше 15 хвилин.

Аналіз загального результуючого рахунку PSQI у хворих з порушеною МФЕ на 71,4 % ($p < 0,001$) вищий, ніж у хворих зі збереженою МФЕ за рахунок збільшення величини компонентів «затримки сну» та «тривалості сну» на 66,7 %, що свідчить про негативний вплив порушення МФЕ на якість сну.

Визначення кореляційного зв'язку між рівнями денного МТ та компонентами опитувальника PSQI «порушення сну» ($r = - 0,41$; $p < 0,05$) та «ефективність сну» ($r = - 0,34$; $p < 0,05$), між рівнями нічного МТ та компонентом «порушення сну» ($r = - 0,81$; $p < 0,001$), «ефективність сну» ($r = 0,51$; $p < 0,05$), «суб'єктивною якістю сну» ($r = 0,33$; $p < 0,05$), «денною дисфункцією» ($r = 0,26$; $p < 0,05$) та загальним рахунком PSQI ($r = 0,75$; $p < 0,001$) підтверджує тісний зв'язок між ступенем порушення МФЕ і погіршенням якості сну.

Продемонстроване значне погіршення якості життя (ЯЖ) у хворих на ХХН V ст., що лікуються ГД, детермінується прогресуванням анемії, високими значеннями ДМАТ, офісного САТ, ДАТ та ПАТ і ступенем порушення МФЕ, що більш тісно пов'язано зі зниженням МТ у нічний період. Аналіз сумарного показника ЯЖ у хво-

рих з порушеною МФЕ на 22,2 % ($p < 0,001$) нижче за отриманий показник групи порівняння. Результат шкали «обтяжливність захворювання» та SF-12 групи з дисфункцією епіфізу на 57 % ($p < 0,001$) та 44,5 % ($p < 0,001$) відповідно, нижча за отриманий результат групи зі збереженою МФЕ. Значення «фізичного сумарного компоненту» і «психічного сумарного компоненту» групи з порушеною МФЕ на 58,4 % і на 32,3 % відповідно ($p < 0,001$) нижче за аналогічний компонент групи порівняння. Наявність кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ та результатами «фізичного сумарного компоненту» ($r = 0,53$, $p < 0,001$) і сумарного показника ЯЖ ($r = 0,33$; $p = 0,0099$), що свідчить про найбільш несприятливий вплив на ЯЖ порушення МФЕ у нічний період доби.

Після проведеного комплексного обстеження усіх груп хворих, призначено лікування тривалістю 2 місяці, що включало в себе стандартну уніфіковану антигіпертензивну терапію, еритропоетини короткої дії в дозуванні 6000 МО/тиждень. Основній групі хворих до вказаного лікування додатково призначався препарат МТ в дозі 3 мг/добу.

У хворих на ГД комплексна терапія з додаванням мелатоніну призводить до зниження рівнів АТ, підвищення рівня Нв, тенденції до покращення ліпідного та пуринового обміну, зменшення проявів запалення, покращення якості сну та ЯЖ.

При застосуванні 3 мг мелатоніну на добу протягом 2 міс. у складі комплексного лікування у хворих на ГД зі зниженою МФЕ, поряд з його безпечністю, відзначається збільшення ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії: зниження САТ і ДАТ середньодобових (відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$) і середньонічних (відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$). У хворих групи Іа (хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, які отримували лише стандартну антигіпертензивну терапію) зниження середньодобового САТ менш суттєве - на 3,2 %, а в групі Іб (хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ, що отримували стандартну антигіпертензивну терапію) - зменшився на 5,7 % ($p < 0,05$). У хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, додаткове додавання мелатоніну до стандартної терапії сприяє досягненню цільових цифр АТ за даними 24-годинного моніторингу у 48,0 %. Ди-

наміка показника величини ранішнього підйому АТ демонструє зменшення кількості хворих основної групи з ВРП > 15 на 30,4 % та збільшення хворих з показником ВРП < 15 на 58,3 %, що може свідчити про зменшення кардіо-васкулярного ризику. В групі порівняння Іа показник ВРП >15 не знизився, в групі порівняння Іб знизився на 28,5 %. Посилення антигіпертензивної ефективності у хворих основної групи асоціюється з покращенням добового профілю АТ: зростанням частки «діпперів» за рахунок зниження частки «найт-пікерів» (відповідно на 48,5 % і 36,9 %, обидва $p < 0,05$).

Аналіз анемії основної групи після проведеного лікування демонструє достовірне підвищення рівня Нб на 14,3 % ($p < 0,001$), трансферину на 12 % ($p < 0,001$), %TSAT на 7,8 % ($p < 0,001$). В групі порівняння зі збереженою МФЕ (Іб) рівень Нб підвищився менш суттєво - на 8,2 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 9,7 % ($p < 0,001$), трансферину на 10 % ($p < 0,001$). Найменш виражена динаміка визначається в групі порівняння з порушеною МФЕ (Іа), у якій рівень Нб зріс на 5,2 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 7 % ($p < 0,001$).

На відміну від хворих, що не отримували мелатонін, у пацієнтів основної групи продемонстровано зменшення активності системного запалення. Рівень СРБ зменшився на 44,4 % ($p < 0,001$), рівень феритину на 30,5 % ($p < 0,001$), рівень альбуміну підвищився на 5,9 % ($p < 0,001$). В групах порівняння достовірних змін за рівнем альбуміну, СРБ та феритину не відзначається.

На фоні проведеного лікування в основній групі пацієнтів рівень сечової кислоти має тенденцію до зниження на 5,4 % ($p < 0,1$) за відсутності змін такої в групі Іа і Іб.

За даними опитувальника PSQI на фоні проведеного лікування достовірне покращення якості сну за усіма компонентами визначається лише в основній групі хворих: загальний результуючий рахунок PSQI знизився на 71,4 % ($p < 0,05$), проте в групах порівняння цей показник залишився без змін.

Сумарний показник ЯЖ основної групи після проведеного лікування збільшився з 39,9 [29,9; 50,6] балів до 41,5 [31,4; 51,2] балів ($p < 0,001$). Сумарний показник ЯЖ групи порівняння Іа збільшився меншою мірою - з 39,9 [29,2; 52,5] балів

до 40,1 [30,6; 53] балів ($p < 0,05$), групи Іб з 51,3 [47,3; 60,7] балів до 51,6 [48,8; 60,9] балів ($p < 0,05$). Встановлені особливості динаміки показників у хворих на ГД, що відображають якість життя та сну, свідчать про наявність унікального ефекту мелатоніну у складі комплексної терапії щодо їх покращання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено вирішення актуальних завдань внутрішньої медицини - з'ясування частоти та основних детермінант розвитку порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що отримують ГД, на підставі вивчення взаємозв'язків з віком, статтю, нозологією, давністю АГ і нирково-замісної терапії, порушеннями ліпідного та пуринового обміну, обміну заліза, активністю системного запалення, показниками ДМАТ і циркадних ритмів, якістю життя, сну та покращення ефективності комплексного лікування шляхом обґрунтування доцільності додаткового застосування мелатоніну.

1. Для хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на ГД, притаманна висока частота порушення МФЕ (84,6 %), яка має добову залежність: більш виражена в нічний період доби, ніж в денний: рівень мелатоніну менше відповідно у 6,3 і 2 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами відповідного віку.
2. У хворих, що отримують ГД, мелатонінутворювальна дисфункція епфізу має вікзалежний характер: найбільш виражене зниження рівня мелатоніну вдень і вночі характерне для похилого віку порівняно з молодим - на 31,1 % і 35 % ($p < 0,01$) і середнім - на 16,2 % і 7 % ($p < 0,05$); пов'язане зі статтю - найбільш суттєва у жінок, ніж у чоловіків і зі збільшенням АТ.
3. Тяжкість порушення МФЕ детермінується причиною розвитку термінальної стадії ХХН: рівень денного та нічного мелатоніну при гіпертензивній нефропатії менше, ніж при гломерулонефриті відповідно на 40,7 % і 39,8 % (обидва $p < 0,05$); тривалістю АГ, ГД і найбільш виражене у хворих на нирково-замісній терапії понад 10 років.
4. Порушення (зниження) МФЕ у пацієнтів на ГД асоціюється з вищими показниками систолічного та діастолічного АТ в активний і пасивний період доби. Знижен-

ня МФЕ домінує у хворих з несприятливим добовим профілем АТ - «найт-пікер» (46 %) і «нон-діппер» (45 %).

5. У пацієнтів на ГД зниження МФЕ поєднується зі збільшенням ступеня анемії: зниженням гемоглобіну, сатурації трансферину та концентрації феритину; зростанням активності системного запалення: збільшенням рівня СРБ; порушенням ліпідного обміну: збільшенням концентрації атерогенних і зниженням антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів; порушенням пуринового обміну: зростанням рівня урикемії, які поглиблюються з віком, при зростанні тривалості нирково-замісної терапії та «стажу» АГ.

6. Хворі на ГД, у разі зниження МФЕ, демонструють погіршення якості сну (86,2 %): більш значне зменшення тривалості сну та збільшення часу засинання, «денної дисфункції» (збільшення суми балів за PSQI на 71,4 %, $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами зі збереженою МФЕ. Пацієнти зі зниженим рівнем мелатоніну, порівняно з його нормальним рівнем, характеризуються погіршенням якості життя: зниження сумарного показника якості життя на 22,2 % ($p < 0,001$) реалізується за рахунок зниження величин «обтяжливості захворювання», сумарного «фізичного» та «психічного» компонентів відповідно на 57 %, 58,4 % і 32,3 % (усі $p < 0,001$). Погіршення якості життя та сну у хворих на ГД посилюється на тлі прогресування анемії, АГ і детермінується глибиною зниження МФЕ вночі.

7. При застосуванні 3 мг мелатоніну на добу протягом 2 міс. у складі комплексного лікування у хворих на ГД зі зниженою МФЕ, поряд з його безпечністю, відзначається збільшення ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії: зниження САТ і ДАТ середньодобових (відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$) і середньонічних (відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$) поєднується з покращенням добового профілю АТ: зростанням частки «діпперів» за рахунок зниження частки «найт-пікерів» (відповідно на 48,5 % і 36,9 %, обидва $p < 0,05$).

8. Додавання мелатоніну до комплексної терапії у хворих на ГД демонструє зменшення проявів анемії (підвищення рівня Нв на 14,3 %, $p < 0,001$), покращення показників обміну заліза (підвищення рівня трансферину на 12 %, $p < 0,001$), білкового

обміну (підвищення рівня альбуміну на 11,8 %, $p < 0,001$) та системного запалення (зниження рівня СРБ у 3 рази, $p < 0,001$), що свідчить про протизапальні властивості МТ і його здатність покращувати метаболізм заліза та білку, усуваючи їх дефіцит.

9. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ГД частково реалізується через механізм корекції порушень сну мелатоніном: покращується суб'єктивна оцінка та ефективність сну, зменшується час затримки та порушення сну (зниження загального результуючого рахунку PSQI на 71,4 %, $p < 0,05$), що асоціюється з покращенням якості життя: зменшення симптомів захворювання нирок, впливу ниркового захворювання на повсякденне життя (збільшення сумарного показника на 4 %, $p < 0,05$) і тенденцією до корекції порушень ліпідного та пуринового обміну.

Ключові слова: мелатонінутворювальна функція епіфізу, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, анитгіпертензивна терапія, якість життя, порушення сну.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. **Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevskaya T., Krasiuk E.** The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Med News*. 2020; (299):87-93. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку)
2. **Kondratiuk V., Petrova A., Karpenko O.** The role of melatonin deficiency in systemic inflammation in patients with terminal renal failure treated with hemodialysis. *The scientific heritage*. 2020. (44): 53-59. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку)

3. **Petrova A.**, Karpenko O., Krasiuk E., Hryhorieva Y. Relationship between melatonin-forming function of epiphysis with hyperuricemia in patients with chronic kidney disease 5 stages. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020; 1 (155): 183-187. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
4. Kondratiuk V., **Petrova A.** Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 1 (65): 36-47. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).
5. Кондратюк В.Е., **Петрова А.С.**, Карпенко Е.В., Осташевська Т.Г., Красюк Е.К. Взаимосвязь нарушения мелатонинообразовательной функции эпифиза и дислипидемии у больных хронической болезнью почек V стадии, которые лечатся гемодиализом. *Семейная медицина*. 2020. (1-2): 103-111. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
6. Кондратюк В.Є., **Петрова А.С.**, Карпенко О.В. Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом. *Нирки*. 2020. 9(1): 20-28. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
7. Кондратюк В.Є., **Петрова А.С.**, Карпенко О.В., Григор'єва Є.М. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу 5 Д стадії. *Актуальні питання нефрології*. 2019. 25(1-2): - 35-40. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).

8. Кондратюк В.Є., **Петрова А.С.**, Карпенко О.В. Характеристика мелатонінутворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019. (4): 94-102. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
9. Кондратюк В.Є., **Петрова А.С.** Оцінка якості сну та життя у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, що знаходяться на лікуванні методом гемодіалізу. Актуальні проблеми нефрології. 2018. (24): 37-40. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
10. Кондратюк В.Є., **Петрова А.С.** Антигіпертензивна дія мелатоніну у хворих на хронічну хворобу нирок. Актуальні проблеми нефрології. 2017. (24): 94-101. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
11. **Петрова А.С.**, Карпенко О.В. Роль дефіциту мелатоніну в генезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок. // Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. – 2020. - Issue 1 (115). – P. 18-26 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).
12. **Петрова А.С.** Роль мелатоніну при порушенні ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 164-165. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
13. **Петрова А.С.** Стан серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 163-164.

14. **Петрова А.С.,** Шишук К.О. Анемія та порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвяченій 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків. 2020: 191-192. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).
15. **Петрова А.С.,** Карпенко О. В., Дубовик В. Ю. Взаємозв'язок порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та процесів хронічного запалення у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. 82-ий всеукраїнський науково- медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю). Лиман. С. 230-231. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).
16. **Петрова А.С.** Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». Івано-Франківськ. 2018: 40-42.

ANNOTATION

Petrova A. - **The effectiveness of melatonin in the complex therapy of patients with chronic kidney disease stage V** - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care", on a specialty 222 "Medicine" - Bogomolets National Medical University, Kiev, 2020.

Annotation content.

The dissertation proposes to improve the therapy of patients with chronic kidney disease (CKD) stage V, treated with hemodialysis (HD) by using the drug melatonin based on the study of melatonin-forming function of the pineal gland (MFE) and its relationship

with age, sex, "experience" dialysis therapy, clinical-anamnestic and laboratory parameters, parameters of daily blood pressure monitoring, quality of life, severity of sleep disorders.

The urgency of this goal is due, on the one hand, to the annual steady increase in the number of patients with CKD requiring treatment with renal replacement therapy, on the other hand, the increase in cardiovascular complications and mortality. The development and progression of CKD is associated with adverse changes in all areas of patients' lives and, as a result, leads to significant medical and social costs. Due to the involvement of more advanced renal replacement therapy technologies it is possible to extend the life expectancy of patients with end-stage renal disease. However, the issues of improving the effectiveness of antihypertensive therapy, correction of disorders of purine and lipid metabolism, improving the quality of life and sleep in this, especially severe, cohort of patients, which is an urgent task of modern medicine.

The purpose and objectives of the study: based on the study of MFE in patients with CKD stage V, who are on HD, and its relationship with age, sex, clinical history and metabolic parameters, daily blood pressure monitoring parameters, quality of life, severity of sleep disorders, increase efficiency therapy by using melatonin.

Research objectives:

1. To determine the frequency and nature of MFE disorders in patients with CKD stage V who are being treated for HD.
2. To study the age, sex and clinical and anamnestic features of MFE disorders in patients with CKD stage V who are being treated for HD.
3. To determine the links between the state of the MFE, daily blood pressure monitoring indicators and circadian rhythms of blood pressure.
4. To establish the features of disorders of lipid, purine metabolism, iron metabolism and systemic inflammation in patients with CKD stage V who are in the treatment of HD, depending on the state of MFE.
5. Assess the relationship between MFE and the severity of sleep disorders and quality of life in patients with stage V CKD.

6. To investigate the effectiveness and safety of melatonin in patients with CKD stage V to correct metabolic changes, quality of life, sleep disorders and enhance antihypertensive therapy.

7. Develop recommendations for the use of melatonin in patients with CKD stage V.

Object of study: melatonin-forming function of the pineal gland, chronic kidney disease stage V, hypertension.

Subject of research: frequency and nature of MFE disorders in patients with CKD stage V of different ages and sex; changes in MFE in relation to disorders of purine and lipid metabolism, iron metabolism, systemic inflammation, daily blood pressure monitoring, circadian rhythm of blood pressure, sleep and quality of life; the effectiveness of adding melatonin to complex therapy.

Research methods:

1. General clinical: surveys, analysis of complaints, medical history, objective examination and determination of anthropometric indicators, measurement of office blood pressure.

2. Laboratory (general analysis of blood and urine, determination of glucose, creatinine, C-reactive protein, albumin, transferrin, ferritin, sodium, potassium, iron, calcium, phosphorus, uric acid, parathyroid hormone, total cholesterol, HDL cholesterol and TG in serum).

3. Immunological (enzyme-linked immunosorbent assay of melatonin concentration in saliva).

4. Instrumental (ECG, electrocardiography, echocardiography, daily blood pressure monitoring);

5. Questionnaire (determination of quality of life: SF-36 questionnaire, Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI)).

6. Statistical.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time in Ukraine, the frequency and nature of MFE disorders in patients with stage V CKD receiving HD treatment have been established.

For the first time, the levels of MT during the day and night, the frequency of MFE disorders in patients with NRT by GD method were determined depending on the etiology of CKD and the duration of HD treatment.

The study of age and sex peculiarities of MFE disorders in patients with stage CKD in the Ukrainian population was further developed.

Data on the relationships between the state of MFE and daily blood pressure monitoring indicators and its circadian rhythms in patients with stage CKD have been supplemented. It is proved that the decrease in MFE dominates in patients with an unfavorable daily blood pressure profile - "night picker" and "non-dipper".

For the first time, the features of disorders of lipid, purine metabolism, iron metabolism and systemic inflammation in patients with CKD stage V treated with HD in conjunction with the state of MFE.

For the first time, an association was established between MFE and the frequency, severity of sleep disorders and quality of life in patients with stage CKD V D.

The scientific data on the role of MFE disorders in the worsening of the course of hypertension in patients with CKD stage V treated with HD have been supplemented.

The efficacy and safety of the use of the drug melatonin in patients with CKD stage V treated with HD for the correction of metabolic changes, quality of life, sleep disorders and enhancement of combination antihypertensive therapy have been studied for the first time.

The practical significance of the results.

Given the significant prevalence of MFE disorders (84.6%) in patients with CKD stage V treated with HD, it is advisable to determine the concentration of melatonin in saliva by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of MFE disorders and its changes in therapy. Saliva should be collected at night from 2:00 to 4:00 in illumination up to 30 lx to avoid the possible effect of light on melatonin synthesis.

In case of violation of MFE - decrease in nocturnal concentration of melatonin in saliva - patients with CKD stage V treated with HD, it is necessary to carry out melatonin replacement therapy.

Given the anti-inflammatory, antihypertensive and favorable metabolic effects of melatonin, in patients with CKD stage V, who are on renal replacement therapy by HD, proved the feasibility of its use to optimize antihypertensive treatment, correction of pathologically altered circadian rhythms of blood pressure, anemia, lipid disorders. quality of life and sleep.

Implementation of research results in practice. The results of scientific research presented in the dissertation are introduced into the educational process (used in the course of lectures and practical classes with third-year students) at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine № 2 of the National Medical University named after OO Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine, in the practice of the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis.

Approbation of dissertation materials. The main provisions of the work are presented at: scientific-practical conference with international participation "Modern standards of diagnosis and treatment of diseases of internal organs" (Ivano-Frankivsk, 2018); scientific-practical conference with international participation "Latest trends in the diagnosis and treatment of internal diseases" dedicated to the 100th anniversary of the birth of Academician LT Malaya (Kharkiv, 2019); XVII International Scientific Conference of Students, Young Scientists and Specialists "Current Issues of Modern Medicine", dedicated to the 215th anniversary of the founding of the Medical Faculty of Kharkiv National University. V.N. Karazin (Kharkiv, 2020).

The dissertation was tested at the meeting of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine № 2 of the National Medical University named after OO Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine (2020).

Publications. 16 scientific papers were published on the topic of the dissertation, including 9 articles in scientific specialized publications included in the list of professional publications of Ukraine, 1 article in the journal, which is part of the international scientific database SCOPUS, 1 article in scientific periodicals of another country. economic cooperation and development and the European Union; 5 abstracts of reports in the materials of domestic scientific-practical conferences and congresses. The personal contribution of the applicant to all scientific publications is indicated.

The main content and results. The study included 130 (men - 65, women - 65) patients with a diagnosis of CKD stage V, who are on outpatient treatment with sessions of HD in KNP "Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis" and 20 healthy people. The study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the National Medical University named after OO Worshipers.

To solve the tasks set in the work, four research groups were formed. Group I (main) - patients with CKD stage V with impaired MFE, who in addition to standard therapy received the drug MT at a dose of 3 mg / day for 30 minutes. before bedtime for 2 months. (n = 70), group IIa (comparison) - patients with CKD stage V, with impaired MFE, receiving standard therapy without the addition of MT (n = 40), group IIb (comparison group) - patients with CKD stage V, with normal MFE (n = 20) receiving standard therapy. The control group (IV) included 20 healthy individuals of the appropriate age and sex.

The average age of the examined patients was 55 ± 13.7 years. The duration of HD treatment ranged from 3 to 15 years.

MFE disorders in patients with CKD stage V were detected in 84.6% of patients. The results of the study demonstrate the presence of diurnal features of MFE disorders in the vast majority of patients with CKD V century, treated with HD. In patients with renal replacement therapy HD, the level of MT in saliva is less than in almost healthy individuals both during the day and even more pronounced at night, respectively 1.9 [1,5; 2.9] pg / ml vs. 3.85 [3.55; 4.15] pg / ml and 20.1 [18.2; 37.5] pg / ml vs. 126.85 [102.15; 135.85] (both $p < 0.001$). This indicates the associative progression of CKD in the terminal stage and the violation of the MFE.

The next stage of the work is the analysis of MFE disorders in patients of the main group depending on age. Patients with impaired MFE occur with equal frequency in young (31%), middle (33%) and elderly (36%) age. However, it was found that elderly patients compared with the group of young patients have significantly lower levels of MT, both at night by 35% and during the day by 31.1%. The level of nocturnal MT in middle-aged patients was 7% higher than the level of MT in elderly patients, the indicator of daytime by 16.2% (all $p < 0.05$). This indicates that the most pronounced disorders of MFE are characteristic of elderly patients.

During the analysis of MFE disorders, depending on the statics of the lower daytime level and the tendency to lower the nighttime level of MT in women and offspring with men by 11% ($p < 0.05$) and 4% ($p = 0.06$) resp.

Using the method of detailed review of the mechanisms of development of MFE on the indications for CKD V stages, the analysis of relationships in different parts, the severity of the decrease in the level of MT in saliva clinico-demographic. If you have the right to access the HD, both at night ($r = -0.42$; $p < 0.001$) and during the day ($r = -0.40$; $p < 0.001$), to indicate age-dependent the nature of the violation of the MFE.

For further analysis of MFE disorders depending on the "experience" of treatment of HD, patients with CKD stage V D are divided into 3 groups: Group I ($n = 24$) - treatment of HD for 1 to 5 years, Group II ($n = 20$) - treatment of HD for 5 to 10 years, group III ($n = 66$) - treatment of HD for more than 10 years. In patients of group III, the level of daily MT in saliva is probably lower than its level in group I by 50.8%, in group II at 26.2%. The level of night MT is significantly lower than in group I by 45.7% and by 36% - in group II. Comparative analysis of the results of MT levels between groups I and II showed significantly higher hormone levels in patients of group I, both during the day and at night by 33.3% and 13.8%, respectively.

This is reflected in the results of correlation analysis. The duration of HD treatment is inversely related to MT levels during the day and night (respectively $r = -0.64$ and $r = -0.65$; both $p < 0.001$), which reflects the deterioration of MFE with increasing "experience" of HD patients with CKD.

Hypertensive nephropathy and glomerulonephritis, to a lesser extent polycystic ovary and urolithiasis, predominate among patients with impaired MFE among the nosologies that have led to the development of CKD. Analysis of MT levels revealed the lowest level during the day in patients with urolithiasis and hypertensive nephropathy (1.3 [1,2; 1,7] and 1,6 [1,3; 1,8], respectively) pg / ml, while at night - in patients with hypertensive nephropathy (17.95 [17.1; 19.4]) pg / ml, which confirms the close relationship between MFE disorders and the progression of hypertension.

Patients with CKD with impaired MFE compared with patients in the group without such differ in the duration of renal replacement therapy, respectively, 11.5 [6; 14] years

against 7.5 [4.5; 11] ($p = 0.01$). The duration of hypertension in patients with impaired MFE is 14.5 [8; 17] years against 10.0 [6; 14] ($p = 0.04$). Body mass index and waist volume are higher in patients with impaired MFE compared with patients without pineal dysfunction: 21.43 [20.3; 22.8] kg / m² and 89 [80; 93] cm vs. 20 [19.84; 21.21] kg / m² and 80 [77.5; 90] cm, respectively (both $p < 0.05$).

The values of office mean systolic and diastolic blood pressure are higher in patients with pineal gland dysfunction compared with patients without MFE disorders: 158 [142; 162] mm hg. art. and 90 [80; 96] mm hg. art. against 134 [130; 137] mm hg. art. and 80 [70; 87] mm hg. art. respectively (both $p < 0.001$).

Analysis of daily blood pressure monitoring indicators results revealed higher indicators of the main group than in the comparison group on the daily level of SBP and DBP, respectively 164.5 [158; 184] and 96 [83; 104] against 143.5 and 78 [71.5; 86.5] mm hg. art. (both $p < 0.001$). During the day, the values of SBP and DBP of the main group exceeded the similar indicators of the comparison group, respectively 165 [159; 189] and 96 [84; 105] against 145.5 [132.5; 156] and 80 [75; 89.5] mm hg. art. (both $p < 0.001$). At night, the average SBP and DBP in patients with impaired MFE is higher than in patients of comparison group 165.5 [154; 181] and 89 [77; 102] against 138.5 [134.5; 142] and 75.5 [62.5; 84] mm hg. art. (both $p < 0.05$).

In the study of the daily profile among patients of the main group and the comparison group, the largest number, both for SBP and for DBP, is dominated by "non-dippers" and "night-pickers". At the same time, according to the changes in SBP in patients of the main group compared to patients without MFE violation, "night pickers" probably prevail 46% vs. 25% due to the reduction of patients with normal daily blood pressure profile 9% vs. 30%, respectively.

Similar data are established on a daily profile of DBP where at patients with the broken MFE in comparison with patients without its disturbance disturbance of a circadian rhythm of BP by type "night pickers" is probably more often registered 39% against 22%. In order to consider in more detail the mechanisms of hypertension and adverse daily profiles, an analysis of the relationship between MT levels and daily blood pressure monitoring, which showed that the decrease in MT in saliva during the day is associated with an

increase in average night SBP ($r = -0,28$; $p < 0.05$) and DBP ($r = -0.18$; $p < 0.05$). Closer feedback was determined between the levels of night MT and the average night values of SBP ($r = -0.48$; $p < 0.001$) and DBP ($r = -0.32$; $p < 0.05$). The presence of inverse correlations between the nocturnal level of MT and time index SBP ($r = -0.40$; $p = 0.002$) and with time index DBP ($r = -0.2$; $p < 0.05$) confirms the increase in pressure load in patients with violation of the MFE, mostly at night.

In patients with CKD stage V there is a decrease in hemoglobin, but more clearly - in patients with impaired MFE - $85 [77; 92]$ g / l, which may indicate a link between pineal dysfunction and the progression of anemia.

The analysis of the level of Hb and iron metabolism indicators of different age groups showed their lowest level in patients with the deepest disorders of MFE - in elderly patients. The level of Hb in elderly patients is probably lower by 8% for the result in young patients and by 5.3% for the value in middle-aged patients. The concentration of ferritin is highest in elderly patients, probably exceeding the value in young and middle-aged patients by 41.9% and 2.8%, respectively.

Analysis of circadian levels of MT depending on the severity of anemia showed the deepest violations in patients with moderate severity of anemia compared with mild, at night level of MT by 7.3% ($p = 0.004$).

Greater inflammatory activity is observed in patients with deeper disorders of MFE. The values of C-reactive protein are higher in the group with MFE disorders compared to the group without such $18.0 [12; 24]$ g / l vs. $5.5 [4.5; 8]$ g / l ($p < 0.001$). Negative correlations of CRP with the level of daytime MT ($r = -0.27$, $p < 0.05$) and closer relationships with the level of nighttime MT ($r = -0.52$, $p < 0.05$). Positive relationships of albumin with the level of daytime MT ($r = 0.23$, $p < 0.05$) and closer with the level of nighttime MT ($r = 0.30$, $p < 0.05$) were determined.

For patients with CKD stage V who are in the treatment of HD, there is a significant prevalence of hyperuricemia (HU) (74.6%). HU in this cohort of patients is age-dependent and is determined by the duration of renal replacement therapy, the experience of hypertension and the severity of MFE disorders. Patients with the lowest levels of MT (both day

and night) have the highest levels of uric acid in the blood, which may indicate a link between pineal dysfunction and impaired purine metabolism.

Analysis of the study of lipid metabolism showed the presence of elevated concentrations of total cholesterol and its atherogenic fractions in patients with stage CKD. However, these disorders are deeper in patients with impaired MFE. The level of total cholesterol, TG and LDL in patients with impaired MFE is higher by 26.4%, 16.7% and 22.6% (all $p < 0.05$), respectively, than in patients with intact MFE. The level of HDL in the main group is significantly lower by 11.8% than the same group with preserved MFE. Demonstrated changes in the lipid profile with a decrease in melatonin levels may indicate a link between pineal gland dysfunction and impaired lipid metabolism in patients with renal replacement therapy.

The analysis of the structure of sleep disorders in patients with CKD stage V treated with HD on the basis of data from the sleep quality questionnaire PSQI. The following changes were found in the subjects: problems falling asleep - 96.2%, feeling hot - 56.8%, frequent waking up - 52.9%, daytime dysfunction - 40.8%, breathing problems - 40.5%, sleep problems due to cough or snoring - 37.8%, bad dreams - 18.9%, sleeping pills used 8%.

Analysis of the number of minutes required for falling asleep in patients with CKD stage V treated with GD shows a significant delay in falling asleep, because of the 130 examined, 79 patients need more than 60 minutes to fall asleep, 29 patients fall asleep for 31-60 minutes, 17 falling asleep takes 16 - 30 minutes and only 5 patients fall asleep less than 15 minutes.

Analysis of the total result score of PSQI in patients with impaired MFE by 71.4% ($p < 0.001$) higher than in patients with preserved MFE due to an increase in the components of "sleep delay" and "sleep duration" by 66.7%, indicating about the negative impact of MFE disorders on sleep quality.

Determination of the correlation between the levels of daily MT and the components of the PSQI questionnaire "sleep disorders" ($r = - 0.41$; $p < 0.05$) and "sleep efficiency" ($r = - 0.34$; $p < 0.05$), between the levels of nocturnal MT and the component "sleep disorders" ($r = - 0.81$; $p < 0.001$), "sleep efficiency" ($r = 0.51$; $p < 0.05$), "subjective quality of sleep" (

$r = 0.33$; $p < 0.05$), "day dysfunction" ($r = 0.26$; $p < 0.05$) and total PSQI ($r = 0.75$; $p < 0.001$) confirms the close relationship between the degree of violation of the MFE and the deterioration of sleep quality.

Significant deterioration in quality of life (QOL) in patients with CKD V treated with HD is determined by the progression of anemia, high values of daily blood pressure monitoring, office SBP, DBP and PAT and the degree of violation of MFE, which is more closely associated with decreased MT at night period. Analysis of the total QOL in patients with impaired MFE by 22.2% ($p < 0.001$) lower than the obtained indicator of the comparison group. The result of the scale "disease severity" and SF-12 of the group with pineal dysfunction by 57% ($p < 0.001$) and 44.5% ($p < 0.001$), respectively, lower than the result of the group with preserved MFE. The values of the "physical total component" and the "mental total component" of the group with impaired MFE by 58.4% and 32.3%, respectively ($p < 0.001$) are lower than the similar component of the comparison group. The presence of correlations between the nocturnal level of MT and the results of the "physical total component" ($r = 0.53$, $p < 0.001$) and the total QOL ($r = 0.33$; $p = 0.0099$), which indicates the most unfavorable effect on QOL violation of MFE at night.

After a comprehensive examination of all groups of patients, treatment was prescribed for 2 months, which included standard unified antihypertensive therapy, short-acting erythropoietins at a dosage of 6000 IU / week. The main group of patients before this treatment was additionally prescribed the drug MT at a dose of 3 mg / day.

At patients with HD complex therapy with addition of melatonin leads to lower blood pressure, increased Hb levels, a tendency to improve lipid and purine metabolism, reduce inflammation, improve sleep quality and QOL.

When using 3 mg of melatonin per day for 2 months. as a part of complex treatment at patients with HD with the lowered MFE, along with its safety, increase in efficiency of the combined antihypertensive therapy is noted: decrease in SBP and DBP of average daily (respectively on 10,6% and 14%, both $p < 0,05$) and average (midnight). respectively 10.6% and 14%, both $p < 0.05$). In patients of group IIa (patients with CKD stage V with impaired MFE, who received only standard antihypertensive therapy), the decrease in mean daily SBP is less significant - by 3.2%, and in group IIb (patients with CKD stage V

with preserved MFE, receiving standard antihypertensive therapy) - decreased by 5.7% ($p < 0.05$). In patients with CKD stage 5 treated with HD, the additional addition of melatonin to standard therapy contributes to the achievement of target BP values according to 24-hour monitoring in 48.0%. The dynamics of the rate of early rise in blood pressure shows a decrease in the number of patients in the main group with morning rise > 15 by 30.4% and an increase in patients with morning rise < 15 by 58.3%, which may indicate a decrease in cardiovascular risk. In comparison group IIa morning rise > 15 did not decrease, in comparison group IIb decreased by 28.5%. Increased antihypertensive efficacy in patients of the main group is associated with an improvement in the daily blood pressure profile: an increase in the share of "dippers" due to a decrease in the share of "night pickers" (48.5% and 36.9%, both $p < 0.05$).

Analysis of anemia of the main group after treatment shows a significant increase in the level of Hb by 14.3% ($p < 0.001$), transferrin by 12% ($p < 0.001$), % TSAT by 7.8% ($p < 0.001$). In the comparison group with preserved MFE (IIb), the level of Hb increased less significantly - by 8.2% ($p < 0.001$), serum iron by 9.7% ($p < 0.001$), transferrin by 10% ($p < 0.001$). The least pronounced dynamics is determined in the comparison group with impaired MFE (IIa), in which the level of Hb increased by 5.2% ($p < 0.001$), serum iron by 7% ($p < 0.001$).

In contrast to patients who did not receive melatonin, patients in the main group showed a decrease in the activity of systemic inflammation. The level of CRP decreased by 44.4% ($p < 0.001$), the level of ferritin by 30.5% ($p < 0.001$), the level of albumin increased by 5.9% ($p < 0.001$). In the comparison groups, no significant changes in albumin, CRP and ferritin levels were observed.

Against the background of treatment in the main group of patients, the level of uric acid tends to decrease by 5.4% ($p < 0.1$) in the absence of changes in the group IIa and IIb. According to the PSQI questionnaire, against the background of treatment, a significant improvement in sleep quality for all components is determined only in the main group of patients: the overall resulting PSQI score decreased by 71.4% ($p < 0.05$), but in comparison groups this figure remained unchanged.

The total QOL of the main group after treatment increased from 39.9 [29.9; 50.6] points to 41.5 [31.4; 51.2] points ($p < 0.001$). The total QOL index of comparison group IIa increased to a lesser extent - from 39.9 [29.2; 52.5] points to 40.1 [30.6; 53] points ($p < 0.05$), group IIb with 51.3 [47.3; 60.7] points to 51.6 [48.8; 60.9] points ($p < 0.05$). The established features of the dynamics of indicators in patients with HD, reflecting the quality of life and sleep, indicate the presence of a unique effect of melatonin in the complex therapy to improve them.

CONCLUSIONS

In the dissertation work the decision of actual problems of internal medicine - clarification of frequency and the basic determinants of development of infringements of MFE at patients with CKD of V stage receiving HD on the basis of studying of interrelations with age, sex, nosology, prescription of hypertension and renal replacement therapy, disorders of lipid and purine metabolism, iron metabolism, systemic inflammatory activity, daily blood pressure monitoring and circadian rhythms, quality of life, sleep and improving the effectiveness of comprehensive treatment by justifying the feasibility of additional use of melatonin.

1. For patients with CKD stage V who are on HD, there is a high frequency of MFE disorders (84.6%), which has a daily dependence: more pronounced at night than during the day: the level of melatonin is less than 6.3 and 2 times ($p < 0.001$) compared with healthy individuals of the appropriate age.
2. In patients receiving HD, melatonin-forming dysfunction of the pineal gland is of a stationary nature: the most pronounced decrease in melatonin during the day and night is characteristic of the elderly compared to the young - by 31.1% and 35% ($p < 0.01$) and average - by 16.2% and 7% ($p < 0.05$); gender-related - is more significant in women than in men and with an increase in blood pressure.
3. The severity of MFE violation is determined by the cause of terminal herd development terminal stage of CKD: the level of day and night melatonin in hypertensive nephropathy is less than in glomerulonephritis, respectively, by 40.7% and 39.8% (both $p < 0.05$); duration of hypertension, hypertension and most pronounced in patients on renal replacement therapy for more than 10 years.

4. Violation (decrease) of MFE in patients with HD is associated with higher systolic and diastolic blood pressure in the active and passive period of the day. Decreased MFE dominates in patients with an unfavorable daily blood pressure profile - "night picker" (46%) and "non-dipper" (45%).

5. In patients with HD, a decrease in MFE is combined with an increase in the degree of anemia: a decrease in hemoglobin, transferrin saturation and ferritin concentration; increased activity of systemic inflammation: increased levels of CRP; violation of lipid metabolism: increasing the concentration of atherogenic and decreasing antiatherogenic fractions of lipoproteins; disorders of purine metabolism: an increase in the level of uricemia, which deepens with age, with increasing duration of renal replacement therapy and "experience" of hypertension.

6. Patients with HD, in the case of a decrease in MFE, show a deterioration in sleep quality (86.2%): a significant decrease in sleep duration and increase in sleep time, "daytime dysfunction" (increase in the sum of PSQI scores by 71.4%, $p < 0.001$) compared with patients with preserved MFE. Patients with low levels of melatonin, compared to its normal level, are characterized by deteriorating quality of life: a decrease in total quality of life by 22.2% ($p < 0.001$) is realized by reducing the "severity of the disease", total "physical" and "mental" components by 57%, 58.4% and 32.3%, respectively (all $p < 0.001$). Deterioration of quality of life and sleep in patients with HD is exacerbated by the progression of anemia, hypertension and is determined by the depth of the decrease in MFE at night.

7. When using 3 mg of melatonin per day for 2 months. as a part of complex treatment at patients with HD with the lowered MFE, along with its safety, increase in efficiency of the combined antihypertensive therapy is noted: decrease in SBP and DBP of average daily (respectively on 10,6% and 14%, both $p < 0,05$) and average night (respectively by 10.6% and 14%, both $p < 0.05$) is combined with an improvement in the daily profile of blood pressure: an increase in the share of "dippers" due to a decrease in the share of "night pickers" (by 48.5% and 36.9%, respectively) , both $p < 0.05$).

8. The addition of melatonin to complex therapy in patients with HD shows a decrease in the manifestations of anemia (increased Hb by 14.3%, $p < 0.001$), improved iron

metabolism (increased transferrin by 12%, $p < 0.001$), protein metabolism increase in albumin levels by 11.8%, $p < 0.001$) and systemic inflammation (decrease in CRP levels by 3 times, $p < 0.001$), which indicates the anti-inflammatory properties of MT and its ability to improve iron and protein metabolism, eliminating their deficiency.

9. Optimization of combination antihypertensive therapy in patients with HD is partially realized through the mechanism of correction of sleep disorders by melatonin: improves subjective assessment and sleep efficiency, reduces the time of delay and sleep disturbance (reduction of the total resulting PSQI score by 71.4%, $p < 0, 05$), which is associated with improved quality of life: reduction of symptoms of kidney disease, the impact of kidney disease on daily life (increase in total by 4%, $p < 0.05$) and the tendency to correct disorders of lipid and purine metabolism.

Key words: melatonin-forming function of the pineal gland, chronic kidney disease, hemodialysis, antihypertensive therapy, quality of life, sleep disorders.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	37
ВСТУП.....	39
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1. Хронічна хвороба нирок: сучасний стан проблеми	43
2. Ускладнення хронічної хвороби нирок та особливості їх корекції	45
3. Мелатонін: основні біологічні та терапевтичні ефекти	51
4. Доцільність використання мелатоніну для лікування хворих на хронічну хворобу нирок, що лікуються гемодіалізом.....	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	62
2.2. План обстеження та терапії	71
2.3. Методи дослідження	77
2.3.1. Загально – клінічні методи	77
2.3.2. Лабораторні методи	79
2.3.3. Інструментальні методи	83
2.3.4. Методи анкетування	85
2.3.5. Методи статистичного аналізу результатів	86
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ	
3.1. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу залежно від віку, статі, часу доби, нозологічної форми хронічної хвороби нирок та тривалості лікування методом гемодіалізу.....	88
3.2. Взаємозв'язок між мелатонінутворювальною функцією епіфізу та показниками офісного артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом.....	103

3.3. Взаємозв'язок між мелатонінутворювальною функцією епіфізу та показниками добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом.....113

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЇ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЕПІФІЗУ

4.1. Клініко-лабораторні особливості анемії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом у взаємозв'язку з мелатонінутворювальною функцією епіфізу.....133

4.2. Роль дефіциту мелатоніну при системному запаленні у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом.....145

РОЗДІЛ 5. МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕПІФІЗУ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ТА ПУРИНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

5.1. Мелатонінутворювальна функція епіфізу у взаємозв'язку з порушеннями ліпідного спектру крові у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом155

5.2. Мелатонінутворювальна функція епіфізу у взаємозв'язку з порушеннями пуринового обміну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом.....168

РОЗДІЛ 6. МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕПІФІЗУ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

6.1. Якість життя хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом у взаємозв'язку з мелатонінутворювальною дисфункцією епіфізу.....176

6.2. Якість сну хворих на ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом за опитувальником PSQI у взаємозв'язку з мелатонінутворювальною дисфункцією епіфізу185

РОЗДІЛ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МЕЛАТОНІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

7.1. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники офісного та добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом195

7.2. Вплив мелатоніну на клініко-лабораторні показники анемії та активність системного запалення у складі комплексного лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом213

7.3. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники ліпідного профілю крові у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом.....217

7.4. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники пуринового обміну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом.....219

7.5. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на якість життя у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом, за опитувальником SF – 36221

7.6. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на якість сну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом, за опитувальником PSQI226

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 222

ВИСНОВКИ246

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 249

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	250
-------------------------------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	артеріальний тиск
ГД	-	гемодіаліз
ГУ	-	гіперурикемія
ГХ	-	гіпертонічна хвороба
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	-	добовий індекс
ДМАТ	-	добовий моніторинг артеріального тиску
ЕСП	-	еритропоетинстимулюючі препарати
ЗХ	-	загальний холестерин
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІЧ	-	індекс часу
КА	-	коефіцієнт атерогенності
ЛДПНЩ	-	ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПВЩ	-	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	-	ліпопротеїни низької щільності
МТ	-	мелатонін
МФЕ	-	мелатонінутворювальна функція епіфізу
НА	-	норадреналіну
Нь	-	гемоглобін
НЗТ	-	нирково-замісна терапія
ПАТ	-	пульсовий артеріальний тиск
ПТГ	-	паратгормон
РААС	-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС	-	ренін-ангіотензинова система
РТГ	-	ретіногіпоталамічний тракт
САТ	-	систолічний артеріальний тиск

СК	- сечова кислота
СН	- серцева недостатність
СРБ С	- реактивний білок
ССС	- серцево-судинна система
ТГ	- тригліцериди
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ЦД	- цукровий діабет
ЧСС	- частота серцево-судинних скорочень
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ЯЖ	- якість життя

ВСТУП

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є поширеною патологією внутрішніх органів, а термінальна її стадія – одна з основних причин смерті в популяції людей. Одним із ключових клінічних феноменів даної патології розглядається артеріальна гіпертензія (АГ), в патогенезі якої домінує місце займає невідповідність депресорних механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) пресорним (симпатоадреналової, гіпофізарно-наднирникової та ренін-ангіотензин-альдостеронової). В патогенезі АГ важлива роль належить шишкоподібній залозі (епіфізу мозку), яка продукує нейрогормон мелатонін (МТ) [19,79,128]. Порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) призводить до пригнічення депресорних механізмів регуляції АТ і подальшого прогресування АГ [45, 107].

На сьогодні з'ясовано як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), що додавання МТ до антигіпертензивних препаратів призводить до підсилення дії останніх, кореспондуючи також з поліпшенням параметрів сну та когнітивних можливостей [79]. Менше досліджена МФЕ у хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, що лікуються програмним гемодіалізом (ГД). Залишались нез'ясованими питання особливостей змін МФЕ у хворих на ХХН, їх зв'язок з порушенням добового профілю АТ, наявністю супутніх порушень сну, структурно-функціональним станом серця, вирішення яких дасть змогу розширити наші знання щодо патогенезу цієї патології і оптимізації терапії хворих, особливо у пацієнтів старшого віку. Надалі залишається невирішеною проблема недостатньої ефективності антигіпертензивних препаратів саме у хворих на ХХН: неадекватний контроль АТ в різні періоди доби, при різних варіантах програмного ГД. Приймаючи до уваги фармакологічні властивості МТ, можна сподіватися на його ефективність, насамперед, у хворих з порушеним добовим профілем АТ, з метаболічними, електролітними змінами, а також інсомнією, що також широко представлене серед пацієнтів з термінальною ХХН.

Отже, дисертаційна робота присвячена вивченню змін МФЕ у хворих на термінальну ХХН та з'ясуванню доцільності застосування МТ для посилення ефективності антигіпертензивної терапії, корекції порушень сну та поліпшення якості життя

(ЯЖ) у цієї когорти пацієнтів є актуальною та своєчасною та вимагає глибокого та всебічного вивчення зазначеної проблеми.

Мета і завдання дослідження: на підставі дослідження МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на ГД, та її зв'язку з віком, статтю, клініко-анамнестичними та метаболічними показниками, параметрами ДМАТ, якістю життя, виразністю порушень сну, підвищити ефективність терапії шляхом застосування мелатоніну.

Задачі дослідження:

1. Визначити частоту та характер порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД.
2. Вивчити вікові, статеві та клініко-анамнестичні особливості порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД.
3. Визначити зв'язки між станом МФЕ, показниками ДМАТ і циркадними ритмами АТ.
4. Встановити особливості порушень ліпідного, пуринового обміну, обміну заліза та системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, залежно від стану МФЕ.
5. Оцінити зв'язок між МФЕ і виразністю порушень сну та якості життя у хворих на ХХН V стадії.
6. Дослідити ефективність та безпечність використання мелатоніну у хворих на ХХН V стадії для корекції метаболічних змін, якості життя, порушень сну та підсилення антигіпертензивної терапії.
7. Розробити рекомендації щодо застосування мелатоніну у хворих на ХХН V стадії.

Об'єкт дослідження: мелатонінотворювальна функція епіфізу, хронічна хвороба нирок V стадії, артеріальна гіпертензія (АГ).

Методи дослідження:

2. **Загальноклінічні:** проведення опитування, збір та аналіз скарг, анамнез захворювань, визначення антропометричних показників, об'єктивне обстеження хворого, вимірювання офісного артеріального тиску.

4. **Лабораторні** (загальний аналіз крові, визначення глюкози, креатиніну, С-реактивного білку (СРБ), натрію, калію, обміну заліза (загальне залізо, феритин, трансферин, % насичення трансферину), кальцію, фосфору, паратгормону (ПТГ), ліпидограми).
5. **Імунологічні** (імуноферментне визначення концентрації МТ в слині).
5. **Інструментальні** (електрокардіограма, ехокардіографія, ДМАТ);
7. **Анкетування** (визначення ЯЖ - анкета SF-36, Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI)).
8. **Статистичні методи обробки результатів** за допомогою програми SPSS Statistics Version 22.0.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні встановлено частоту та характер порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що отримують лікування ГД.

Вперше визначено рівні МТ в денний і нічний період, частоту порушень МФЕ у хворих на НЗТ методом ГД залежно від етіології ХХН та тривалості лікування ГД.

Дістало подальший розвиток вивчення вікових та статевих особливостей порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії в українській популяції.

Доповнено дані щодо зв'язків між станом МФЕ та показниками ДМАТ та його циркадними ритмами у хворих на ХХН V стадії.

Вперше встановлені особливості порушень ліпідного, пуринового обміну, обміну заліза та системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, залежно від стану МФЕ.

Вперше встановлений зв'язок між МФЕ і частотою, виразністю порушень сну та ЯЖ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Доповнені наукові дані щодо ролі порушення МФЕ в погіршенні перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Вперше досліджена ефективність та безпечність використання лікарського засобу МТ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, для корекції метаболічних змін, ЯЖ, порушень сну та підсилення комбінованої антигіпертензивної терапії.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами II та III курсів) на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський центр нефрології та діалізу»). Автором самостійно проводився набір тематичних хворих, їх клінічне та інструментальне обстеження (дисертант проводив ДМАТ), на персональному комп'ютері створена база обстежуваних хворих, проведено статистичну обробку даних та узагальнення результатів. Мета, завдання, дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані під керівництвом наукового керівника, д.мед.н, професором В.Є. Кондратюком. Авторкою, особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. Дисертант приймала активну участь у висвітленні матеріалів роботи на наукових конференціях та форумах. Даний рукопис є самостійним науковим дослідженням авторки.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2018р.); науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої (Харків, 2019р.); XXIV міжнародний конгрес студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020р.); XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвяче-

ній 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Харків, 2020р.);

Апробацію дисертації проведено на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2020 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 9 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 1 стаття у періодичних наукових виданнях іншої держави, яке входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 5 тез доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів. Зазначено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хронічна хвороба нирок: сучасний стан проблеми

ХХН є значною проблемою сучасної медицини, як в Україні, так і в усьому світі в цілому. Протягом останніх років чисельність хворих, що знаходяться на НЗТ, зростає швидше, ніж чисельність населення світу [1]. Згідно з даними світового реєстру кількість хворих, що знаходяться на НЗТ зросла на 70 %, так кожен десятий житель нашої планети має ураження нирок. Цікавим є той факт, що поширеність ХХН не залежить від соціально - економічного розвитку країни. Головними причинами, що призводять до розвитку термінальної ХХН є глобальне старіння населення, розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), прогресування цукрового діабету (ЦД), пізні звернення до нефролога, тощо. Згідно з прогнозами науковців кількість хворих на НЗТ зростатиме вдвічі кожні 10 років [2].

За даними реєстру України кількість хворих, що потребують НЗТ невинно зростає, так на 1 млн населення реєструється 250 нових пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю [3].

Вчасна діагностика ХХН є важливим фактором, що впливає на подальше прогресування захворювання. Проте навіть у розвинутих країнах 25 % пацієнтам, що розпочато НЗТ діагноз ХХН встановлюється вперше, що унеможлиблює верифікацію точного діагнозу та відстрочення лікування діалізом [4]. За останніми даними використання сучасних методів ренопротекції може відтягнути початок НЗТ у середньому на 15-20 років.

Як згадувалося раніше, факторами розвитку ХХН є постаріння нації та приналежність до чоловічої статті. Проте дослідження проведені в США (KEEP и NHANES), продемонстрували, що популяція пацієнтів, що страждають на ХХН на 68,3% складалась з осіб жіночої статті [5]. В дослідженні проведеному в Греції (ATTICA) в 2010 році зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв зафіксована у 7,7% жінок та 2,8% чоловіків, що свідчить про більш значне поширення ХХН в осіб жіночої статті [6].

Факторами, що призводять до розвитку ХХН є АГ, ЦД, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія, зловживання анальгетиками та шкідливі звички [7].

Зловживання нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) призводить до ішемії епітелію ниркових каналців та розвитку ХХН [8]. Цікавими є дані, щодо заборони продажу анальгетиків та НПЗП в Австралії та деяких європейських країнах, що продемонструвало зменшення кількості хворих з токсичною нефропатією серед пацієнтів, яким вперше розпочато НЗТ [9].

АГ є одним з найголовніших факторів розвитку ХХН, так за даними реєстру NHANES III поширеність ниркової недостатності в загальній популяції складає 6,8%, а при наявності АГ вона зростає до 15,2% [10]. Доведено, що збільшення систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. призводить до підвищення ризику розвитку ХХН на 6% [11].

Значне значення в структурі етіологічних факторів в розвитку ХХН займає ЦД. Так, за даними епідеміологічних досліджень у 20-40% хворих на ЦД розвивається термінальна стадія ХХН [12].

Щороку ХХН призводить до інвалідизації 150 010 167 осіб, що супроводжується погіршенням ЯЖ даної когорти пацієнтів та значними економічними затратами для країн. Так за останніми даними, частина бюджету Medicare витрачена на хворих, що знаходяться на лікуванні методами НЗТ складає 5 %, а частка цих пацієнтів варіює до 0,7 % від усіх хворих, що охоплює система [12].

Хоча багато галузей медицини невпинно розвиваються та існує безліч інновацій, проте нових досягнень, що стали б альтернативою методу НЗТ в наш час не існує [13].

Аналіз розподілу видів НЗТ свідчить, що ГД є найбільш поширеним методом лікування, що використовується для лікування термінальної ХХН та становить близько 89 % в структурі НЗТ [14]. Удосконалені методи НЗТ не забезпечують повної корекції гемодинамічних процесів, що виникають та прогресують на тлі погіршення функції нирок. Саме тому покращення ЯЖ та зменшення ускладнень в даній популяції хворих є важливим завданням сучасної медицини.

1.2. Ускладнення хронічної хвороби нирок та особливості їх корекції

Анемія у хворих на ХХН є найчастішим ускладненням, котре збільшується з прогресуванням захворювання та досягає свого максимуму у хворих, що отримують лікування методами діалізу [128]. Міжнародні дослідження проведені на підставі аналізу даних Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) продемонстрували наявність анемії від 23 до 77 % хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД. За даними United States Renal Data System (USRDS) [129], частота анемії серед пацієнтів на НЗТ у США становить 58 %. [15, 16].

Згідно даних Національного реєстру хворих на ХХН в Україні у 2017 році 8904 пацієнтів лікувались методами НЗТ, з яких рівень гемоглобіну (Нб) нижче ці-

льового значення зафіксований у 51,7% ГД хворих та 40,5% хворих, що отримували лікування методом ГДФ. Найпоширенішими причинами анемії у хворих на НЗТ є зменшений синтез ендogenous еритропоетину, абсолютний або функціональний дефіцит заліза, запалення та низька комплаєнтність пацієнта [129]. Основними причинами залізодефіциту у пацієнтів на ХХН V ГД стадії, вважається недостатнє його поповнення з продуктів харчування, періодичні крововтрати, що обумовлені втратами крові в діалізному контурі та частими лабораторними дослідженнями, виснаження запасів заліза на тлі застосування еритропоетинстимулюючих препаратів (ЕСП) та порушенням абсорбції гепсидину [17, 18].

Корекція анемії у хворих на ХХН є складним завданням сьогодення. Завдяки використанню еритропоетинів часто вдається досягнути цільових рівнів Hb. Проте еритропоетинтерапія супроводжується ускладненнями, такими як, АГ, біль у кістах, поява алергічних реакцій, тромбоцитоз [23]. Не варто забувати про наявність больового синдрому при проведенні ін'єкцій [24]. Важливим недоліком використання еритропоетинів є висока ціна препаратів, що пояснює проходження неповних курсів лікування анемії. Як наслідок, хворий не отримує повної адекватної дози препарату. Все вище перераховане свідчить про необхідність пошуку нових рішень для корекції анемії.

Поширеним явищем, що супроводжує хворих на ХХН та стає більш вираженим з розвитком термінальної стадії є синдром хронічного запалення. Збільшення проявів запального процесу у хворих на НЗТ може бути пов'язано з падінням кліренсу прозапальних цитокінів, розвитком ендотоксемії та падінням рівня антиоксидантів [25,26,27, 28-31]. Важливим фактором розвитку запалення в організмі є зменшення рівню антиоксидантів, що збільшують ризик кардіоваскулярних ускладнень та смертності [32].

На сьогоднішній день загальновідомо, що гіперурикемія (ГУ) розглядається як фактор кардіоваскулярного ризику, тому протягом останніх років все більшу увагу науковців привертає питання вивчення аспектів пуринового обміну в організмі людини. Кінцевим продуктом деградації пуринових основ є сечова кислота (СК), 80%

якої утворюється в організмі та близько 20% надходить у вигляді пуринових основ із їжею.

ГУ становить велику соціальну та економічну проблему для суспільства та значно погіршує ЯЖ хворих через прискорення процесів атерогенезу, розвитку АГ, ураження суглобів та нирок.

Рівень СК в сироватці крові може коливатися в залежності від дії різних факторів, включаючи функціональний стан нирок, прийом діуретиків та деяких антигіпертензивних препаратів, зловживання алкоголем та превалювання в раціоні білкової їжі, псоріаз та інше [33].

ГУ є біохімічним проявом некомпенсованого порушення пуринового обміну та згідно сучасної класифікації за механізмом розвитку поділяється на ту, що виникає внаслідок гіперпродукції уратів на тлі порушенні метаболізму, та на ту, що пов'язана зі зниженням ниркової екскреції. Проте досить часто спостерігається комбінації цих двох механізмів, що носить назву змішаної форми. Головною причиною ГУ є порушення ниркового шляху виведення уратів, меншою мірою — гіперпродукція СК [34, 35].

Ниркова екскреція СК відбувається у чотири фази:

1. перша – клубочкова фільтрація, яка відбувається за рахунок проходження СК через капсулу Боумена ;
2. друга – реабсорбція уратів у проксимальних канальцях;
3. третя – активна секреція та реабсорбція СК у дистальній частині проксимальних канальців;
4. четверта – включає екскрецію 10% та абсорбцію 90% уратів в організмі [36] (рис. 1.1).

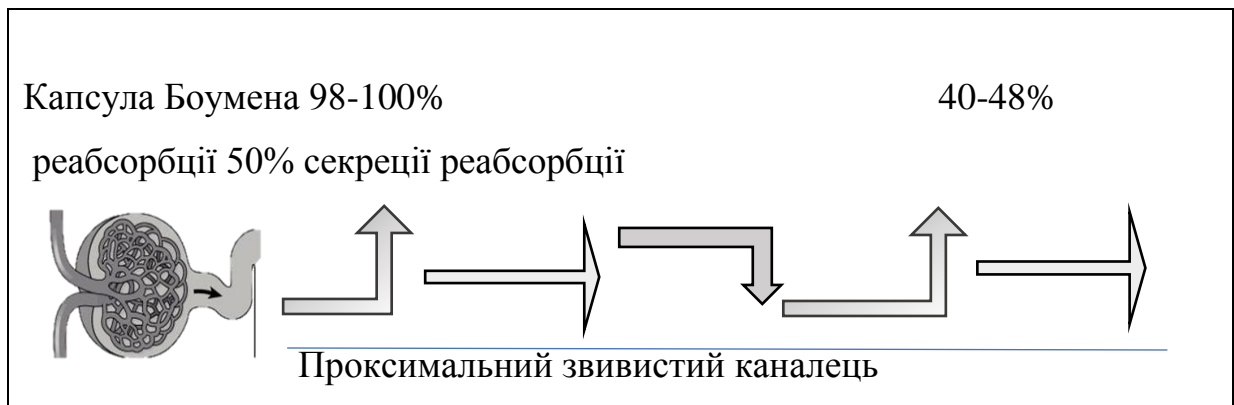


Рис. 1.1. Механізми ниркової екскреції СК

Дискутабельним залишається питання високого рівня СК, як незалежного фактору ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Як відомо, СК може впливати на адгезію та агрегацію тромбоцитів, збільшення утворення вільних радикалів, цитокінів та окислювальний стрес [37,38].

ГУ є лабораторним маркером подагри, метаболічного синдрому та часто визначається у хворих на ХХН, у пацієнтів, що приймають діуретики та нерідко визначається випадково при лабораторних обстеженнях [39].

У пацієнтів з прогресуванням ХХН та розвитком термінальної стадії, спостерігається зменшення діурезу, зменшення фільтрації та екскреції, зміни кислотності сечі та розвиток гіпернатріємії, що в свою чергу призводить до осадження кристалів СК в нирках, обструкції ниркових каналців та подальшого виключення нефронів з нормального функціонування.

Проведені дослідження демонструють взаємозв'язок ГУ у хворих на ХХН зі збільшенням ризику смертності та збільшенням кардіоваскулярних ризиків. Дані клінічних досліджень продемонстрували J-подібну асоціацію між ГУ та смертністю у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю [40].

Ряд досліджень демонструють вплив СК на виникнення ендотеліальної дисфункції, активацію ренін - ангіотензивної системи (РААС), розвитку запалення та окислювального стресу [41].

Головним фактором в розвитку та прогресування ХХН та ССЗ є дисліпідемія. Так при аналізі ліпідного спектру крові, дисліпідемічні прояви спостерігаються у 35-

70 % хворих на ХХН [42]. Як відомо у пацієнтів на НЗТ основною причиною розвитку ССЗ та цереброваскулярних захворювань є атеросклероз, який виявляється у 64% випадків. При ХХН з наростанням уремії, атеросклеротичний процес в коронарних судинах призводить до ураження судин головного мозку та послаблює компенсаторні можливості мозкового кровообігу, провокуючи прогресування ішемії головного мозку [43].

Спектр дисліпідемії у хворих на ХХН включає всі класи ліпопротеїдів та показує значні варіації в залежності від стадії захворювання. Так тригліцериди (ТГ) плазми починають збільшуватися на ранніх стадіях ХХН та досягають найбільшої концентрації у пацієнтів на діалізі [44, 46]. Накопичення ТГ відбувається внаслідок низької катаболічної швидкості, що пояснюється зниженням активності двох ліпаз - ліпопротеїн ліпази (LPL) та печінкової тригліцеридної ліпази. Зниження активності ліпази у хворих на НЗТ відбувається внаслідок зниження пулу ферментів, що індуковане частою гепаринізацією хворих на гемодіалізі та вторинним гіперпаратиреозом [47].

Вважається, що найбільше пошкодження ниркових клубочків виникає внаслідок високого вмісту загального холестерину (ЗХ) в сироватці крові. В експериментальних дослідженнях на тваринах, гіперхолестеринова дієта призводить до появи в клубочках ліпідних депозитів, моноцитарної інфільтрації, гіперклітинності мезангію та збільшення мезангіального матриксу. Гіперхолестеринемія призводить до розвитку протеїнурії, уремії, гломерулосклерозу та збільшенню внутрішньоклубочкового тиску. Клінічними дослідженнями доведено, що гіперліпідемія при будь-яких нефропатіях прискорює прогресування ниркової недостатності [48].

Досить часто у хворих на ХХН спостерігається зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Сприяє цьому низька концентрація та активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази, що веде до порушення синтезу, транспорту ЛПВЩ та їх швидкому розщепленню. Гіпоальбумінемія, яка часто спостерігається при термінальній нирковій недостатності також сприяє зниженню вмісту ЛПВЩ, котрі мають прооксидантні та протизапальні властивості [49].

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються в процесі ліполізу та мають високі проатерогенні властивості [50]. Мезангіальні клітини мають рецептори до ЛПНЩ, завдяки яким відбувається їх зв'язування та окислення, після чого відбувається утворення цитокінів, котрі стимулюють проліферацію мезангію та розвиток гломерулосклерозу [51].

Гіполіпідемічна терапія у хворих з ХХН являється одним із найважливіших елементів нефропротекторної стратегії, яка не тільки попереджає, але значно сповільнює прогресування нефросклерозу. Необхідність корекції ліпідних порушень у хворих з ХХН очевидна вже на ранніх стадіях [52]. Проте в наш час лише 16 % хворих на ХХН отримують гіполіпідемічні препарати та тільки у 50 % із них, рівень ЗХ знижується до нормальних значень [53].

АГ у хворих на ХХН є досить розповсюдженим явищем, часто є резистентною та обумовлена поєднанням ряду факторів – гіперактивністю РААС (Rao et al., 2008) зниженням клубочкової фільтрації, послабленням функції барорефлексу синокаротидної зони, натрій-об'ємзалежним механізмом, ГУ, використанням еритропоетинів, що обумовлює складнощі в досягненні цільових значень АТ (Reiter et al., 2010), (Wadei & Textor, 2012). Тому пошук нових підходів щодо оптимізації лікування АГ у хворого на ХХН шляхом вивчення всіх можливих патогенетичних механізмів АГ є актуальною задачею сьогодення [52].

Все вище перераховане свідчить про те, що прогресування ХХН супроводжується наявністю великою кількістю ускладнень з боку багатьох органів та систем організму хворого, що значно погіршує ЯЖ та є причиною смерті даної популяції пацієнтів. Кожного дня перед лікарями діалізних центрів стоїть важливе завдання – корекція ускладнень та продовження максимально якісного життя хворого, що потрапив на ГД.

1.3. Мелатонін: основні біологічні та терапевтичні ефекти

Регуляція синтезу МТ здійснюється ретіногіпоталамічним трактом (РГТ). РГТ бере початок в сітківці і проектується на супрахіазматичне ядро, яке є основним генератором циркадного ритму. У цьому процесі беруть участь фоточутливі гангліозні клітини, що містять фотопігмент - меланопсін [58]. Волокна РГТ проходять через паравентрикулярні ядра, ретикулярну формацію і впливають на клітини бічних рогів спинного мозку, де знаходяться нейрони, що іннервують верхній шийний ганглії [59]. Постгангліонарні симпатичні волокна з верхнього шийного вузла закінчуються на пінеалоцитах і регулюють синтез мелатоніну за допомогою норадреналіну (НА).

Вивільнення НА з нервових закінчень посилюється вночі. НА, зв'язуючись з в-адренорецепторами, активує аденилатциклазу. Збільшення вмісту цАМФ індукує утворення білків, у тому числі ферментів, які беруть участь в синтезі мелатоніну, особливо АА-NAT [60].

Протягом світлої частини дня активність СХЯ зростає, а вивільнення НА в ділянці епіфіза, навпаки, знижується.

Синтезований МТ не накопичується в епіфізі, а надходить через капіляри в системний кровотік і цереброспінальну рідину. Протягом короткого проміжку часу МТ досягає всіх тканин організму. Період напіврозпаду МТ виглядає як експоненціальна крива. При цьому перший максимум припадає на другу хвилину, а другий - на 20-ю [61].

Концентрація МТ в області 3-го шлуночка виявляється в 20-30 разів вище, ніж в крові, однак зі збільшенням відстані від епіфіза вона швидко зменшується [62].

Циркулюючий МТ метаболізується переважно в печінці системою цитохром Р450 залежної монооксигенази, а потім піддається кон'югації з сульфатом та екскретується у вигляді 6-мелатонінсульфат. Розпад МТ може здійснюватися і без участі будь-яких ферментів. Вільні радикали і деякі інші форми оксидантів викликають утворення циклічної форми 3-гідроксимелатоніна. Оскільки МТ легко проникає через клітинні мембрани, він може впливати практично на всі клітини організму. Дія

гормону реалізується як за допомогою зв'язування з рецепторами, так і незалежно від них.

МТ бере участь в регуляції багатьох фізіологічних процесів, в тому числі в циклі сон - неспання, коливанні АТ, регуляції циркадіанних ритмів, імунологічних реакціях, функції сітківки, нейтралізації вільних радикалів, контролює ріст новоутворень [63].

Частина ефектів МТ реалізуються через мембранні рецептори МТ1 і МТ2, що відносяться до суперсімейства рецепторів, зчеплених з G-білком. Зазначені рецептори відповідальні за хронобіологічну дію супрахіазмального ядра - центрального пейсмейкера. МТ2- рецептори головним чином індукують зміну фаз, активація МТ1-рецепторів супроводжується зниженням нейрональної активності. Активація МТ1-рецепторів супроводжується вазоконстрикцією, МТ2 - вазодилатацією. Значна кількість специфічних мелатонінових рецепторів виявляється на мембранах нейронів, так МТ при проникненні через клітинні мембрани може впливати на функції організму. Взаємодія МТ з рецепторами відбувається за рахунок цАМФ, фосфоліпази С і гуанілатциклази [130]. Раніше передбачалося існування МТ3- рецепторів. Однак в подальшому було встановлено, що дана ділянка зв'язування є хінонредуктазою - 2. Хінонредуктаза бере участь в системі антиоксидантного захисту організму. МТ володіє меншою спорідненістю до кальмодуліна, а також до ядерних рецепторів сімейства ретиноевої кислоти.

Перші два підтипу беруть участь в модуляції імунологічних процесів, останній представлений в центральній нервовій системі, в тому числі в епіфізі [64]. Встановлено негативний вплив МТ на проникність мітохондріальних мембран, що може лежати в основі нейропротективної дії при нейродегенеративних захворюваннях [65,66].

Відомо, що МТ тісно пов'язаний з функцією нирок і відіграє ключову роль у їх патофізіології. В свій час, Koch et al. [85] дослідили дискретне середнє значення концентрації МТ при різних стадіях ХХН. Завдяки дослідженню вони показали, що

пацієнти з швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл / хв мали нижчу концентрацію мелатоніну в крові в порівнянні з пацієнтами з ШКФ > 80 мл / хв.

Відомо, що ХХН є одним з факторів ризику ССЗ. По статистичним даним більше 400 000 американців мають ХХН та понад 300 000 цих пацієнтів потребують НЗТ.

Останніми роками, завдяки багатьом дослідженням була визначена роль пінеального гормону в регуляції процесів метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів в органах та тканинах. Велике значення приділяється ефектам дії гормону МТ на клітинному рівні [86].

На сьогодні доведено, що розвиток стресорної реакції супроводжуються змінами всіх видів обміну в організмі. МТ являється одним із ведучих компонентів антистресорної системи організму. Показана наявність у даного гормону антиоксидантного ефекту. Встановлено, що багаторазовий прийом МТ при хронічному стресі попереджає розвиток ліпідних порушень. При виконанні дослідження на щурах було доведено, що моделювання гострого стресу призводить до порушення вмісту в плазмі: ЗХ на 54,4% ($p < 0,001$), ТГ – на 38,0% ($p < 0,01$), ЛПНЩ – на 61,9% ($p < 0,001$), через 39 годин після іммобілізації. Встановлена динаміка змін показників ліпідного обміну в різні періоди після гострого іммобілізаційного стресу. Доведено, що прийом мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг призводить до суттєвого зниження ЗХ, ТГ в порівнянні з контрольною групою. При використанні МТ в дозі 0,2 мг/кг ефект препарату був дещо нижчим. Використання МТ призводило до підвищення ЛПВЩ в плазмі крові щурів після іммобілізаційного стресу в порівнянні з контрольною групою.

Існують, експериментальні дані, проведені на щурах, котрі свідчать про нормалізуючий вплив МТ на рівень глюкози та інсуліну в крові натще. Доведено, що пінеалектомія призводила до зниження толерантності до глюкози, рівня глікогенезу в печінці і м'язах, зростання концентрації піровиноградної кислоти в крові щурів. Відомо, що порушення вуглеводного обміну при ЦД зумовлюють зміни ліпідного обміну, що призводить до розвитку гіперліпідемії. Порушення обміну ліпідів є од-

нією з причин розвитку макроангіопатій. За наявності ЦД II типу надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПНЩ у печінці. Інсулінорезистентність в свою чергу посилює мобілізацію вільних жирних кислот, підвищуючи вироблення в печінці ЛПДНЩ. Тривала дизрегуляція ліпопротеїнліпази. У результаті підвищується рівень ТГ і ЗХ, ЛПВЩ. Одночасні зміни цих чинників сприяють посиленню відкладання ЗХ в артеріальній стінці, стимулюючи атерогенез [87]. Дані Wojkova et al. (2006) свідчать, що при 11-місячному введенні МТ самкам щурів у дозі 4 мкг/тварину в них спостерігається зниження рівня глюкози в сироватці крові [88].

Доведено, що пінеалектомія викликає підвищення ЗХ та ТГ. Роль МТ в корекції дисліпідемії в багатьох країнах вже не дискутується, його дія опосередковується через антиокислювальні потенціали та захисті від негативних ефектів прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ІЛ-12, TNF- і IFN- γ [91]. Враховуючи антистресові, ліпідознижуючі й антиоксидантні властивості, а також відсутності побічної дії та протипоказань, МТ, може застосовуватися для корекції проявів дисліпідемії.

Сон є життєво важливим процесом, завдяки якому забезпечується фізичне і психологічне відновлення всього організму. Порушення сну являється одним з найбільш частих клінічних розладів, що поступається за поширеністю лише больовому синдрому. Інсомнія являється симптомокомплексом, включаючим в себе порушення засинання, тривалості, консолідації або якості сну, котрі ведуть до розладів повсякденної діяльності. Хронічна інсомнія характеризується тривалістю понад одного місяця, порушенням соціальної, професійної або побутової адаптації [92].

Як вважають окремі автори, майже у 85% хворих інсомнія набуває затяжного або хронічного перебігу [93]. Інсомнія - серйозна проблема, як для кожного конкретного пацієнта, так і для охорони здоров'я в цілому. Порушення сну значно погіршує ЯЖ, знижує працездатність та в кінцевому рахунку обумовлює високу вартість медичної допомоги. Поряд з цим встановлена виражена кореляція між інсомнією, когнітивними та психологічними порушеннями, тривогою, депресією, а також низкою соматичних захворювань і погіршенням самопочуття в цілому [94].

Однією з причин порушення сну вважають зниження вироблення ендогенних гормонів, що впливають на тривалість і якість сну. До таких гормонів відносять в першу чергу МТ, який являється регулятором циркадних ритмів, в тому числі циклу «сон - неспання» [95].

В наш час існує все більше доказів того, що сон достатньої тривалості має велике значення для підтримки нормального психічного та фізичного функціонування всього організму. Так для первинної та вторинної профілактики ССЗ важливим є нормалізація якості сну та його достатня тривалість [96]. Доведено, що потреба уві сні зменшується з віком, так для новонароджених це 13 годин, для осіб у віці 14-18 років - 9-10 годин. Для дорослих нормальна тривалість сну чітко не встановлена, оптимальною вважається тривалість сну біля 7 годин на добу [97].

Відомо, що у $\frac{3}{4}$ людей, котрі працюють у змінному режимі, наявні порушення сну [56], що асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ) та атеросклероз [98]. Дані епідеміологічних досліджень щодо тривалості сну населення у США показали, що тривалість сну у дорослих поступово скорочується: у 2002 році - 6 годин 54 хвилини в будні дні і 7 годин 30 хвилин у вихідні [99], а в 2013 році - 6 годин 31 хвилина і 7 годин 13 хвилин відповідно. Крива ймовірності розвитку несприятливих серцево-судинних подій в залежності від тривалості сну має U-подібну форму.

Також тривалість сну варіює в різних країнах, складаючи, наприклад, в Німеччині 7 годин 1 хвилину в будні дні і 8 годин 00 хвилин у вихідні, а в Японії - 6 годин 22 хвилини і 7 годин 12 хвилин відповідно [100]. Як зменшення, так і збільшення тривалості сну асоційовані з несприятливими наслідками для здоров'я та супроводжуються підвищенням загальної смертності [101-103], частоти розвитку ССЗ [104,105], ЦД II типу [106], дисліпідемії та ожиріння у дорослих і дітей [107].

Метааналіз великих епідеміологічних досліджень (Cancer Prevention Study I і II, National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Study, Japan Collaborative Cohort Study), включаючи дані обстежень 474 684 чоловік, що знахо-

дилися під спостереженням протягом 6,9-25 років, продемонстрував асоціацію короткої тривалості сну з більш високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності (СН), в тому числі і з летальним результатом [відносний ризик (ВР) 1,48; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,22-1,80, $p < 0,0001$], а також інсульту [ВР 1,15 (95% ДІ 1,00-1,31), $p = 0,047$].

У той же час короткий сон не супроводжувався підвищенням загального ризику ССЗ [ВР 1,03 (95% ДІ 0,93-1,15), $p = 0,52$]. Збільшення тривалості сну (більше 9 годин на добу) також було асоційоване з підвищенням ризику розвитку і смерті від СН [ВР 1,38 (95% ДІ 1,15-1,66), $p = 0,0005$], більш високим ризиком інсульту [ВР 1,65 (95% ДІ 1,45-1,87), $p < 0,0001$] і загальним ризиком розвитку ССЗ [ВР 1,41 (95% ДІ 1,19-1,68), $p < 0,0001$]. Тривалість сну, ожиріння і метаболічний синдром є відомими факторами ризику ССЗ [108].

Когортні епідеміологічні дослідження Nurses 'Health Study [109] та Роттердамське дослідження показали U-подібну залежність між тривалістю сну і ожирінням. При оцінці показників сну окремо в будні і вихідні дні виявилось, що кожну годину різниці тривалості сну в робочі і неробочі дні (це явище отримало назву «соціальний джетлаг») призводить до підвищення ризику розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння на 33% [110]. Останнім часом «соціальний джетлаг» вважається важливим показником оцінки стабільності добових біологічних ритмів.

Відомо, що зміни циклу сон-неспанья впливають на основний обмін, харчову поведінку та фізичну активність [111]. Порушення рівноваги між споживання і витратою енергії може призводити до метаболічних порушень, включаючи ожиріння і ЦД.

Було встановлено, що навіть одна ніч депривації сну призводить до підвищення споживання їжі і зниження витрати енергії незалежно від рівня глюкози в крові у здорових людей [112, 113]. Крім того, після часткової депривації сну люди схильні з'їдати більше продуктів з високим вмістом вуглеводів і жирів [114]. Інтервенційне тритижневе дослідження зі збільшення тривалості сну у дорослих людей з надмір-

ною вагою зі звичних 6,5 години та менш, до 7,1 години на добу ($p < 0,001$) призвело до зменшення сонливості, зниження апетиту, на 14% ($p = 0,034$) [115].

Таким чином, МТ є гормоном з великою кількістю біологічних ефектів, спектр яких на сьогоднішній день не до кінця вивчений, особливо у пацієнтів на НЗТ. Поглиблене вивчення властивостей МТ дозволить розширити показання до призначення даного препарату, покращити загальний стан хворого та досягнути бажаних терапевтичних ефектів.

1.4. Доцільність використання мелатоніну для лікування хворих на хронічну хворобу нирок, що лікуються гемодіалізом

Результати низки наукових досліджень довели наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфізу та функцією нирок [85]. Проте порушення МФЕ у хворих на ХХН, що знаходяться на ГД та доцільність використання МТ у даної когорти пацієнтів є маловивченим питанням [151].

Як відомо, нефрогенна анемія, одне з ранніх ускладнень ХХН, що при відсутності лікування спостерігається у 90 % хворих на ГД (Рябов С.І., 1995; Добронравов В. А., Смирнов А.В., 2005; Бибков Б.Т., Томіліна Н.А., 2009). Проведені рандомізовані дослідження продемонстрували, що досягнення цільових рівнів Нв зменшують загальну захворюваність хворих, покращують загальні показники ЯЖ та зменшують чисельність госпіталізацій (Levin A.P., et al., 2002., Locatelli F. et al., 2004; De Oreo P.V. et al., 1997). Проте корекція анемії викликає багато складнощів, адже часте виникнення залізодефіциту у хворого на НЗТ є багатофакторним станом, використання еритропоетинів у багатьох хворих супроводжується підвищенням АТ, прояви запалення у хворих на ГД в свою чергу теж впливають на дозрівання еритроцитів. Всі перелічені фактори нашої уваги на пошук нових методів лікування анемії у хворих з ХХН.

Варто взяти до уваги, що проведені експериментальні дослідження у хворих на ГД демонструють появу окислювального стресу на тлі введення препаратів заліза та еритропоетинів хворим на НЗТ.

J. Herrera, M. Nava, F. Romero та іншими було проведено дослідження в якому вивчалася дія МТ на окислювальний стрес, що індукується вище переліченими препаратами. Протягом дослідження хворі обстежувалися чотири рази. В крові визначалися рівні активності малонового діальдегіду плазми, активність каталази та глутатіон еритроцитів. Згідно з дослідженням хворим у пероральній формі давався препарат МТ в дозі 0.3 мг/кг або плацебо. Результати отримані до початку лікування продемонстрували наявність окислювального стресу у хворих на НЗТ. Доведено, що додавання препарату МТ запобігало змінам, що виникали на тлі введення препарату заліза та еритропоетинів і не мало побічних ефектів. Отримані дані свідчать про здатність МТ запобігати окисному стресу та може мати клінічну користь [152].

Прояви системного запалення у хворих на ГД, котрі часто залишаються поза увагою медичного персоналу, мають вплив на різні органи і системи та тягнуть за собою безліч ускладнень. Саме тому варто відзначити протизапальні властивості МТ, отримані у великій кількості експериментальних досліджень.

Встановлено, що МТ різними способами зменшує руйнування тканин під час запальних реакцій, завдяки своїй здатності впливати на токсичні вільні радикали та зменшувати макромолекулярні пошкодження всіх органів.

Крім того, МТ запобігає транслокації ядерного фактора-каппа В та його зв'язування з ДНК, зменшуючи тим самим посилення регуляції різноманітних прозапальних цитокінів, наприклад, інтерлейкінів та фактора некрозу пухлини-альфа. Нарешті, є непрямі докази того, що МТ пригнічує вироблення молекул адгезії, що сприяють прилипанню лейкоцитів до ендотеліальних клітин. Таким чином, МТ послаблює міграцію трансендотеліальних клітин та набряк, що сприяє пошкодженню тканин [153]. Враховуючи властивості МТ, є доцільним рекомендувати його додатковий прийом хворим на НЗТ для зменшення проявів запалення.

Численними дослідженнями підтверджено роль дисліпопротеїдемії в розвитку атеросклеротичних процесів, прогресуванні ІХС та АГ у хворих на НЗТ. Проте корекція ліпідного спектру крові хворих на ГД викликає безліч дискусій, але однозначно потребує оптимізацію в лікуванні даної проблеми [154].

Експериментальні дослідження продемонстрували, що МТ грає роль в регулюванні ліпідного обміну завдяки його дії на активність ліпопротеїнліпази, зниженню ліполізу, збільшенню активності рецепторів ЛПНЩ, інгібування абсорбції холестерину з кишечника і перетворення холестерину в жовчні кислоти [89].

В 2017 році був проведений метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень: «Mohammadi-Sartang M, et al., Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Clinical Nutrition», по впливу МТ на вміст ліпідів у крові. Проаналізовано 471 статтю та в кінцевому результаті відібрано 8 рандомізованих контрольованих досліджень. Кількість учасників у дослідженнях варіювалося від 16 до 74 пацієнтів. Середній вік учасників варіювався від 28,6 до 68,0 років. Тривалість прийому МТ варіювала від 4 до 24 тижнів. Дослідження проводилося у Польщі (три дослідження), США (два дослідження), Бразилії, Мексиці та Ірані. Матеріали досліджень були опубліковані між 1997 і 2014 рр. Результати цього дослідження показали, що в учасників дослідження на фоні прийому МТ значно покращувалися параметри ліпідограми по ТГ та ЗХ, в той же час відмічався незначний вплив на ЛПНЩ та ЛПВЩ. Проте, рівні ТГ значно знижувалися при призначенні доз 8 мг /добу (95%, $p = 0,002$) та тривалості досліджень протягом 8 або більше тижнів. Покращення рівнів ЗХ також відбувалося при прийомі МТ в дозі 8 мг/добу (95%, $p < 0,001$). [90].

Доведено, що МТ може запобігати дегенеративним захворюванням, захищаючи макромолекули (ДНК, ліпіди та білки) від пошкодження вільними радикалами (Mozaffari and Abdollahi, 2011). Тому МТ був протестований на предмет його здатності регулювати ліпідний профіль та запобігати окисленню ЛПНЩ. Відомо, що МТ захищає макромолекули від пошкодження за рахунок його прямого впливу на антиоксидантні ферменти (Tan et al., 2002). МТ активує моноцити через протеїн С і ін-

дує їх цитотоксичні властивості поряд з секрецією ІЛ-1 (Morrey et al., 1994). Крім того, МТ зменшує кількість рецепторів LDL і пригнічує синтез холестерину в клітинах (мононуклеарних лейкоцитах). Існує велика кількість досліджень на щурах та мишах, що доводять антиоксидантну дію МТ при жирових захворюваннях печінки, інфаркті міокарда, кардіотоксичних станах, викликаних дією лікарських засобів (Нойос et al., 2000).

Всі вище перераховані властивості МТ впливати на ліпідний спектр крові дозволяють його широко використовувати для хворих на ГД для корекції диспротеїнемії, особливо беручи до уваги відсутність побічних дій.

Корекція АГ у хворих на ХХН викликає багато складнощів, адже в її розвитку приймає участь безліч факторів. Як відомо у хворих на НЗТ досить часто спостерігаються несприятливі профілі АТ, велика поширеність «найт-пікерів» та «нондіперів». Нічна гіпертензія є фактором ризику серцево-судинних подій, але її причини не є до кінця вивченими. Проведені експериментальні дослідження свідчать про те, що порушення в роботі циркадних ритмів, погана якість сну, апное сну, підвищення активності симпатичної нервової системи (СНС), порушень вазорелаксації та посилення ниркового всмоктування натрію, сприяє підвищенню нічного АТ.

Дослідження проведені в Нідерландах, Італії та Ізраїлю, у які були включені пацієнти з АГ показали позитивний ефект контрольованого вивільнення МТ, при добових дозах 2–3 мг для зниження нічного АТ [83].

Метаналіз ефективності екзогенного МТ в поліпшенні нічного АТ був виконаний Grossman et al. [84]. Дослідження продемонструвало, що систолічний і діастолічний АТ суттєво зменшився завдяки введенню МТ (систолічний АТ, $-6,1$ мм рт.ст.; 95% довірчий інтервал (СІ) $-10,7$ до $-1,5$; $p = 0,009$; і діастолічний АТ, $-3,5$ мм рт.ст.; 95% ДІ $-6,1$ до $-0,9$; $p = 0,009$) і прийшли до висновку, що додавання МТ до антигіпертензивної терапії є ефективним для поліпшення життя хворим з нічним підйомом АТ.

Наявність фізіологічних циркадних коливань АТ дозволяє говорити про ймовірну участь МТ в регуляції діяльності ССС та може бути рекомендованим, як додатковий препарат до стандартної антигіпертензивної терапії.

Відомо, що велика кількість хворих на ГД страждає на безсоння, депресію, психози. Зменшення ШКФ призводить до підвищеного рівня орексинів та гіперкаліціємії, що в свою чергу сприяє розвитку безсоння, або інших порушень сну.

Проведені дослідження демонструють наявність синдрому обструктивного апное уві сні у 20 % чоловіків та у 10 % жінок на НЗТ. Порушення дихання під час сну є найбільш поширеною причиною денної сонливості у хворих на ГД та зустрічається до 50 % хворих на ХХН. Поширеність парасомнії у хворих на НЗТ складає біля 1–11%. Проведені дослідження демонструють, що біля 2–4 % на ГД страждають на лунатизм, 13–15% хворих турбують нічні кошмари, а у 2–3% визначається синдром порушення поведінки у фазі сну [155].

Як відомо, одним із основних терапевтичних ефектів МТ є його вплив на нормалізацію сну та попередження десинхронозу. Саме МТ приймає участь в утворенні циркадного ритму, впливаючи на клітини всього організму та змінюючи рівень інших гормонів та біологічно активних речовин в залежності від часу доби.

Порушення МФЕ у хворих на ХХН є маловивченим питанням та потребує глибокого та широкого дослідження, скринінгу та впровадження в практику нефролога, адже МТ бере участь в регуляції багатьох процесів функціонування органів та систем організму. Тому корекція порушень МФЕ у хворих на ХХН в термінальній стадії є патогенетично обгрунтованим та доцільним компонентом комплексного лікування [151].

РОЗДІ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

В основу роботи покладено результати відкритого, проспективного, рандомізованого, контрольованого, 8 - тижневого дослідження у паралельних групах, до якого залучено 150 осіб.

У дослідженні приймало участь 130 пацієнтів з діагнозом ХХН V Д стадії, які перебували на амбулаторному лікуванні сеансами ГД у комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський центр нефрології та діалізу» та 20 практично здорових осіб (контрольна група).

Усі пацієнти перебували на лікуванні НЗТ з 2016 по 2020 років.

Створений протокол дослідження та формуляр інформованої згоди пацієнта, в якому відображаються наступні базисні етичні принципи: анонімність участі хворого в дослідженні та результатів дослідження, повага особистості людини. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних дослідження.

При включенні хворих у дослідження використовувалися наступні критерії:

- чоловіки/жінки з хронічною хворобою нирок V Д стадії, що лікуються програмним ГД;
- вік старше 18 років;
- тривалість НЗТ ≥ 3 місяців;
- тижневий діалізний час не менше 12 годин;
- показник адекватності гемодіалізу $eKt/v \geq 1,4$;

- потік крові на рівні 250-350 мл/хв;
- судинний доступ представлений артеріовенозною-фістулою;
- артеріальна гіпертензія в анамнезі

До критеріїв виключення відносилися:

- відмова пацієнта брати участь у дослідженні;
- гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані впродовж останніх 3 місяців;
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- рівень гемоглобіну < 70 г/л;
- ендокринологічні захворювання;
- онкологічні захворювання;
- аденома паращитоподібних залоз;
- алкогольна залежність;
- ожиріння;
- порушення психічного стану;
- проблеми судинного доступу;
- потік крові під час проведення гемодіалізу менше 250 мл/хв;
- ревматологічні захворювання;
- трансплантація нирки в анамнезі;
- цироз печінки будь-якої етіології;
- хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу

Діагноз «Хронічна хвороба нирок» та її стадія встановлені згідно рекомендацій KDIGO [172] за рівнем ШКФ згідно з формулою Кокрофта-Голта [116, 174, 146].

Так як, жодному з досліджуваних хворих не була проведена пункційна біопсія нирки, етіологія ХХН була встановлена на основі аналізу медичної документації (амбулаторні картки та історії хвороби). Ішемічна хвороба серця виключалася згідно анамнезу та аналізу первинної медичної документації без проведення ангіокардиографії. Ступень артеріальної гіпертензії встановлювався згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії ESH/ESC.

Для вирішення поставлених у роботі завдань, було сформовано три групи дослідження:

1. **I група** (основна) – хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, що до стандартної терапії отримували препарат МТ (n = 70),
2. **II група** (порівняння) включала в собі дві підгрупи:
 - Па група (порівняння) – хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію (n = 40);
 - Пб група (група порівняння) – хворі на ХХН V Д стадії, з нормальною МФЕ (n = 20), що отримували стандартну терапію.
3. **III група** (контроля) включала у собі 20 практично здорових осіб відповідної вікової категорії.

Тривалість лікування гемодіалізом становила від 3 до 15 років. Вік хворих коливався від 27 до 65 років, в середньому 58,5 [43; 66] років. Розподіл хворих за віком продемонстрований у таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1.

Розподіл хворих на ХХН V Д стадії за віком

Кількість хворих	Вікові групи			
	Молодий вік (25-44 роки)	Середній вік (45-60 роки)	Похилий вік (60-75 роки)	Всього
Абсолютна	38	51	41	130

Продовження таблиці 2.1.1.

Кількість хворих	Вікові групи			
	Молодий вік (25-44 роки)	Середній вік (45-60 роки)	Похилий вік (60-75 роки)	Всього
%	29	39	32	100,0

Серед етіологічних чинників, що призвели до розвитку ХХН у хворих на ГД превалювали гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія, що представлено на рис. 2.1.1.

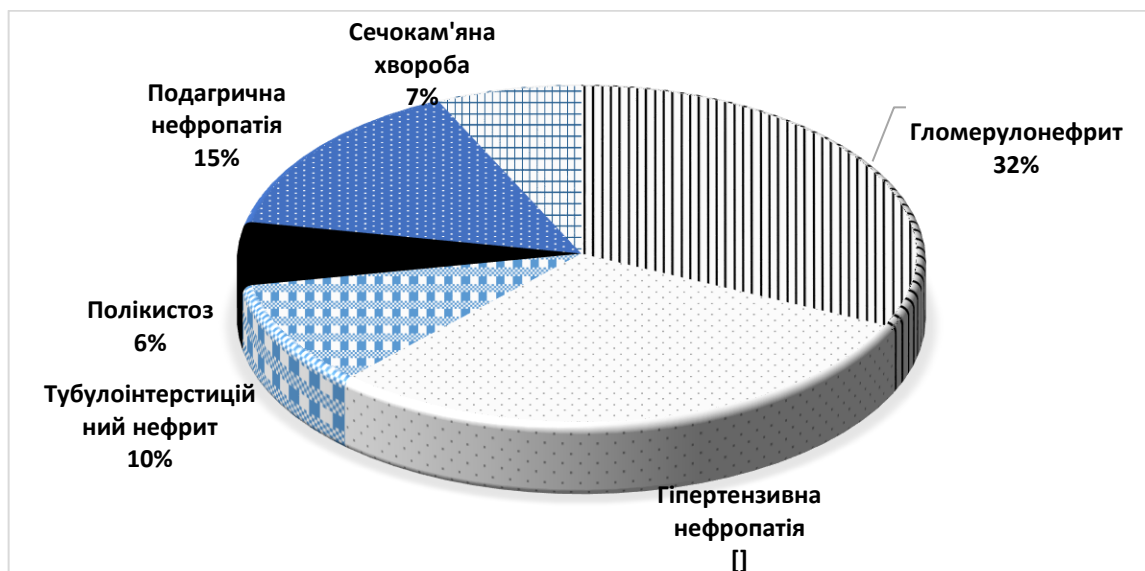


Рис. 2.1.1. Розподіл хворих на ХХН V Д стадії за нозологіями

I групу (основну) склали 70 пацієнтів хворих на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, що до стандартної терапії отримували терапію МТ. Середній вік обстежуваних становив - 58,5 [43;66] років. Чоловіки становили 53% (29 осіб), жінки – 47 % (26 осіб).

За етіологічним чинником, що призвів до виникнення ХХН в групі переважали пацієнти з гіпертензивною нефропатією 35% та хронічним гломерулонефри-

том 35% хворих, подагрична нефропатія виявлена у 14 %, тубулоінтерстиційні захворювання – у 7 %, полікістоз нирок – у 5 %, сечокам'яна хвороба – 4% хворих.

До Па групи (порівняння) увійшло 40 пацієнтів хворих на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію без додавання МТ. Середній вік обстежуваних становив - 58,5 [43; 66] років. Жінки склали 49 % (27 хворих), кількість чоловіків становили 51 % (28 хворих).

За нозологією у Па групі превалювали гіпертонічна хвороба (34 %) та хронічний гломерулонефрит (33 %), рідше зустрічалися подагрична нефропатія (15 %), тубулоінтерстиційні захворювання (9%), сечокам'яна хвороба (5 %) та полікістоз нирок (4 %).

До Пб групи увійшло 20 хворих на ХХН V Д стадії, зі збереженою МФЕ, середній вік яких складав 58,5 [43; 66]. Жінки становили 60% (12 осіб), чоловіки 40% (8 осіб). Етіологічний розподіл був представлений наступним чином: хронічний гломерулонефрит – 20 %, подагрична нефропатія – 20 %, сечокам'яна хвороба – 20 %, тубулоінтерстиційні захворювання – 20 %, полікістоз нирок 15 % та гіпертензивна нефропатія – 5%.

Етіологічний розподіл обстежуваних хворих за приналежністю до групи дослідження, представлений на рис. 2.1.2.

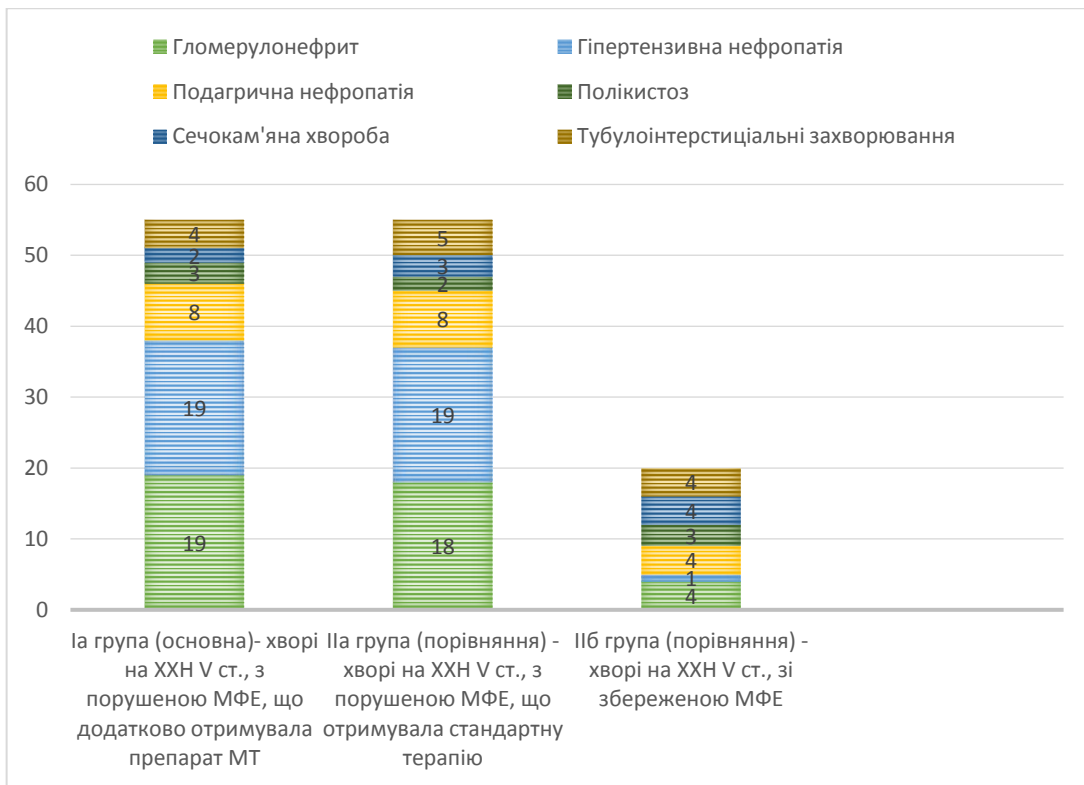


Рис. 2.1.2. Розподіл обстежених груп хворих за нолологіями

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, середній вік яких склав - 56 [45; 63] років, з яких було 10 жінок та 10 чоловіків (50 % та 50 % відповідно).

Наявність будь-яких шкідливих звичок, всі представники груп досліджених заперечували.

При огляді та збору скарг в основній групі та групах порівняння, найбільш часто реєструвалися: загальна слабкість у 86,4 %, сухість шкіри у 36,8 % та її свербіж у 18,5 %, відчуття серцебиття у 29,8 % та кардіалгії у 43,6 % випадків, головний біль – 45,5 %, шум у вухах - у 20,5 % досліджуваних, нудота – у 14,8 % хворих.

Розподіл частоти виявлення окремих симптомів в залежності від групи дослідження представлений на рис. 2.1.3.

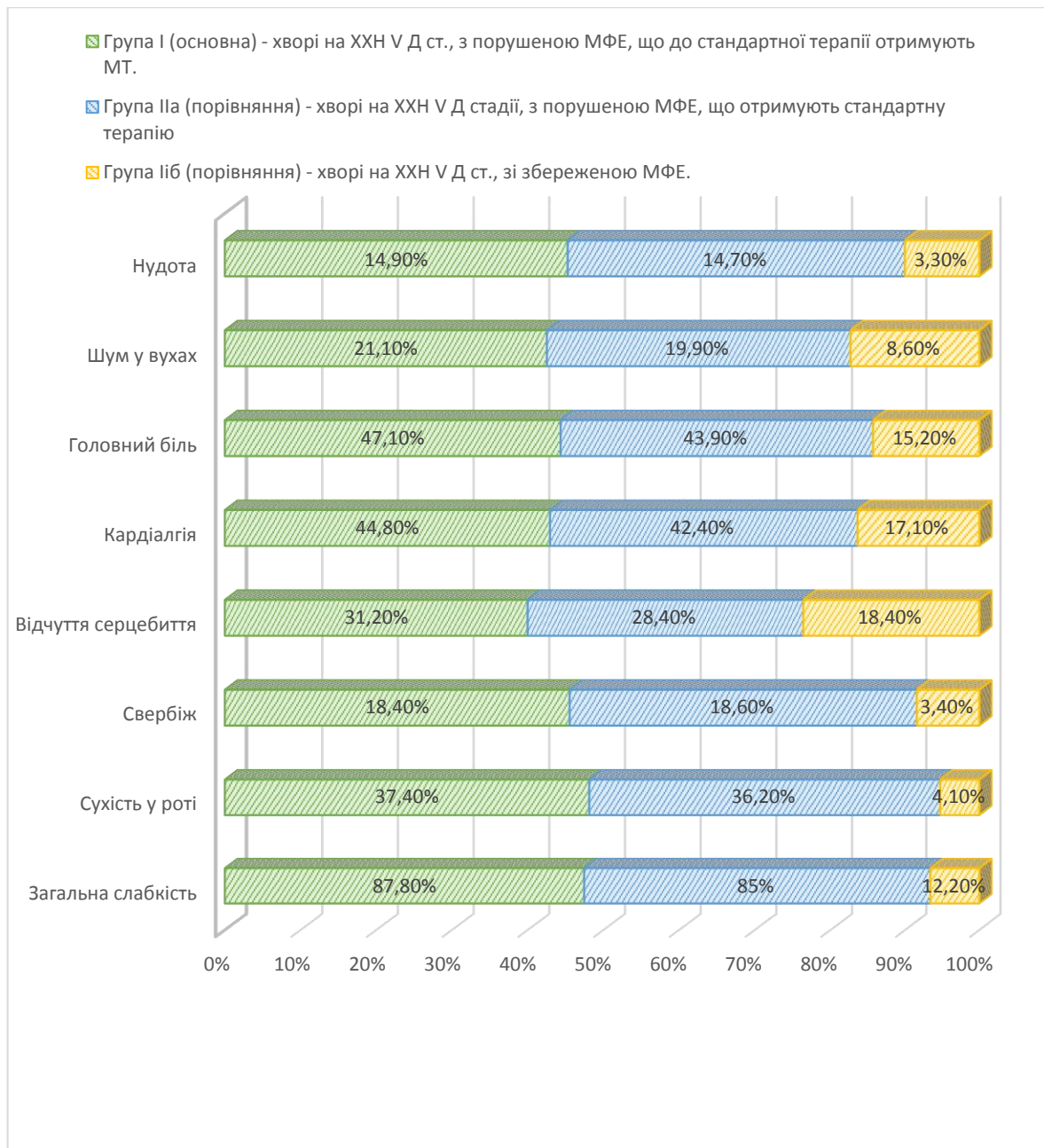


Рис. 2.1.3. Розподіл скарг хворих, що знаходяться на лікуванні НЗТ

При проведенні фізикального обстеження хворих, звертала на себе увагу блідість шкірних покривів та їх землистий відтінок (76,6 % і 52,4 % відповідно). При пальпації прекардіальної ділянки відзначалося посилення верхівкового поштовху в 82,2 % хворих, та його зсув вліво у 84,5 %. При проведенні аускультації серця в 84,3 % хворих відзначався акцент II тону над аортою. При проведенні аускультації легень у 57,4 % пацієнтів вислуховувалось везикулярне дихання, жорстке дихання - у 42,6 % обстежених.

В усіх обстежених хворих при поверхневій пальпації живота, передня черевна стінка була м'яка, неболюча. При глибокій пальпації у 12,5 % - пальпувалася збільшена печінка, що виступала з-під реберної дуги до 2-6 см, нижній край печінки визначався біля реберної дуги у 91,2 % обстежуваних. Збільшені нирки пальпувались у 6,1 % пацієнтів.

Периферичні набряки у хворих на ХХН V Д стадії не спостерігалися, що свідчить про комплаєнтність хворих, дотримання ними режиму та адекватно підібрану програму ГД.

Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка були виявлені у 92,8 % хворих на НЗТ.

За віком, статтю, ІМТ, рівнем сироваткового альбуміну та іншими лабораторними показниками, статистично значущих відмінностей між основною групою та групами порівняння не встановлено.

Статистично значущо відрізнялися основна група з групою порівняння від групи контролю за такими показниками, як Нв, ШКФ, сироваткові рівні загального кальцію, фосфору, альбуміну, загального білка, ЗХ, ТГ, ПТГ, загального заліза, феритину, трансферину, %TSAT, СРБ. Клініко-демографічна характеристика обстежених осіб представлена у таблиці 2.1.2.

Таблиця 2.1.2.

Клініко-демографічна характеристика включених у дослідження осіб

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Практично здорові особи, n=20
Вік, роки	58,5 [43; 66]	56 [45; 63]
ІМТ, кг/м ²	21,3 [20,1; 22,3]	22,5 [20,42; 23,86]
Об'єм талії, см	88 [79; 92]	80 [77,5; 88]
Офісний САТ, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [116; 128] *
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	90 [80; 92]	80 [73; 80] *

Продовження таблиці 2.1.2.

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Практично здорові особи, n=20
Нь, г/л	85 [77; 92]	134 [129; 136] *
Феритин	311,4 [172,6; 505,4]	73,25 [62,85; 112,4] *
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]	38,92 [34,6; 44,1] *
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]	4,25 [3,85; 4,65] *
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]	1,16 [0,89; 1,25] *
СРБ (г/л)	17 [8; 23]	5 [3; 6,5] *
СК, ммоль/л	399 [372; 428]	282,5 [246; 298] *
Альбумін (г/л)	35 [32; 37]	40 [38,5; 42,5] *
ПТГ (пг/мл)	530 [313; 614]	32,5 [21; 44] *
Фосфор (ммоль/л)	1,88 [1,55; 2,03]	1,03 [0,93; 1,14]*
Загальний кальцій (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,25]	2,4 [2,3; 2,4] *

Примітки:

* – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на ХХН VД стадії

При аналізі клініко-демографічних показників виявлено, що рівні середнього САТ та ДАТ пацієнтів на НЗТ у порівнянні зі здоровими особами вищі на 20% і 11%, відповідно. Рівень Нь та сатурація трансферину хворих на ХХН V Д стадії на 36,6% та 17,8% нижчий за рівень контрольної групи, що засвідчує відомий факт щодо значної поширеності анемії у пацієнтів на ГД. У пацієнтів на ГД рівень ТГ і СРБ вищі за показники практично здорових осіб відповідно на 23,7% і на 70,6%. Аналіз рівня СК звертає увагу на її збільшення у пацієнтів на ГД на 29,2% у порівнянні з

групою контролю. У хворих на НЗТ має місце підвищення рівнів фосфору та паратгормону на 45,2% і 93,7% відповідно, та зниження рівню кальцію на 11,7% у порівнянні з практично здоровими особами, що демонструє значні порушення кальцій - фосфорного обміну у хворих на ХХН V Д стадії.

2.2. План обстеження та терапії

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 280/44 від 11.05.2011 року, щодо надання допомоги нефрологічним хворим, у всіх хворих проведений збір скарг, анамнез життя та анамнез захворювання, проведене загальне клінічне обстеження, вимірювання маси тіла, з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), електрокардіографію у 12 стандартних відведеннях. З лабораторних методів пацієнтам основної групи (I група) та групи порівняння (II група) проведене визначення рівню сечовини до та після сеансу ГД з підрахунком показника адекватності ГД eKt/v [124]. Особам з усіх груп спостереження (основна, порівняння, контрольна) натще був визначений рівень креатиніну для розрахунку ШКФ, сироваткові рівні загального кальцію, фосфору, паратгормону, Нв, показники обміну заліза (загальне залізо, феритин, трансферин, насичення трансферину), рівень натрію, калію, рівні СК, СРБ. Всім обстеженим групам проведені інструментальні методи дослідження, які включали: ехокардіографію та ДМАТ.

Обсяг виконаних клініко – лабораторних досліджень всім обстежуваним групам представлений у таблиці 2.2.1.

Обсяг виконаних клініко – лабораторних досліджень

Показник	Групи спостереження				Всього обстежених осіб, n=150
	I група (основна), n=70	IIa група (порівняння), n=40	IIб група (порівняння), n=20	III група (контрольна група), n=20	
<i>Клініко – лабораторні дослідження</i>					
Нь	140	80	40	20	280
Альбумін	140	80	40	20	280
Загальний білок	140	80	40	20	280
Загальний кальцій	140	80	40	20	280
Фосфор	140	80	40	20	280
ПТГ	140	80	40	20	280
ТГ	140	80	40	20	280
ЛПВЩ	140	80	40	20	280
ЛПНЩ	140	80	40	20	280
ЛПДНЩ	140	80	40	20	280
ЗХ	140	80	40	20	280
СРБ	140	80	40	20	280

Продовження таблиці 2.2.1.

Показник	Групи спостереження				Всього обстежених осіб, n=150
	I група (основна), n=70	IIa група (порівняння), n=40	IIb група (порівняння), n=20	III група (контрольна група), n=20	
СК	140	80	40	20	280
Загальне залізо	140	80	40	20	280
Феритин	140	80	40	20	280
Трансферин	140	80	40	20	280
%TSAT	140	80	40	20	280
Натрій	140	80	40	20	280
Калій	140	80	40	20	280
ШКФ	140	80	40	20	280
eKt/v	140	80	40	0	260
<i>Спеціальні методи дослідження</i>					
Кількісне визначення рівню МТ в слинні ELISA (ЕК-DSM)	280	160	80	20	540

Продовження таблиці 2.2.1.

Показник	Групи спостереження				Всього обстежених осіб, n=150
	I група (основна), n=70	IIa група (порівняння), n=40	IIb група (порівняння), n=20	III група (контрольна група), n=20	
<i>Інструментальні дослідження</i>					
ДМАТ	140	80	40	20	280
Ехо – КГ	140	80	40	20	280
Вимірювання офісного АТ	140	80	40	20	280

Для реалізації мети та вирішення поставлених завдань, усі пацієнти на ХХН V Д стадії, за 4 тижні до початку дослідження стали отримувати аналогічну комбіновану антигіпертензивну терапію, що складала наступні препарати: моксонідин 0,2 мг (Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина) один раз на добу, олмесартан медоксоміл 5 мг (Берлін – Хемі АГ, Німеччина) один раз на добу, ніфедіпін 20 мг (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Ізраїль) два рази на добу, що продемонстровано в таблиці 2.2.2. Даний термін був обраний, виходячи з того, що за перші 4 тижні терапії буде завершено титрацію доз препаратів, оцінено прихильність до лікування та профіль безпеки препаратів. β -адреноблокатори не були включені в схему антигіпертензивної терапії, оскільки доведено, що препарати цієї групи можуть змінювати секрецію ендогенного МГ.

Складова антигіпертензивної терапії хворих на початку дослідження

Назва препарату, добова доза	I група (основна) – хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, що до стандартної терапії отримували МТ, n=70	IIa група (порівняння) - хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію, n=40	IIб група (порівняння) - хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ n=20
Моксонідин 0,2 мг/д	70	40	20
Олмесартан медоксоміл 5 мг/д	70	40	20
Ніфедіпін 40 мг/д	70	40	20

Якщо наведена антигіпертензивна терапія призводила до гіпотензії та виникала потреба у антигіпертензивній монотерапії, такі хворі були виключені з дослідження, їх результати обстеження не були використані в роботі та не піддавалися статистичній обробці. На старті дослідження основній групі пацієнтів (I група) до базисної терапії додавався препарат Віта – мелатонін (ЗАТ "Київський вітамінний завод", м. Київ, Україна, 1 таблетка містить мелатоніну - 3.0 мг). Препарат приймався один раз на добу о 21:00 в дозі 3,0 мг.

Повторне обстеження хворих проводилося через 2 місяці від старту дослідження та початку лікування.

В процесі набору 5 хворих померли, результати їх обстеження також не були включені в дослідження.

Хворі на ХХН V стадії, отримували лікування програмним гемодіалізом за стандартною методикою без застосування профілювання за натрієм, ультрафільтрацією, тощо. Бікарбонатний ГД проводили з використанням апаратів Fresenius 5008 (Fresenius Medical Care, Німеччина) із застосуванням капілярних низькопоточних діалізаторів з біосумісною синтетичною мембраною на основі полісульфону з ефективною площею поверхні 1,4 - 2,2 м², кислотного розчину AF-13 (Fresenius Medical Care, Німеччина) зі складом: Ca²⁺ - 1,25 ммоль/л, Na²⁺ - 140 ммоль/л, Mg²⁺ - 1,0 ммоль/л, K⁺ - 2,0 ммоль/л. Дозовану гепаринізацію для антикоагуляції діалізного контуру проводили нефракціонованим гепарином в дозі від 7500 МО. Судинний доступ у всіх хворих представлений артеріовенозною фістурою. Швидкість кровотоку складала 250-300 мл/хв, швидкість потоку діалізату була постійною - 500 мл/хв.

Для корекції анемії хворі на ХХН V Д стадії отримували еритропоетини короткої дії в дозуванні 6000 МО/тиждень.

З метою корекції вторинного гіперпаратиреозу та гіпокальціємії пацієнти з ХХН V Д стадії, отримували альфакальцидол від 0,25 до 2 мкг на добу та кальцій ацетат від 1500 до 4500 мг на добу.

Корекція ліпідного спектру хворим статинами або іншими медикаментозними засобами не проводилась.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Загально – клінічні методи

Під час проведення дослідження всім групам хворих, проведено загальний огляд, зібрані скарги, проведені антропометричні виміри, з подальшим розрахунком ІМТ, визначений об'єм талії з подальшим розрахунком ризиків розвитку небезпечних захворювань, що представлено в таблиці 2.3.1.1. Всім обстеженим проведена перкусія та аускультация легень, дослідження пульсу, перкусія та аускультация серця, глибока ковзна методична пальпація всіх відділів кишківника, шлунку, печінки та нирок. Також усім групам обстежуваних був виконаний вимір окружності талії.

Таблиця 2.3.1.1

Класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, щодо ризиків для здоров'я за об'ємом талії

Ризик розвитку небезпечних хвороб	Окружність талії у жінок	Окружність талії у чоловіків
Найнижчий ризик	<79 см	<93 см
Підвищення ризик	80-87 см	≥94 см
Високий ризик	≥88 см	≥102 см

Вимірювання офісного АТ проводили двічі з інтервалом 3 хвилини за допомогою механічного сфігмоманометра за стандартною методикою [51]. Якщо різниця між двома вимірами перевищувала 10 мм рт. ст., то проводили третє вимірювання. Пульсовий АТ (ПАТ) визначали як різницю між систолічним (САТ) та діастолічним (ДАТ) рівнем АТ.

На початку дослідження всім хворим запропоновано провести оцінку клінічних проявів за допомогою вербальної шкали, що представлена у таблиці 2.3.1.2. Клінічні прояви оцінювалися у балах від 0 до 3 балів, чим вищий бал шкали, тим вищий ступінь прояву симптому або даної ознаки.

Оцінка клінічних проявів за вербальною шкалою

Клінічний прояв	Оцінка
Астенічний синдром	0 1 2 3
Головний біль	0 1 2 3
Біль в ділянці серця	0 1 2 3
Перебої в роботі серця	0 1 2 3
Набряки	0 1 2 3
Задишка	0 1 2 3
Шум у вухах	0 1 2 3
Порушення апетиту	0 1 2 3
Спрага	0 1 2 3
Нудота	0 1 2 3
Блювота	0 1 2 3
Свербіння шкіри	0 1 2 3
Розширення меж серця вліво	Так, ні
Гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ)	Так, ні
Порушення внутрішньошлуночкової провідності або екстрасистолія (за даними ЕКГ)	Так, ні

Наведені загально – клінічні методи обстеження є оптимальними для оцінки клінічних особливостей ХХН та достатніми за об'ємом для моніторингу під час лікування.

2.3.2. Лабораторні методи

Всім хворим проведено загально-клінічне лабораторне обстеження, визначення показників фосфорно-кальцієвого обміну (сироваткового загального кальцію, фосфор та рівнів ПТГ), проведено визначення ліпідограми, обміну заліза (загальне залізо, феритин, трансферин, %TSAT), рівня СК та визначення рівня МТ в слині імуноферментним методом.

Загально-клінічні та біохімічні лабораторні дослідження виконувалися на базі лабораторії Київської міської клінічної лікарні № 3.

Визначення ліпідограми, електролітів, загального кальцію, фосфору, ПТГ, обміну заліза (загальне залізо, феритин, трансферин, % насичення трансферину), рівнів СК та СРБ проводилися у лабораторії ТОВ «Український лікувально-діагностичний центр» на сертифікованому обладнанні Flexor Junior (автоматичний біохімічний аналізатор) та AVL-9180 (біохімічний аналізатор електролітів крові) на підставі ліцензії на медичну практику №АГ 570240 від 10.02.2011р.

Збір крові для дослідження проводився натщесерце о 8:00 годині ранку, згідно інструкції виробника лабораторних наборів.

Визначення рівню МТ в слині методом ELISA. Концентрація МТ визначалася імуноферментним методом з використанням комерційного набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience на потужностях бази Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Збір слини проводився двічі, в нічний час з 2:00 до 4:00, при мінімальному освітленні 30 lx, щоб уникнути можливого впливу світла на профіль МТ та вдень.

Використовувалася не стимульована слина, котра збиралася в капсулу типу Епіндорфа в об'ємі 1 мл, що негайно заморожувалася та зберігалася при температурі -20°C . У період збору зразків не допускалося вживання кави та з огляду на результати останніх досліджень вмісту МТ в продуктах харчування, не допускалося вживання бананів.

Принцип методу. Метод BÜHLMANN Direct Saliva Melatonin ELISA (EKDSM) заснований на конкурентному імуоферментному аналізі, з використанням захоплюючих антитіл (Ab). Поліклональні антитіла G280, специфічні до МТ, сорбованих в лунках мікропланшетів, поставляється в наборі.

Під час першої 16-20 годинної інкубації (протягом ночі), МТ, у попередньо підготовлених зразках слини, контролях та калібраторах, відповідно, під час другої 3-х годинної інкубації конкурує з біотильованим МТ за сайти зв'язування цих високо специфічних антитіл. Після промивання в лунки додається ферментна мітка, стрептавидин, кон'югований з пероксидазою хрому (HRP). Під час третьої 60-ти хвилинної інкубації ферментна мітка зв'язується з комплексами МТ / біотин / антитіло, захопленими в лунках мікропланшетів. Не пов'язана ферментна мітка видаляється при другому промиванні та в лунки додається субстрат ТМВ (тетраметилбензидин).

Під час четвертої 30-ти хвилинної інкубації утворюється забарвлений продукт, інтенсивність фарбування обернено пропорційна кількості МТ, спочатку присутнього в зразку. Після додавання стоп-розчину (кислоти) колір рідини в лунках змінюється з блакитного на жовтий, що представлено на рис.2.3.2.1.

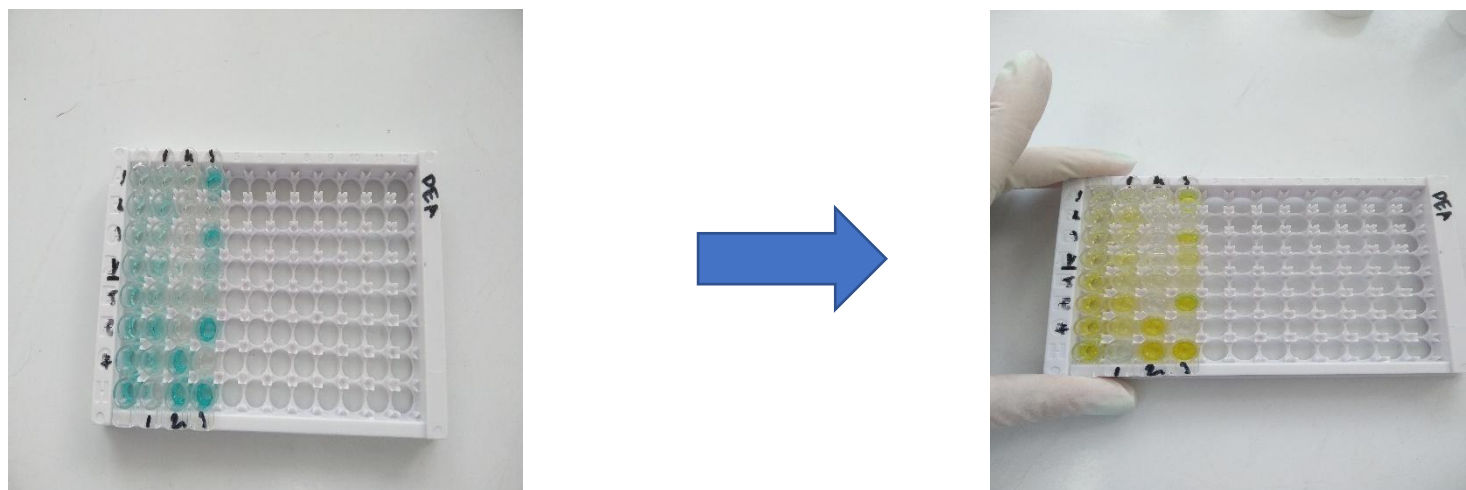


Рис. 2.3.2.1. Визначення рівня МТ у зразку слини (Фото зроблено під час проведення дослідження визначення рівня МТ в слині методом ELISA самим здобувачем на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця).

Вимірювання оптичної щільності проводять при довжині хвилі 450 нм.

Рис.2.3.2.2 Фото здобувача під час проведення дослідження



СХЕМА ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗА



Direct Saliva Melatonin

Підготовка зразків


Чисті поліпропіленові пробірки

200 мкл зразків слини або контролів

25 мкл розчину для підготовки зразків

↓  *Перемішували на вортєксі 5 секунд*
↓  *Інкубували 10 хвилин при 18-28 ° C*


25 мкл нейтралізуєчого розчину

↓  *Перемішали на вортєксі 5 секунд*


Використовували підготовлені зразки для тестування даним методом ELISA (зберігали підготовлені зразки при -20 ° C протягом 6 місяців).

Процедура ELISA




Попередньо покритий мікропланшет

↓  *Промили 2 рази*

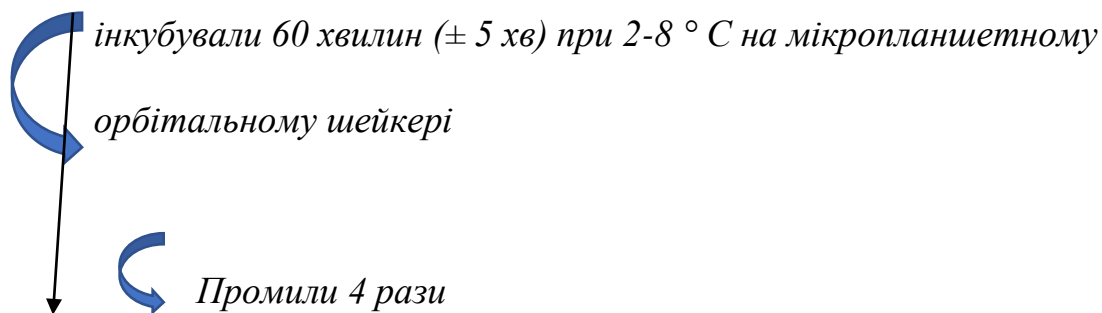
100 мкл стандартів, підготовлених зразків

↓  *інкубували 16-20 годин при 2-8 ° C*

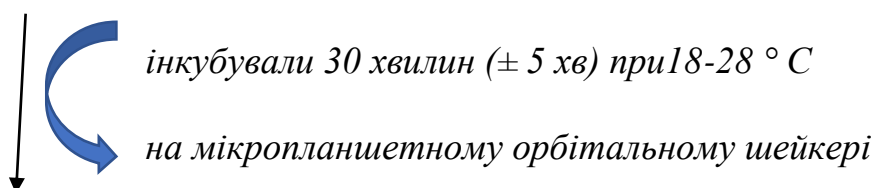
50 мкл кон'югату МТ / біотин

↓  *1 хвилина на мікропланшетном орбітальному шейкері*
↓  *3 години при 2-8 ° C*
↓  *Промили 4 рази*

100 мкл ферментної мітки



100 мкл субстрату ТМВ



Додали по 100 мкл стоп-розчину

→ Рахували абсорбцію при довжині хвилі 450 нм протягом 30 хвилин.

Розрахунок результатів. Калібрувальна крива. Абсорбція записувалася при 450 нм для кожної лунки, що містить стандарт, інкубаційний буфер і бланк. Рахувалося середнє значення для кожного з дублів, віднімалося середнє значення бланка та записувалися отримані результати (= скоригована середня абсорбція). Розраховувалося зв'язування (В) для пари лунок кожного стандарту, як відсоток від інкубаційного буфера (В₀), використовуючи скориговану абсорбцію інкубаційного буфера як 100%:

$$\begin{aligned} \text{В/ В}_0 (\%) &= \text{процент зв'язування} = \text{чиста абсорбція} \\ &= \frac{\text{чиста абсорбція стандарту «0»}}{\text{чиста абсорбція стандарту «0»}} \times 100 \end{aligned}$$

Для побудови калібрувальної кривої відкладалися значення відсотка зв'язування (вертикальна вісь у) проти концентрацій мелатоніну (в пг / мл) відповідних

стандартів (горизонтальна вісь x), використовуючи напівлогарифмічному папір (lin / log), що представлено на рис. 2.3.2.3

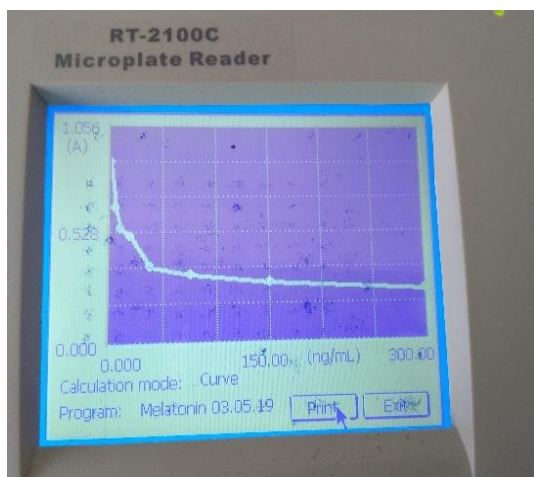


Рис.2.3.2.3. Калібрувальна крива, отримана під час проведення аналізу.

Побудова калібрувальної кривої проводилася по побудованим точкам самим аналізатором Microplate Reader RT – 2100 C.

2.3.3. Інструментальні методи

Усім особам, що були включені у дослідження, було проведене ДМАТ упродовж 24 годин. Хворим з основної групи та групи порівняння ДМАТ проводився в міждіалізний час, а саме після другої діалізної сесії, з використанням апарату цифрового автоматичного монітору реєстрації АТ АВРМ-04, Meditech Манжета накладася на руку, вільну від артеріовенозної фістули.

За даними моніторингу оцінювалися такі показники: СерСАТ, СерДАТ, СерПАТ, добові індекси (ДІ) САТ, ДАТ, індекси часу (ІЧ) САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди. Індекс часу (ІЧ) САТ і ДАТ в активний та пасивний періоди, визначався як відсоток вимірів АТ, що перевищує верхню межу норми

Нормальним вважали ІЧ <15 %, за можливу АГ приймали при показнику ІЧ >15 % та < 30 %, за безсумнівну - ≥ 30 %, за стабільну АГ - ≥ 50 %.

Добовий індекс (ДІ, %), що характеризує ступінь нічного зниження АТ та в нормі складає 10–20 % [51], був розрахований за формулами:

$$\text{ДІ САТ} = (\text{СерСАТд} - \text{СерСАТн} / \text{СерСАТд}) \cdot 100 \%$$

де ДІ САТ – добовий індекс систолічного АТ, %;

серСАТд- середньодобовий САТ в активний період, мм рт. ст.;

серСАТн- середньодобовий САТ в пасивний період, мм рт. ст.

$$\text{ДІ ДАТ} = (\text{СерДАТд} - \text{СерДАТн} / \text{СерДАТд}) \cdot 100 \%$$

де ДІ ДАТ – добовий індекс діастолічного АТ, %;

серДАТд – середньодобовий ДАТ в активний період, мм рт. ст.;

серДАТн – середньодобовий ДАТ в пасивний період, мм рт. ст.

У відповідності до добового профілю САТ та ДАТ в активний та пасивний періоди виділяли 4 групи хворих:

- «діппери» (ДІ=10-20%);
- «нон-діппери» (ДІ=0-10%);
- «овер-діппери» (ДІ>20%);
- «найт-пікери» (ДІ<0).

Оцінку структурно - функціональних параметрів міокарду виконували з використанням діагностичного апарату ультразвукової діагностики Hitachi Aloka ARIETTA S60 (Японія). Товщина стінок і розміри порожнин визначалися з парастернальної позиції. Виміри проводилися в М-режимі.

Визначали товщину задньої стінки ЛШ та товщину міжшлуночкової перетинки, розраховували індекс відносної товщини стінок ЛШ за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = (2 \times \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР ЛШ}$$

де ВТСЛШ – відносна товщина стінки ЛШ, %;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, мм;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ, мм;

КДР ЛШ - кінцево-діастолічний розмір ЛШ, мм.

За формулою R. В. Devereux [132] була розрахована маса міокарду ЛШ:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times (\{\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР ЛШ}\}^3) - \{\text{КДР ЛШ}\}^3 - 13,6 \quad (2.4),$$

де ММЛШ – маса міокарду ЛШ, г.;

ТМШП – товщина міжшлункової перетинки, см;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ, см;

КДР ЛШ - кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см;

Гіпертрофію ЛШ діагностували, коли ІММЛШ становив ≥ 115 г/м² у чоловіків та ≥ 95 г/м² у жінок [133]. Нормальною геометрію лівого шлуночка визначали при величині ВТСЛШ менше 0,45 та при нормальному значенні ІММЛШ.

За даними Ехо-КГ, оцінювалася наявність кальцифікації серцевих клапанів. Відсутність кальцифікації клапанів приймалася за 0 балів. Кальцифікація одного з клапанів (аортального або мітрального) оцінювалася в 1 бал. За умов кальцифікації мітрального та аортального клапанів нараховували 2 бали [134].

2.3.4. Методи анкетування

ЯЖ оцінювалася за допомогою опитувальника SF-36, що містить у собі 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих із нирковою патологією, що лікуються діалізом («симптом / проблеми», вплив ниркового захворювання на повсякденне життя, обтяжливість захворювання, когнітивні функції, професійний статус, сексуальна функція, якість соціальної взаємодії, сон). Всі пацієнти заповнювали анкету з послідовним пофакторним оцінюванням результатів та розрахунком індивідуального показника ЯЖ у балах (чим вищий бал, тим ліпша ЯЖ хворого).

Результати отримувалися за шкалами:

- Симптом / проблеми (симптоми захворювання нирок) - “symptoms of kidney disease” (12 пунктів: №№ 17-28)
- Вплив ниркового захворювання на повсякденне життя – “effect of kidney disease” (8 пунктів: №№ 29-36)

- Обтяжливість захворювання – “burden of kidney disease” (4 пункти: №№ 13-16)
- SF-12 (№№ 1-12) коротка форма загальної оцінки здоров'я

Розраховують наступні сумарні компоненти:

- Фізичний сумарний компонент - “Physical health composite” (№№ 1-5, 8)
- Психічний сумарний компонент – “Mental health composite” (№№ 6-7, 9-12) [12].

Відповіді оцінювалися в балах (від 0 до 100) з подальшим статистичним опрацюванням.

Оцінка якості сну проводилася за допомогою опитувальника PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI). Опитувальник розроблений для оцінки якості сну протягом останнього місяця. Опитувальник містить 19 питань, що характеризують сім компонентів: якість сну, затримку сну, тривалість сну, коефіцієнт корисної дії, розлади сну, застосування снодійних препаратів та денну дисфункцію.

Кожний компонент оцінювався відповідно від 0 до 3 балів. Сумарний бал за всіма компонентами шкали складав від 0 до 21.

Результат до 5 балів асоціюється з високою якістю сну, показник PSQI > 5 балів свідчив про низьку якість сну.

Респондентам пропонували самостійно заповнити опитувальники.

2.3.5. Методи статистичного аналізу результатів

Статистичну аналіз результатів дослідження проводилося за допомогою програми SPSS Statistics Version 22.0.

Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані вважалися такими, що відповідають нормальному розподілу, якщо ре-

зультат цього тесту був $p > 0,05$. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); за невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75];

Для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента для пов'язаних вибірок та t-критерію Стьюдента для непов'язаних вибірок. Для даних, розподіл яких відрізняється від нормального, порівняння проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона для пов'язаних вибірок та критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок.

Для порівняння частоти прояву ознак у непов'язаних вибірках використовувався точний метод Фішера. Кількісна оцінка клінічного ефекту проводилась за допомогою розрахунку показника відносного ризику та його довірчого інтервалу (95% ДІ). Для оцінки кореляційного зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального або Спірмена для даних, розподіл яких відрізняється від нормального. Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувались шкала Чеддока.

РОЗДІЛ 3.

ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

3.1. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу залежно від віку, статі, часу доби, нозологічної форми хронічної хвороби нирок та тривалості лікування методом гемодіалізу

Результати низки наукових досліджень довели наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфізу та видільною функцією нирок [85]. Проте існують невирішені питання щодо особливостей МФЕ у хворих на ХХН, що знаходяться на ГД залежно від причини ХХН, тривалості патології та ГД, віку пацієнтів.

В першу чергу нами проаналізовано частоту порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та практично здорових осіб. У пацієнтів на ГД порівняно з практично здоровими особами виявлено більш значні порушення МФЕ, що представлено в таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Циркадні ритми мелатоніну в обстежуваних групах

Рівень мелатоніну, пг/мл	Хворі на ХХН V ГД ст. (n=130)	Практично здорові особи (n=20)	p
Денний час	1,9 [1,5; 2,9]	3,85 [3,55; 4,15]	<0,001
Нічний час	20,1[18,2;37,5]	126,85 [102,15;135,85]	<0,001

У пацієнтів на НЗТ порівняно з групою контролю рівень МТ нижче, як в денний, так і більш значно в нічний (відповідно на 50,6% та 84,2% обидва $p < 0,001$) період доби. Це співпадає з результатами інших клінічних досліджень, в яких продемонстровано негативний вплив порушення нирок на МФЕ [19, 85].

Аналізуючи обидві групи дослідження, котрі співставленні за віком та статтю, виявлено, що окрім МФЕ вони достовірно відрізнялися за середніми значеннями САТ, ДАТ, Нь, феритину, сатурації трансферину, ТГ, СРБ, сечової кислоти, альбуміну, ПТГ, фосфору та кальцію в крові.

При аналізі клініко-демографічних показників виявлено, що рівні середнього САТ та ДАТ пацієнтів на НЗТ у порівнянні зі здоровими особами вищі на 20% і 11%, відповідно (обидва $P < 0,001$). Рівень Нь та сатурація трансферину хворих на ХХН V Д стадії на 36,6% ($< 0,001$) та 17,8% ($< 0,001$) нижчий за рівень контрольної групи, що засвідчує відомий факт щодо значної поширеності анемії у пацієнтів на ГД. У пацієнтів на ГД рівень ТГ і СРБ вищі за показники практично здорових осіб відповідно на 23,7% і на 70,6% (обидва $P < 0,001$), що підтверджує наявність хронічного запалення у хворих на НЗТ.

При аналізі рівня урикемії звертає увагу її збільшення у пацієнтів на ГД на 29,2% ($P < 0,001$) у порівнянні з групою контролю, що варто взяти до уваги, адже зниження функції нирок супроводжується зростанням концентрації СК в крові з розвитком вторинної ГУ, яке часто потребує супутнього лікування. У хворих на НЗТ має місце підвищення рівнів фосфору та ПТГ на 45,2% ($< 0,001$) і 93,7% ($< 0,001$) відповідно, та зниження рівню кальцію на 11,7% ($< 0,001$) у порівнянні з практично здоровими особами, що демонструє значні порушення кальцій - фосфорного обміну у хворих на ХХН V Д стадії.

Незважаючи на менш виражені порушення МФЕ, кореляційний аналіз у контрольній групі виявив, що рівень МТ зростає з віком ($r = -0,58$; $p < 0,05$), що свідчить про вік-залежний характер порушень МФЕ. При аналізі нічного рівня МТ виявлено його негативний кореляційний зв'язок з рівнем СК ($r = -0,67$; $p < 0,05$) та позитивний - з Нь ($r = 0,59$; $p < 0,05$), що підтверджує наукові дані про властивості МТ, з одного боку, сприяти блокуванню синтезу СК, з іншого боку, сповільнювати денатурацію Нь та гальмувати вивільнення геміну. Останнє є важливим, оскільки еритроцити можуть бути місцем утворення радикалів, що призводить до втрати білків цитоскелету, їх агрегації та руйнування еритроцитів.

При проведенні дослідження виявлено, що серед причин розвитку ХХН у хворих на НЗТ домінували гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія (кожний третій), а найменше - сечокам'яна хвороба та полікістоз нирок (у 5 разів рідше). Загальний розподіл усіх обстежуваних пацієнтів на ХХН за нозологіями представлений на рис. 3.1.1.

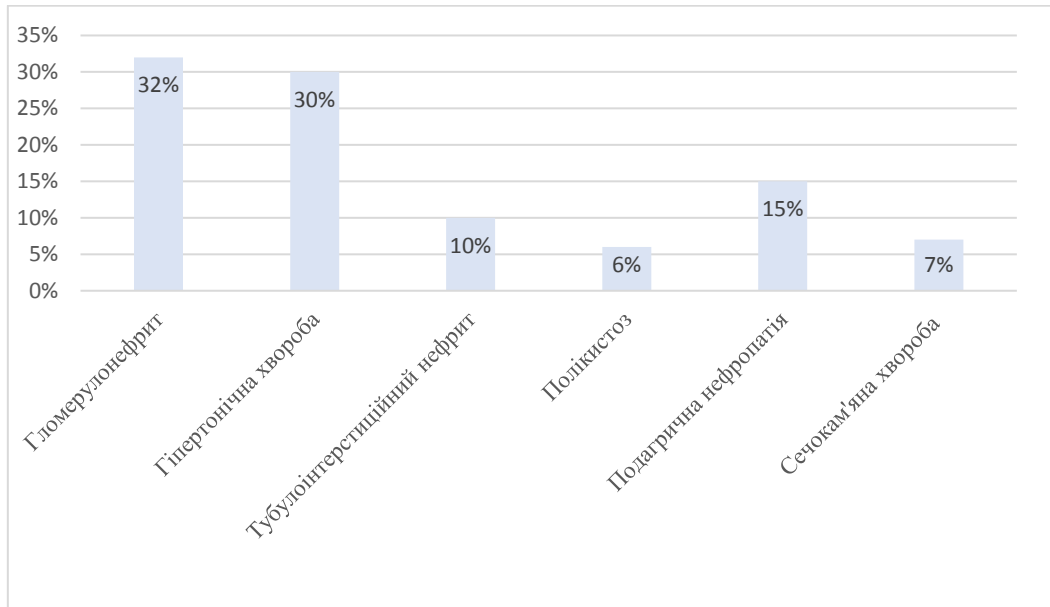


Рис. 3.1.1. Розподіл обстежених хворих на ХХН V Д ст. за нозологічною формою

Розподіл хворих на НЗТ за віком проводився згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Серед пацієнтів переважали пацієнти середнього та похилого віку, що представлено на рис. 3.1.2.

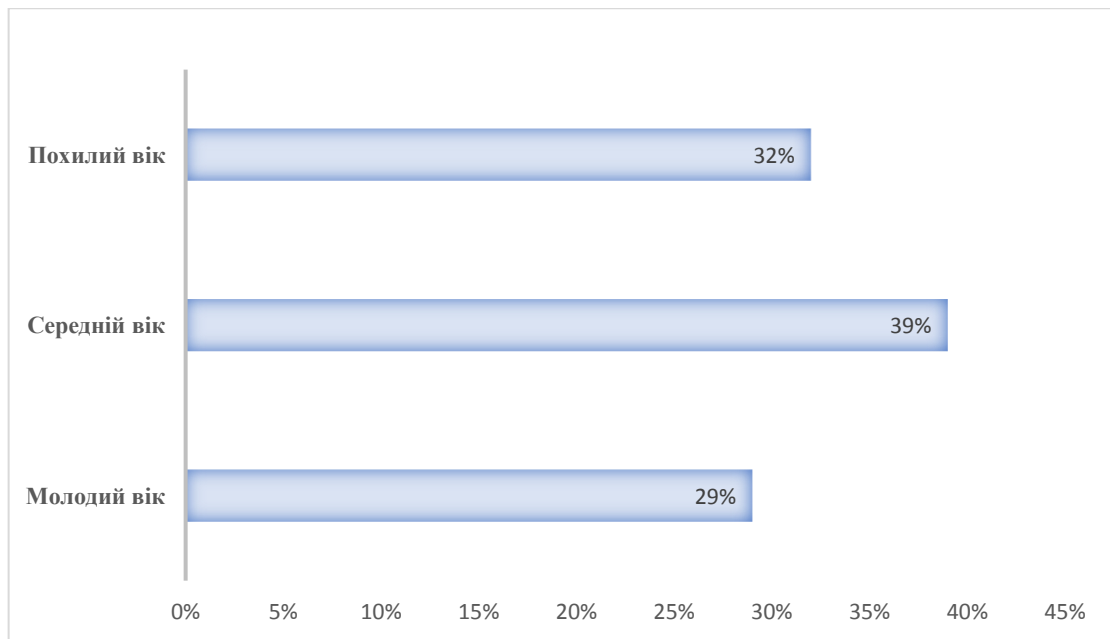


Рис. 3.1.2. Розподіл хворих на ХХН V Д стадії за віком

Слід зазначити, що під час дослідження порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії виявлено у 84,6% пацієнтів. Це дало змогу розподілити хворих, що лікуються ГД на дві групи. I група (основна) – пацієнти з ХХН V Д стадією з порушеною МФЕ (n = 110) та II групу - пацієнти з ХХН V Д стадією з нормальною МФЕ (n = 20).

За добовим профілем МТ виявлено, що хворі основної групи порівняно з хворими групи II мають достовірно нижчий рівень МТ у слині: більш виражено в нічний період (на 82,4 %), ніж у денний (на 41,9 %), що наведено у таблиці 4 [129], що продемонстровано в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2.

Циркадні ритми мелатоніну у обстежених групах хворих

Рівень МТ	Референтні значення	Одиниці виміру	Хворі на ХХН V Д стадії, зі збереженою МФЕ, n=20	Хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, n=110	p
Денний	<4,9	пг/мл	3,1 [2,6; 3,5]	1,8 [1,5; 2,5]	<0,001

Продовження таблиці 3.1.2.

Рівень МТ	Референтні значення	Одиниці виміру	Хворі на ХХН V Д стадії, зі збереженою МФЕ, n=20	Хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, n=110	p
Нічний	52,3 – 149	пг/мл	111,0 [97,3;130]	19,5 [17,8;29,7]	<0,001

Хворі з порушеною МФЕ порівняно з хворими II групи мають достовірно більший ІМТ на 7% ($p < 0,01$) і об'єм талії на 10,1% ($p = 0,04$), хоча ці показники знаходяться в межах нормальних значень. Хворі групи з порушеною функцією епіфізу мають більшу тривалість лікування ГД на 34,8% ($p < 0,01$), вищий рівень САТ на 15,2% ($p < 0,001$) і ДАТ на 11% ($p < 0,001$). В результатах лабораторних досліджень у пацієнтів групи з порушеною МФЕ порівняно з групою II виявлений підвищений рівень СРБ на 69% ($p < 0,001$), ЗХ на 23,4% ($p < 0,05$), ТГ на 15% ($p < 0,05$) та нижчий рівень альбуміну на 6% ($p < 0,01$), що представлено у таблиці 3.1.3. Останнє може свідчити про зв'язок між порушенням ліпідного та білкового обміну з дисфункцією епіфізу.

Таблиця 3.1.3.

Клініко - демографічна характеристика пацієнтів на ГД

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, з по- рушеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН V Д стадії, зі збереже- ною МФЕ, n=20	p
Стать ч, абс., (%)	57 (52%)	8 (40%)	0,04
Вік, роки	59 [43; 67]	54 [48,5; 61,5]	0,13

Продовження таблиці 3.1.3.

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН V Д стадії, зі збереженою МФЕ, n=20	p
Тривалість лікування ГД, роки	11,5 [6; 14]	7,5 [4,5; 11]	0,01
Стаж АГ	14,5 [8; 17]	10 [6; 14]	0,04
eKt/V	1,44 [1,42; 1,46]	1,42 [1,42; 1,44]	0,04
ІМТ, кг/м ²	21,43 [20,3; 22,8]	20 [19,84; 21,21]	0,01
Об'єм талії, см	89 [80; 93]	80 [77,5; 90]	0,04
«Суха» вага, кг	66,5 [58; 75]	57 [53,5; 68,5]	0,04
Міждіалізна прибавка ваги, кг	3 [2,7; 3,2]	3,1 [2,85; 3,25]	0,19
Офісний середній САТ, мм рт ст	158 [142; 162]	134 [130; 137]	<0,001
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [80; 96]	80 [70; 87]	<0,001
Нь, г/л	85 [76; 92]	85,5 [80,5; 94]	0,3
Сатурація трансферину, %	32 [22,6; 36,3]	32,35 [27,94; 36,05]	0,9
ЗХ, ммоль/л	4,4 [3,11; 5,7]	3,37 [2,37; 5,26]	0,05
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,25; 1,78]	1,3 [1,2; 1,4]	0,05

Продовження таблиці 3.1.3.

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, з порушеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН V Д стадії, зі збереженою МФЕ, n=20	p
СРБ (г/л)	18 [12; 24]	5,5 [4,5; 8]	<0,001
СК, ммоль/л	400 [357; 427]	399 [388; 434]	0,96
Альбумін (г/л)	34 [32; 37]	36 [35; 37]	0,006
ПТГ (пг/мл)	550 [325; 621]	510 [243; 581]	0,26
Фосфор крові (ммоль/л)	1,88 [1,57; 2,03]	1,78 [1,46; 2,11]	0,46
Кальцій крові (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,23]	2,17 [2,04; 2,29]	0,4
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,1 [4,8; 5,4]	5,05 [4,85; 5,25]	0,55

При порівняльному аналізі значень показників калію, кальцію, фосфору, ПТГ, сатурації трансферину та пуринового обміну у двох групах достовірних розбіжностей не виявлено.

У пацієнтів з порушеною МФЕ серед етіологічних причин, що призвели до розвитку ХХН превалювали гіпертензивна нефропатія та гломерулонефрит, в меншій мірі полікістоз та сечокам'яна хвороба, що представлено на рис. 3.1.3.



Рис. 3.1.3. Розподіл хворих з порушеною МФЕ за нозологіями

Аналіз рівнів МТ виявив найнижчий його денний рівень у пацієнтів на СКХ, найвищий - у пацієнтів на гломерулонефрит. Найнижчі рівні нічного МТ виявились у пацієнтів на гіпертензивну нефропатію, що підтверджує взаємозв'язок порушення МФЕ з АГ. Найвищі рівні нічного МТ спостерігалися у пацієнтів на гломерулонефрит, що продемонстровано у таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4.

Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від нозології

Рівень МТ	Гіпертензивна нефропатія	Гломерулонефрит	Подагрична нефропатія	Полікістоз	Сечокам'яна хвороба	Тубулоінтерстиційний нефрит
Денний рівень, пг/мл	1,6[1,3;1,8] *#	2,7 [1,9;3,2] \$&	1,65 [1,3;2,4]	1,9 [1,6;2,1]	1,3[1,2;1,7]	1,9[1,8;2,5]

Продовження таблиці 3.1.4.

Рівень МТ	Гіпертензивна нефропатія	Гломерулонефрит	Подагрична нефропатія	Полікістоз	Сечокам'яна хвороба	Тубулоінтерстиціальний нефрит
Нічний рівень, пг/мл	17,95 [17,1;19,4] #	29,8 [19,3; 37,5] \$	20,1 [19,3; 30,8]	19,2 [19,2; 32,2]	18,4 [17,3;20,6]	19,5 [17,3; 29,7]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на тубулоінтерстиціальний нефрит;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на гломерулонефрит;
3. \$ – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на сечокам'яну хворобу;
4. & – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на подагричну нефропатію.

Під час аналізу порушень МФЕ залежно від статі виявлені нижчі рівні денного та тенденція до зниження нічного рівня МТ у жінок у порівнянні з чоловіками на 11% ($p < 0,05$) та 4% ($p = 0,06$) відповідно, що представлено в таблиці 3.1.5.

Таблиця 3.1.5.

Циркадні ритми мелатоніну основної групи за статевою ознакою

Показник	Чоловіки, (n=57)	Жінки, (n=53)	p
Денний рівень МТ, пг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	1,7 [1,4; 2,1]	0,03
Нічний рівень МТ, пг/мл	20,1 [18,4; 32,8]	19,3 [17,3; 21,3]	0,06

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи залежно від віку. Пацієнти з порушеною МФЕ з однаковою частотою зустрічаються в молодому (31%), середньому (33%) та похилому (36%) віці.

Виявлено, що хворі похилого віку порівняно з групою пацієнтів молодого віку мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний час на 35%, так і в денний на 31,1%. Рівень нічного МТ в пацієнтів середнього віку на 7% перевищував рівень МТ пацієнтів похилого віку, показник денного рівня на 16,2% (табл. 8). Це свідчить про те, що найбільш виражені порушення МФЕ притаманні хворим похилого віку [129], що продемонстровано в таблиці 3.1.6.

Таблиця 3.1.6.

Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від віку

Рівні МТ	Молодий вік, (n=34)	Середній вік, (n=36)	Похилий вік, (n=40)
Денний, пг/мл	2,25 [1,7; 3,2]	1,85 [1,55; 2,9] *	1,55 [1,3; 1,9] * #
Нічний, пг/мл	28,75 [19,3; 37,5]	20,1 [17,1; 31,2] *	18,7 [17,4; 19,5] * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими активного віку;
2. # – $p < 0,01$ у порівнянні з хворими середнього віку.

Для подальшого аналізу в залежності від стажу ГД лікування, пацієнтів на ХХН V Д стадії, розподілено на 3 групи:

- I група (n = 24) - лікування ГД протягом від 1 до 5 р.,
- II група (n = 20) - лікування ГД протягом від 5 до 10 р.,
- III група (n = 66) - лікування ГД протягом більше 10 р.

Слід зазначити, що у пацієнтів III групи рівень денного МТ в слині нижчий за його рівень у I групі на 50,8%, у групі II на 26,2%. Рівень нічного МТ нижчий за показники I групи на 45,7% та на 36% - II групи. Порівняльний аналіз результатів рівнів МТ між I та II групами продемонстрував достовірно вищі рівні гормону I групи, як у денний так і у нічний час на 33,3 % та 13,8 % відповідно.

Отримані результати свідчать про взаємопов'язаність тривалості перебування пацієнтів на лікуванні гемодіалізом та вираженістю порушення МФЕ: збільшення «стажу» ГД асоціюється зі збільшенням порушення МФЕ, що представлено в таблиці 3.1.7.

Таблиця 3.1.7.

Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від тривалості лікування сеансами гемодіалізу

Рівні МТ	Лікування ГД 1 - 5 р., (n = 24)	Лікування ГД 5 - 10 р., (n = 20)	Лікування ГД >10 р., (n = 66)
Денний рівень, пг/мл	3,15 [2,8; 3,45]	2,1 [1,8; 2,65] *	1,55 [1,3; 1,8] * #
Нічний рівень, пг/мл	33,35 [30,6; 38,2]	28,75 [19,15; 36,2] *	18,4 [17,2; 19,5] * #

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (лікування ГД 1 - 5 р.) ;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (лікування ГД 5 - 10 р.)

При подальшому аналізі груп в залежності від тривалості НЗТ виявлена достовірна різниця між групами за стажем АГ до початку лікування гемодіалізу, рівнями офісного САТ, гемоглобіну, ЗХ, ТГ, СК та фосфором, що представлено в таблиці 3.1.8.

Клінічна характеристика хворих залежно від тривалості НЗТ

Показник	Лікування ГД 1 - 5 р., (n = 24)	Лікування ГД 5 - 10 р., (n = 20)	Лікування ГД >10 р., (n = 66)
Показник	6 [5; 6]	9,5 [8; 11] *	16 [15; 17] * #
eKt/V	1,43 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]
ІМТ, кг/м ²	21,3 [20,42; 21,79]	20,8 [19,9; 22,4]	21,52 [20,48; 25,39]
Офісний середній САТ, мм рт. ст.	141 [138; 148]	140 [139; 160]	160 [158;166] * #
Офісний середній ДАТ, мм рт. ст.	90 [89; 90]	90 [80; 90]	90 [90; 98]
Нв, г/л	89 [79,5; 92]	87 [77,5; 93,5]	82,5 [75; 89] *
Сатурація трансферину, %	28,84 [23,3; 35,77]	33,2 [27,8; 37,2]	31,96 [21,7; 36,23]
ЗХ, ммоль/л	3,65 [2,86; 5,55]	3,32 [2,86; 5,12] *	4,88 [3,38; 5,8] * #
ТГ, ммоль/л	1,47 [1,16; 1,7]	1,35 [1,2; 1,58] *	1,58 [1,35; 1,93] #
СРБ (г/л)	15 [7; 21,5]	17,5 [10,5; 21]	19 [14; 24]
СК, ммоль/л	393,5[344,5;403,5]	398 [330; 408,5]	408,5 [381; 472] *
Альбумін (г/л)	35 [33,3; 38]	34 [31,5; 36,5]	34 [31; 36]
ПТГ (пг/мл)	568,2[285,6;756,6]	545,5[414; 704,6]	532,5 [290,8; 593]

Продовження таблиці 3.1.8.

Показник	Лікування ГД 1 - 5 р., (n = 24)	Лікування ГД 5 - 10 р., (n = 20)	Лікування ГД >10 р., (n = 66)
Фосфор крові (ммоль/л)	2 [1,85; 2,33]	1,85 [1,52; 2,07] *	1,87 [1,53; 1,98] *
Кальцій крові (ммоль/л)	2,12 [1,72; 2,33]	2,15 [1,99; 2,34]	2,12 [2; 2,21]
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,25 [5,05; 5,63]	5,1 [4,65; 5,41]	5,1 [4,6; 5,4]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (лікування ГД 1 - 5 р.) ;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (лікування ГД 5 - 10 р.)

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії, нами проведений аналіз взаємозв'язків між частотою, виразністю зниження рівня МТ в слині з клініко-демографічними показниками.

Аналіз кореляцій показує, що рівень МТ у слині знижується з віком пацієнтів на ГД, як в нічний ($r = -0,42$; $p < 0,001$), так і денний період доби ($r = -0,40$; $p < 0,001$), що свідчить про вік-залежний характер порушення МФЕ, що представлено на рис. 3.1.4.

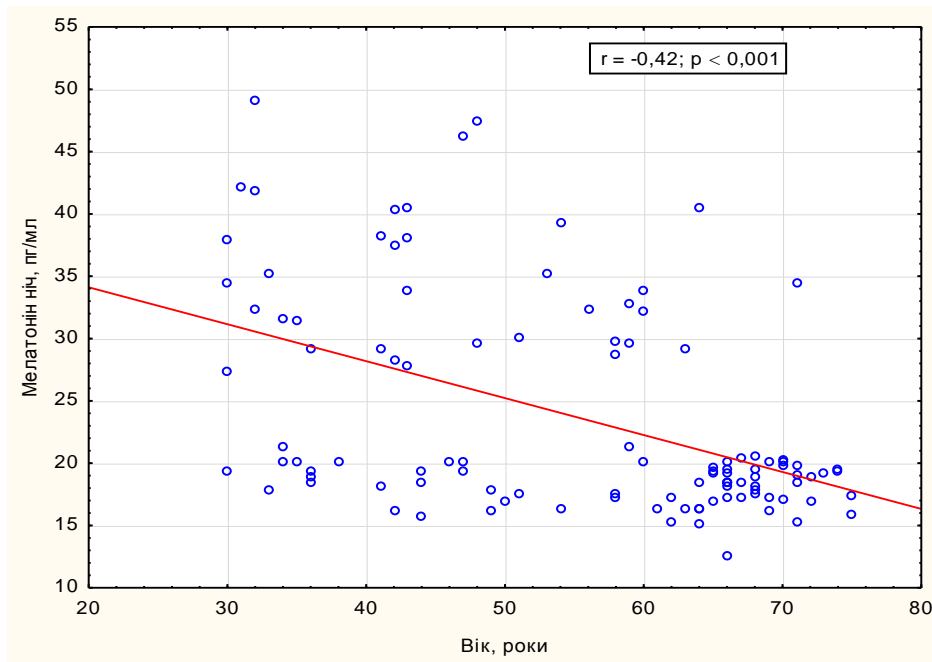


Рис. 3.1.4. Зв'язок між рівнем мелатоніну в слині у нічний період та віком хворих

Встановлено, що тривалість лікування ГД має зворотній кореляційний зв'язок з рівнями МТ в денний ($r = -0,64; p < 0,001$) і в нічний період ($r = -0,65; p < 0,001$) (рис. 3.1.5.), що відображає погіршення МФЕ зі збільшенням «стажу» ГД хворих.

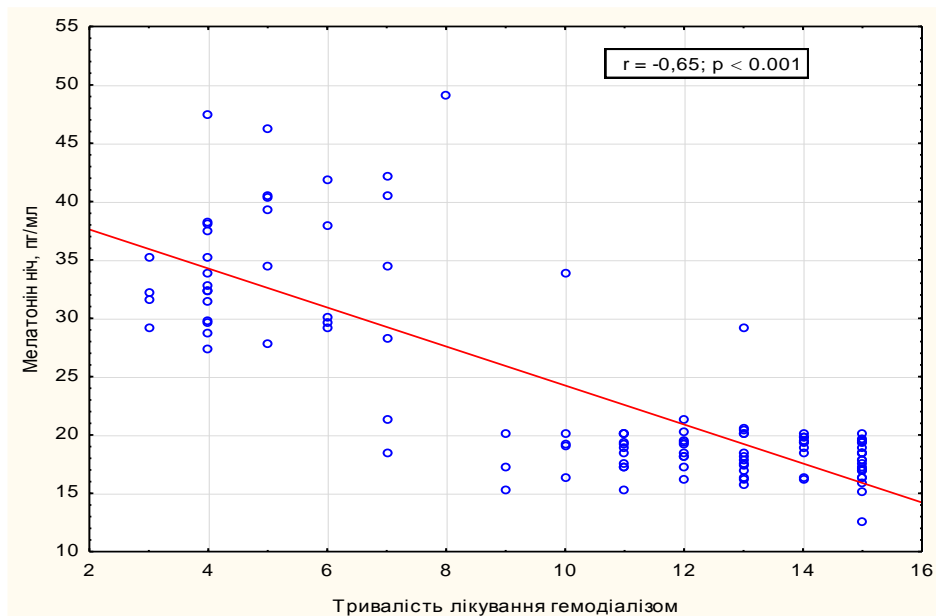


Рис. 3.1.5. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та стажем ГД

Кореляційний аналіз підтверджує, що збільшення ІМТ та об'єм талії у хворих на ГД поєднується зі зменшенням рівня МТ в нічний ($r = -0,33; p < 0,001$) та денний

період ($r = -0,22$; $p = 0,006$). Це може бути пов'язано з впливом МТ на цикл сон-неспанья з подальшим збільшенням маси тіла на тлі зменшення тривалості сну.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між показником центральної гемодинаміки - рівнем САТ та рівнем МТ в денний ($r = -0,66$; $p < 0,001$), та тісніший - у нічний період ($r = -0,84$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 3.1.6.

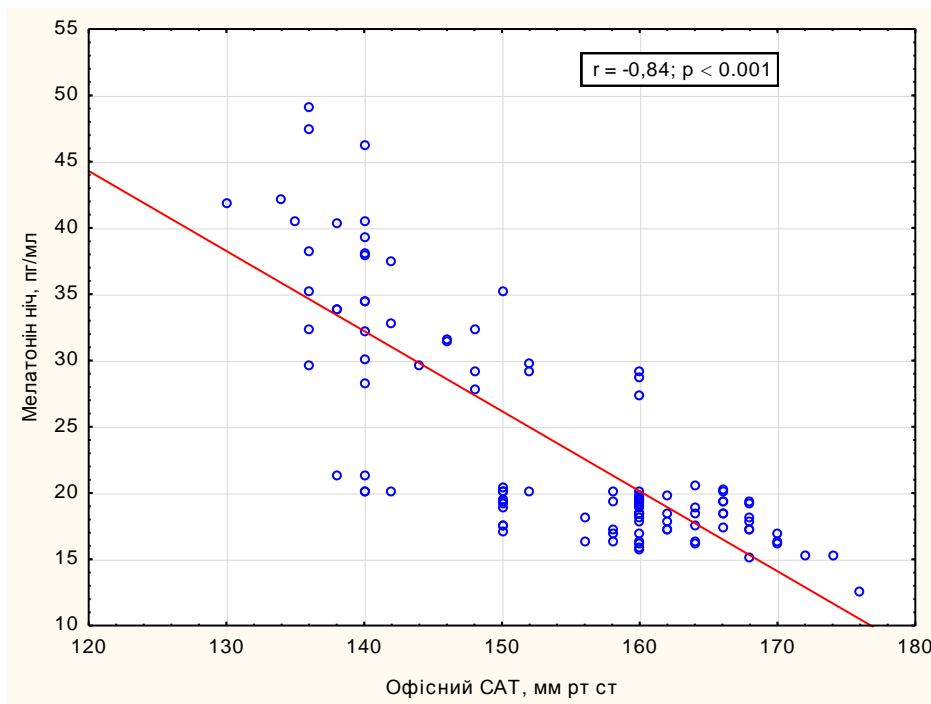


Рис. 3.1.6. Кореляція між рівнем мелатоніну у нічний період та рівнем САТ

Схожі результати отримали при аналізі кореляційних зв'язків між рівнем ДАТ і показниками концентрації МТ в денний ($r = -0,32$; $p = 0,0015$) та нічний період ($r = -0,49$; $p < 0,001$), проте сила цих зв'язків менш тісна, ніж з САТ, оскільки саме рівень останнього є більш вагомим прогностичним фактором щодо розвитку інсульту та інфаркту міокарда.

Встановлені позитивні зв'язки між рівнем МТ в денний ($r = 0,23$; $p = 0,02$) та нічний період ($r = 0,30$; $p = 0,02$) з показниками альбуміну та Нв (день $r = 0,19$; $p = 0,02$; ніч $r = 0,28$; $p = 0,02$).

Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МТ та рівнем урикемії (день $r = -0,18$; $p = 0,005$; ніч $r = -0,31$; $p < 0,001$), що можна пояснити результатами

інших досліджень, де продемонстрований негативний вплив ГУ на окислювальний стрес і протекторну властивість МТ.

Результати нашого дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважної більшості хворих на ХХН V Д ст. Визначені зв'язки між рівнем МТ та показниками САТ і ДАТ, ІМТ, віку пацієнтів, тривалістю лікування НЗТ, рівнем альбуміну, Нв та ступенем порушення білкового й пуринового обміну.

3.2. Взаємозв'язок між мелатонінутворювальною функцією епіфізу та показниками офісного артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

Велика кількість проведених останнім часом досліджень свідчать, що особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції займає МТ, унікальні механізми дії якого відкривають додаткові можливості нормалізації АТ. Вивчення літературних джерел засвідчує, що дефіцит МТ має тісний зв'язок з розвитком АГ. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що зв'язок значень рівнів МТ зі значеннями АТ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД є маловивченим питанням. Саме тому, метою проведеної роботи був аналіз порушень МФЕ та показників офісного АТ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та визначити взаємозв'язок дисфункції епіфізу з АГ.

Під час проведення дослідження у пацієнтів з ХХН, що знаходяться на лікуванні ГД за даними вимірювання офісного АТ превалювали пацієнти з АГ 2 ступеня, частка яких складала 41,5%, АГ 1 ступеня фіксувалась у 35,5%, високий нормальний АТ визначався у 20 %, нормальний та оптимальний АТ спостерігався лише у 3% хворих.

У групі практично здорових обстежуваних найбільшу частину складала особи з нормальним АТ – 45%, оптимальний АТ зафіксований у 35%, високий нормальний АТ визначався у 20%. В групі контролю особи з 1-3 ступенем АГ не визначалися, що представлено в таблиці 3.2.1.

Розподіл обстежених осіб в залежності ступеню АГ за даними офісного вимірювання АТ

Категорія	Хворі на ГД, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20
Оптимальний АТ	2	7
Нормальний АТ	2	9
Високий нормальний АТ	26	4
Артеріальна гіпертензія 1 ступеня	46	0
Артеріальна гіпертензія 2 ступеня	54	0
Артеріальна гіпертензія 3 ступеня	0	0

Аналіз результатів офісного АТ продемонстрував вищі значення САТ у пацієнтів на ГД в порівнянні з групою контролю на 20%, значення ДАТ на 11%, що є свідченням тісного взаємозв'язку між АГ та ХХН, що представлено в таблиці 3.2.2.

Показники офісного АТ у обстежуваних групах

Показники	Хворі на ГД, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20	p
Офісний САТ, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [116; 128]	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	90 [80; 92]	80 [73; 80]	<0,001
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	61 [52; 70]	42 [40; 47]	<0,001

Середній пульсовий АТ у хворих на ГД, перевищував порогове значення у 67% пацієнтів та як відомо він є предиктором кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН за умов збільшення його рівня вище 60 мм рт. ст. У хворих контрольної групи пульсовий АТ не перевищував нормальні значення.

Під час визначення МТ в слині, порушення МФЕ виявлено у 84,6% хворих на ХХН V Д стадії. Для подальшого дослідження хворі на ГД в залежності від функціонального стану епіфізу, розподіленні на дві групи. I група – пацієнти з ХХН 5 Д стадії з порушеною МФЕ (n=110) та IIа група - пацієнти з ХХН 5 Д стадії зі збереженою МФЕ (n = 20), що дало змогу проаналізувати взаємозв'язок МФЕ з офісними рівнями АТ.

Оптимальний АТ в групі зі збереженою МФЕ зафіксований у 10% осіб, в групі з порушеною МФЕ, такий тиск не визначався. Нормальний АТ, спостерігався у 10% осіб групи II, в групі з дисфункцією епіфізу хворі з таким АТ не зафіксовані. Високий нормальний АТ спостерігався у 65% осіб групи II, проти 11,8% пацієнтів групи з порушеною МФЕ. АГ 1 ступеня фіксувалася у 39,1% хворих з порушеною МФЕ, проти 15% групи II. АГ 2 ступеня спостерігалася у 49,1% хворих I групи, в групі зі збереженою МФЕ обстежені з відповідними цифрами АТ не визначалися. АГ 3 ступеню, не фіксувалася в жодній групі обстежених, що продемонстровано на рис. 3.2.1.

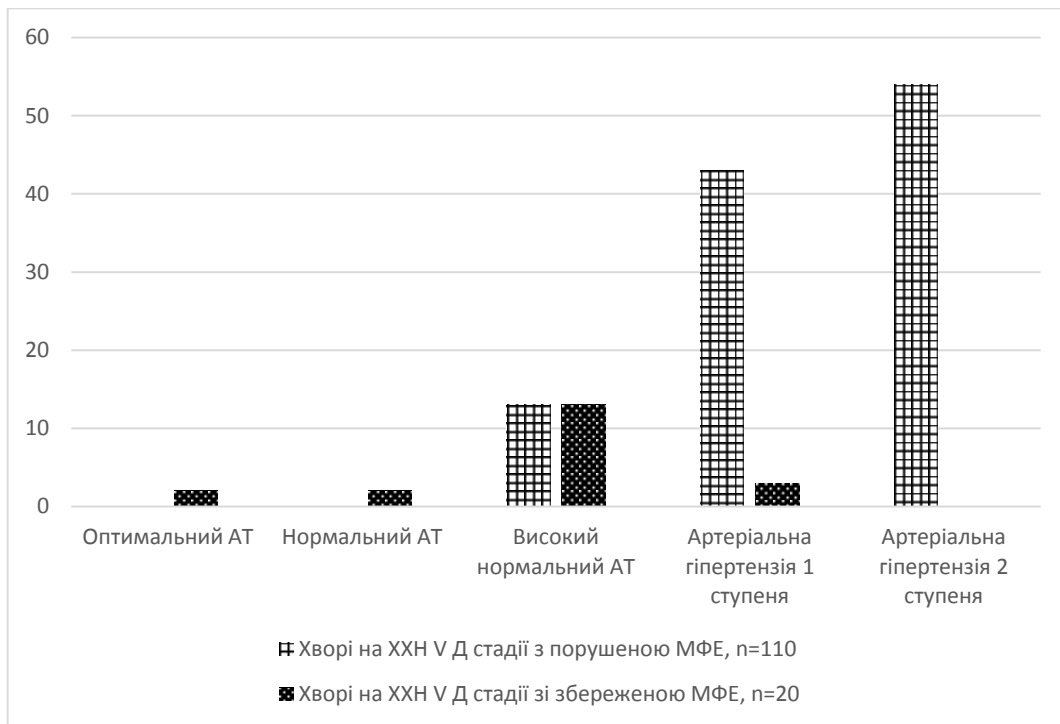


Рис. 3.2.1. Ступені АГ в обстежуваних групах

Отримані дані свідчать про наявність вищих ступенів АГ у пацієнтів з порушеною МФЕ, що є свідченням можливого взаємозв'язку дисфункції епіфізу та АГ.

Аналіз показників офісного АТ у обстежуваних групах продемонстрував достовірні відмінності між групами. Так, офісний САТ групи з порушеною МФЕ перевищував результат групи зі збереженою МФЕ на 15,2 % ($p < 0,001$). Офісний ДАТ хворих з порушеною МФЕ перевищував аналогічний показник групи II на 11% ($p < 0,001$). Результат пульсового АТ у групі хворих з дисфункцією епіфізу на 12,7% перевищував отриманий показник групи зі збереженою МФЕ, що продемонстровано в таблиці 3.2.3.

Показники офісного АТ у обстежуваних групах

Показники	Хворі на ХХН VD стадії з порушеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН VD стадії зі збереженою МФЕ, n=20	p
Офісний САТ, мм рт. ст.	158 [142; 162]	134 [130; 137]	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	90 [90; 96]	80 [70; 87]	<0,001
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	63 [58; 70]	55 [48; 61]	<0,001

Для подальшого аналізу результатів офісного АТ нами проведений розподіл хворих на ХХН VD стадії з порушеною МФЕ на групи за віком, згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Слід зазначити, що найглибші порушення МФЕ спостерігалися у пацієнтів групи похилого віку, як за денним, так і за нічним рівнем МТ. Аналіз офісного АТ за віковими групами, продемонстрував найвищий АТ у пацієнтів найстаршого віку. Так, САТ у групі пацієнтів похилого віку, перевищував аналогічний показник хворих молодого віку на 9,6% та на 4% показник хворих середнього віку, обидва $p < 0,05$, що представлено у таблиці 3.2.4.

Показники офісного АТ в залежності від вікових груп

Вікові групи	Молодий вік, n=34	Середній вік, n=36	Похилий вік, n=40
САТ, мм рт. ст.	146 [140; 158]	154 [140; 163] *	160 [159; 166] *#
ДАТ, мм рт. ст.	90 [86; 92]	90 [87; 95]	90 [85; 99] *

Продовження таблиці 3.2.4.

Вікові групи	Молодий вік, n=34	Середній вік, n=36	Похилий вік, n=40
Денний рівень МТ, пг/мл	2,25 [1,7; 3,2]	1,85 [1,55; 2,9]	1,55 [1,3; 1,9] *#
Нічний рівень МТ, пг/мл	28,75 [19,3; 37,5]	20,1 [17,1; 31,2] *	18,7 [17,35; 19,5] *
ІМТ, кг/м ²	21,1 [19,6; 22,1]	21,4 [20,3; 23,2]	21,2 [20,5; 25,8]
Кт/v	1,4 [1,42; 1,44]	1,43 [1,42; 1,46]	1,44 [1,43; 1,46] *
Натрій крові	136,5 [135; 139]	136 [135; 138]	137 [136; 138]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими молодого віку;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими середнього віку

Проведені раніше експериментальні дослідження продемонстрували, що видалення епіфіза спричиняє розвиток АГ (Carranza-Madriral, Cervantes-Alfaro & López-Corra, 2015). В інших дослідженнях встановлено, що підвищення АТ спостерігається у щурів зі збереженим епіфізом, але з порушеною МФЕ, у яких введення екзогенного МТ сприяє нормалізації підвищеного АТ (Girouard, Chulak, Lejossec, Lamontagne & de Champlain, 2001). Саме тому для зручності аналізу значень офісного АТ, групу хворих з порушеною МФЕ в залежності від рівнів МТ розподілено на групи. За денним рівнем МТ виділено три групи пацієнтів: I група, (n=26) – рівень денного МТ 2,6-3,9 пг/мл, II група, (n=68) – рівень денного МТ 1,3-2,6 пг/мл, III група, (n=16) – рівень денного МТ < 1,3 пг/мл, що продемонстровано в таблиці 3.2.5.

Значення офісного АТ залежно від рівня денного МТ у слині

Показник	I група (2,6 – 3,9 пг/мл, (n=26))	II група (1,3 – 2,6 пг/мл, (n=68))	III група (< 1,3, пг/мл, (n=16))
САТ, мм рт. ст.	140 [136; 146]	160 [150; 164] [#]	160 [158; 165] [*]
ДАТ, мм рт. ст.	90 [86; 90]	90 [90; 98]	90 [85; 96]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (2,6-3,9 пг/мл);
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (1,3-2,6 пг/мл)

Отримані дані свідчать про більш високі значення офісного АТ у пацієнтів з більш низькими денними рівнями МТ.

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на 3 групи: I група, (n= 9) – рівень нічного МТ 39-49,1 пг/мл, II група, (n=27) – рівень нічного МТ 26-39 пг/мл, III група, (n=74) – рівень нічного МТ 12,6-25 пг/мл.

При аналізі значень офісного САТ в залежності від нічного рівня МТ найвищі його значення спостерігалися у хворих з найнижчим рівнем нічного МТ в слині (група III). Офісні значення САТ III групи перевищували значення I групи на 18%, дані II групи на 13%, обидва $p < 0,001$. Значення II групи на 5% вищі за значення I групи.

Найвищі значення офісного ДАТ також спостерігався у пацієнтів III групи, а найнижчі у хворих I групи, що продемонстровано в таблиці 3.2.6.

Значення офісного АТ залежно від нічного рівня МТ у слині

Показник	I група (39 – 49,1 пг/мл (n=9))	II група (26 – 39 пг/мл (n=27))	III група (12,6 - 25 пг/мл (n=74))
САТ, мм рт. ст.	136 [135; 140]	142 [140; 148] *	160 [158; 166] * #
ДАТ, мм рт. ст.	90 [85; 90]	90 [88; 90]	90 [90; 98]

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ у порівнянні з хворими I групи (39-49,1 пг/мл);
2. # – $p < 0,001$ у порівнянні з хворими II групи (26-39 пг/мл).

Отримані результати свідчать про взаємопов'язаність рівнів МТ зі значеннями АТ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та підтверджують дані ряду досліджень, котрі демонструють активацію РААС, зниження барорефлекторної активності, підвищення судинного тонузу на тлі недостатньої продукції МТ що погіршує добовий профіль АТ та призводить до розвитку кардіоваскулярних ускладнень (Reiter et al., 2010). Цікавим є той факт, що більш достовірні відмінності офісного АТ спостерігалися за значеннями саме нічного рівня МТ в слині.

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ у хворих на ХХН в термінальній стадії, які лікуються ГД нами проведений аналіз кореляційних зв'язків та встановлено достовірний сильний зворотній кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнями САТ ($r = - 0,84$; $p < 0,001$) та середній зі значеннями ДАТ ($r = - 0,494$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 3.2.2. та рис. 3.2.3.

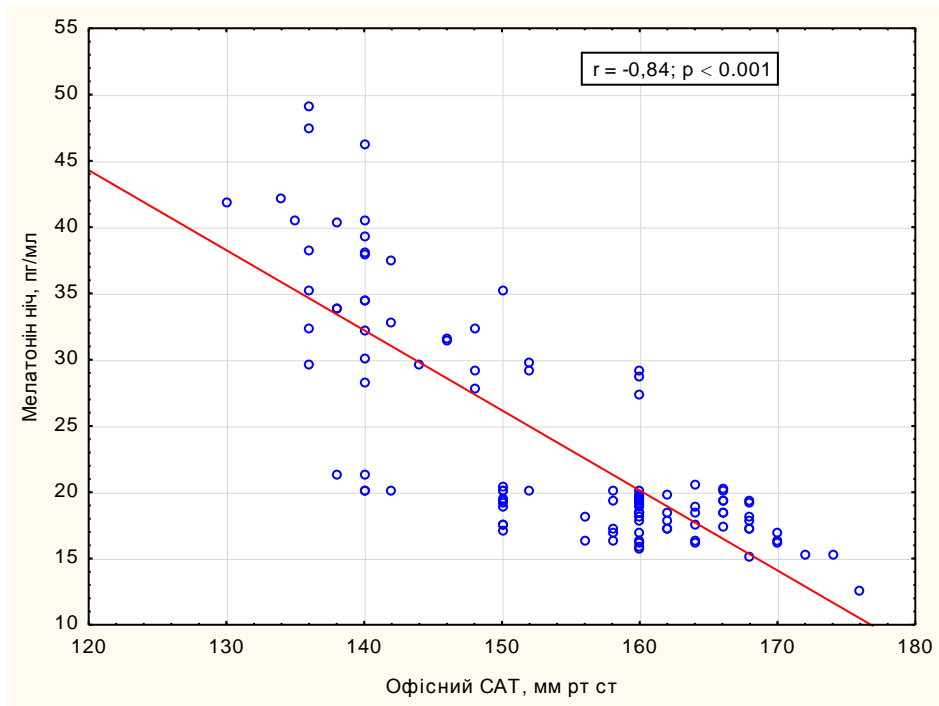


Рис. 3.2.2. Кореляція між рівнем МТ в нічний період та значеннями офісного САТ

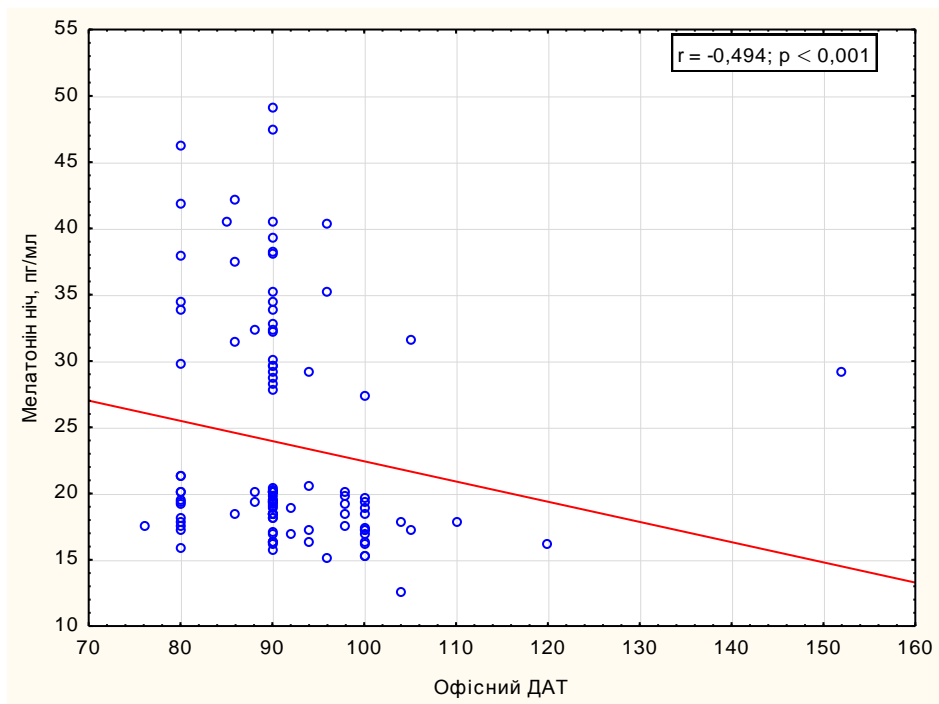


Рис. 3.2.3. Кореляція між рівнем МТ в нічний період та значеннями офісного ДАТ

Схожі результати отримані при аналізі кореляційних зв'язків між денними рівнями МТ та значеннями САТ ($r = -0,66; p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32; p < 0,001$), що

представлено на рис. 3.2.4. Проте ці зв'язки менш тісні в порівнянні зі зв'язками значень офісного АТ з рівнями нічного рівня МТ.

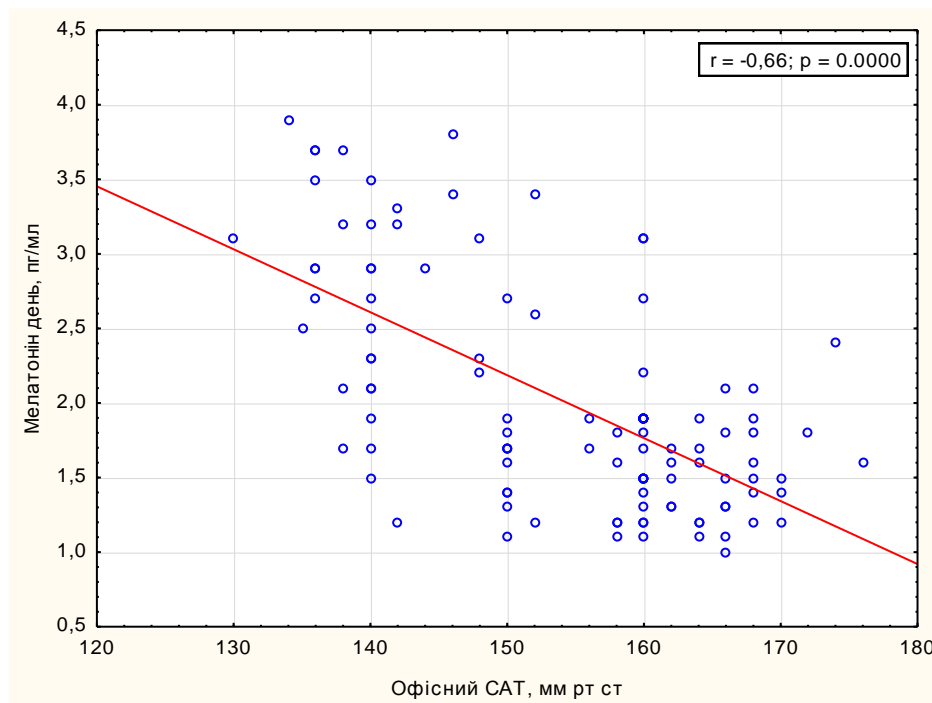


Рис. 3.2.4. Кореляція між рівнем МТ в денний період та значеннями офісного САТ

Результати проведеного дослідження демонструють значну поширеність АГ (78%) у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД. Аналіз результатів значень офісного АТ продемонстрував більш високі їх значення у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з АГ у хворих на НЗТ.

У хворих на ХХН, що отримують терапію ГД, мелатонінутворювальна дисфункція та АГ мають вік-залежний характер і найбільш виражені в похилому віці. АГ у пацієнтів на ХХН 5 Д стадії детермінується глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем МТ.

3.3. Взаємозв'язок між мелатонінутворювальною функцією епіфізу та показниками добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

Метою даного розділу є дослідження показників ДМАТ у хворих на ХХН VД стадії, проаналізувати динаміку АТ протягом доби та вивчити його взаємозв'язок з МФЕ.

При проведенні дослідженні у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД в порівнянні з практично здоровими особами виявлені більш виражені зміни ДМАТ, що значно перевищували нормальні рекомендовані значення.

Під час проведення ДМАТ значення добового середнього САТ хворих на ГД перевищував результат групи контролю (практично здорових осіб) на 25 % ($p < 0,001$). Значення добового середнього ДАТ хворих на ХХН V стадії, перевищував значення практично здорових осіб на 30 % ($p < 0,001$). Значення середнього САТ у денний період хворих на ГД, перевищував значення групи контролю на 22 % ($p < 0,001$), а значення середнього ДАТ на 28 % ($p < 0,001$). В нічний час значення середнього САТ хворих на ХХН V стадії, перевищував значення практично здорових осіб на 28 % ($p < 0,001$), значення середнього ДАТ на 27 % ($p < 0,001$), що представлено у таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1.

Показники ДМАТ у обстежуваних групах

Показники	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20	p
В цілому			
Середній САТ (мм рт.ст.)	162 [152; 179]	122 [118; 126]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	91 [80;103]	64 [62; 69]	<0,001

Продовження таблиці 3.3.1.

Показники	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20	p
В цілому			
Ді САТ (%)	4 [-5; 8]	12 [11; 13]	<0,001
Ді ДАТ (%)	4,4 [-4; 13]	11 [10; 12]	<0,05
Пульс	80 [72; 90]	69 [66; 72]	<0,05
Денний час			
Середній САТ (мм рт.ст.)	162 [154; 186]	126 [123; 131]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	92 [81;103]	66 [64; 71]	<0,001
Пульс	80,5 [71; 91]	71 [68; 73,5]	
Нічний час			
Середній САТ (мм рт.ст.)	159 [146; 177]	114 [109; 124]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	86 [75;102]	63 [61; 68]	<0,001
Пульс	79 [68; 90]	67 [64; 70]	<0,001
Ранішня динаміка			
ВРП АТ (мм рт.ст.)	16,5 [7; 25]	8,5 [5,5; 11]	<0,001

Скорочення: ДІ-добовий індекс, ВРП-величина ранішнього підйому.

Індекс часу (ІЧ) гіпертензії, як відомо, використовується для прогнозування ризику кардіоваскулярних подій [117]. У хворих на ГД, значення ІЧ САТ перевищував аналогічний показник в групі практично здорових осіб на 88% ($p<0,001$). ІЧ ДАТ в групі хворих на ХХН V стадії також значно перевищував отримані значення в групі практично здорових осіб на 94% ($p<0,001$), що представлено в таблиці 3.3.2.

Показники ІЧ САТ та ІЧ ДАТ обстежуваних осіб

Показники	Хворі на ХХН VD стадії, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20	p
ІЧ САТ (%)	97 [89; 100]	12 [10; 13]	<0,001
ІЧ ДАТ (%)	81 [42; 94]	5 [4; 7,5]	<0,001

В групі хворих на ГД нормальний рівень ІЧ САТ в цілому за добу мали 1,5 % пацієнтів, проти 100% обстежених в групі практично здорових осіб.

Хворі з можливою або безсумнівною артеріальною гіпертензією серед хворих на ГД не визначались, а пул хворих зі стабільною АГ склав 98,5 %, що свідчить про значний ризик виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН VD стадії. Нормальні значення ІЧ ДАТ фіксувалися у 9 % хворих на ГД, ІЧ 15-29 % спостерігався у 5 %, ІЧ 30-49 % – у 17 % та ІЧ ≥ 50 % - у 69 % хворих відповідно. В групі практично здорових осіб, 100 % обстежених мали нормальні значення ІЧ ДАТ, що продемонстровано в таблиці 3.3.3.

Розподіл обстежених осіб за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ за добу в цілому

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ $\geq 30-49\%$		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії, n=130 (абс.)	2	12	0	7	0	22	128	89
Група контролю (практично здорові особи), n=20 (абс.)	20	20	0	0	0	0	0	0

В групі хворих на ХХН V Д стадії нормальний показник ІЧ САТ в активний період мав лише 1 % хворих, проти 100 % практично здорових осіб. Можлива АГ зареєстрована також у 1 % хворих, безсумнівна АГ зареєстрована у 3 % хворих, тоді як максимальне значення денного ІЧ спостерігалось у 95 % обстежених.

У пацієнтів на ГД ІЧ ДАТ < 15 % визначений у 17 % хворих, ІЧ ДАТ в межах 15-29 % верифікований у 8 %, ІЧ ДАТ 30-49 % – у 10 % та ІЧ ≥ 50 % - у 65 % хворих відповідно. ІЧ ДАТ в групі практично здорових осіб у 100 % обстежених мав нормальні значення, що відображено в таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.4.

Розподіл обстежених осіб за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний період доби

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ ≥ 30-49%		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії , n=130 (абс.)	1	22	1	10	4	13	124	85
Група контролю (практично здорові особи), n=20 (абс.)	20	20	0	0	0	0	0	0

В пасивний період доби ІЧ САТ у хворих на ГД < 15 % зареєстрований у 2 %. ІЧ САТ в межах 15-29 % та ІЧ ≥ 30-49% у пацієнтів на ХХН V Д стадії не верифікувалися. Найбільшу частку серед ГД хворих за ІЧ САТ у пасивний період склали пацієнти з ІЧ ≥ 50 %, що становило 98 %.

ІЧ ДАТ у хворих на ГД < 15 % визначений у 2 %, ІЧ 15-29 % зареєстрований у 4 %, ІЧ ≥ 30-49% - у 10 %, ІЧ ≥ 50 % - у 84 %. В групі практично здорових осіб 100

% склали обстежені з ІЧ за САТ та ДАТ в межах < 15 %, що представлено в таблиці 3.3.5.

Таблиця 3.3.5.

Розподіл обстежених осіб за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в пасивний період доби

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ ≥ 30-49%		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії, n=130 (абс.)	2	3	0	5	0	13	128	109
Група контролю (практично здорові особи), n=20 (абс.)	20	20	0	0	0	0	0	0

Важливе діагностичне значення мають Величина ранішнього підйому АТ у період з 4-ї до 10-ї години ранку розглядають, як стартовий механізм розвитку кардіоваскулярних ускладнень [118]. Аналіз величини ранішнього підйому хворих на ГД продемонстрував перевищення нормальних значень у 57,7 %, що свідчить про значний ризик виникнення кардіоваскулярних подій. Серед практично здорових осіб величина ранішнього підйому АТ визначалася в межах норми, що представлено у таблиці 3.3.6.

Таблиця 3.3.6.

Величина ранішнього підйому обстежених осіб

Показники	ВРП < 15	ВРП > 15
Хворі на ХХН V Д стадії, n=130 (абс.)	55	75
Група контролю (практично здорові особи), n=20 (абс.)	20	0

Важливим параметром ДМАТ є визначення степеню нічного зниження АТ, що має прогностичне значення для оцінки враження органів-мішеней та визначається за таким параметром як добовий індекс (ДІ). При дослідженні добового профілю серед обстежених практично здорових осіб за ДІ САТ та ДАТ склали 100 % «діппери». У хворих на ГД при визначенні ДІ за САТ превалювали «нон-діппери» та «найт-пікери» 44,6 % та 43,1 % відповідно, як відомо саме ці типи добового профілю мають найбільший ризик розвитку враження органів-мішеней та серцево-судинних ускладнень. «Діппери» в добовому профілю у хворих на ХХН 5 стадії склали 12,3 %, що представлено в таблиці 3.3.7.

Таблиця 3.3.7.

Добовий профіль обстежених осіб за показником ДІ САТ

Розподіл добового профілю за ДІ САТ	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Група контролю (практично здорові особи), n=20
Найт-пікер, абс.	51	0
Нон-діппер, абс.	49	0
Діппер, абс.	10	20
Овер-діппер, абс.	6	0

В добовому профілю за показником ДІ ДАТ у хворих на ГД найбільшу частку склали «нон-діппери» - 36 % та «найт-пікери» - 35 %, «діппери» становили 20 %, найменше хворих визначалось з профілем «овер-діппер» - 9 %. В групі контролю за показником ДІ ДАТ 100 % склали «діппери», що продемонстровано в таблиці 3.3.8.

Добовий профіль обстежених осіб за показником ДІ ДАТ

Розподіл добового профілю за ДІ САТ	Хворі на ХХН VД стадії, n=130	Група контролю, n=20
Найт-пікер, абс.	45	0
Нон-діппер, абс.	47	0
Діппер, абс.	26	20
Овер-діппер, абс.	12	0

Для подальшого аналізу ДМАТ хворі на ГД в залежності від функціонування епіфізу, розподіленні на дві групи. I група – пацієнти з ХХН 5 Д стадії з порушеною МФЕ (n = 110) та II група - пацієнти з ХХН 5 Д стадії зі збереженою МФЕ (n = 20).

Аналіз результатів ДМАТ виявив вірогідно вищі показники групи з порушеною МФЕ в порівнянні з групою хворих зі збереженою МФЕ за добовим середнім САТ та ДАТ на 13 % та 19 % відповідно.

В денний період доби значення групи з дисфункцію епіфізу за середнім САТ та ДАТ на 12 % та 17 % відповідно перевищували отриманий результат групи зі збереженою МФЕ.

В пасивний період доби середній САТ хворих з порушеною МФЕ на 16 % перевищував значення групи II та на 15 % перевищував отриманий результат за середнім ДАТ, що продемонстровано в таблиці 3.3.9.

Показники ДМАТ основної групи та групи порівняння

Показники	Хворі на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН V Д стадії зі збереженою МФЕ, n=20	p
За добу			
Середній САТ (мм рт.ст.)	164,5 [158; 184]	143,5 [133,5; 151]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	96 [83;104]	78 [71,5; 86,5]	<0,001
Ді САТ (%)	3 [-6; 8]	6,5 [0; 11,5]	0,2
Ді ДАТ (%)	4,5 [-5; 13]	7 [3,5; 11,5]	0,7
Пульс	80 [73; 93]	71,5 [64,5; 84,5]	0,1
Денний час			
Середній САТ (мм рт.ст.)	165 [159; 189]	145,5 [132,5; 156]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	96 [84;105]	80 [75; 89,5]	<0,001
Пульс	82 [73; 92]	72 [67,5; 85,5]	0,2
Нічний час			
Середній САТ (мм рт.ст.)	165,5 [154; 181]	138,5 [134,5; 142]	<0,001
Середній ДАТ (мм рт.ст.)	89 [77;102]	75,5 [62,5; 84]	<0,05
Пульс	81 [69; 94]	69 [60,5; 81,5]	0,8
Показник ранішньої динаміки			
ВРП АТ (мм рт.ст.)	18 [8; 25]	10 [3; 20,5]	<0,05

У хворих з дисфункцією епіфізу, значення ІЧ САТ перевищував аналогічний показник в групі хворих зі збереженою МФЕ на 12 % ($p < 0,001$). ІЧ ДАТ групи хворих з дисфункцією епіфізу перевищував отримані значення групи хворих зі збереженою МФЕ на 52 % ($p = 0,02$), що представлено в таблиці 3.3.10.

Таблиця 3.3.10.

Показники ІЧ САТ та ІЧ ДАТ обстежуваних осіб

Показники	Хворі на ХХН V Д стадії з пору- шеною МФЕ, n=110	Хворі на ХХН V Д стадії зі збе- реженою МФЕ, n=20	p
ІЧ САТ (%)	98 [94; 100]	86,5 [64,5; 93,5]	<0,001
ІЧ ДАТ (%)	83 [45; 98]	39,5 [25,5; 81]	0,02

В групі хворих з порушеною МФЕ за добовий період нормальний рівень ІЧ САТ, ІЧ САТ в межах 15-29 % та 30-49 % не визначався у жодного хворого, так як у 100 % обстежених ІЧ склав ≥ 50 %, що свідчить про високі кардіоваскулярні ризики основної групи. Нормальні значення ІЧ ДАТ фіксувалися у 7 % хворих основної групи, ІЧ 15-29 % спостерігався у 3 %, ІЧ 30-49 % – у 15 % та ІЧ ≥ 50 % - у 75 % хворих відповідно.

В групі хворих зі збереженою МФЕ у 10 % обстежених ІЧ САТ визначався в межах ІЧ < 15 %, ІЧ ≥ 50 % зареєстрований у 90 %. Хворі з можливою або безсумнівною АГ в групі хворих на ГД зі збереженою МФЕ не визначалися. ІЧ ДАТ групи порівняння в межах норми зафіксований у 20 % хворих, ІЧ 15-29 % - у 15 %, ІЧ ≥ 30 -49 % визначався у 30 %, ІЧ ≥ 50 % реєструвався у 35 %, що представлено у таблиці 3.3.11.

Розподіл основної групи та групи порівняння за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ за добу

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ ≥ 30-49%		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ, n=110 (абс.)	0	8	0	4	0	16	110	82
Хворі на ХХН V Д стадії зі збереженою МФЕ, n=20 (абс.)	2	4	0	3	0	6	18	7

В групі хворих з порушеною МФЕ ІЧ САТ $\geq 50\%$ зареєстрований у 99 % обстежених та у 1 % хворих визначався ІЧ $\geq 30-49\%$. ІЧ ДАТ $< 15\%$ визначений у 14,5 % хворих, ІЧ ДАТ в межах 15-29 % верифікований у 4,5 %, ІЧ ДАТ 30-49 % – у 10 % та ІЧ $\geq 50\%$ - у 71 % хворих відповідно.

В групі хворих зі збереженою МФЕ, ІЧ САТ $< 15\%$ та ІЧ 15-29 % зареєстрований у 2 %, ІЧ $\geq 30-49\%$ визначався у 15 %, ІЧ $\geq 50\%$ мали 75 % обстежених. В групі хворих на ГД зі збереженою МФЕ ІЧ ДАТ $< 15\%$ зафіксований у 30 % пацієнтів, ІЧ 15-29 % визначався у 25 %, ІЧ $\geq 30-49\%$ мав місце у 15 %, ІЧ $\geq 50\%$ верифікований у 35 % обстежених, що відображено в таблиці 3.3.12.

Розподіл основної групи та групи порівняння за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний період доби

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ ≥ 30-49%		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ, n=110 (абс.)	0	16	0	5	1	11	109	78
Хворі на ХХН V Д стадії зі збереженою МФЕ, n=20 (абс.)	1	6	1	5	3	2	15	7

В пасивний період доби ІЧ САТ ≥ 50 % зареєстрований у 100 % хворих групи з дисфункцією епіфізу, проти 90 % хворих групи хворих зі збереженою МФЕ. За ІЧ ДАТ серед хворих з порушеною МФЕ найбільший пул становили пацієнти з ІЧ ≥ 50 %, що становило 88 %, ІЧ ≥ 30-49 % визначався у 6 %, ІЧ 15-29 % у 4 % та ІЧ < 15 % зареєстрований у 2 % хворих. В групі зі збереженою МФЕ ІЧ ≥ 50 % зареєстрований у 60 % хворих, ІЧ ≥ 30-49 % визначався у 30 %, ІЧ 15-29 % у 5 % та ІЧ < 15 % зареєстрований у 5 % хворих, що представлено в таблиці 3.3.13.

Розподіл основної групи та групи порівняння за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в пасивний період доби

Групи обстежених	ІЧ < 15 %		ІЧ 15-29 %		ІЧ ≥ 30-49%		ІЧ ≥ 50 %	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Хворі на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ, n=110 (абс.)	0	2	0	4	0	7	110	97
Хворі на ХХН V Д стадії зі збереженою МФЕ, n=20 (абс.)	2	1	0	1	0	6	18	12

ВРП хворих групи з дисфункцією епіфізу на 44 % ($p < 0,05$) перевищувала значення групи хворих зі збереженою МФЕ, що свідчить про більш високі ризики виникнення серцево-судинних катастроф у хворих з порушеною МФЕ. ВРП > 15 зафіксована у 61,8 % хворих з порушеною МФЕ, проти 35 % хворих групи зі збереженою МФЕ, що представлено в таблиці 3.3.14.

Таблиця 3.3.14.

Величина ранішнього підйому хворих основної групи та групи порівняння

Показники	ВРП < 15	ВРП >15
Основна група, n=110 (абс.)	42	68
Група порівняння, n=20 (абс.)	13	7

При дослідженні добового профілю серед групи хворих з дисфункцією епіфізу та групи зі збереженою МФЕ найбільшу кількість, як за САТ так і за ДАТ, становили «нон-діппери» та «найт-пікери», що представлено на рис. 3.3.1.

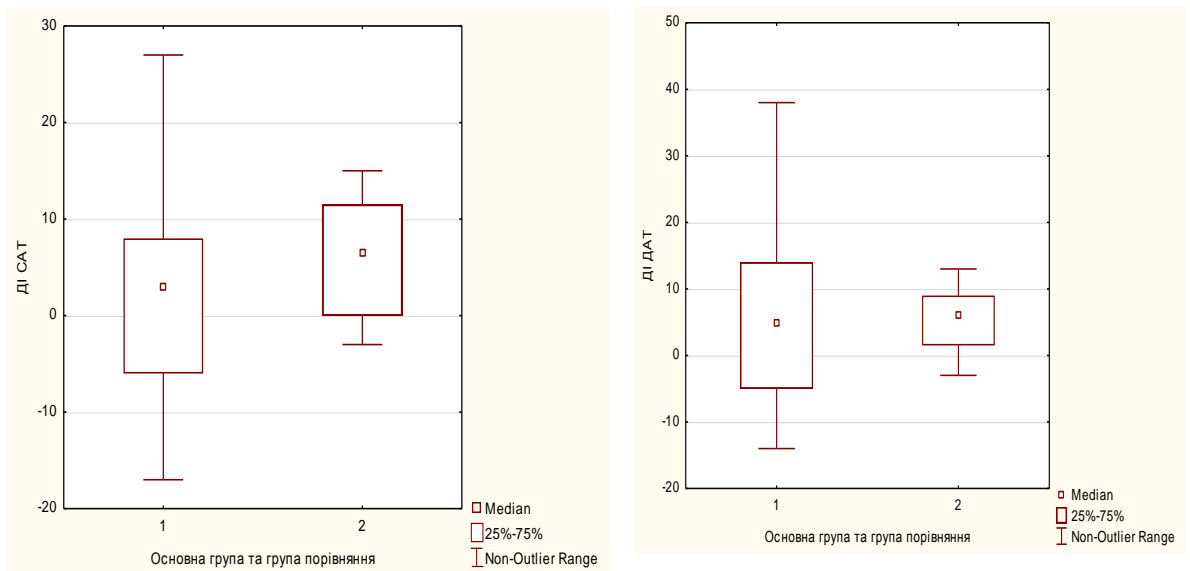


Рис. 3.3.1. Значення добового профілю хворих групи I (з порушеною МФЕ) та групи II(зі збереженою МФЕ)

В групі хворих з дисфункцією епіфізу за ДІ САТ превалювали «найт-пікери» , що становило 46 %, кількість «нон-діпперів» склала 45,5 %, частка «діпперів» становила 9 %. В групі зі збереженою МФЕ 45 % становили «нон-діппери», 30 % - «діппери» та 25 % «найт-пікери», що представлено на рис. 3.3.2. «Овер-діппери» за САТ в обох групах при проведенні ДМАТ не зареєстровані.

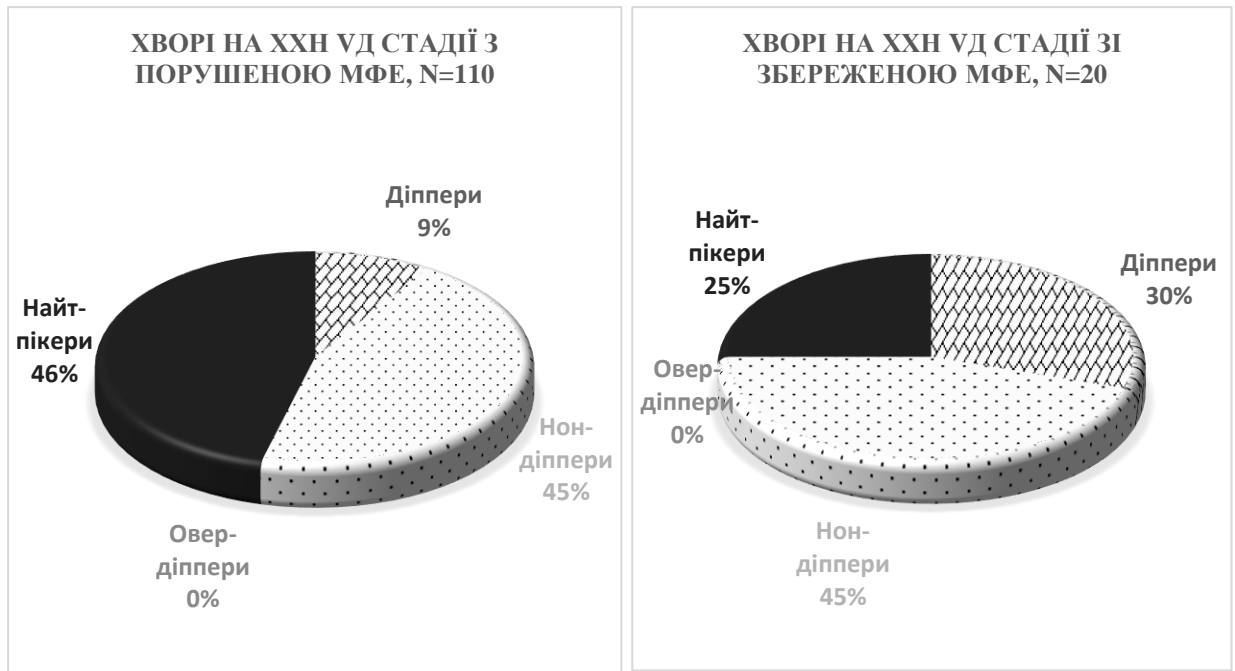


Рис.3.3.2. Добовий профіль хворих на ГД за показником ДІ САТ

В групі хворих з дисфункцією епіфізу в добовому профілю за ДІ САТ найбільшу частку становили «найт-пікери» 39 %, кількість «нон-діпперів» склала 31 %, «діпперів» зареєстровано - 23 %, «овер-діппери» - 7 %. В групі хворих зі збереженою МФЕ 65 % становили «нон-діппери», 20 % - «овер-діппери», 10 % - «найт-пікери» та 5 % - «діппери», що представлено на рис. 3.3.3.

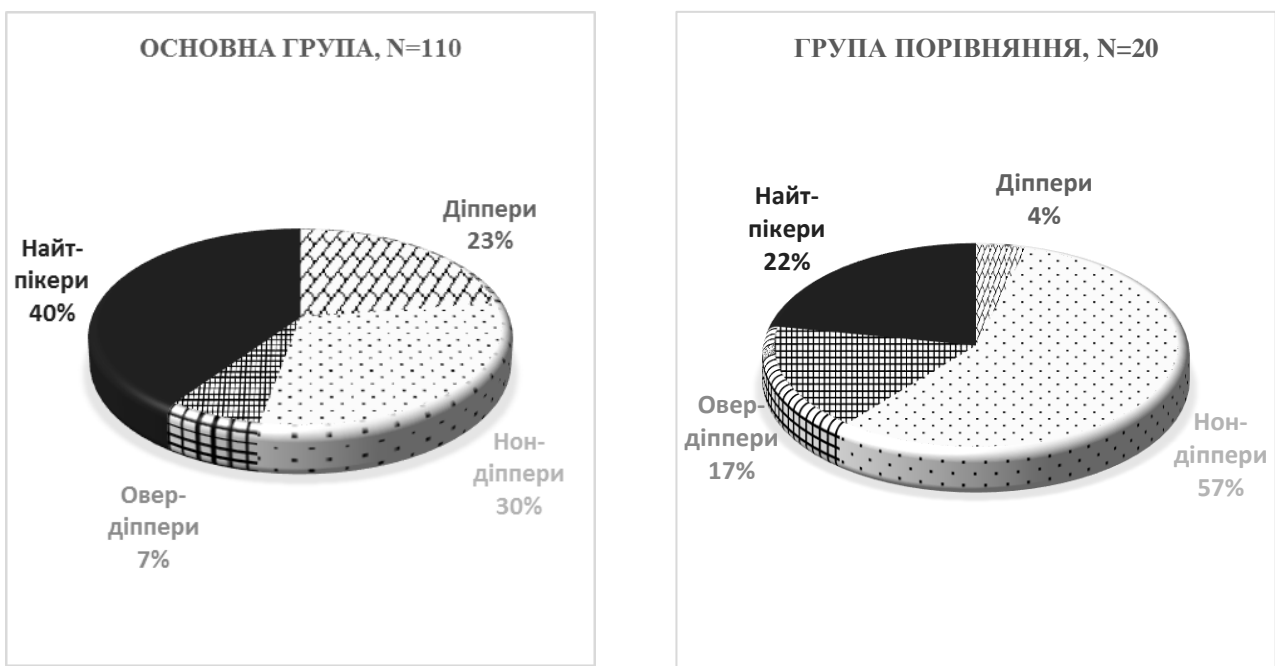


Рис. 3.3.3. Добовий профіль хворих на ГД за показником ДІ ДАТ

Аналіз отриманих результатів добового профілю може свідчити про надмірну активацію симпато-адреналової системи у нічний період доби у хворих з порушеною МФЕ, так як серед них преvalюють хворі груп «найт-пікери» та «нон-діппери», що в свою чергу сприяє розвитку кардіоваскулярних ускладнень. При проведенні дослідження «Dublin Outcome Study» було виявлено, що підвищення САТ в нічний час на 10 мм рт.ст. збільшує ризик смертності на 21 % [119], саме тому вплив на нормалізацію добового профілю є важливим завданням корекції АГ.

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ та несприятливих добових профілей, проведено аналіз зв'язків між рівнями МТ та показниками ДМАТ, який продемонстрував, що зниження рівня МТ в слині асоціюється з підвищенням деяких показників добового моніторингу. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між добовим середнім САТ та денним рівнем МТ ($r = -0,234$; $p < 0,05$) та більш тісний зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,468$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 3.3.4.

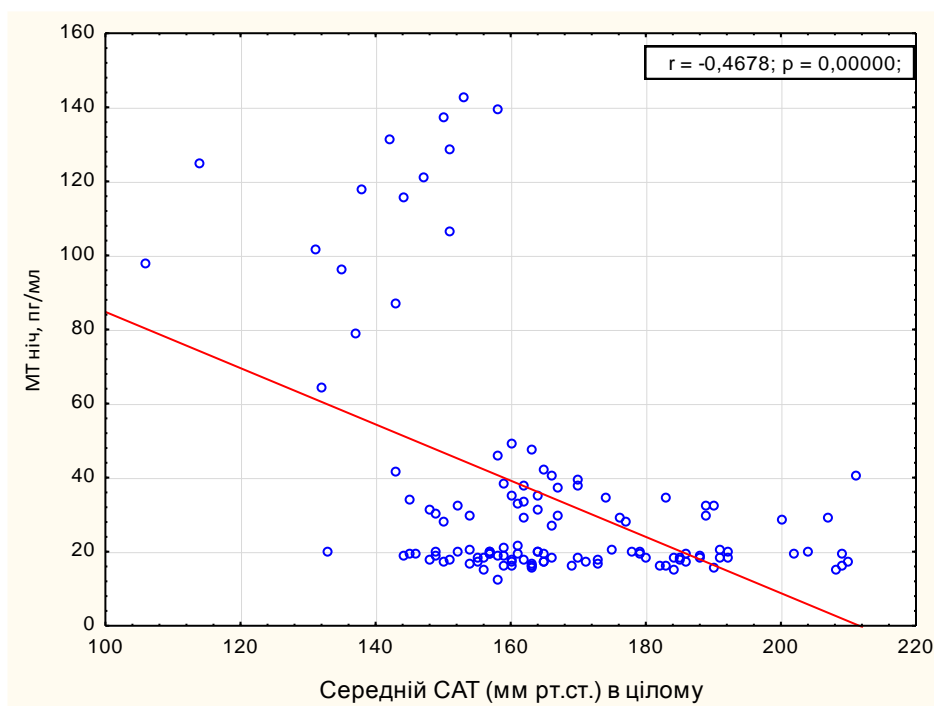


Рис. 3.3.4. Кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та середнім добовим САТ

Аналіз середнього добового ДАТ продемонстрував наявність зворотного слабкого кореляційного зв'язку лише з нічним рівнем МТ ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Виявлено зворотній слабкий кореляційний зв'язок між середнім денним значенням САТ та рівнем денного МТ ($r = -0,185$; $p < 0,05$) та середній зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,309$; $p < 0,05$). Середній денний ДАТ має слабкий зворотній зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,267$; $p < 0,05$).

У хворих на ГД зниження денних рівнів МТ асоціюється зі зростанням середнього нічного САТ ($r = -0,277$; $p < 0,05$) та середнього нічного ДАТ ($r = -0,175$; $p < 0,05$). Більш тісний зворотній зв'язок визначався між рівнями нічного МТ та середніми нічними значеннями САТ ($r = -0,479$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), що представлено на рис. 3.3.5. та рис. 3.3.6.

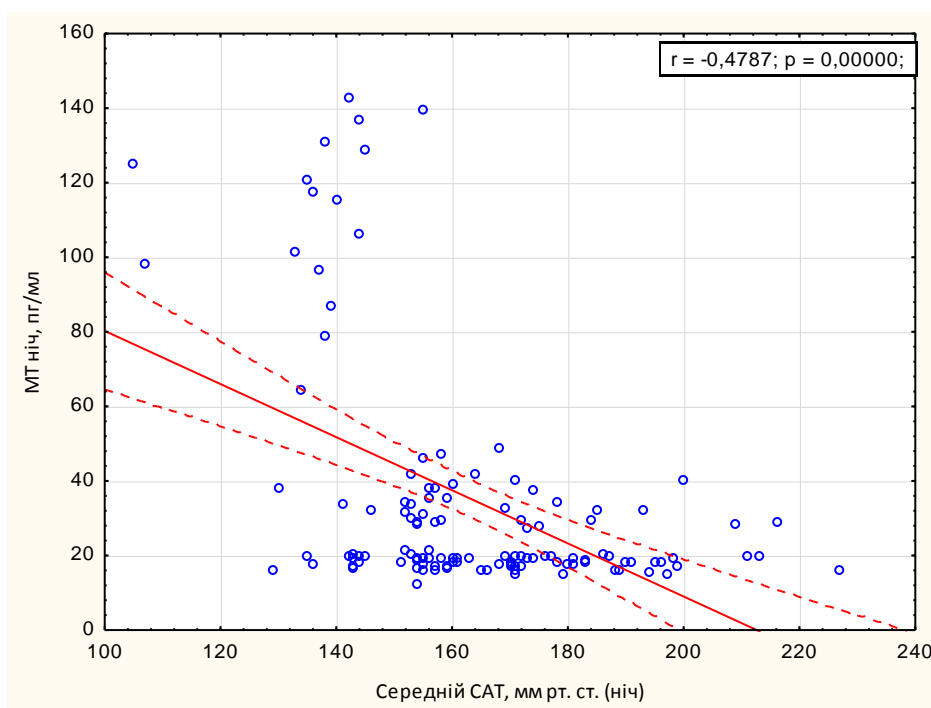


Рис. 3.3.5. Кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та середнім нічним САТ

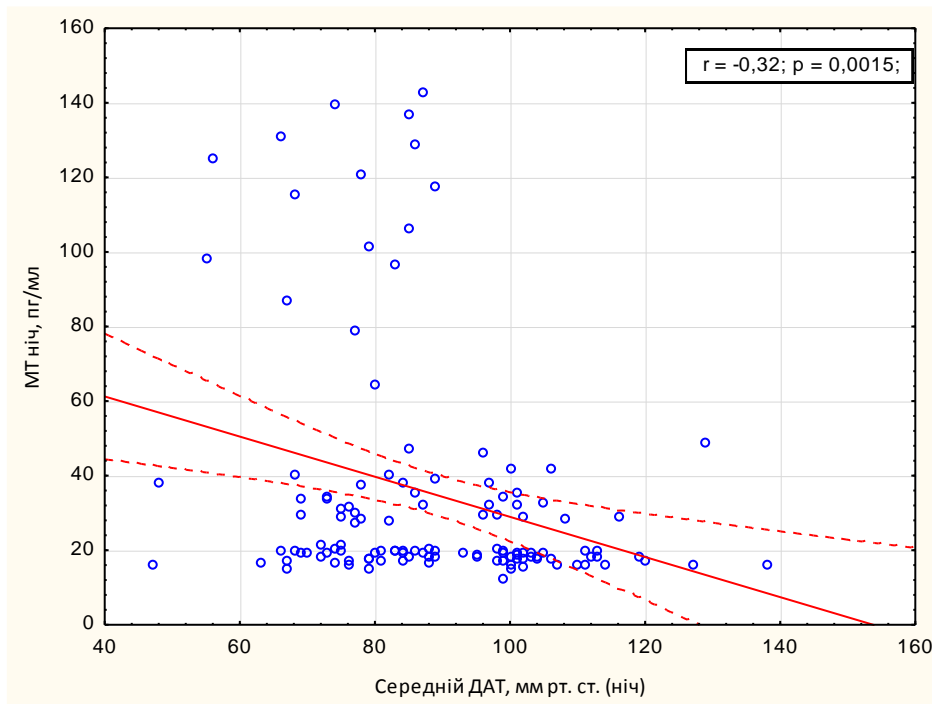


Рис. 3.3.6. Кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та середнім нічним ДАТ

Аналіз гіпербаричного навантаження на органи-мішені, демонструє зростання ІЧ артеріальної гіпертензії на тлі дисфункції епіфізу у хворих на ГД, чим пояснюється наявність зворотних кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ та ІЧ САТ ($r = -0,402$; $p = 0,002$) і слабкий з ІЧ ДАТ ($r = -0,2$; $p < 0,05$), що представлено на рис. 3.3.7.

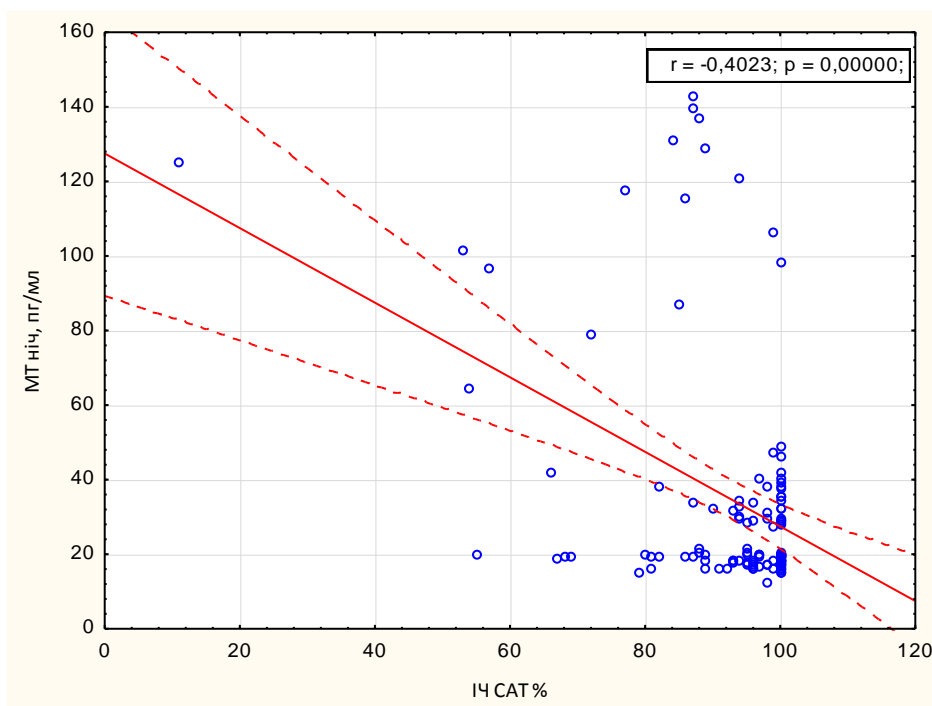


Рис. 3.3.7. Кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та ІЧ САТ

Цікавим є аналіз зв'язку дисфункції епіфізу з ДІ, що продемонстрував наявність зворотних кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ і ДІ САТ ($r = -0,198$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,186$; $p < 0,05$), що демонструє погіршення добового профілю на фоні погіршення МФЕ.

Результати проведеного дослідження демонструють, що у пацієнтів з ХХН V стадії, що лікуються ГД наявність АГ є поширеним явищем та реєструється у 78% хворих, більшу частину яких складають пацієнти з дисфункцією епіфізу.

У хворих на ХХН, що отримують терапію ГД, мелатонінутворювальна дисфункція та АГ мають вік-залежний характер і найбільш виражені в похилому віці. АГ у пацієнтів на ХХН V Д стадії детермінується глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем МТ.

Вивчення показників АТ за допомогою ДМАТ продемонструвало, що підвищення АТ асоціюється з розвитком дисфункції епіфізу та проявляється у хворих з порушеною МФЕ збільшенням середніх показників САТ, ДАТ та середньодобових, денних та особливо нічних показників серСАТ та серДАТ. ІЧ гіпертензії у пацієнтів з низькими рівнями МТ значно перевищувала допустимі границі, що відносить да-

них хворих до групи високого ризику розвитку кардіоваскулярних подій. За ступенем нічного зниження АТ встановлено, що основна група складається переважно з «найт-пікерів» (46 %), а група порівняння з «нон-діпперів» (45 %).

Таким чином, проведене дослідження демонструє значні фактори ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з порушеною МФЕ в порівнянні з практично здоровим особами та хворими на ХХН VД стадії зі збереженою МФЕ за рахунок високих показників навантаженням АТ, ВРП АТ та більш значного порушення добового профілю.

Результати досліджень, представлені в розділі 3, опубліковано в роботах:

1. Kondratiuk V., Petrova A. Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 1 (65): 36-47. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).
2. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Характеристика мелатонінутворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019. (4): 94-102. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
3. Петрова А.С., Карпенко О.В. Роль дефіциту мелатоніну в генезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2020. 1 (115): 18-26 (Здобувачем про-

аналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).

4. Петрова А.С. Стан серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 163-164.
5. Петрова А.С. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». Івано-Франківськ. 2018: 40-42.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМІЇ ТА СИСТЕ- МНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З МЕЛА- ТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЕПІФІЗУ

4.1. Клініко-лабораторні особливості анемії у хворих на хронічну хворо- бу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом у взаємозв'язку з ме- латонінутворювальною функцією епіфізу

Анемія у хворих на ХХН є частим ускладненням, котре супроводжує дану патологію на ранніх стадіях хвороби та стає більш вираженою з прогресуванням захворювання, досягаючи свого максимуму в популяції хворих НЗТ.

За даними Національного реєстру хворих на ХХН станом на 2017 рік, в Україні у пацієнтів на НЗТ рівень Нв нижче цільового значення зафіксований у 51,7% хворих на ГД та у 40,5% хворих, що отримували лікування методом гемодіафільтрації (ГДФ) [135]. Найпоширенішими причинами анемії у хворих на НЗТ є зменшений синтез ендogenous еритропоетину, абсолютний або функціональний дефіцит заліза, запалення та низька комплаєнтність пацієнта [136]. Не варто також забувати, що причинами анемії у хворих на ГД є періодичні крововтрати, обумовлені втратою крові в діалізному контурі, часті лабораторні дообстеження, неадекватний діаліз, гіперпаратиреоз, виснаження запасів заліза внаслідок застосування еритропоетинстимулюючих препаратів, порушення абсорбції гепсидину, дефіцит карнітину та вітамінів. [137, 138].

Останніми роками все більшу увагу вчених перевертає мелатонін МТ, що має хронобіологічну дію, котра обумовлене нівелюванням порушень сну та покращенням метаболізму заліза у пацієнтів на ГД, що має важливе значення при лікуванні залізодефіцитної анемії [139]. Завдяки клінічним дослідженням останніх років, доведено, що пацієнтам на ХХН притаманне запалення та високий рівень окислювального стресу, що призводить до деградації ниркової тканини та погіршенню її функціонування, а МТ в свою чергу володіє антиоксидантними, апоптозрегулюючими,

протизапальними та імуномодельючими ефектами [140]. Karien van der Putten, Birgit Koch et al. висловили гіпотезу щодо взаємозв'язку ритмів утворення МТ, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та циркадними змінами рівню ендогенного еритропоетину. Проте дана гіпотеза не є до кінця підтвердженою [141].

Порушення МФЕ у хворих на ХХН є маловивченим питанням та потребує глибокого дослідження, скринінгу та впровадження в практику нефролога, адже МТ бере участь в регуляції багатьох процесів, тому підтримання його нормальних рівнів в організмі може значно покращувати якість життя хворого на НЗТ.

Аналізуючи частоту порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та практично здорових осіб, звертає на себе увагу достовірно нижчі показники МТ, як в денний, так і у нічний час у хворих на НЗТ. У пацієнтів на ГД порівняно з групою контролю (практично здорові особи) рівень МТ в денний період доби нижче на 50,6% ($p < 0,001$), та більш значно в нічний період на 84,2% ($p < 0,001$) (рис. 4.1.1.), що співпадає з результатами інших досліджень, де продемонстровано взаємозв'язок порушення функції нирок з погіршенням МФЕ [7, 129].

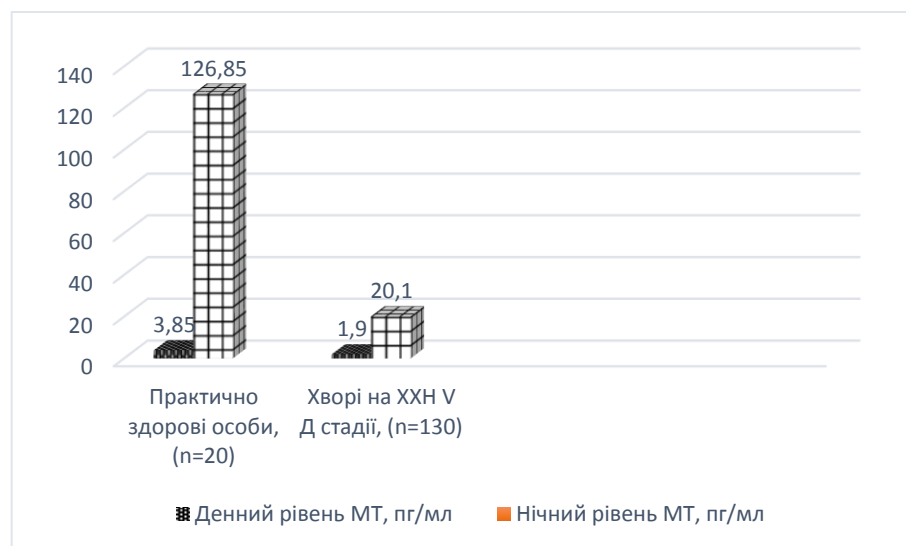


Рис. 4.1.1. Циркадні ритми МТ хворих на ХХН V Д стадії та групи контролю (практично здорові особи) ($p < 0,001$)

При аналізі анемії обстежуваних осіб виявлено відмінності між групою контролю та пацієнтами на НЗТ за рівнем Нв, загальним сироватковим залізом, ферити-

ном та % TSAT. Пацієнти на ГД мають достовірно нижчий рівень Нв на 36,6% ($p < 0,001$), рівень загального заліза на 53,2% ($p < 0,001$), трансферину на 23,5% ($p < 0,001$) та нижчий рівень %TSAT і феритину на 21,4% ($p = 0,04$), що представлено в таблиця 4.1.1.

Таблиця 4.1.1.

Рівень Нв і показників обміну заліза у хворих на ХХН VД стадії та контрольної групи

Показник	Хворі на ХХН VД стадії, що лікуються ГД, (n = 130)	Група контролю, (n = 20)	p
Нв, г/л	85 [77; 92]	134 [129; 136]	<0,001
Загальне залізо, мкмоль/л	10,08 [7,8; 12,1]	21,55 [16,9; 22,4]	<0,001
Трансферин, мкмоль/л	2,18 [1,68; 2,7]	2,85 [2,65; 3,13]	<0,001
%TSAT	32 [22,8; 36,3]	38,9 [34,6; 44,1]	<0,001
Феритин, мкг/л	311,4 [172,6; 505,4]	73,25[62,85;105,9]	<0,001

Під час аналізу показників МТ, порушення МФЕ виявлено у більшості хворих на ХХН VД стадії, що дало змогу розподілити хворих на дві групи. I група (основна) – хворі на ХХН VД стадією з порушеною МФЕ (n = 110) та II групу - хворі на ХХН V Д стадією з нормальною МФЕ (n = 20).

Хворі з порушеною МФЕ порівняно з хворими групи зі збереженою МФЕ достовірно відрізнялися за тривалістю НЗТ, так в групі з дисфункцією епіфізу стаж ГД становив 11,5 [6; 14] років проти 7,5 [4,5; 11] років групи зі збережено МФЕ ($p = 0,01$). Тривалість артеріальної гіпертензії у хворих з порушеною МФЕ становила 14,5 [8; 17] років проти 10 [6; 14] років ($p = 0,04$). ІМТ та об'єм талії був більшим у хворих з порушеною МФЕ та складав 21,43 [20,3; 22,8] кг/м² та 89 [80; 93] см проти 20 [19,84; 21,21] кг/м² та 80 [77,5; 90] см відповідно (обидва $p < 0,05$). Значення офіс-

ного середнього систолічного та діастолічного тиску також достовірно вищі у групи з дисфункцією епіфізу та становили 158 [142; 162] мм рт. ст. і 90 [80; 96] мм рт. ст. проти 134 [130; 137] мм рт. ст., та 80 [70; 87] мм рт. ст. відповідно (обидва $p < 0,001$). Значення СРБ виявилися вищі у групі з порушеною МФЕ та становили 18 [12; 24] г/л проти 5,5 [4,5; 8] г/л групи хворих зі збереженою МФЕ ($p < 0,001$). Рівень альбуміну хворих з дисфункцією епіфізу нижчий за показник групи зі збереженою МФЕ та становив 34 [32; 37] г/л проти 36 [35; 37] г/л ($p = 0,006$).

Аналіз результату анемії у хворих на ХХН VД стадії продемонстрував низькі показники Hb та обміну заліза, проте глибші ці зміни у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з прогресуванням анемії у хворих на НЗТ, що представлено в таблиці 4.1.2. Достовірна різниця між основною та групою порівняння спостерігалась за значенням %TSAT.

Таблиця 4.1.2.

Рівень Hb та показників обміну заліза у хворих основної групи та групи порівняння

Показник	Хворі на ХХН VД стадії, з порушеною МФЕ, (n = 110)	Хворі на ХХН VД стадії, зі збереженою МФЕ, (n = 20)	p
Hb, г/л	85 [76; 92]	85,5 [80,5; 94]	0,3
Сироваткове залізо, мкмоль/л	10,03 [7,8; 11,9]	10,76 [8,35; 12,3]	0,8
Трансферин, мкмоль/л	2,06 [1,53; 2,34]	2,103 [1,4; 2,9]	0,5
%TSAT	31,96 [22,6; 36,32]	32,35 [27,94; 36,05]	0,3
Феритин, мкг/л	366,5 [167; 539,2]	287,55 [192; 342,5]	0,2

Результат аналізу Hb та обміну заліза у хворих на ХХН VД стадії за статевою ознакою продемонстрував достовірну різницю лише за %TSAT, так у чоловіків його рівень становив 33,5 [26,42; 40,09] проти отриманого значення у жінок 29,3 [21,7; 34,65] ($p < 0,05$).

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих з порушеною МФЕ залежно від віку, котрий виявив, що найбільш виражені порушення МФЕ при-таманні хворим похилого віку. Результат показників рівню MT хворих похилого віку порівняно з групою пацієнтів молодого віку, нижчий, як у нічний час на 35%, так і в денний на 31,1%. Рівень нічного MT в пацієнтів похилого віку на 7% нижчий за рівень MT пацієнтів середнього віку, показник денного рівня MT нижчий на 16,2%, що представлено в таблиці 4.1.3. Аналіз рівня Hb та показників обміну заліза різних вікових груп, продемонстрував найнижчий їх рівень у хворих з найглибшим порушеннями МФЕ, тобто у пацієнтів похилого віку. Так рівень Hb хворих похилого віку на 8% нижчий за результат хворих молодого віку та на 5,3% за значення пацієнтів середнього віку. Рівень трансферину осіб похилого віку на 5,2% нижчий за значення осіб середнього віку та 1,5% за отриманий результат осіб молодого віку. Показник %TSAT у пацієнтів похилого віку на 9,1% нижчий за результат осіб середнього віку та 3,7% за дані хворих молодого віку. Цікавим є аналіз отриманих результатів феритину, значення котрого найвищими визначалися в осіб похилого віку та на 41,9% перевищував значення хворих молодого віку та на 2,8% осіб середнього віку. Як відомо, феритин використовують у клінічній практиці, як інструмент скринінгу для виявлення дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії, проте за результатами нещодавніх досліджень, наявність запалення в організмі різко збільшує синтез феритину і зменшує кількість доступного заліза [16]. Аналізуючи отримані результати можна припустити, що у пацієнтів з дисфункцією епіфізу частіше діагностується ознаки хронічного запалення, адже як відомо MT має протизапальні властивості [17].

Характеристика Нв та показників обміну заліза у хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від віку

Показник	Молодий вік, (n=34)	Середній вік, (n = 36)	Похилий вік, (n = 40)
Нв, г/л	87 [83; 92]	84,5 [76,5; 92,5]	80 [74,5; 90] *
Загальне залізо, мкмоль/л	9,79 [7,6; 11,9]	9,95 [7,8; 12,55]	10,41 [8,2; 11,9]
Трансферин, мкмоль/л	2,05 [1,82; 2,45]	2,13 [1,45; 2,36]	2,02 [1,52; 2,32]
%TSAT	31,35 [26,42;36,32]	33,2 [22,2; 38,17]	30,18 [21,9; 35,68]
Феритин, мкг/л	281,3 [139,2;435,2]	388 [141,6;605,35]	399,1[239,65;529,55]

Примітки:

* – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими молодого віку.

Для аналізу отриманих результатів в залежності від стажу лікування гемодіалізом, пацієнтів на ХХН V Д стадії розподілено на 3 групи: I група (n = 24) - лікування ГД від 1 до 5 років, II група (n = 20) - лікування ГД протягом 5 до 10 років, III група (n = 66) - лікування ГД більше 10 років.

Варто зазначити, що у пацієнтів III групи рівень денного та нічного МТ в слині достовірно нижчі за отримані результати групи I та групи II ($p < 0,05$), що представлено на рис. 4.1.2.

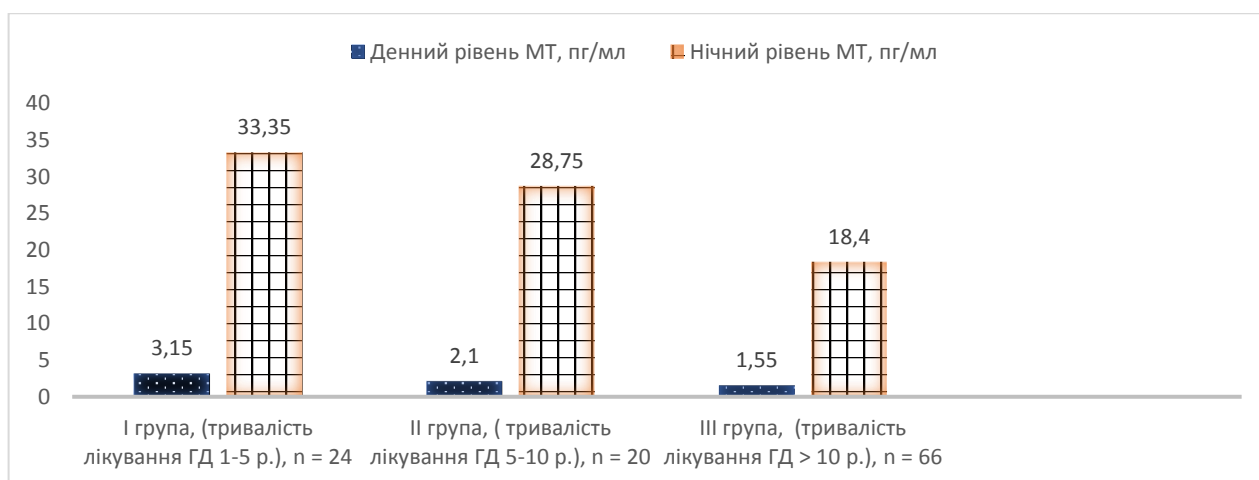


Рис. 4.1.2. Характеристика циркадних ритмів МТ групи хворих на ХХН V стадії з порушеною МФЕ залежно від тривалості лікування сеансами ГД

Отримані результати свідчать про асоціацію тривалості лікуванні ГД та вираженістю порушення МФЕ.

Найнижчий рівень Нв, загального заліза, трансферина та найвищий рівень феритину спостерігався у групі з найбільшим стажем лікування ГД, що представлено в таблиці 4.1.4.

Таблиця 4.1.4.

Характеристика Нв та показників обміну заліза основної групи залежно від тривалості лікування НЗТ

Показник	I група (1-5 років), n = 24	II група (5-10 років), n = 20	III група (10-15 років), n = 66
Нв, г/л	89 [79,5; 92]	87 [77,5; 93,5]	82,5 [75; 89] *
Загальне залізо, мкмоль/л	9,87 [8,6; 12,65]	11,65 [9,63; 12,22]	9,81 [7,5; 11,9] #
Трансферин, мкмоль/л	2,18 [1,73; 2,46]	2,11 [1,74; 2,34]	2,02 [1,5; 2,37]
%TSAT	28,84 [23,3; 35,77]	33,2 [27,78; 37,2]	31,96 [36,23; 4,39]
Феритин, мкг/л	199,9 [87,9; 398,25]	338 [198,7; 466,5]	413,1 [189,3; 601,1] *

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;

2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи.

Отримані дані свідчать про взаємозв'язок порушення МФЕ з тривалістю лікування НЗТ та їх вплив на рівень Нв та показники обміну заліза у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Аналіз циркадних рівнів МТ в залежності від ступеню важкості анемії продемонстрував найглибші їх порушення у пацієнтів з середнім ступенем важкості анемії, що представлено в таблиці 4.1.5. Достовірною різниця визначалася за нічним рівнем МТ, який в групі хворих з середнім ступенем важкості анемії нижчий за аналогічний показник в групі хворих з анемією легкого ступеню на 7,3% ($p = 0,004$).

Таблиця 4.1.5.

Циркадні ритми МТ в залежності від ступеня важкості анемії

Ступінь анемії	Анемія легкого ступеня	Анемія середнього ступеня	p
Денний рівень МТ, пг/мл	2,1 [1,5; 2,9]	1,8 [1,4; 2,3]	0,2
Нічний рівень МТ, пг/мл	20,6 [19,3; 33,8]	19,1 [17,3; 29,2]	0,004

Аналіз порушення МФЕ хворих на НЗТ, дав змогу визначити мінімальні та максимальні значення денного та нічного рівня МТ у слині, завдяки чому хворих розподілили на групи.

За денним рівнем МТ хворих розподілили на 3 групи: I група, ($n=26$) – рівень денного МТ 2,6 – 3,9 пг/мл, II група ($n = 68$) – рівень денного МТ 1,3 – 2,6 пг/мл, III група, ($n = 16$) – рівень денного МТ $< 1,3$ пг/мл. Аналіз рівнів Нв та показників обміну заліза продемонстрував найнижчий рівень Нв та найвищий рівень феритину у хворих III групи, що представлено в таблиці 4.1.6.

**Рівень Нв та показників обміну заліза основної групи залежно від нічного рівня
МТ у слині**

Показник обміну заліза	I група (2,6 – 3,9 пг/мл), n=26	II група (1,3 – 2,6 пг/мл), n=68	III група (< 1,3, пг/мл), n=16
Нв, г/л	88 [81; 92]	82,5 [75; 91]	82 [75; 90,5]
Загальне залізо, мкмоль/л	11,37 [9,2; 14,21]	9,95 [7,6; 11,85] *	10,22 [8,5; 12,2]
Трансферин, мкмоль/л	2,2 [1,89; 2,57]	1,96 [1,5; 2,32]	2,21 [1,86; 2,5]
%TSAT	31,88 [25,28; 37,8]	31,7 [21,9; 35,66]	32,52 [25,39; 36,27]
Феритин, мкг/л	207,5 [81,5; 372]	414,8 [170,3; 592,2]	344 [263,9; 492,1] *

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на 3 групи: I група, (n = 9) – рівень нічного МТ 39 – 49,1 пг/мл, II група, (n = 27) – рівень нічного МТ 26 – 39 пг/мл, III група, (n = 74) – рівень нічного МТ 12,6 – 25 пг/мл. Аналіз даних рівня Нв продемонстрував найнижчі його значення у хворих з найглибшими порушеннями МФЕ. Так рівень Нв III групи на 7,9% нижчий за показник II групи та на 5,7% за результат I групи. Цікаві отримані результати за обміном заліза, так найнижчий рівень %TSAT та найвище значення феритину визначалося у хворих III групи, що представлено в таблиці 4.1.7.

**Рівень Нв та показників обміну заліза основної групи залежно від нічного рівня
МТ у сліні**

Показник	I група (39 – 49,1 пг/мл), n=9	II група (26 – 38 пг/мл), n=27	III група (12,6 - 25 пг/мл), n=74
Нв, г/л	87 [87; 92]	89 [79; 94]	82 [75; 90] *
Загальне залізо, мкмоль/л	10,06 [9,65; 16]	11,3 [8; 12,6]	9,95 [7,6; 11,9]
Трансферин, мкмоль/л	2,12 [1,82; 2,22]	2,15 [1,56; 2,34]	2,04 [1,5; 2,37]
%TSAT	32,3 [29,3; 40,72]	31,45 [22,8; 37,03]	31,96 [21,7; 36,2]
Феритин, мкг/л	362 [198,8; 405]	201 [81,5; 400,3]	413,05 [202; 590,3]*

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи;

Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував слабкий негативний кореляційний зв'язок рівня Нв з тривалістю лікування ГД ($r = - 0,217$; $p < 0,05$), що може свідчити про прогресування анемії зі збільшенням стажу НЗТ.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок Нв із рівнем денного МТ ($r = 0,193$; $p < 0,05$) та більш тісний із рівнем нічного МТ ($r = 0,278$; $p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок МФЕ з Нв, що продемонстровано на рис. 4.1.3.

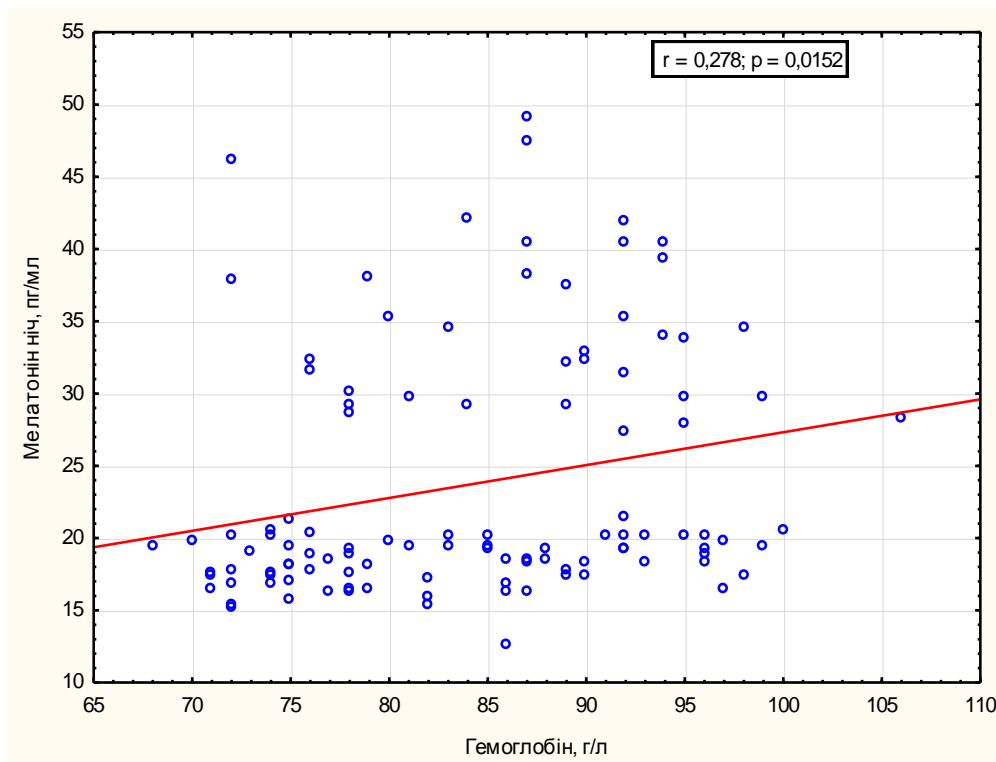


Рис. 4.1.3. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ в нічний період та Нб

Аналіз даних продемонстрував зворотній кореляційний зв'язок між феритином і Нб ($r = -0,31$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового заліза ($r = -0,202$; $p < 0,05$) та рівнем трансферину ($r = -0,234$; $p < 0,05$). Слабкий зворотній кореляційний зв'язок визначається між рівнем феритину і денним рівнем МТ ($r = -0,202$; $p < 0,05$) та зв'язок середньої сили з нічним рівнем ($r = -0,396$; $p < 0,05$) МТ в слині, що представлено на рис. 4.1.4. Це співпадає з результатами інших досліджень, в яких продемонстровано, що наявність запалення різко збільшує синтез феритину та зменшує кількість доступного заліза. Механізмом дисоціації рівня феритину та запасів заліза в організмі є посилення синтезу гепсидину [18] за участю запальних та протизапальних цитокінів [19], а МТ, як відомо, володіє протизапальними, антиоксидантними, імуномодельючими та антистресовими властивостями [20].

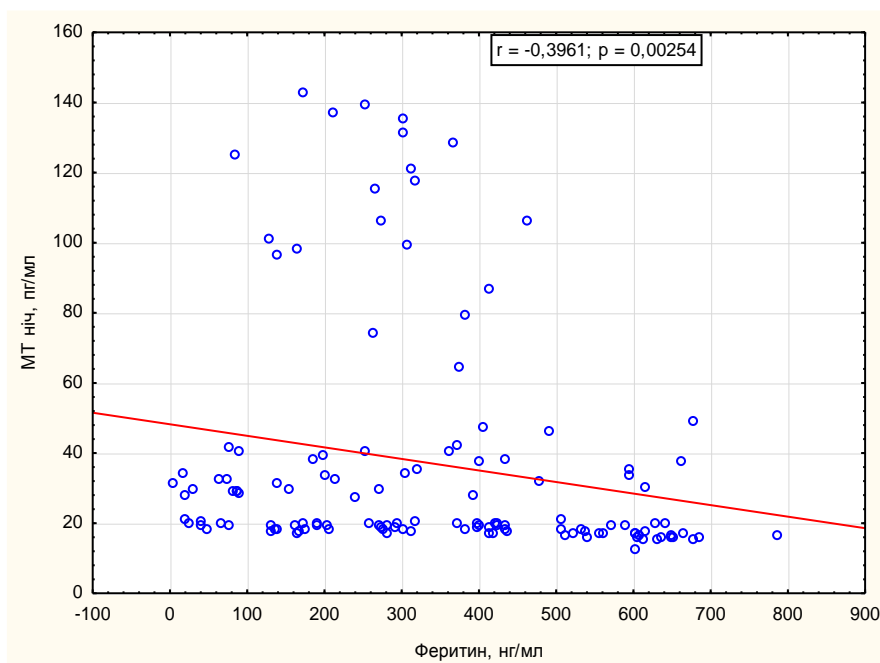


Рис. 4.1.4. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ в нічний період та феритином

При аналізі рівня трансферину визначалися позитивні кореляційні зв'язки останнього з денним ($r = -0,332$; $p < 0,05$) та кореляційні зв'язки середньої сили з нічним ($r = 0,447$; $p < 0,05$) рівнем МТ. Встановлений від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем трансферину та стажем ГД ($r = -0,191$; $p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження демонструють часте порушення МФЕ (84,6%) та значну поширеність анемії та залізодефіциту у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні гемодіалізом. Аналіз результату анемії продемонстрував більш глибокі її порушення у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з анемією у хворих на НЗТ.

Сироватковий рівень феритину зростає паралельно зі зростанням тривалості лікування гемодіалізом і має зворотні кореляційні зв'язки з концентрацією Hb, рівнем сироваткового заліза, трансферину, денним та нічним рівнем МТ. Отримані дані є свідченням того, що сироватковий рівень феритину не здатний самотійно відображати забезпеченість організму залізом у хворих на НЗТ і може слугувати маркером запалення у цієї когорти пацієнтів. У хворих, що отримують терапію гемодіалізом, мелатонінутворювальна дисфункція та анемія мають вік-залежний характер і

найбільш виражені в похилому віці. Анемія у пацієнтів на ХХН VД стадії детермінується тривалістю НЗТ та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

4.2. Роль дефіциту мелатоніну при системному запаленні у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

Синдром хронічного запалення та наявність оксидативного стресу є досить поширеним явищем, яке супроводжує хворих на ХХН та стає більш вираженим з розвитком термінальної стадії. Збільшення проявів запального процесу у хворих на НЗТ може бути пов'язано з падінням кліренсу прозапальних цитокінів, розвитком ендотоксемії та падінням рівня антиоксидантів [25,26,27]. Важливим фактором розвитку запалення в організмі є зменшення рівню антиоксидантів, що збільшують ризик кардіоваскулярних ускладнень та смертності [32].

Особливе місце в ряду антиоксидантів займає МТ, котрий за останніми даними володіє більшими антиоксидантними ефектами аніж бета-каротин, селен чи вітаміни С, Е [43]. Спектр функцій, притаманних МТ, надзвичайно широкий та залишається до кінця не вивченим, особливо у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на НЗТ. Саме тому метою даного підрозділу стало вивчення ролі МТ при системному запаленні у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Аналіз даних продемонстрував статистично значущу різницю результатів хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та контрольної групи (практично здорові особи). Так рівень СРБ у хворих на ХХН VД стадії на 70,6 % ($p<0,001$) вищий за отриманий результат практично здорових осіб. Рівень феритину у хворих на НЗТ перевищував аналогічний показник контрольної групи на 76,5% ($p<0,001$). Рівень Нв у хворих на ГД достовірно нижчий за результат контрольної групи на 36,6% ($p<0,001$). Значення альбуміну хворих на ХХН V стадії на 12,5% ($p<0,001$) нижчі за отриманий показник практично здорових осіб. Отримані результати свідчать про більш виражені прояви запалення у хворих на ГД, що продемонстровано в таблиці 4.2.1.

Показника запалення в обстежуваних групах

Показник	Хворі на ХХН VД стадії, n = 130	Група контролю, n =20	p
СРБ, мг/мл	17 [8; 23]	5 [3; 6,5]	<0,001
Феритин, нг/мл	311,4 [172,6; 505,4]	73,25 [62,85; 105,9]	<0,001
Нь, г/л	85 [77; 92]	134 [129; 136]	<0,001
Альбумін, г/л	35 [32; 37]	40 [38,5; 42,5]	<0,001

Для вирішення поставлених задач в залежності від функціонування МФЕ хворих на ГД розділено на дві групи: I групу – пацієнти з порушеною МФЕ (n=110) та II групу - пацієнти з нормальним функціонуванням епіфізу (n=20) [9].

При подальшому аналізі виявлено більш глибокі прояви запалення у пацієнтів з порушеною МФЕ. Показник феритину групи хворих з дисфункцією епіфізу на 21,5% вищий за результат групи зі збереженою МФЕ, що представлено в таблиці 2. Хворі з порушеною МФЕ в порівнянні з хворими зі збереженою МФЕ мали статистично значущо вищі показники СРБ на 69,4% (p<0,001) та нижчі рівні альбуміну на 6% (p = 0,01). Як відомо при прогресуванні ХХН відбувається накопичення прозапальних цитокінів та зниження рівню альбуміну [3], а виходячи з наших результатів ці зміни більш виражені у хворих з дисфункцією епіфізу.

Порівняльна характеристика запалення хворих групи з дисфункцією епіфізу та пацієнтів зі збереженою МФЕ

Показник	Хворі на ХХН VД стадії зі збереженою МФЕ, n = 20	Хворі на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ, n =110	p
СРБ, мг/мл	5,5 [4,5; 8]	18 [12; 24]	<0,001
Феритин, нг/мл	287,55 [192; 342,5]	366,5 [167; 539,2]	0,2
Нь, г/л	85,5 [80,5; 94]	85 [76; 92]	0,2
Альбумін, г/л	36 [35; 37]	34 [32; 37]	0,01

При аналізі показників запалення хворих основної групи в залежності від етіологічного фактору, що призвів до розвитку ХХН найвищі рівні СРБ визначалися у хворих на гіпертензивну нефропатію, а найнижчі у пацієнтів з полікістозом нирок. Найвищий рівень феритину зафіксований у хворих на сечокам'яну хворобу, а найнижчий з подагричною нефропатією. Найнижчий рівень альбуміну визначався у хворих на гіпертензивну нефропатію, найвищий показник мали хворі на полікістоз нирок, що представлено в таблиці 4.2.3. Варто зазначити про зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів і серцево-судинною смертністю хворих на НЗТ, що пов'язано з їхнім впливом на прогресування розвитку раннього атеросклерозу [10].

Таблиця 4.2.3.

Порівняльна характеристика показників запалення хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від нозології

Показник	Гіпертензивна нефропатія, n= 38	Гломерулонефрит, n= 37	Подагрична нефропатія, n= 16	Полікістоз, n= 5	Сечокам'яна хвороба, n= 5	Тубулоінтерстиціальний нефрит, n= 9
СРБ, мг/мл	19 [14; 26]	17 [9; 24]	17 [7,5; 19] *	15 [13; 19]	19 [18; 24]	18 [18; 22]
Феритин, нг/мл	415,3 [275,5;604,7]	256,8 [138,2;433,4]	229,4 [78,8; 409,9] *	478,5 [282; 594]	505,4 [317; 521]	432,8 [271;590,3]
Нв, г/л	83,5 [75; 89]	87 [78; 92] #	77,5[74;87,5]	89 [79; 92]	75 [74; 87]	90[83; 94] #
Альбумін, г/л	33 [30; 35]	35 [33; 38]	35 [34; 38,5] *	36 [33; 37]	35 [34; 35]	33 [31; 36]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на гіпертензивну нефропатію;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на подагричну нефропатію.

Нами проведений порівняльний аналіз вираженості запалення у хворих на ХХН V стадії в залежності від тривалості лікування ГД, що продемонстрував найбільш глибокі його прояви у пацієнтів з найбільшим стажем НЗТ, що продемонстровано в таблиці 4.2.4. Пацієнти, що лікуються ГД протягом 10-15 років мали найбільші значення СРБ, феритину та найнижчі показники рівня Нв й альбуміну, що може пояснюватися розвитком оксидативного стресу [1].

Таблиця 4.2.4.

Порівняльна характеристика запалення хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від тривалості лікування НЗТ

Показник	1 – 5 років, (n=24)	5 -10 років, (n = 20)	10-15 років, (n = 66)
СРБ, мг/мл	15 [7; 21,5]	17,5 [10,5; 21]	19 [14; 24]
Феритин, нг/мл	199,9[87,9;398,25]	338 [198,7; 466,5]	413,05[189,3;601,1] *
Нв, г/л	89 [79,5; 92]	87 [77,5; 93,5]	82,5 [75; 89] *
Альбумін, г/л	35 [33,25; 38]	34 [31,5; 36,5]	34 [31; 36]

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;

У хворих на ХХН, як вже було зазначено існує зв'язок між прозапальними цитокінами та серцево-судинними ускладненнями. Цікавим є той факт, що під час проведення нами дослідження встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнями САТ і ДАТ та рівнем МТ в денний ($r = -0,66$, $p < 0,001$) та нічний період ($r = -0,7$, $p < 0,001$). Також нами визначено, що тривалість АГ має негативний зворотній зв'язок з рівнем денного ($r = -0,61$) та нічного ($r = -0,66$) МТ ($p < 0,05$ обидва) [9], що може свідчити про більш високі кардіоваскулярні ускладнення у хворих з порушеною МФЕ. Так, порівняльний аналіз вираженості запалення у хворих основної групи в

залежності від тривалості АГ продемонстрував найглибші порушення у хворих з найбільшою тривалістю АГ, що представлено в таблиці 4.2.5.

Таблиця 4.2.5.

Порівняльна характеристика запалення хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від тривалості АГ

Показник	I група (1–5 р.), n=10	II група (5 - 10 р.), n = 27	III група (10-15р.), n = 32	IV група (>15 р.), n = 41
СРБ, мг/мл	18 [11; 24]	14 [6; 18]	19 [14; 23] #	19 [14; 26] #
Феритин, нг/мл	188,75 [87,4;405]	206,8 [86,2; 391,5]	398,65 [169,1;525,6] #	435,2 [271; 603,2] *#
Нв, г/л	85 [78; 89]	90 [81; 94]	81,5 [74,5; 89,5] #	82 [75; 88] #
Альбумін, г/л	34,5 [33; 39]	35 [33; 37]	34,5 [31; 37]	34 [31; 36]

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи.

Аналіз порушення МФЕ хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, дав змогу розподілити хворих на групи в залежності від рівнів МТ в слині. У хворих з найменшим рівнем денного МТ визначалися найвищі значення СРБ та найнижчі рівні альбуміну і Нв, що представлено в таблиці 4.2.6.

Таблиця 4.2.6.

Порівняльна характеристика запалення хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від рівня денного МТ у слині

Показник	I група (2,6 – 3,9 пг/мл), n=26	II група (1,3 – 2,6 пг/мл), n=68	III група (< 1,3, пг/мл), n=16
СРБ, мг/мл	16 [8;19]	18 [13,5; 24]	18,5 [12,5; 23,5]

Продовження таблиці 4.2.6.

Показник	I група (2,6 – 3,9 пг/мл), n=26	II група (1,3 – 2,6 пг/мл), n=68	III група (< 1,3, пг/мл), n=16
Феритин, нГ/мл	207,5 [81,5; 372]	414,8 [170,3;592,15] *	344 [263,9; 492,1] *
Нв, г/л	88 [81; 92]	82,5 [75; 91]	82 [75; 90,5]
Альбумін, г/л	35 [33,5; 38]	34 [31; 37]	33,5 [30,5; 35] *

Примітки:

* – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;

Хворі з найнижчим рівнем нічного МТ характеризувалися найвищими значеннями феритину, СРБ та найнижчими значеннями альбуміну та рівнем Нв, що представлено у таблиці 4.2.7.

Таблиця 4.2.7.

Порівняльна характеристика запалення хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від нічного рівня МТ у слині

Показник	I група (39 – 49,1 пг/мл), n=9	II група (26 – 39 пг/мл), n=27	III група (12,6 - 25 пг/мл), n=74
СРБ, мг/мл	15 [8; 18]	17 [7; 21]	18,5 [13; 24]
Феритин, нГ/мл	362 [198,8; 405]	201 [81,5; 400,3]	413,05 [202; 590,3] *
Нв, г/л	87 [85; 92]	89 [79; 94]	82 [75; 90] *
Альбумін, г/л	34 [32; 35]	35 [33; 38]	34 [31; 36] *

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на II групи

При аналізі кореляційних зв'язків визначається позитивний середній зв'язок феритину з рівними СРБ ($r = 0,614$, $p < 0,05$), позитивний слабкий зв'язок з рівнем САТ

($r = 0,281$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,321$, $p < 0,05$), більш тісний з тривалістю лікуванням ГД ($r = 0,325$, $p < 0,05$) та стажем АГ ($r = 0,365$, $p < 0,05$). Визначається слабкий негативний кореляційний зв'язок з рівнем денного МТ ($r = -0,261$, $p < 0,05$) та середній з рівнем нічного МТ, що представлено на рис. 4.2.1.

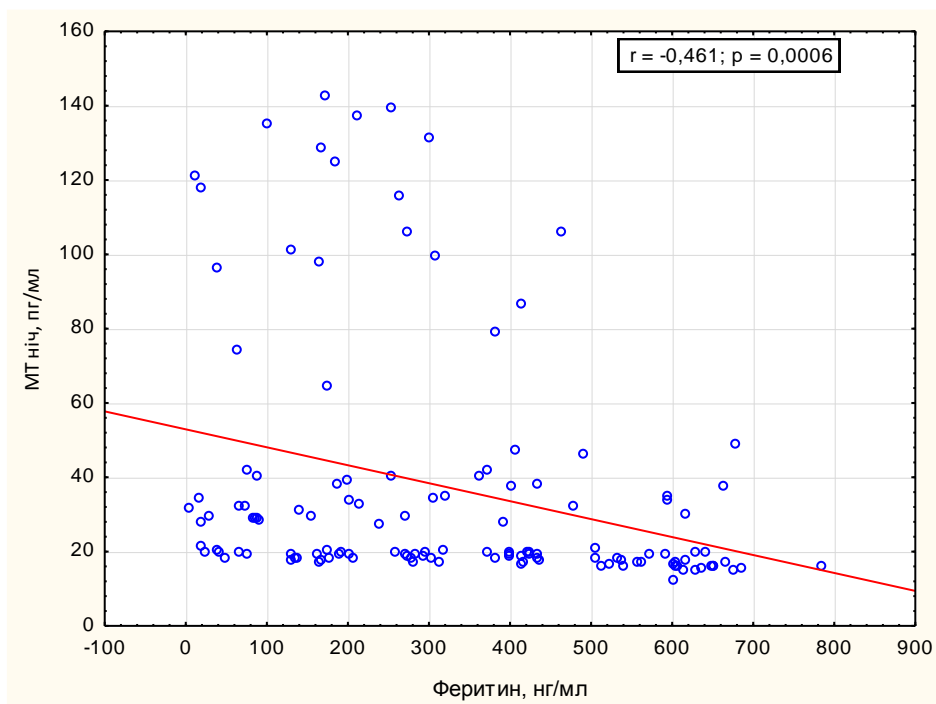


Рис. 4.2.1. Кореляційний зв'язок між рівнем нічного МТ та феритином

Подальший аналіз продемонстрував наявність середнього позитивного зв'язку СРБ з САТ ($r = 0,389$, $p < 0,05$) та слабкий зв'язок з рівнем ДАТ ($r = 0,282$, $p < 0,05$), тривалістю АГ ($r = 0,278$, $p < 0,05$) та стажем ГД ($r = 0,257$, $p < 0,05$). Визначені негативні кореляційні зв'язки СРБ з рівнем Нв ($r = -0,203$, $p < 0,05$), альбуміну ($r = -0,338$, $p < 0,05$), з рівнем денного МТ ($r = -0,267$, $p < 0,05$) та більш тісні зв'язки з рівнем нічного МТ, що представлено на рис. 4.2.2.

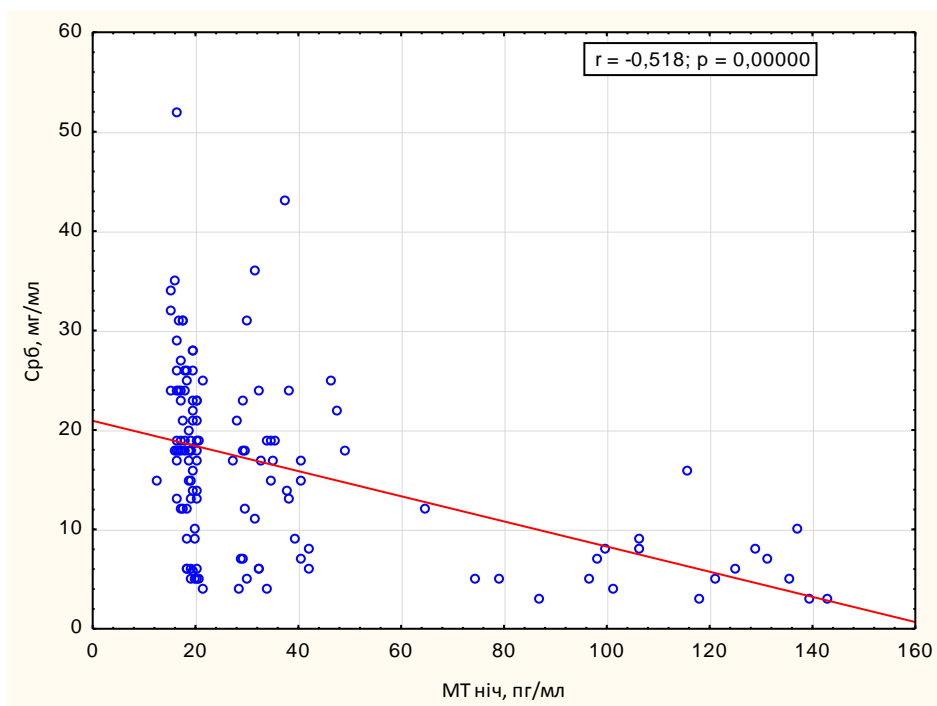


Рис. 4.2.2. Кореляційний зв'язок між рівнем нічного МТ та СРБ

Встановлені негативні кореляційні зв'язки альбуміну з феритином ($r = -0,352$, $p < 0,05$), тривалістю АГ ($r = -0,219$, $p < 0,05$), стажем лікування НЗТ ($r = -0,183$, $p < 0,05$), значеннями САТ ($r = -0,181$, $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,193$, $p < 0,05$). Разом з тим визначені позитивні зв'язки альбуміну з рівнем денного МТ ($r = 0,231$, $p < 0,05$) та більш тісні з рівнем нічного МТ, що представлено на рис. 4.2.3.

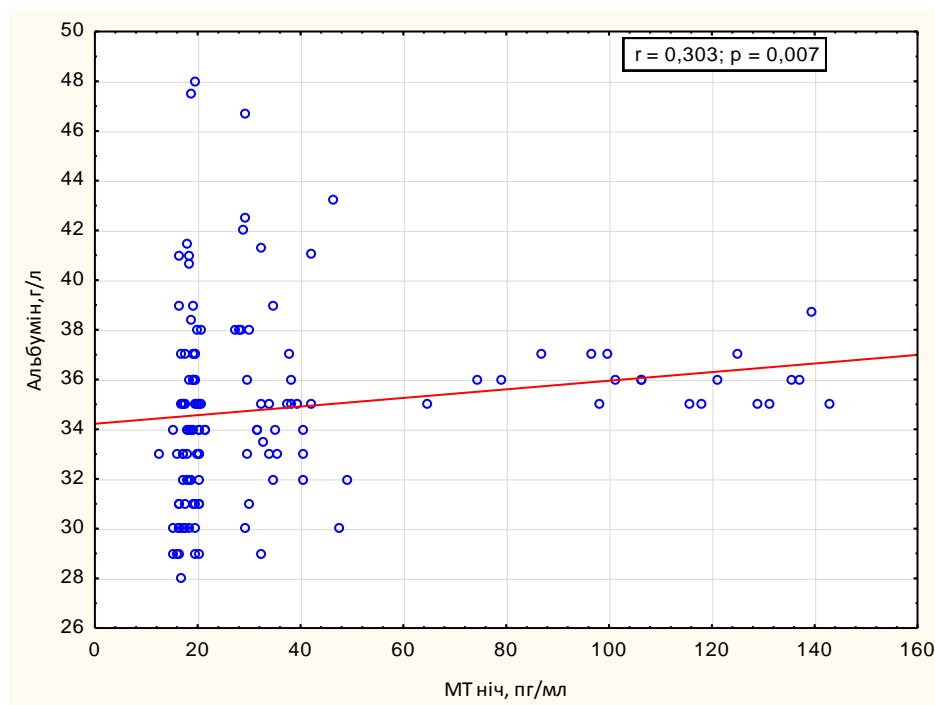


Рис. 4.2.3. Кореляційний зв'язок між рівнем нічного МТ та альбуміну

Оцінюючи взаємозв'язки важкості проявів запалення з рівнями МТ в організмі, можна припустити, що нормалізація рівня МТ може впливати на зменшення проявів запалення у хворих, що знаходяться на лікуванні ГД та вимагає більш детального подальшого вивчення й окремого аналізу. Аналіз маркерів запалення продемонстрував більш високе їх наростання у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з проявами запалення у хворих на НЗТ.

У хворих, що отримують терапію ГД вираженість запалення детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

Отримані нами результати також свідчать про нездатність сироваткового феритину самостійно відображати забезпеченість організму залізом при ХХН та підвищений рівень останнього в крові може слугувати маркером запалення у пацієнтів на НЗТ. Нефрологу варто пам'ятати, про зв'язок феритину з хронічним запальним станом у хворих на ХХН, що досить часто пов'язаним із зниженням нутриційного статусом і наявними субклінічними інфекціями.

Результати досліджень, представлені в розділі 4, опубліковано в роботах:

1. Kondratiuk V., Petrova A., Karpenko O. The role of melatonin deficiency in systemic inflammation in patients with terminal renal failure treated with hemodialysis. *The scientific heritage*. 2020. (44): 53-59. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
2. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом. *Нирки*. 2020. 9(1): 20-28. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір ма-

- теріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
3. Петрова А.С., Шишук К.О. Анемія та порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвяченій 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків. 2020: 191-2. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).
 4. Петрова А.С., Карпенко О. В., Дубовик В. Ю. Взаємозв'язок порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та процесів хронічного запалення у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. 82-ий всеукраїнський науково медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю). Лиман. С. - 230-1. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).

РОЗДІЛ 5

МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕПІФІЗУ У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ТА ПУРИНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

5.1. Мелатонінутворювальна функція епіфізу у взаємозв'язку з порушеннями ліпідного спектру крові у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

Наявність дисліпідемії є ключовим фактором розвитку та прогресування ХХН та ССЗ. Так, при аналізі ліпідного спектру крові, дисліпідемічні прояви спостерігаються у 35-70 % хворих на ХХН [142]. Як відомо у пацієнтів на НЗТ основною причиною розвитку ССЗ та цереброваскулярних захворювань є атеросклероз, який виявляється у 64% випадків. При ХХН з наростанням уремії, атеросклеротичний процес в коронарних судинах призводить до ураження судин головного мозку та послаблює компенсаторні можливості мозкового кровообігу, провокуючи прогресування ішемії головного мозку [144].

Роль МТ в корекції дисліпідемії в багатьох країнах вже не дискутується, його дія опосередковується через антиокислювальні потенціали та захисті від негативних ефектів прозапальних цитокінів [90,145]. Разом з тим МФЕ та її зв'язок з ліпідним спектром крові у хворих на ГД залишається маловивченим, що потребує подальшого дослідження. Метою даного підрозділу стало вивчення взаємозв'язку МФЕ з порушеннями ліпідного спектру крові у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Вивчення ліпідного спектру крові обстежуваних осіб виявило відмінності між групою контролю (практично здоровими особами) та пацієнтами на НЗТ за рівнем ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та КА. Пацієнти на ГД мають достовірно вищий рівень ТГ на 23,7% ($p < 0,001$) та КА на 13,7% ($p = 0,04$) і нижчий рівень ЛПВЩ на 21,4% ($p = 0,04$), що продемонстровано в таблиця 5.1.1.

Показники ліпідного спектру крові обстежуваних груп

Показник	Хворі на ХХН VD стадії, n=130	Група контролю, n = 20	P1-2
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]	4,25 [3,85; 4,65]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]	1,16 [0,89; 1,25]	<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	1,61 [1,25; 2,25]	2,39 [2,15; 2,58]	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	0,92 [0,8; 1,45]	1,17 [0,99; 1,31]	0,04
КА, Од	3,14 [1,61; 5,57]	2,71 [2,13; 3,39]	0,04

Під час дослідження в залежності від порушення МФЕ хворих на ХХН V Д стадії розподілено на дві групи. I група – пацієнти на ХХН V Д стадією з порушеною МФЕ (n = 110) та II групу - пацієнти на ХХН V Д стадією з нормальною МФЕ (n = 20).

Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму показав наявність підвищеної концентрації ЗХ та всіх його фракцій у пацієнтів на ХХН VD стадії [131]. Проте глибшими ці порушення були у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на НЗТ. Рівень ЗХ у хворих на ХХН V Д стадії з дисфункцією епіфізу на 26,4% (p < 0,05) вищий за показник пацієнтів групи хворих на ХХН V Д стадії зі збереженою МФЕ. Показник ТГ та ЛПНЩ пацієнтів з порушеною МФЕ вищий за результат групи II на 16,7% (p < 0,05) та 22,6% (p = 0,03) відповідно. Рівень ЛПВЩ групи хворих з дисфункцією епіфізу нижчий на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ. КА групи з порушеною МФЕ на 41,5% вищий за показник групи з нормальним функціонуванням епіфізу, що продемонстровано в таблиці 5.1.2.

Показники ліпідного спектру крові пацієнтів на ХХН VД стадії в залежності від МФЕ

Показник	Хворі на ХХН VД зі збереженою МФЕ, (n = 20)	Хворі на ХХН VД з порушеною МФЕ, (n=110)	P1-2
ЗХ, ммоль/л	3,37 [2,37; 5,26]	4,4 [3,1; 5,7]	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,4]	1,56 [1,25; 1,78]	< 0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	1,27 [1,14; 1,82]	1,64 [1,27; 2,26]	0,03
ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 [0,94; 1,52]	0,9 [0,79; 1,44]	0,03
КА, Од	2,04 [1,38; 3,17]	3,49 [1,72; 5,77]	0,01

Аналіз ліпідного спектру крові хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД за етіологічним фактором продемонстрував найвищий рівень ЗХ у хворих з полікістозною хворобою, що перевищував референтні значення на 42,5%. Найвищий рівень ТГ визначався у пацієнтів з гіпертензивною нефропатією та полікістозною хворобою, що вище за рекомендовані значення на 8%. Рівень ЛПНЩ найвище значення мав у пацієнтів з гіпертензивною нефропатією та на 37,9% перевищував допустимі значення. Рівень ЛПВЩ найнижчим був у пацієнтів з гіпертензивною та подагричною нефропатією, що нижче за референтні значення на 16% та 15% відповідно, що продемонстровано в таблиці 5.1.3.

Ліпідний профіль крові хворих на ГД в залежності від нозологічної форми

Показник	Гіпертензивна нефропатія, (n = 38)	Гломерулонефрит, (n = 37)	Тубулоінтерстиціальний нефрит, (n = 9)	Подагрична нефропатія, (n = 16)	Полікістозна хвороба, (n = 5)	СКХ, (n = 5)
ЗХ, ммоль/л	4,81 [3,61;5,8] *	4,26 [3,28;5,62] *	5,52 [3,21;6,28] *	2,89 [2,66;3,9]	5,7 [5,6;5,78]	3,38 [2,86;5,75]
ТГ, ммоль/л	1,62 [1,34;1,93] #	1,45 [1,19;1,63]	0,85 [0,76;1,23]	1,33 [1,21;1,72]	1,62 [1,52;1,64]	1,49 [1,17;2,41]
ЛПВЩ, ммоль/л	0,85 [0,76;1,23]	0,89 [0,82;1,58]	0,94 [0,91;1,62]	0,84 [0,58;1,19]	0,91 [0,9; 0,92]	0,97 [0,75;1,72]
ЛПНЩ, ммоль/л	1,93 [1,38;2,61] *	1,62 [1,25;2,15]	1,86 [1,41;2,24]	1,28 [1,25;1,63]	1,86 [1,67;2,18]	1,31 [1,27;2,27]
КА, Од	4,95 [1,81; 6,2]	2,88 [1,46;5,49]	3,16 [2,14;5,96]	3,26 [1,44;4,02]	5,35 [5,2; 5,56]	3,77 [0,57;4,93]

Примітка:

6. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на подагричну нефропатію;7. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на гломерулонефрит;

Отримані результати демонструють, що найбільш виражені порушення ліпідного спектру крові притаманні хворим на гіпертензивну нефропатію.

При проведенні аналізу ліпідного спектру крові в залежності від статевої приналежності, показники ЗХ та всіх його фракцій перевищували референтні значення, у більшій частини хворих на НЗТ, проте достовірних відмінностей за ліпідним спек-

тром крові між чоловіками та жінками не визначалося, що продемонстровано в таблиці 5.1.4.

Таблиця 5.1.4.

Ліпідний спектр крові хворих на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ за статевою ознакою

Показник	Чоловіки, (n=57)	Жінки, (n=53)	p
ЗХ, ммоль/л	4,6 [3,01; 5,6]	3,76 [3,21; 5,78]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,3; 1,81]	1,53 [1,22; 1,77]	0,7
ЛПНЩ, ммоль/л	1,65 [1,35; 2,34]	1,61 [1,26; 2,18]	0,3
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,43]	0,91 [0,78; 1,44]	0,8
КА, Од	4 [1,92; 5,63]	3,16 [1,71; 6,18]	0,9

З вище викладеного можна зробити висновок, що зменшення нічного рівню МТ в організмі, в порівнянні з денними показниками, в більшій мірі впливає на ліпідний метаболізм.

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ залежно від віку. Виявлено, що хворі похилого віку порівняно з групою пацієнтів молодого віку мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний час на 35%, так і в денний на 31,1% (обидва $p < 0,01$). Рівень денного МТ у пацієнтів похилого віку на 16,2% ($p < 0,01$) нижче за аналогічний показник пацієнтів середнього віку, а показник нічного рівня МТ на 7% відповідно ($p = 0,07$). Порівняльний аналіз показників рівня МТ хворих середнього віку та пацієнтів молодого віку, продемонстрував нижчі рівні МТ пацієнтів середнього віку, як у нічний час на 30,1%, так і у денний на 17,8%% (обидва $p < 0,05$), що зображено у таблиці 5.1.5. Це свідчить про те, що погіршення МФЕ прогресує з віком та найбільш виражені порушення притаманні хворим похилого віку.

Ліпідний спектр крові хворих на ХХН V Д стадії з порушеною МФЕ залежно від віку

Показник	Молодий вік, (n=34)	Середній вік , (n = 36)	Похилий вік, (n = 40)
ЗХ, ммоль/л	4,13 [3,29; 5,32]	4,6 [3,06; 5,86]	4,26 [2,85; 5,7]
ТГ, ммоль/л	1,53 [1,26; 1,75]	1,59 [1,22; 1,98]	1,56 [1,25; 1,89]
ЛПНЩ, ммоль/л	1,44 [1,22; 2,05]	1,73 [1,29; 2,26]	1,72 [1,3; 2,47] *
ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 [0,82; 1,75]	0,9 [0,81; 0,97]	0,86 [0,72; 1,19] *
КА, Од	2,3 [1,22; 5,3]	4,09 [2,4; 5,84]	3,5 [2,1; 6,19]

Примітки:

* – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими молодого віку.

Аналіз ліпідного спектру крові хворих на НЗТ в залежності від віку продемонстрував найглибші порушення у пацієнтів похилого та середнього віку, що демонструє взаємозв'язок порушення ліпідного спектру крові з віком обстежених осіб та циркадним ритмом МТ.

Для подальшого аналізу порушення МФЕ та ліпідного спектру крові в залежності від стажу гемодіалізного лікування, пацієнтів на ХХН 5 стадії, розподілено на 3 групи:

I група, (n = 24) - лікування ГД протягом від 1 до 5 р.,

II група, (n = 20) - лікування ГД протягом від 5 до 10 р.,

III група, (n = 66) - лікування ГД протягом більше 10 р.

Порівняльний аналіз ліпідного спектру крові хворих на НЗТ продемонстрував найвищий рівень ЗХ у пацієнтів з найбільшим стажем НЗТ та перевищував аналогічний показник I групи на 25,2% та на 32% результат II групи. Рівень ТГ пацієнтів з найбільшим стажем НЗТ, перевищував значення II групи на 14,6% та на 7% I групи. ЛПНЩ III групи на 32,4% вище за значення I групи та на 18,1% II групи. Результат ЛПВЩ, пацієнтів, що знаходилися на лікуванні ГД, більше 10 років, нижче за дані II

групи на 34,5% та на 10,7% за значення I групи, що продемонстровано в таблиці 5.1.6.

Таблиця 5.1.6.

Порушення ліпідного обміну залежно від тривалості лікування нирково - замісної терапії

Показник	1 – 5 років, (n=24)	5 -10 років, (n = 20)	10-15 років, (n = 66)
ЗХ, ммоль/л	3,65 [2,86; 5,55]	3,32 [2,86; 5,12]	4,88 [3,38; 5,8] *
ТГ, ммоль/л	1,47 [1,16; 1,7]	1,35 [1,2; 1,58]	1,58 [1,35; 1,93]
ЛПНЩ, ммоль/л	1,27 [1,16; 1,72]	1,54 [1,32; 2,17]	1,88 [1,37; 2,45] *
ЛПВЩ, ммоль/л	0,93 [0,84; 1,59]	1,13 [0,9; 1,79]	0,84 [0,75; 0,97] #
КА, Од	2,62 [1,31; 4,33]	1,99 [0,74; 4,45]	4,92 [2,43; 6,24] * #

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (1 – 5 років);
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (10 – 15 років).

Отримані дані свідчать про взаємозв'язок порушення МФЕ з тривалістю лікування НЗТ та їх вплив на ліпідний спектр крові хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом.

Для аналізу ліпідного обміну крові в залежності від тривалості АГ хворих розподілили на чотири групи в залежності від стажу АГ:

- I група, (n=10) – тривалість АГ протягом 1 – 5 років;
- II група, (n = 27) – тривалість АГ протягом 5 – 10 років;
- III група, (n = 32) – тривалість АГ протягом 10 – 15 років;
- IV група, (n = 41) – тривалість АГ більше 15 років.

Аналіз даних продемонстрував взаємопов'язаність вираженості порушень ліпідного метаболізму крові зі стажем АГ. Так, у пацієнтів IV групи рівень ЗХ перевищував на 35,5% результат II групи, на 12% дані III групи та на 6,3% значення I групи. Результат ТГ IV групи на 26% перевищував дані I групи, на 8,9% результат II групи та на 4,4% дані III групи. Найвищий показник ЛПНЩ спостерігався у хворих

IV групи, та перевищував аналогічний показник II групи на 24,7% та на 9% результат I групи, що продемонстровано в таблиці 5.1.7.

Таблиця 5.1.7.

Порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН VД стадії, залежно від тривалості артеріальної гіпертензії

Показник	I група (1–5 р.), n=10	II група (5 – 10 р.), n = 27	III група (10-15р.), n = 32	IV група (>15 р.), n = 41
ЗХ, ммоль/л	4,8 [3,14; 5,78]	3,29 [2,78; 4,46]	4,49 [2,77; 5,56]	5,1 [3,67; 5,9] # \$
ТГ, ммоль/л	1,17 [0,82; 1,49]	1,44 [1,25; 1,76]	1,51 [1,23; 2,09] *	1,58 [1,53; 1,92] *
ЛПНЩ, ммоль/л	1,62 [1,06; 1,86]	1,34 [1,22; 1,64]	1,78 [1,35; 2,17] #	1,78 [1,35; 2,17] #
ЛПВЩ, ммоль/л	0,89 [0,84; 1,53]	1,29 [0,84; 1,8]	0,91 [0,76; 1,67]	0,91 [0,76; 1,67] #
КА, Од	3,95 [2,62; 5,3]	1,92 [0,97; 4,07]	3,33 [1,69; 5,31]	3,33 [1,69; 5,31] # \$

Примітки:

3. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (1 – 5 років);
4. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (10 – 15 років)
5. \$ – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими III групи (>15 років);

Аналіз порушення МФЕ хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, дав змогу визначити мінімальні та максимальні значення денного та нічного рівня МТ в сліні, завдяки чому хворих в залежності від рівнів МТ розподілили на групи та провели аналіз ліпідного спектру крові пацієнтів.

За денним рівнем МТ хворих розподілили на 3 групи:

I група, (n=26) – рівень денного МТ 2,6 – 3,9 пг/мл;

II група, (n = 68) – рівень денного МТ 1,3 – 2,6 пг/мл;

III група, (n = 16) – рівень денного МТ < 1,3, пг/мл.

Аналіз рівню ЗХ продемонстрував найвищий його рівень у пацієнтів II групи, що на 40,4% перевищував значення III групи та на 25,5% дані I групи. Рівень ТГ пацієнтів III групи на 5,1% вищий за результат I групи. Найвище значення ЛПНЩ спостерігалось у хворих II групи, та перевищувало рівень III групи на 39,1% та на 27,6% показник I групи. Найнижчий рівень ЛПВЩ визначався у хворих II групи, його рівень нижчий на 11,5% за результат III групи та на 36,6% за дані I групи, що продемонстровано в таблиці 5.1.8.

Таблиця 5.1.8.

Порушення ліпідного обміну хворих на ХХН VD стадії з порушеною МФЕ залежно від рівня денного мелатоніну у слині

Показник	I група (2,6 – 3,9 пг/мл), n=26	II група (1,3 – 2,6 пг/мл), n=68	III група (< 1,3, пг/мл), n=16
ЗХ, ммоль/л	3,65 [2,93; 5,48]	4,9 [3,35; 5,79] *	3,49 [2,83; 4,56] #
ТГ, ммоль/л	1,48 [1,25; 1,63]	1,57 [1,26; 1,93]	1,56 [1,22; 1,78]
ЛПНЩ, ммоль/л	1,39 [1,17; 1,62]	1,92 [1,37; 2,45] *	1,38 [1,26; 1,96] #
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 [0,84; 1,61]	0,85 [0,76; 1,1] *	0,96 [0,74; 1,27]
КА, Од	2,11 [1,19; 4]	4,8 [2,31; 6,22] *	3,06 [1,42; 5,17]

Примітки:

3. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (1,3 – 2,6 пг/мл);
4. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи (1,3 – 2,6 пг/мл)

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на 3 групи:

I група, (n= 9) – рівень нічного МТ 39 – 49,1 пг/мл;

II група, (n = 27) – рівень нічного МТ 26 – 39 пг/мл;

III група, (n = 74) – рівень нічного МТ 12,6 - 25 пг/мл.

При аналізі рівню ЗХ в залежності від нічного рівня МТ найглибші порушення спостерігалися у хворих з найнижчим рівнем нічного МТ в слині, так його рівень вищий на 41,2% за дані I групи та на 8,7% за значення II групи. Результат II групи на 29,9% вищий за значення I групи.

Найвищий рівень ТГ також спостерігався у пацієнтів III групи, та перевищував значення I групи на 13,8%, значення II групи на 7,5%.

Самий високий рівень ЛПНЩ визначався знову у пацієнтів з найнижчим рівнем нічного МТ в слині та перевищував значення I групи на 53,4% та на 10,6% рівень II групи. Результат ЛПНЩ II групи на 38,8% вищий за отримані дані I групи.

Самий низький рівень ЛПВЩ спостерігався у хворих III групи, що на 42,7% менший за результати I групи та на 5,5% дані II групи. ЛПВЩ у II групі на 39,3% нижчі за результат I групи, що продемонстровано в таблиці 5.1.9. Аналіз рівня ЛПВЩ, що володіють антиатерогенними властивостями, показує найбільше їх зниження у пацієнтів з найглибшими порушеннями МФЕ, що може свідчити про більш високий ризик розвитку та прогресування атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [131].

Таблиця 5.1.9

Порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від нічного рівня мелатоніну у слині

Показник	I група (39 – 49,1 пг/мл), n=9	II група (26 – 39 пг/мл), n=27	III група (12,6 - 25 пг/мл), n=74
ЗХ, ммоль/л	3,28 [3,01; 4,17]	4,26 [2,93; 5,62]	4,63 [3,34; 5,7]
ТГ, ммоль/л	1,38 [1,31; 1,64]	1,46 [1,16; 1,63]	1,57 [1,26; 1,93]
ЛПНЩ, ммоль/л	1,16 [1,06; 1,4]	1,61 [1,26; 2,13] *	1,78 [1,31; 2,42] *
ЛПВЩ, ммоль/л	1,5 [1,29; 1,6]	0,91 [0,83; 1,58]	0,86 [0,76; 1,28] *
КА, Од	1,46 [0,97; 2,2]	3,5 [1,41; 5,3]	3,9 [2,06; 6,18] *

Примітки:

3. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи (39 – 49,1 пг/мл).

Отримані результати свідчать про взаємопов'язаність рівнів МТ та ліпідного метаболізму у хворих на ХХН V Д стадії, що лікуються ГД.

З метою більш детального визначення взаємозв'язків порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН V стадії з порушенням МФЕ, нами проведено кореляційний аналіз.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнем ЗХ ($r = -0,256$; $p < 0,05$), що представлено на рис. 5.1.1.

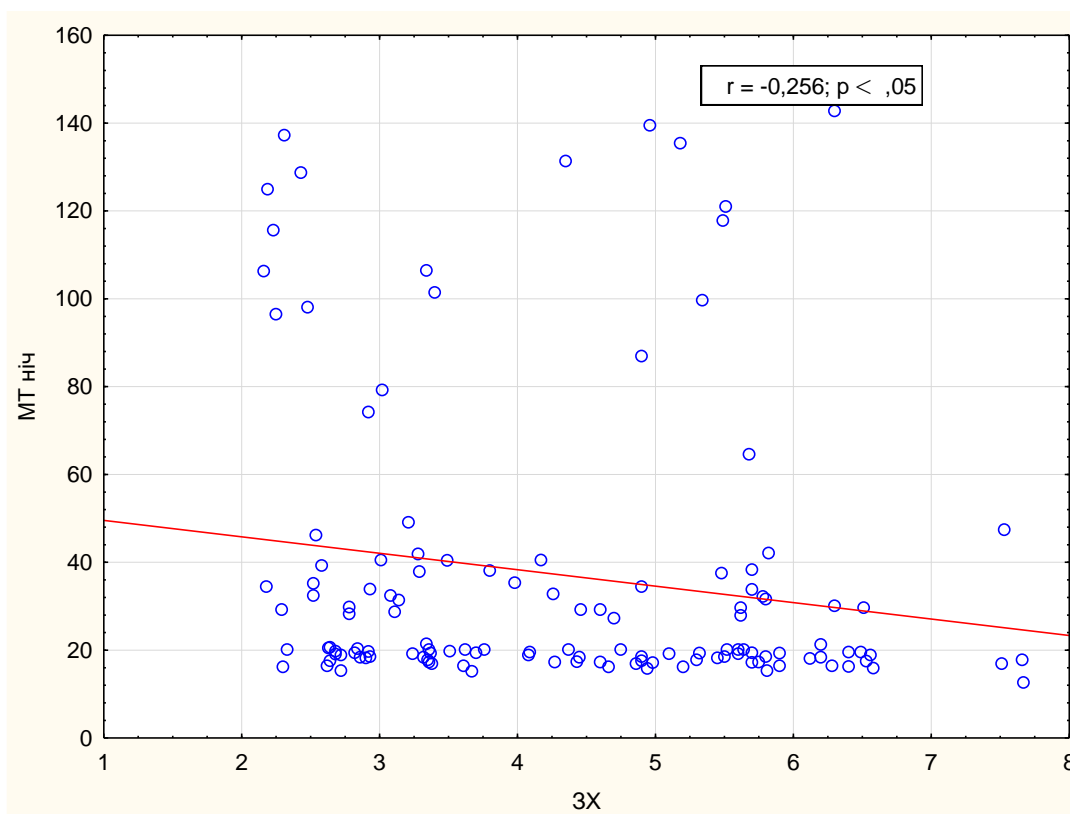


Рис. 5.1.1. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем загального холестерину

Кореляційний аналіз підтверджує, що зниження нічного рівня МТ поєднується зі зростанням рівня ТГ ($r = -0,272$; $p < 0,05$) в крові хворих, що може свідчити про формування гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії у разі зниження синтезу МТ та продемонстровано на рис. 5.1.2. Отримані дані підтверджуються дослідженнями проведеними на щурах, які демонструють наростання рівнів ТГ та ЗХ після пінеалектомії [13, 131].

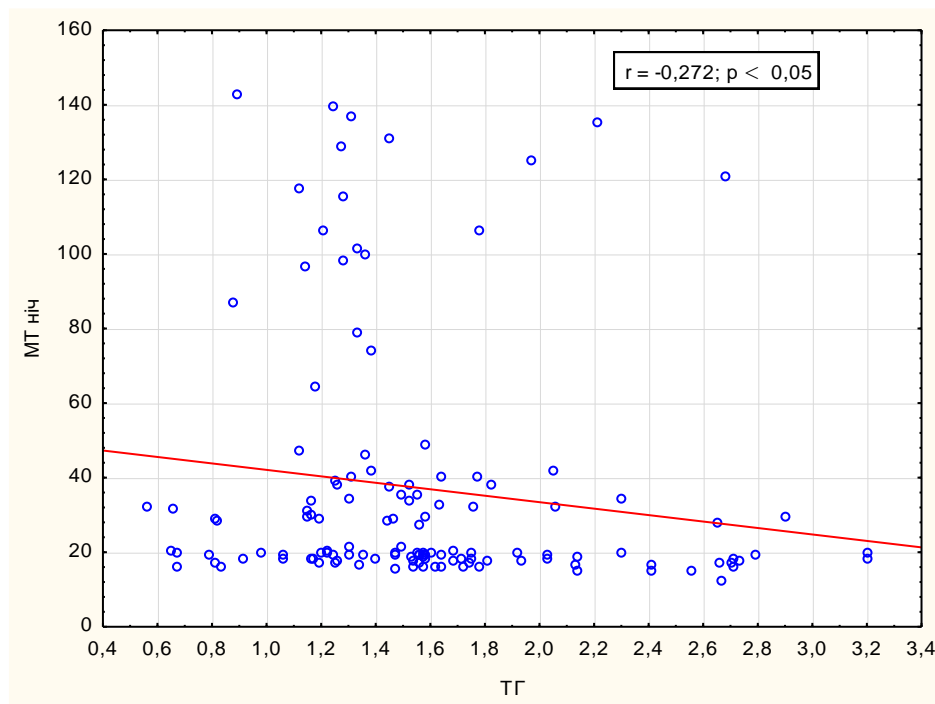


Рис. 5.1.2. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем тригліцеридів

Разом з цим виявлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем ТГ і Нв ($r = -0,20$; $p < 0,05$) та позитивний зв'язок з тривалістю АГ ($r = 0,24$; $p < 0,05$) і стажем ЗНТ ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Що є свідченням зростання ступеня дисліпідемії при збільшенні тривалості основної патології та лікування ГД.

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок нічного ($r = -0,347$; $p = 0,03$) та денного рівня ($r = -0,198$; $p < 0,05$) МТ з рівнем ЛПНЩ, що представлено на рис. 5.1.3.

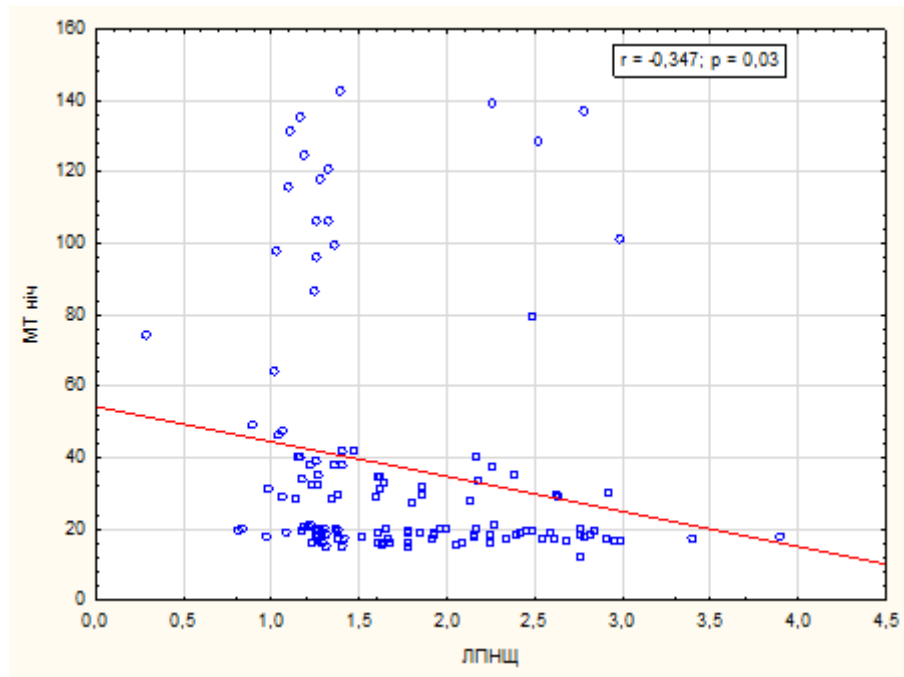


Рис. 5.1.3. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем ЛПНЦ

Встановлені позитивні зв'язки між рівнем МТ в денний ($r = 0,27$; $p = 0,03$) та нічний період ($r = 0,331$; $p = 0,02$) з рівнями ЛПВЦ, що показано на рис. 5.1.4.

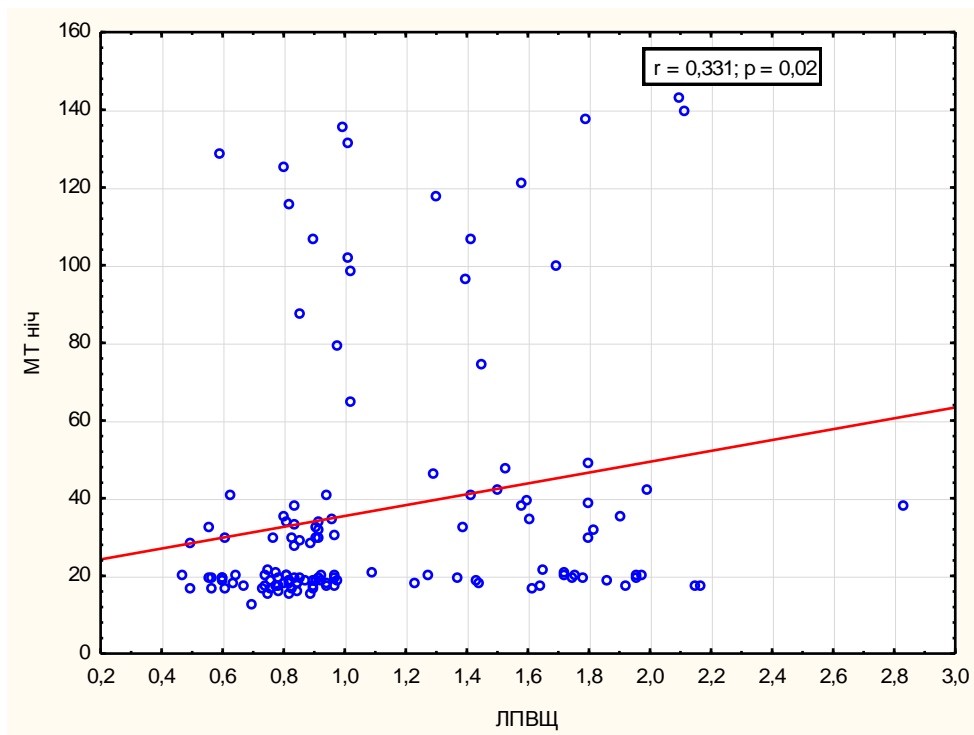


Рис. 5.4.4. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем ЛПВЦ

Взаємозв'язок ЛПВЩ та МФЕ може пояснюватися наявністю важливої складової ЛПВЩ, ферменту - параоксонази, що пригнічує окислення ЛПНЩ. Активність даного ферменту у хворих на ХХН може зменшуватися та сприяти процесам окислення ЛПНЩ. МТ, як відомо, запобігає останнім, тому зниження синтезу МТ може бути пов'язане зі зменшенням рівня ЛПВЩ, що спостерігається і в нашій роботі [13, 18, 131]. Виявлено негативні кореляційні зв'язки ЛПВЩ з ІМТ пацієнтів ($r = -0,25$; $p < 0,05$), САТ ($r = -0,3$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,31$; $p < 0,05$).

Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму продемонстрував більш глибокі його порушення у вигляді підвищеної концентрації ЗХ та всіх його фракцій у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на НЗТ.

Порушення МФЕ та ліпідного спектру крові визначається нозологічним чинником та найбільш виразно прослідковується у хворих на гіпертензивну нефропатію. У хворих, що отримують терапію ГД, мелатонінутворювальна дисфункція та порушення ліпідного обміну мають вік-залежний характер і найбільш виражені в похилому віці. Дисліпідемія у пацієнтів на ХХН V Д стадії детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ, рівнем Нв та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

5.2. Мелатонінутворювальна функція епіфізу у взаємозв'язку з порушеннями пуринового обміну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

На сьогоднішній день загальновідомо, що ГУ розглядається як фактор кардіо-васкулярного ризику, тому протягом останніх років все більшу увагу науковців привертає питання вивчення аспектів пуринового обміну в організмі людини. Метою написання даного підрозділу є вивчення порушень пуринового обміну у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на НЗТ та дослідити взаємозв'язок цих порушень з МФЕ,

Під час проведення дослідження підвищений рівень СК в крові у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД спостерігався у 74,6% хворих. Отримані дані свідчать про значну поширеність ГУ у хворих на НЗТ та за результатами інших досліджень перевищують розповсюдженість в загальній популяції, де відсоток ГУ досягає 20-25% [10].

Порівняльний аналіз рівнів СК між хворими на ХХН V стадії, що лікуються ГД та практично здорових осіб, продемонстрував вищі значення хворих на НЗТ на 29,2% ($p < 0,001$) за результат контрольної групи, що представлено в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1.

Показники рівня гіперурикемії в обстежуваних групах

Показник	Хворі на ХХН V Д стадії, n=130	Контрольна група, n=20	p
СК, мкмоль/л	399 [372; 428]	282,5 [246; 298]	<0,001
САТ, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [116; 128]	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	90 [80; 92]	80 [73; 80]	<0,001

МТ, як відомо, гальмує утворення цитокінів, вільних радикалів, знижує функції активованих макрофагів і Т-хелперів, має імуномодельючі властивості, тому нами проведений аналіз частоти порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, виділена група з її дисфункцією та проведений подальший аналіз взаємозв'язку рівнів МТ та ГУ [2].

Аналіз денного рівня МТ в слині дав змогу розподілити хворих на три групи. Так, найнижчий рівень СК та нижчі показники САТ та ДАТ спостерігалися у хворих з найменш вираженими порушеннями МФЕ, що продемонстровано в таблиці в таблиці 5.2.2.

Показники гіперурикемії залежно від рівня денного мелатоніну у сліні

Показник	I група (2,6 – 3,9 пг/мл), n=26)	II група (1,3 – 2,6 пг/мл), n=68	III група (< 1,3, пг/мл), n=16
СК, мкмоль/л	386,5 [308; 404]	403,5 [381; 453.5] *	397,5 [369; 456]
САТ, мм рт. ст.	140 [136; 146]	160 [150; 164] #	160 [158; 166] #
ДАТ, мм рт. ст.	90 [86; 90]	90 [90 ;98]	90 [85; 96]

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;
- # – $p < 0,001$ у порівнянні з хворими I групи.

При аналізі нічного рівня МТ теж виділено три групи, отримані результати яких продемонстровані в таблиці 5.2.3. Слід зазначити, що пацієнти з найнижчими рівнями МТ мали найвищі рівні СК, САТ та ДАТ.

Показники гіперурикемії у хворих на ХХН ВД стадії з порушеною МФЕ залежно від нічного рівня мелатоніну у сліні

Показник	I група (39 - 49,1 пг/мл), n=9	II група (26 - 39 пг/мл), n=27	III група (12,6 - 25 пг/мл), n=74
СК, мкмоль/л	398 [321; 404]	393 [337; 401]	406,5 [381; 472] #
САТ, мм рт. ст.	136 [135; 140]	142 [140; 148] *	160 [158; 166] *
ДАТ, мм рт. ст.	90 [85; 90]	90 [88; 90]	90 [90; 98]

Примітки:

- * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;
- # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи.

Цікавим є порівняльний аналіз значень пуринового обміну у хворих з порушеною МФЕ в залежності від тривалості лікування НЗТ, що продемонструвало найвищі значення СК, САТ та ДАТ у хворих з найбільшим стажем діалітичної терапії та представлено в таблиці 5.2.4.

Таблиця 5.2.4.

Показники гіперурикемії у хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ залежно від тривалості лікування нирково-замісною терапією

Показник	I група, 1 - 5 років, (n=24)	II група, 5 - 10 років, (n = 20)	III група, 10 - 15 років, (n = 66)
СК, мкмоль/л	393,5 [344,5; 403,5]	398 [330; 408,5]	408,5 [381; 472] *
САТ, мм рт. ст.	141 [138; 148]	140 [139; 160]	160 [158; 166] **
ДАТ, мм рт. ст.	90 [89; 90]	90 [80; 90]	90 [90; 98]

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими I групи;
2. # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими II групи.

При порівняльному аналізі ГУ залежно від тривалості АГ визначається достовірна різниця між групами за рівнями СК, САТ та ДАТ, що представлено в таблиці 5.2.5. Отримані дані підтверджуються дослідженнями з включенням хворих на АГ у яких виявлений сильний зв'язок рівнів СК з серцево-судинними захворюваннями та смертністю. Визначалось, що АГ у хворих з ГУ спостерігається частіше (86,5%) ніж в осіб з нормальним пуриновим обміном (47,8%) [6].

**Показники гіперурикемії у хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ
залежно від тривалості АГ**

Показник	I група (1 - 5 р.), n=10	II група (5 - 10 р.), n=27	III група (10 -15 р.), n=32	IV група (>15 р.), n=41
СК, мкмоль/л	391,5 [352; 398]	393 [321; 404]	402,5 [381; 466]	412 [381; 472]
САТ, мм рт. ст.	146 [140; 150]	140 [136; 144]	160 [151; 165]	160 [158; 166]
ДАТ, мм рт. ст.	90 [90; 96]	90 [85; 90]	90 [90; 98]	90 [90; 98]

Обговорюючи наявність ГУ за статевою ознакою у хворих на НЗТ, звертає увагу підвищений рівень СК у жінок, котрий склав 408 [381; 456] мкмоль/л, проти отриманого результату чоловіків 393 [342; 412] мкмоль/л ($p=0,03$). Результати інших експериментальних досліджень демонструють вищі рівні СК у чоловіків в порівнянні з жінками, проте у період постменопаузи вони сягають рівнів чоловіків того ж віку [13].

Слід зазначити, що під час дослідження не виявлено достовірних відмінностей рівню СК залежно від нозологічних чинників, котрі призвели до ХХН, що є свідченням розвитку ГУ на тлі зниження ниркової екскреції та не завжди обумовлене певним етіологічним фактором. Отримані дані потребують більш глибокого подальшого вивчення.

З метою більш детального визначення взаємозв'язків, нами проведений кореляційний аналіз рівнів СК з рівнем феритину, що продемонстрував наявність слабких позитивних зв'язків ($r=0,258$, $p<0,05$). Визначені слабкі кореляційні зв'язки рів-

ня СК з віком ($r = 0,19$, $p < 0,05$), показниками САГ ($r = 0,221$, $p < 0,05$), тривалістю АГ ($r = 0,275$, $p < 0,05$) та стажем лікування ГД ($r = 0,252$, $p < 0,05$), що представлено на рис. 5.2.1.

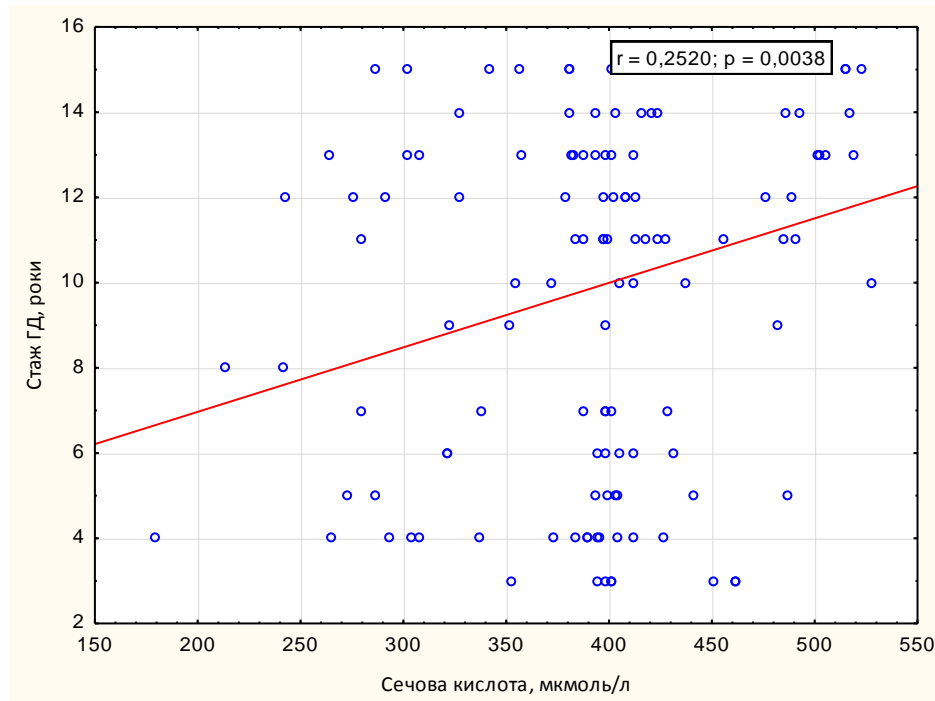


Рис. 5.2.1. Кореляційні зв'язки рівня СК з тривалістю лікування НЗТ

Разом з тим визначалися негативні кореляційні зв'язки СК з рівнем альбуміну ($r = -0,293$, $p < 0,05$). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок ГУ з рівнем денного МТ ($r = -0,176$, $p < 0,05$) та більш тісний з рівнем нічного МТ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), що представлено на рис. 5.2.2.

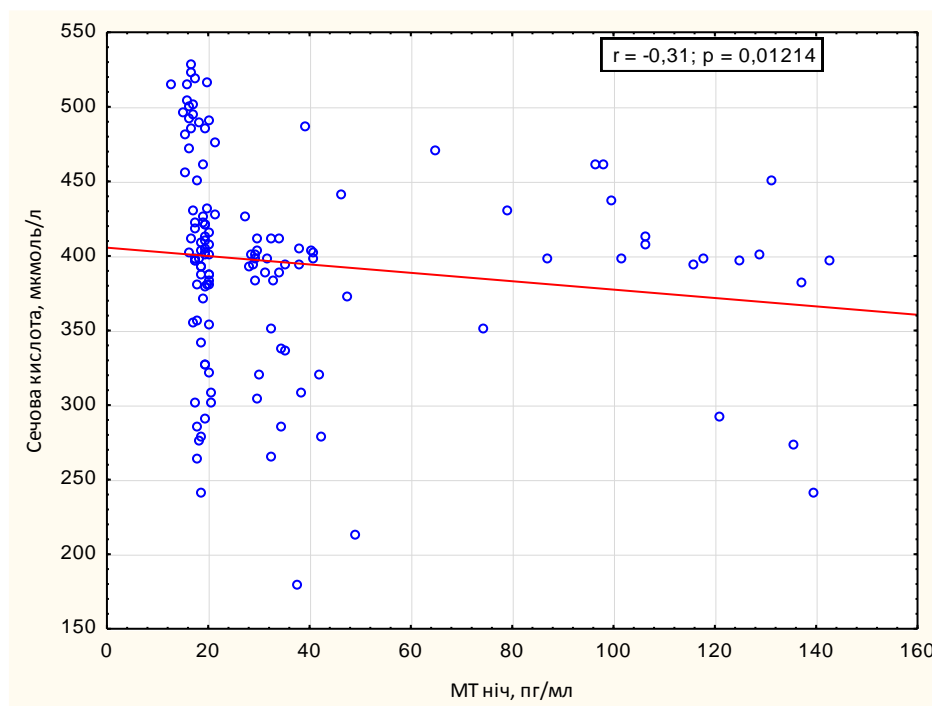


Рис. 5.2.2. Кореляційні зв'язки рівня СК з рівнем нічного МТ

Аналіз результату дослідження ГУ продемонстрував більш значні її прояви у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з порушенням пуринового обміну. ГУ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД має вік-залежний характер та детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та ступенем порушень МФЕ за денним та нічним рівнем. Слід зазначити, що пацієнти з найнижчими рівнями МТ мали найвищі рівні СК, САТ та ДАТ.

Оцінюючи взаємозв'язки ГК з порушеннями МФЕ в організмі, можна припустити, що нормалізація рівня МТ може впливати на покращення пуринового обміну у хворих, що знаходяться на лікуванні ГД та вимагає більш детального подальшого вивчення й окремого аналізу.

Результати досліджень, представлені в розділі 5, опубліковано в роботах:

1. Petrova A., Karpenko O., Krasiuk E., Hryhorieva Y. Relationship between melatonin-forming function of epiphysis with hyperuricemia in patients with chronic kidney disease 5 stages. Bulletin of problems biology and medicine. 2020; 1 (155): 183-187. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

2. Кондратюк В.Е., Петрова А.С., Карпенко Е.В., Осташевська Т.Г., Красюк Е.К. Взаимосвязь нарушения мелатонинобразовательной функции эпифиза и дислипидемии у больных хронической болезнью почек V стадии, которые лечатся гемодиализом. Семейная медицина. 2020. (1-2): 103-111. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
3. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В., Григор'єва Є.М. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу 5 Д стадії. Актуальні питання нефрології. 2019. 25(1-2): - 35-40. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
4. Петрова А.С. Роль мелатоніну при порушенні ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 164-165. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

РОЗДІЛ 6

МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕПІФІЗУ, ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА СНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІАЛІЗОМ

6.1. Якість життя хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом у взаємозв'язку з мелатонінутворювальною дисфункцією епіфізу

Розвиток та прогресування ХХН часто асоціюється з погіршенням ЯЖ та супроводжується несприятливими змінами у психологічній, фізичній та соціальній сферах життя пацієнта.

Так як ЯЖ являється важливою складовою концепції адекватності діалізної терапії, метою даного розділу є визначення її якості у пацієнтів з ХХН V стадії та дослідити вплив дисфункції епіфізу на її показники.

Аналіз показників ЯЖ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД продемонстрував невдоволеність загальним станом здоров'я, так як найнижча кількість балів визначалася за параметром «Обтяжливість захворювання», та в середньому складала 25 балів. Отримані нами результати свідчать про значний вплив захворювання пацієнтів на повсякденне життя, адже даний параметр характеризувався низькою кількістю балів (56 балів), меншою мірою на ЯЖ впливали симптоми захворювання нирок (68 балів). Оцінка загальних параметрів ЯЖ в обстеженій нами діалізній популяції характеризується більшою мірою зниженням фізичного сумарного компонента, аніж психічного, що співпадає з дослідженнями інших авторів та продемонстровано в таблиці 6.1.1. [122]

Результати обстеження якості життя у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за опитувальником SF -36

Параметри оцінки ЯЖ	Хворі на ГД, n = 130
Сумарний показник ЯЖ	43,9 [31,6; 53]
Симптоми захворювання нирок	67,7 [56,3; 79,2]
Вплив захворювання на життя	56,3 [43,8; 71,9]
Обтяжливість захворювання	25 [6,3; 43,8]
SF-12	34,6 [19,6; 42,9]
Фізичний сумарний компонент	25 [8,3; 37,5]
Психічний сумарний компонент	40 [26,7; 58,3]

Для проведення подальшого дослідження хворі на ГД були розподілені на дві групи в залежності від функціонування епіфізу. В першу групу увійшли пацієнти з порушеною МФЕ, II групи склали пацієнти з нормальною МФЕ.

Аналіз сумарного показника ЯЖ у хворих з порушеною МФЕ на 22,2 % ($p < 0,001$) нижче за отриманий показник групи порівняння. Результат шкали «обтяжливість захворювання» та SF-12 групи з дисфункцією епіфізу на 57 % ($p < 0,001$) та 44,5 % ($p < 0,001$) відповідно, нижча за отриманий результат групи зі збереженою МФЕ. Параметр «симптоми захворювання нирок» хворих з дисфункцією епіфізу на 3 % нижчий за аналогічний показник хворих зі збереженою МФЕ. Параметр оцінки ЯЖ «вплив захворювання на життя» хворих з порушеною МФЕ на 2,6 % нижчий за результат групи порівняння. Результат «фізичного сумарного компонента» групи з порушеною МФЕ на 58,4 % ($p < 0,001$) нижчий за аналогічний компонент групи порівняння. Сума балів хворих з дисфункцією епіфізу за «психічним сумарним компонентом» на 32,3 % ($p < 0,001$) менша за отриманий результат хворих зі збереженою МФЕ, що продемонстровано в таблиці 6.1.2.

Характеристика якості життя у хворих на ХХН VД стадії в залежності від мелатонінутворювальної функції

Параметри оцінки ЯЖ	Хворі на ГД з порушеною МФЕ, n = 110	Хворі на ГД зі збереженою МФЕ, n = 20
Сумарний показник ЯЖ	39,9 [29,9; 50,7]	51,3 [47,3; 60,7] *
Симптоми захворювання нирок	67,7 [56,2; 79,2]	69,8 [57,3; 78,1]
Вплив захворювання на життя	56,3 [43,8; 71,9]	57,8 [42,2; 70,3]
Обтяжливість захворювання	18,8 [6,3; 37,5]	43,8 [28,1; 50] *
SF-12	30,2 [17,5; 38,8]	54,4 [42,9; 58,8] *
Фізичний сумарний компонент	20,8 [4,2; 33,3]	50 [39,6; 58,3] *
Психічний сумарний компонент	37,5 [26,7; 51,7]	55,4 [45,8; 62,1] *

Примітка: * – достовірність між групами $p < 0,001$

Так, результати дослідження демонструють зниження параметрів шкали оцінки ЯЖ більшою мірою за рахунок пулу хворих з дисфункцією епіфізу, що свідчить про більш глибоке зниження ЯЖ у цій групі хворих.

З метою більш детального розгляду факторів, що призводять до погіршення ЯЖ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД нами проведений аналіз взаємозв'язків між шкалами ЯЖ та клініко-лабораторними показниками. Так, був визначений слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем Hb та шкалами «обтяжливість захворювання» та «SF-12» $r = 0,182$ та $r = 0,175$ відповідно, обидва $p < 0,05$. Достовірні зв'язки між стажем діалізоної терапії, віком хворих, значеннями кальцій – фосфорно-

го обміну чи ліпідного спектру крові та шкалами опитувальника ЯЖ в даному дослідженні знайдені не були.

При проведенні дослідження встановлено середній прямий кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та результатами «фізичного сумарного компоненту» ($r = 0,53$, $p < 0,001$), що представлено на рис. 6.1.1.

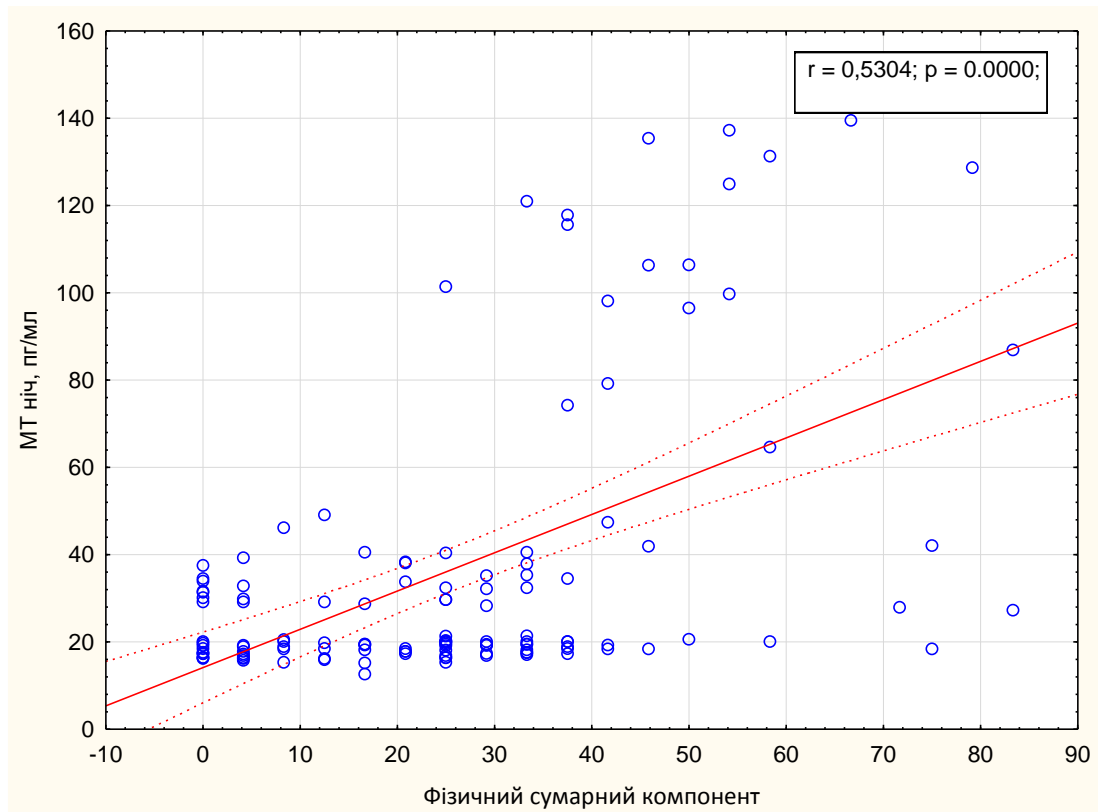


Рис. 6.1.1. Зв'язок рівнів нічного мелатоніну та «фізичного сумарного компоненту»

Встановлені позитивні слабкі кореляційні зв'язки між значеннями «психічного сумарного компоненту та денними й нічними показниками МТ (ніч $r = 0,278$; $p = 0,004$; день $r = 0,19$; $p < 0,05$), що представлено на рис. 6.1.2.

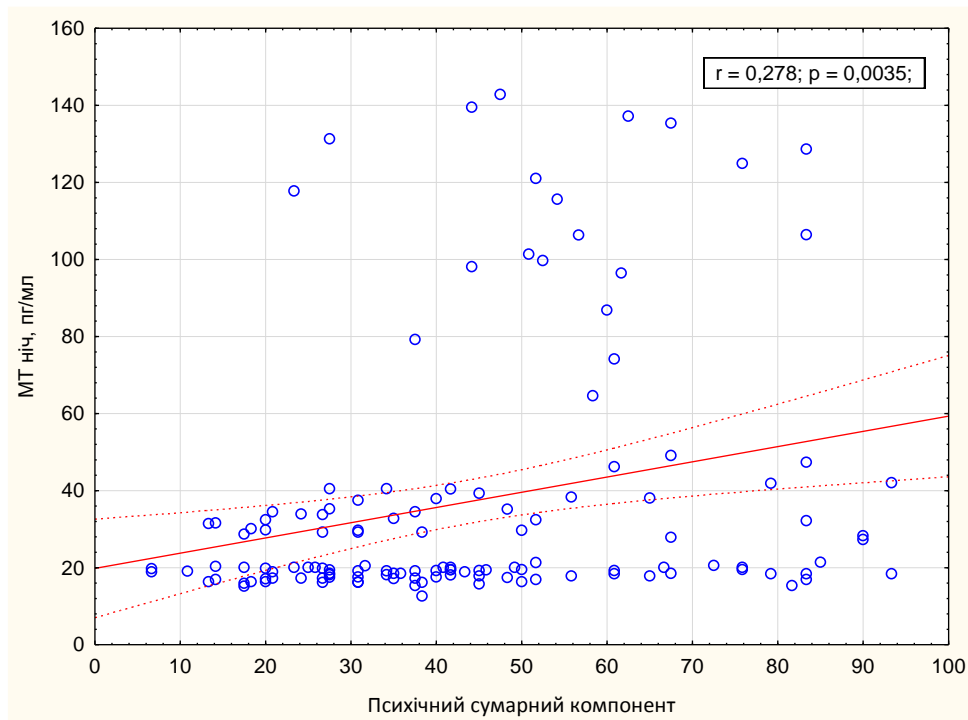


Рис. 6.1.2. Зв'язок рівнів нічного мелатоніну та « психічного сумарного компоненту»

Аналіз сумарного показника ЯЖ продемонстрував наявність прямого кореляційного зв'язку з рівнями нічного МТ ($r = 0,326$; $p = 0,0099$), що представлено на рис. 6.1.3.

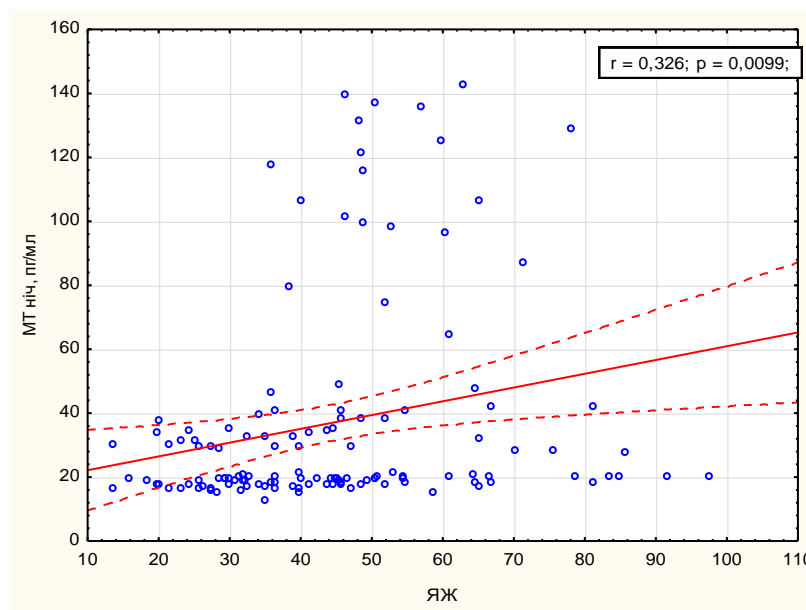


Рис. 6.1.3. Зв'язок рівнів нічного мелатоніну та сумарного показника ЯЖ

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між значеннями шкали «обтяжливість захворювання» та нічними рівнями МТ ($r = 0,286$; $p = 0,003$), що представлено на рис. 6.1.4.

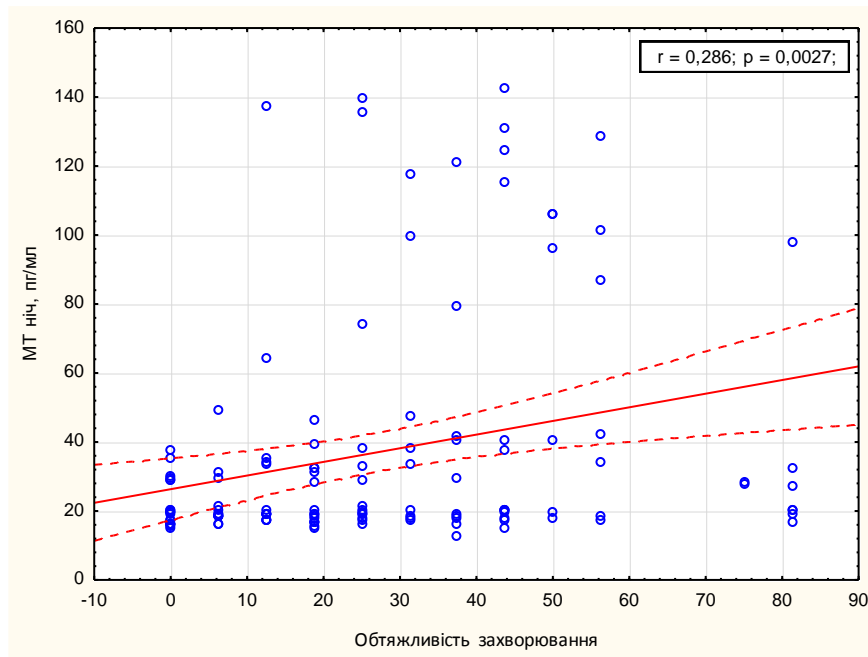


Рис. 6.1.4. Зв'язок рівнів нічного мелатоніну та шкали «обтяжливість захворювання»

Виявлено прямий кореляційні зв'язки між значеннями шкали SF-12 та нічним ($r = 0,44$; $p < 0,001$) і денним рівнями МТ ($r = 0,22$; $p = 0,01$), що представлено на рис. 6.1.5.

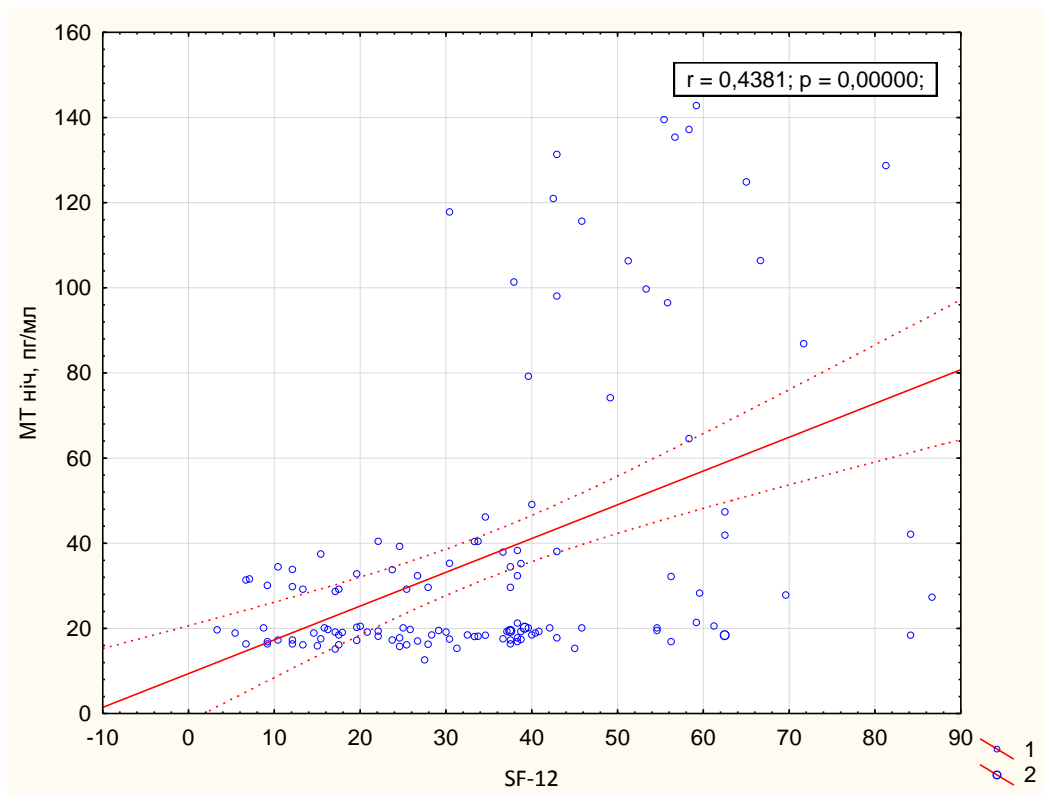


Рис. 6.1.5. Зв'язок рівнів нічного мелатоніну та шкали «SF-12»

Нами досліджено зв'язок значень ДМАТ та результатів отриманих за шкалами опитувальника SF-36, котрий демонструє наявність обернених кореляційних зв'язків різної сили між показниками, що продемонстровано в таблиці 6.1.3.

Таблиця 6.1.3.

Кореляційний аналіз між показниками якості життя та добового моніторингу артеріального тиску

Шкали ЯЖ Показник ДМАТ	Сумарний показник ЯЖ	Симптоми захворювання нирок	Вплив захворювання на життя	Обтяжливість захворювання	SF-12	Фізичний сумарний компонент	Психічний сумарний компонент
Середній САТ (мм рт.ст.) за добу	-0,37			-0,27	-0,41	-0,44	-0,3
Середній САТ (мм рт.ст.) в активний період доби	-0,34			-0,25	-0,39	-0,42	-0,28
Середній САТ (мм рт.ст.) в пасивний період доби	-0,33			-0,28	-0,39	-0,42	-0,28
Середній ДАТ (мм рт.ст.) за добу					-0,26	-0,31	
Середній ДАТ (мм рт.ст.) в активний період доби					-0,27	-0,32	
Середній ДАТ (мм рт.ст.) в пасивний період доби					-0,25	-0,31	
Ді САТ (%)							
Ді ДАТ (%)							
Пульс							
ВРП АТ				-0,18	-0,19	-0,2	
Індекс часу %, САТ		183			-0,23	-0,29	
Індекс часу %, ДАТ					-0,22	-0,29	

Проведений аналіз демонструє найбільшу кількість обернених кореляційних зв'язків між показниками ДМАТ зі шкалою опитувальника SF-12 та «фізичним сумарним компонентом», що може свідчити про вплив високих значень АТ на фізичну активність хворого та його загальний стан в цілому.

Аналіз зв'язку значень офісного САТ демонструє наявність обернених кореляційних зв'язків із показниками шкали «SF-12» ($r = -0,26$; $p < 0,05$), «фізичного сумарного компоненту» ($r = -0,29$; $p < 0,05$), що представлено на рисунку 6.1.6. та «психічного сумарного компоненту» ($r = -0,18$; $p < 0,05$),.

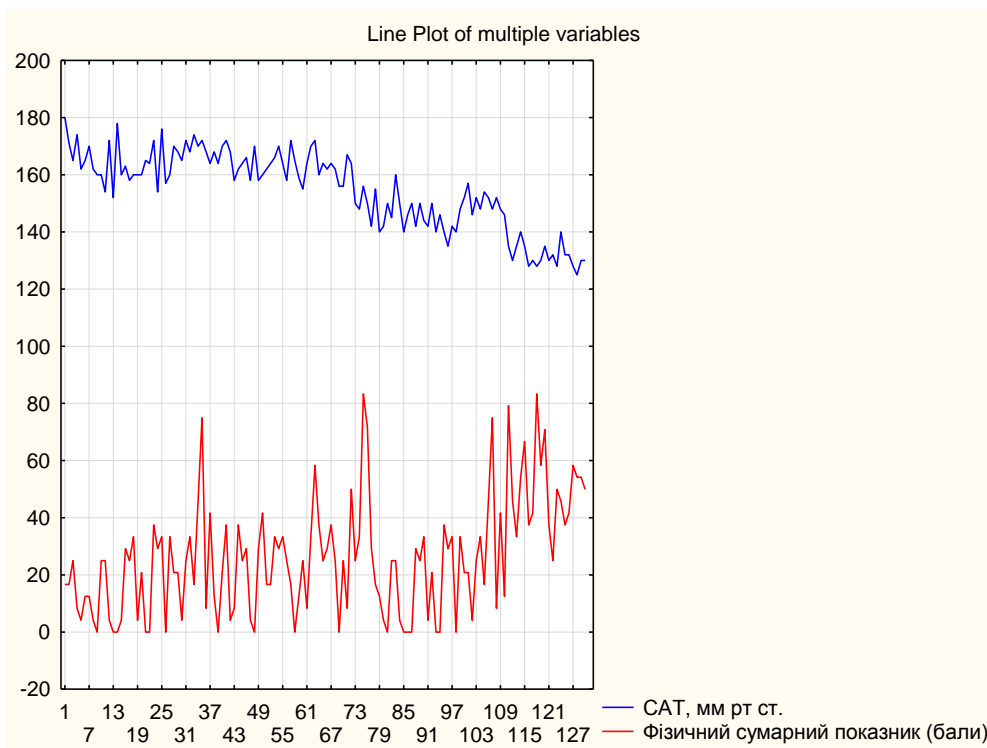


Рис. 6.1.6. Зв'язок значень офісного САТ та показників шкали «SF-12»

Схожі результати отримали при аналізі кореляційних зв'язків між рівнем офісного ДАТ та показниками шкали «SF-12» ($r = -0,303$; $p < 0,05$), «фізичного сумарного компоненту» ($r = -0,33$; $p < 0,05$) та «психічного сумарного компоненту» ($r = -0,21$; $p < 0,05$).

Аналіз кореляцій продемонстрував наявність обернених зв'язків між рівнем офісного ПАТ та показниками шкали «SF-12» ($r = -0,18$; $p < 0,05$), шкали «обтяжли-

вість захворювання» ($r = -0,17$; $p < 0,05$), «фізичного сумарного компоненту» ($r = -0,19$; $p < 0,05$) та сумарним показником ЯЖ ($r = -0,204$; $p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження демонструють значне погіршення ЯЖ у хворих на ХХН V ст., що лікуються гемодіалізом, що детермінується прогресуванням анемії, високим значеннями ДМАТ, офісного САТ, ДАТ та ПАТ й глибиною порушення МФЕ, що більш виражено за рівнем нічного МТ.

6.2. Якість сну хворих на ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом за опитувальником PSQI у взаємозв'язку з мелатонінутворювальною дисфункцією епіфізу

В нашій країні кількість хворих, які потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги зростає в геометричній прогресії, так щороку на 1 млн. населення реєструють біля 250 вперше виявлених пацієнтів з ХХН V стадії. Завдяки інноваціям в проведенні процедури ГД спостерігається тенденція до збільшення тривалості життя та її якості серед даної когорти хворих. Разом з тим, існує безліч факторів, що впливають на ЯЖ хворих з термінальною нирковою недостатністю. Одним з таких факторів є порушення сну, що призводить до зриву адаптаційних можливостей організму та погіршує ЯЖ хворих в цілому [124]. Пацієнти, які лікуються ГД характеризуються високою розповсюдженістю розладів сну, що включає в себе апное під час сну, інсомнію та надмірну денну сонливість [125]. Порушення сну являється одним з найбільш частих клінічних розладів, що поступається за поширеністю лише больовому синдрому.

В даному розділі представлений аналіз якості сну у пацієнтів з ХХН V стадії за опитувальником PSQI та вплив дисфункції епіфізу на її показники.

Оцінка якості сну проводилася за допомогою опитувальник PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI), що у своїй структурі містить 19 питань, які характеризують сім компонентів: якість сну, затримку сну, тривалість сну, коефіцієнт корисної дії, розлади сну, застосування снодійних препаратів та денну дисфункцію.

Кожний компонент оцінюється відповідно від 0 до 3 балів. Показник загального результуючого рахунку PSQI>5 свідчить про порушення сну [126].

Аналіз показників якості сну за опитувальником PSQI у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД продемонстрував високий показник результуючого рахунку, що становив 14 [11; 15] балів, при бажаному нормальному значенні < 5 балів, що свідчить про низьку якість сну за компонентами опитувальника у даної когорти пацієнтів. Результати обстеження демонструються погіршення якості сну у 86,2 % хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД. Аналіз якості сну хворих на НЗТ представлений у таблиці 6.2.1.

Таблиця 6.2.1.

Результати обстеження якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за опитувальником PSQI

Компоненти опитувальника PSQI	Хворі на ГД, n = 130
Суб'єктивна якість сну	2 [2; 3]
Затримка сну	3 [2; 3]
Тривалість сну	2 [1; 3]
Ефективність сну (коефіцієнт корисної дії)	2 [2; 2]
Порушення сну	2 [2; 3]
Застосування снодійних препаратів	0 [0; 1]
Денна дисфункція	1 [1; 2]
Загальний результуючий рахунок PSQI	14 [11; 15]

Характеристика структури інсомнії у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за даними опитувальника якості сну PSQI демонструє проблеми засинання у 96,2 % обстежених, відчуття жару у 56,8 % хворих, часті прокидання зафіксовані у 52,9 % хворих, денна дисфункція турбувала 40,8 %, на проблеми з диханням скаржилося

40,5 %, проблеми зі сном через кашель або хропіння визначалося у 37,8 % пацієнтів, погані сни турбували 18,9 % хворих на ХХН 5 стадії, снодійні препарати використовувало 8 % хворих, що представлено на рис. 6.2.1.

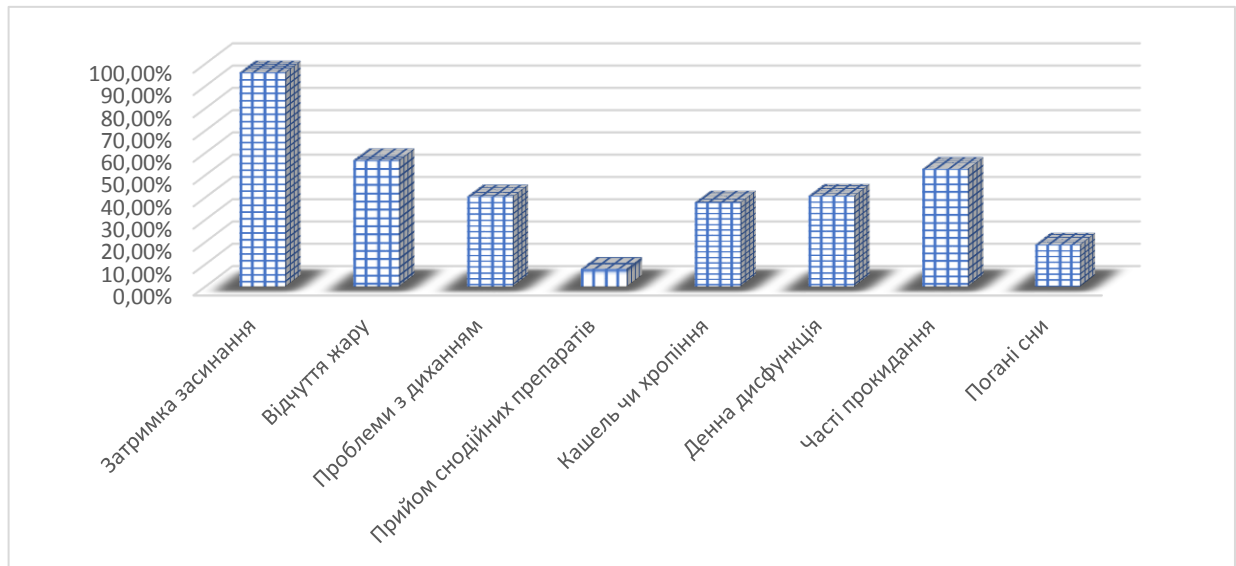


Рис. 6.2.1. Характеристика структури інсомнії у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за даними опитувальника якості сну PSQI

Аналіз кількості хвилин потрібних для засинання хворим на ХХН V стадії, що лікуються ГД, демонструє значну затримку засинання, адже зі 130 обстежених, 79 хворим потрібно більше 60 хвилин для засинання, у 29 пацієнтів період засинання триває 31 – 60 хвилин, у 17 хворих на засинання витрачається 16 – 30 хвилин та лише 5 хворих засинає менше аніж за 15 хвилин, що представлено на рис. 6.2.2.

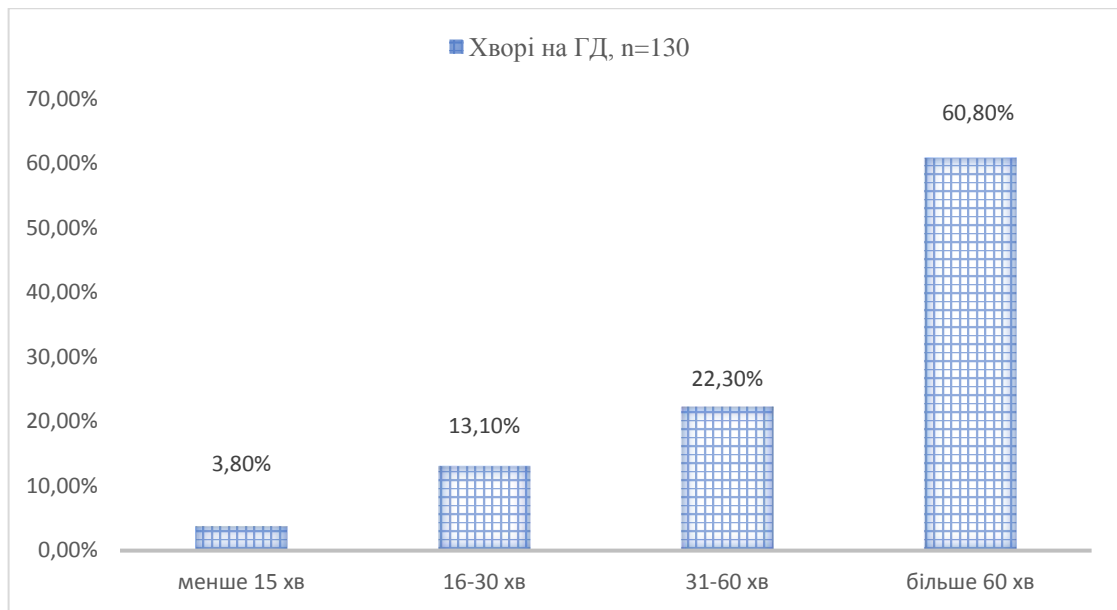


Рис. 6.2.2. Характеристика затримки засинання у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом згідно з опитувальником якості сну PSQI

Подальший аналіз якості сну демонструє значне зменшення тривалості сну у хворих на ГД, адже з усіх обстежених хворих (n=130), 61 пацієнт спить менше 5 годин, 31 пацієнт спить 5 - 6 годин, у 23 хворих сон триває 6 - 7 годин та більше 7 годин спить лише 15 обстежених, що представлено на рис. 6.2.3.

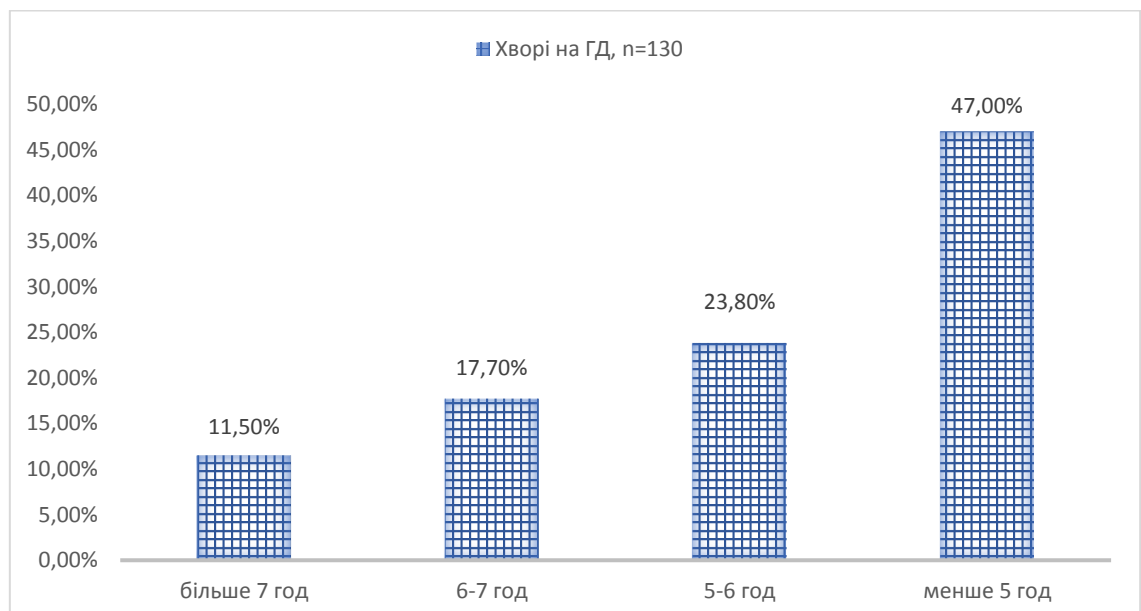


Рис. 6.2.3. Характеристика тривалості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом згідно з опитувальником якості сну PSQI

Для проведення подальшого дослідження хворі на ГД були розподілені на дві групи в залежності від МФЕ. В першу групу увійшли пацієнти з порушеною МФЕ, II групи склали пацієнти зі збереженою МФЕ.

Аналіз загального результуючого рахунку PSQI у хворих з порушеною МФЕ на 71,4 % ($p < 0,001$) вищий за отриманий показник групи зі збереженою функцією епіфізу, що є свідченням впливу МФЕ на якість сну. Отримані результати компонентів опитувальника PSQI у хворих на ХХН V стадії в залежності від МФЕ також достовірно відрізняються, так компонент «затримки сну» та «тривалості сну» у хворих з дисфункцією епіфізу на 66,7 % вища в порівнянні з групою зі збереженою МФЕ, що представлено в таблиці 6.2.2.

Таблиця 6.2.2.

Результати обстеження якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ за опитувальником PSQI

Компоненти опитувальника PSQI	Хворі на ГД з порушеною МФЕ, n = 110	Хворі на ГД зі збереженою МФЕ, n = 20
Суб'єктивна якість сну	2,5 [2; 3]	0 [0; 0] *
Затримка сну	3 [2; 3]	1 [1; 2] *
Тривалість сну	3 [2; 3]	1 [0; 1] *
Ефективність сну (коефіцієнт корисної дії)	2 [2; 2]	1 [1; 1] *
Порушення сну	2 [2; 3]	1 [0; 1] *
Застосування снодійних препаратів	0,5 [0; 1]	0 [0; 0] *
Денна дисфункція	1,5 [1; 2]	1 [1; 1] *
Загальний результуючий рахунок PSQI	14 [13; 15]	4 [4; 4] *

Примітка: * – достовірність між групами $p < 0,05$

Порівняльний аналіз кількості хвилин потрібних для засинання хворим обстежуваних груп демонструє більш виражену затримку сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД з порушеною МФЕ в порівнянні з хворими з нормальним функціонуванням епіфізу. Так в групі з порушеною МФЕ 71,8 % ($p < 0,05$) потребують більше 60 хвилин для засинання, в групі зі збереженою МФЕ такі хворі не зареєстровані. Кількість хворих у яких період засинання коливається в межах 31 – 60 хвилин в групі з дисфункцією епіфізу на 30 % ($p < 0,05$) менша в порівнянні з хворими зі збереженою МФЕ. Кількість хворих у яких на засинання витрачається 16 – 30 хвилин в групі зі збереженою МФЕ на 92,5 % ($p < 0,05$) більше в порівняння з хворими з дисфункцією епіфізу. Хворих які засинають менше ніж за 15 хвилин на 62 % ($p < 0,05$) більше в групі зі збереженою МФЕ в порівняння з хворими з порушеною МФЕ, що представлено на рис. 6.2.4.

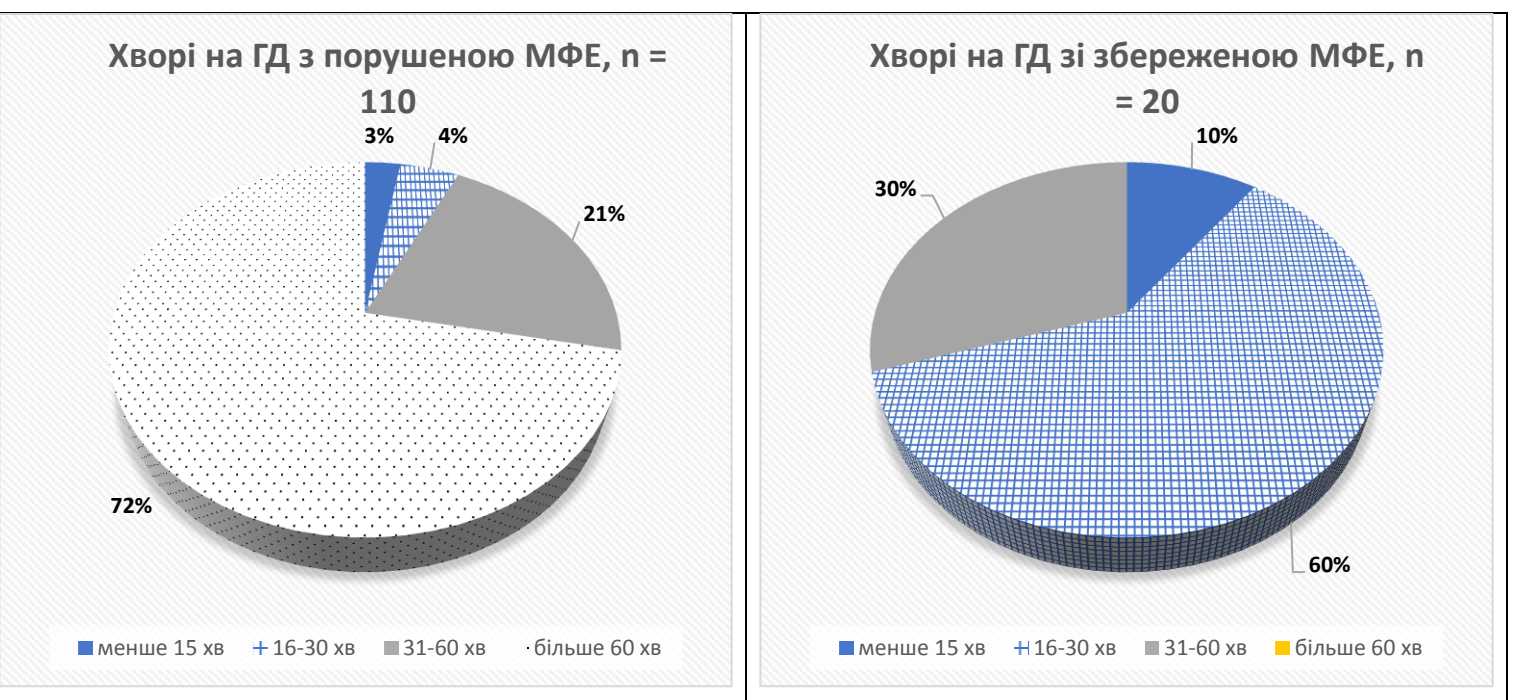


Рис. 6.2.4. Характеристика затримки засинання у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ за опитувальником якості сну PSQI

Подальший аналіз якості сну демонструє значне зменшення тривалості сну у хворих з порушеною МФЕ. Так, кількість пацієнтів, які сплять менше 5 годин на 90,8 % ($p < 0,05$) більше в групі хворих з дисфункцією епіфізу. Хворих, які сплять в

межах 5 – 6 годин в групі з порушеною МФЕ на 81,7 % ($p < 0,05$) більше в порівнянні з групою хворих зі збереженою МФЕ. Хворих з тривалістю сну 6 – 7 годин в групі з дисфункцією епіфізу на 76,4 % ($p < 0,05$) менше в порівнянні з групою зі збереженою МФЕ. Сон тривалістю більше 7 годин на 84 % ($p < 0,05$) менше в групі з порушеною МФЕ в порівнянні з групою зі збереженою МФЕ. Отримані результати, свідчать про зменшену тривалість сну у всіх хворих на гемодіалізі, проте більш виражені порушення спостерігаються в групі з порушеною МФЕ, що представлено на рис. 6.2.5.

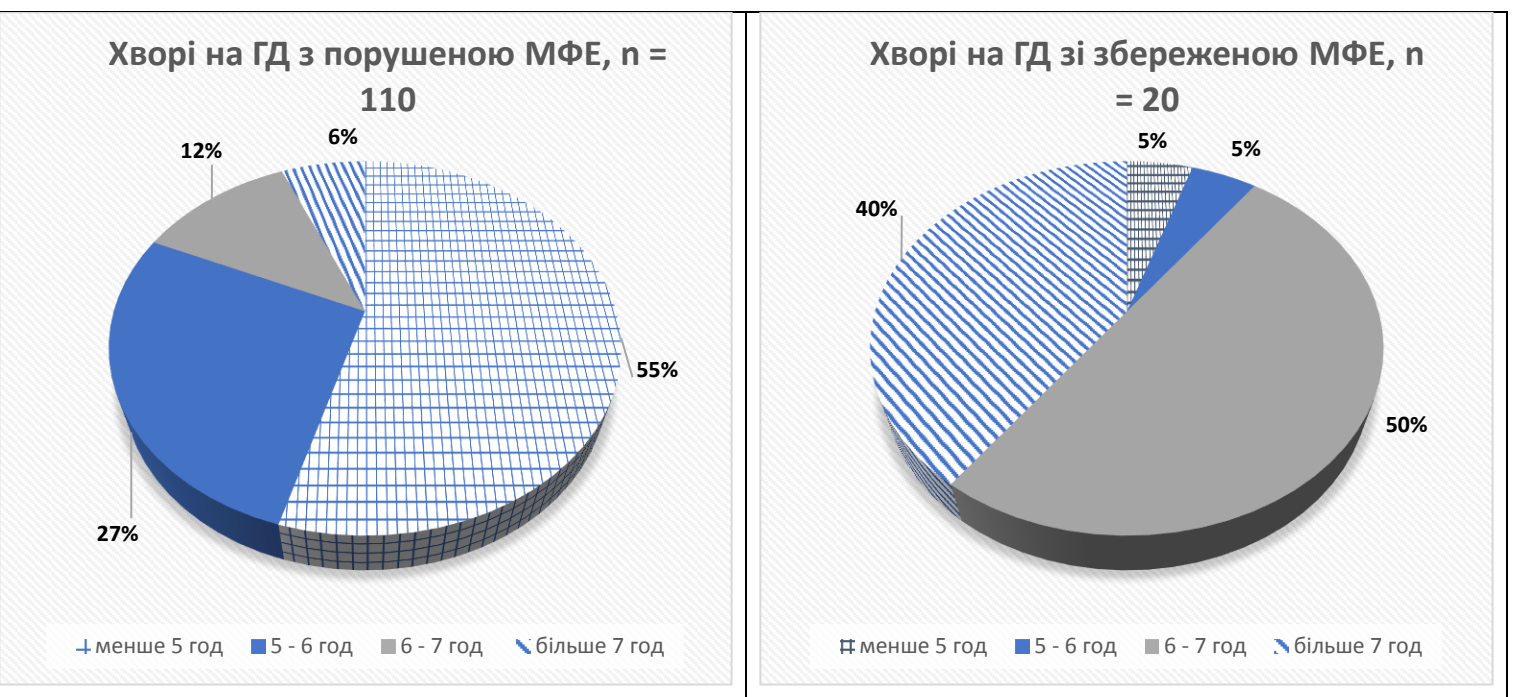


Рис. 6.2.5. Характеристика тривалості сну у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ за опитувальником якості сну PSQI

З метою більш детального розгляду факторів, що призводять до погіршення якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД нами проведений аналіз взаємозв'язків між компонентами опитувальника PSQI, загальним результуючим рахунком PSQI та клініко-лабораторними показниками.

Так, визначений зворотній кореляційний зв'язок рівнів альбуміну з компонентом опитувальника PSQI «тривалість сну» та компонентом «ефективність сну» $r = -$

0,2 та $r = -0,18$, відповідно обидва $p < 0,05$, що свідчить про погіршення якості сну на тлі гіпоальбумінемії.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок компоненту опитувальника «порушення сну» з віком ($r = 0,26$, $p < 0,05$) та стажем АГ ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Подальший аналіз визначив наявність кореляційних зв'язків тривалості лікуванням ГД з компонентом «ефективність сну» ($r = 0,21$, $p < 0,05$) та «порушення сну» ($r = 0,38$, $p < 0,05$), що свідчить про вплив стажу ГД на якість сну.

Цікавим є аналіз зв'язків між показниками офісного АТ та шкалами опитувальника PSQI. Так, встановлені прямі кореляційні зв'язки між значеннями офісного САТ та компонентами «порушення сну» ($r = 0,56$; $p < 0,05$), «ефективність сну» ($r = 0,46$; $p < 0,05$), «суб'єктивна якість сну» ($r = 0,32$; $p < 0,05$), «денна дисфункція» ($r = 0,27$; $p < 0,05$), «затримка сну» ($r = 0,18$; $p < 0,05$) та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Схожі результати отримані під час аналізу зв'язків між значеннями офісного ДАТ та компонентами «ефективність сну» ($r = 0,41$; $p < 0,05$), «порушення сну» ($r = 0,37$; $p < 0,05$), «суб'єктивна якість сну» ($r = 0,29$; $p < 0,05$), «затримка сну» ($r = 0,19$; $p < 0,05$) та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Визначені взаємозв'язки між значеннями офісного ПАТ та компонентами «ефективність сну» ($r = 0,23$; $p < 0,05$), «порушення сну» ($r = 0,37$; $p < 0,05$), «денна дисфункція» ($r = 0,39$; $p < 0,05$) та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,18$; $p < 0,05$). Отримані результати свідчать про вплив показників офісного АТ на компоненти показників опитувальника PSQI, що свідчить про погіршення якості сну на тлі АГ.

Нами визначені зворотні кореляційні зв'язки між рівнями денного МТ та компонентами опитувальника PSQI «порушення сну» ($r = -0,41$; $p < 0,05$) та «ефективність сну» ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Встановлені зворотні кореляційні зв'язки між рівнями нічного МТ та компонентом «порушення сну» ($r = -0,81$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 6.2.6.

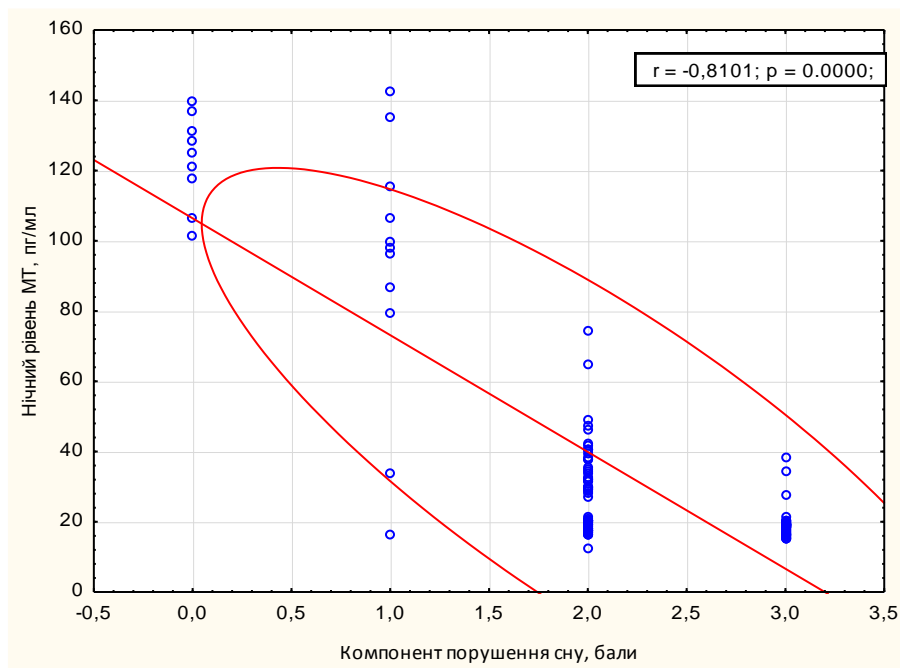


Рис. 6.2.6. Зв'язок рівнів нічного МТ та компонентом опитувальника PSQI «порушення сну»

Подальший аналіз виявив наявність зв'язків між рівнями нічного МТ та компонентами опитувальника PSQI «ефективність сну» ($r = 0,51$; $p < 0,05$), «суб'єктивна якість сну» ($r = 0,33$; $p < 0,05$), «денна дисфункція» ($r = 0,26$; $p < 0,05$), та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,75$; $p < 0,001$), що представлено на рис. 6.2.7.

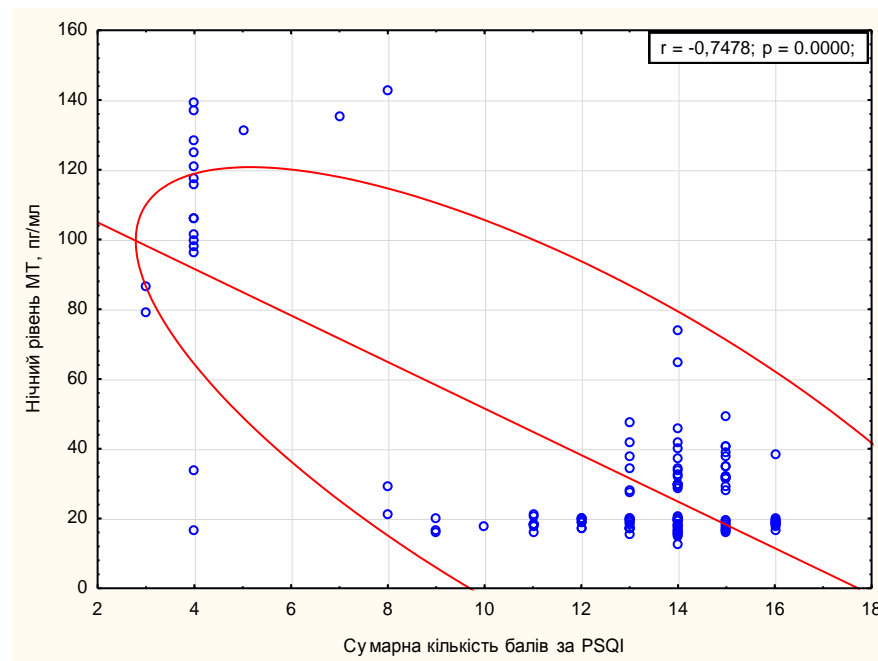


Рис. 6.2.7. Зв'язок рівнів нічного МТ та загальним результуючим рахунком PSQI

Результати проведеного дослідження демонструють значну поширеність низької якості сну (86,2 %) у хворих на ХХН V ст., що лікуються ГД та її взаємозв'язок з дисфункцією епіфізу. Отримані нами результати свідчать про погіршення якості сну на тлі гіпоальбумінемії, АГ, та детермінується глибиною порушення МФЕ, що є більш вираженими саме за рівнем нічного МТ.

Результати досліджень, представлені в розділі 6, опубліковано в роботах:

1. Кондратюк В.Є., Петрова А.С. Оцінка якості сну та життя у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, що знаходяться на лікуванні методом гемодіалізу. Актуальні проблеми нефрології. 2018. (24): 37-40. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МЕЛАТО- НІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЗНА- ХОДЯТЬСЯ НА ЛІКУВАННІ НИРКОВО-ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ ГЕМОДІ- АЛІЗОМ

7.1. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники офісного та добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом

Синдром АГ у хворих на ХХН є найбільш поширеним ускладненням, що не залежить від етіологічних чинників, котрі призвели до термінальної стадії захворювання нирок. Лікування АГ у хворих на ГД має ряд особливостей, адже корекція АТ у цієї популяції хворих має забезпечити не тільки нормальні стабільні рівні АТ в міждіалізні періоди, але й попередити інтрадіалізну та ортостатичну гіпотензію.

Метою даного підрозділу стало вивчення впливу МТ у складі комплексного лікування на показники офісного АТ та ДМАТ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на НЗТ.

Згідно дизайну дослідження сформовано три групи хворих. В основну (I) групу увійшло 70 хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД з порушеною МФЕ, котрі до стандартної терапії отримували препарат МТ.

Групу порівняння Іа (n=40) склали хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну терапію. В групу порівняння Іб (n=20) увійшли хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ на стандартній терапії.

На тлі проведеного 2-х місячного лікування спостерігалось покращення рівнів офісного АТ у всіх обстежуваних групах. Так рівень офісного САТ в основній групі хворих зменшився на 11 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Іа на 3,5% ($p < 0,05$), в групі порівняння Іб на 3 % ($p < 0,001$). Рівень ДАТ в основній групі зменшився на 11 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Іа – на 3,5 % ($p = 0,03$), в групі порівняння Іб - на 3 %

($p < 0,001$). ПАТ в основній групі хворих зменшився на 24,3 % ($p < 0,001$), в групі Па - на 6,3 % ($p = 0,04$) та в групі Пб залишилися без достовірних змін, що представлено в таблиця 7.1.1.

Таблиця 7.1.1.

Показники офісного АТ у обстежуваних групах на тлі проведеного 2-х місячного лікування в динаміці

Показник	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Офісний САТ, мм рт. ст.	164 [160; 170]	146 [139; 151] *	148 [142; 152]	143 [137; 148] *	134 [130; 137]	130 [129; 135] *
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	96 [92; 100]	92 [90; 98] *	94 [90; 96]	92 [89; 94]	80 [70; 87]	82 [80; 85] *
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	70 [64; 74]	53 [48; 57] *	56 [51; 62]	53 [47; 57] *	55 [48; 61]	49 [44; 55] *

Примітка:

*- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження демонструють покращення показників офісного АТ більшою мірою у хворих основної групи, що до стандартного лікування отримували препарат МТ, що може свідчити про участь МТ в регуляції діяльності ССС.

У хворих на ГД стандартом контролю АТ є використання ДМАТ, що дозволяє більш достовірно вивчити особливості АТ у конкретного хворого та підібрати оптимальну терапію для корекції АГ.

Під час проведення ДМАТ обстежуваних груп в динаміці звертає на себе увагу достовірне зниження показників моніторингу у хворих на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ, котрі до стандартної антигіпертензивної терапії додатково отримували препарат МТ. Так, середній добовий САТ основної групи достовірно зменшився на 10,6 % в порівнянні з групою Па (хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну антигіпертензивну терапію), де значення знизилося лише на 3,2 %, в групі Пб (хворі на ХХН 5 стадії зі збереженою МФЕ, що отримували стандартну антигіпертензивну терапію) САТ зменшився на 5,7 %. Середній добовий ДАТ основної групи знизився на 14%, в групі Па - на 0,6 % та на - 1,3 % у групі Пб. Добове значення пульсу основної групи після отриманого лікування зменшилося на 8,8 % проти 0,6 % групи порівняння Па та 0,7 % групи Пб.

Середній САТ в денний період основної групи знизився на 11,5 %, в групі порівняння Па на 3,1 %, в групі порівняння Пб на 7,2 %. Середній денний ДАТ групи, що отримувала додатково препарат МТ знизився на 8,6 %, проти 1,1 % групи порівняння з порушеною МФЕ на стандартній антигіпертензивній терапії та на 1,3 % в групі Пб. В денний період доби достовірне зниження пульсу спостерігається в основній групі, що становило 5,6 %, в групі Па значення пульсу зменшилися на 0,6 %, в групі Пб - на 2,1 %.

В пасивний період доби середні значення САТ основної групи на тлі лікування знизилися на 12,6 %, групи порівняння Па - на 1,3 %, групи порівняння Пб - на 2,2 %. Середній ДАТ в пасивний період знизився на 16,3 % в основній групі - на 0,6 % в групі порівняння Па та на 1,3 % в групі порівняння Пб. Зниження пульсу в пасивний період найбільшою мірою досягнуто в основній групі, що становить 14,8 %, в групі порівняння пульс знизився на 0,6 %, в групі Пб на - 1,4 %, що представлено у таблиці 7.1.2.

Характеристика показників ДМАТ основної групи та груп порівняння під впливом терапії

Показники	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
За добу						
Середній САТ, мм рт.ст.	169,5 [159; 189]	151,5 [139; 164]*	162,5 [156;169,5]	157,3 [150,3;165,5]*	143,5 [133,5; 151]	135,3 [132,5;139,5] *
Середній ДАТ, мм рт.ст.	100 [86; 107]	86 [78; 92]*	87 [79,5;100,5]	86,5 [78,3; 93,8]	78 [71,5;86,5]	77 [69; 85,5]
Денний час						
Середній САТ, мм рт.ст.	174 [159; 191]	154 [140; 166]*	162 [154,5;172,5]	157 [150;165,5]	145,5 [132,5;156]	135 [130; 141] *

Середній ДАТ, мм рт.ст.	98,5 [87; 107]	90 [82; 94]*	92,5 [80; 100,5]	91,5 [80; 97,5]	80 [75; 89,5]	79 [73,5; 89,5]
Нічний час						
Середній САТ, мм рт.ст.	170,5 [157; 189]	149 [135; 161]*	156,5 [152; 171]	154,5 [147; 162]	138,5 [134,5;142]	135,5 [133,5;138,5] *
Середній ДАТ, мм рт.ст.	98 [80; 106]	82 [79; 90]*	84 [74,5; 98,5]	83,5 [74,5; 90]	75,5 [62,5; 84]	74,5 [60,5; 83]
Пульс, уд/хв	81 [70; 94]	69 [64;76]*	81,5 [68,5;88,5]	81 [68;88,5]	69 [60,5; 81,5]	68 [60,5; 76]
Показник ранішньої динаміки						
ВРП АТ, мм рт.ст.	19 [8; 25]	14 [12;17]	16,5 [8; 24]	15,5[8;22,5]	10 [3; 20,5]	9 [3,5; 15,5]

Примітка: *- статистично значуще відхилення після лікування ($p < 0,05$)

Аналіз отриманих результатів за середніми значеннями САТ та ДАТ в різні періоди доби демонструє найбільший відсоток зниження цифр АТ у хворих основної групи та найбільш значуще в пасивний період доби [120].

На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни показників ІЧ САТ та ДАТ в обстежуваних групах. Так, добовий ІЧ САТ основної групи знизився на 33,7 %, групи Па - на 12,6 %, групи Пб - на 21,4 %. Значення добового ІЧ ДАТ основної групи достовірно зменшився на 40,9 %, групи Па - на 1,3 %, групи Пб - на 5,6 %.

В активний період доби, ІЧ САТ основної групи знизився на 31,3 %, групи Пб - на 6,7 %, групи Пб - на 27%. ІЧ ДАТ в активний період знизився на 29,4 % в основній групі - на 1 % в групі Па та на 20% в групі Пб.

В пасивний період доби ІЧ САТ основної групі знизився на 37 %, групи Па - на 20 %, групи Пб на - 20 %. ІЧ ДАТ зменшився на 50 % в основній групі - на 13,5 % в групі порівняння Па та на 16,4 % в групі порівняння Пб, що продемонстровано в таблиці 7.1.3.

Таблиця 7.1.3.

Показники ІЧ САТ та ІЧ ДАТ обстежуваних осіб

Показники	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
За добу						
ІЧ САТ (%)	99,5 [94,5;100]	66 [50,5; 74] *	97 [93,5;100]	84,8 [78,8; 89] *	86,5 [64,5;93,5]	68 [57,8;76,5] *

Продовження таблиці 7.1.3.

Показники	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До ліку- вання	Після лі- кування	До ліку- вання	Після лі- кування	До ліку- вання	Після лі- кування
ІЧ ДАТ (%)	88 [71,5; 99]	52 [45; 68] *	78,5 [39,5; 87]	77,5 [43,5;86,5]	39,5 [25,5; 81]	37,3 [20,3;62,3] *
В активний період						
ІЧ САТ (%)	99 [90; 100]	68 [53; 80] *	97 [91,5;100]	90,5 [84,5; 94] *	79,5 [46,5;90,5]	58 [35,5; 71] *
ІЧ ДАТ (%)	76,5 [47; 98]	54 [47; 72] *	68,5 [29,5; 85]	68,5 [29,5;84,5]	25 [13,5;68,5]	20 [13,5; 48] *
В пасивний період						
ІЧ САТ (%)	100 [100; 100]	63 [49; 70] *	100 [100; 100]	80 [74; 87] *	100 [96,5; 100]	80 [67,5; 89]*
ІЧ ДАТ (%)	100 [98; 100]	50 [45; 65] *	100 [63,5;100]	86,5 [58; 90] *	73 [33,5; 100]	61 [32; 79] *

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

Після проведеного лікування в основній групі частка хворих з рівнем ІЧ САТ за добу < 15 вірогідно збільшилася з 0 % до 4,3 %. В групі Па до лікування нормальний рівень ІЧ САТ за добу не визначався в жодного хворого, після лікування цей показник зареєстрований у 2,5 %. В групі порівняння Пб частка пацієнтів з ІЧ САТ < 15 збільшилась з 10 % до 15 %.

ІЧ САТ в межах 15-29 % за добу в основній групі хворих до початку лікування не визначався, після лікування його частка склала 8,6 %. В групі порівняння за ІЧ САТ можлива АГ після лікування зареєстрована у 2,5 %, до лікування не фіксувалася. В групі Пб цей показник збільшився з 5 % до 10 %.

Безсумнівна АГ на початку дослідження не визначалася в жодного хворого основної групи та групи порівняння Па, проте після лікування частка хворих з ІЧ САТ ≥ 30 %, зростає до 25,7 % та 5 % відповідно в кожній групі. В групі порівняння Пб частка хворих з безсумнівною АГ зростає з 5 % до 15 %.

Стабільна АГ в основній групі хворих після лікування скоротилася на 38,6 %, в групі порівняння Па на 10 %, в групі порівняння Пб на 25 %, що продемонстровано в таблиці 7.1.4.

Таблиця 7.1.4.

Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за добовим ІЧ САТ за під впливом лікування

Розподіл АГ за ІЧ САТ	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	Після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЧ САТ < 15, %	0	4,3*	0	2,5*	10	15*
ІЧ САТ 15-29, %	0	8,6*	0	2,5*	5	10*
ІЧ САТ ≥ 30 , %	0	25,7*	0	5*	5	15*
ІЧ САТ ≥ 50 , %	100	61,4*	100	90 *	80	60*

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

Нормальний добовий ІЧ ДАТ в основній групі хворих визначався у 2,9 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився на 96,6 % та становив 5,7 %, частка пацієнтів із можливою АГ до лікування реєструвалася у 4,3 % хворих, після лікування у 18,6 %. Частка хворих основної групи з безсумнівною АГ збільшилась з 11,4 % на 87,7 %, що становить 21,4 %.

В групі порівняння Па нормальний добовий ІЧ ДАТ реєструвався у 5 % хворих та після лікування збільшився на 33,3 %, що становить 7,5 %. Частка пацієнтів з можливою АГ за добовим ІЧ ДАТ з 10 % збільшилась на 25 %, що складає 12,5 %. Кількість хворих з безсумнівною АГ за добовим ІЧ ДАТ збільшилась на 33 %, з 15 % до 20 %. Стабільна АГ за добовим ІЧ ДАТ скоротилась на 14,3 %, з 70 % до 60 %.

В групі Пб, зі збереженою МФЕ частка хворих з нормальним добовим ІЧ за ДАТ з 20 % зросла на 25 %. ІЧ ДАТ в межах 15-29 % на старті лікування фіксувалася у 15 % та на тлі лікування збільшилась на 33 %, що складало 20 %, а частка хворих із стабільною АГ зросла на 33,3 % з 30 % до 40 % хворих, що продемонстровано в таблиці 7.1.5.

Таблиця 7.1.5.

Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за добовим ІЧ ДАТ під впливом лікування

Розподіл АГ за ІЧ ДАТ	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЧ ДАТ < 15, %	2,9	5,7*	5	7,5	20	25
ІЧ ДАТ 15-29, %	4,3	18,6*	10	12,5	15	20
ІЧ ДАТ ≥ 30, %	11,4	21,4*	15	20	30	40*
ІЧ ДАТ ≥ 50, %	81,4	54,3*	70	60	35	15*

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

Нормальний ІЧ САТ в активний період доби в основній групі та групі порівняння Па до початку лікування не реєструвався, а після проведеного лікування становив 5,7 % та 2,5 % у відповідних групах. В групі порівняння Пб кількість хворих з даним ІЧ САТ збільшився з 5 % до 10 %.

Можлива АГ за ІЧ САТ в активний період доби в основній групі до початку лікування не визначалась, після лікування становила 10 %. В групі порівняння Па, ІЧ САТ в активний період доби в межах 15-29 % на старті дослідження не реєструвався, після лікування складало 2,5 %, а в групі порівняння Пб зросла з 5 % до 20 %.

Безсумнівна АГ за ІЧ САТ в активний період доби у хворих основної групи та групи порівняння Па до початку лікування не реєструвалась в жодного хворого, проте після проведеного лікування становила 22,8 % та 7,5 % у кожній групі відповідно. В групі порівняння зі збереженою МФЕ частка хворих з безсумнівною АГ за ІЧ САТ в активний період доби не змінилась та становила 15 %.

Стабільна АГ за ІЧ САТ в активний період доби основної групи реєструвалася у 100 % хворих та після проведеного лікування знизилась на 38,5 %, що складало 61,5 %. В групі порівняння з порушеною МФЕ, ІЧ САТ в активний період доби аналогічно основній групі визначався у 100 % хворих та після проведеного лікування знизився на 12,5 %, що становило 87,5 %. В групі порівняння зі збереженою МФЕ, частка хворих зі стабільною АГ в активний період доби складала 75 % та після проведеного лікування знизилась на 26,7 %, що становило 55 % та представлено в таблиці 7.1.6.

Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за ІЧ САТ в активний період доби під впливом лікування

Розподіл АГ за ІЧ САТ	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЧ САТ < 15, %	0	5,7*	0	2,5*	5	10*
ІЧ САТ 15-29, %	0	10*	0	2,5*	5	20*
ІЧ САТ ≥ 30, %	0	22,8*	0	7,5*	15	15
ІЧ САТ ≥ 50, %	100	61,5*	100	87,5	75	55

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

Розподіл АГ за ІЧ ДАТ в активний період доби демонструє зростання частки хворих з нормальним ІЧ. Так, ІЧ ДАТ < 15 % в основній групі збільшився з 2,9 % до 5,7 %, що складало 96,6 %, в групі порівняння Па частка хворих зросла з 5 % до 7,5 %, що становить 50 %, в групі порівняння Пб нормальний ІЧ на старті лікування зареєстрований у 10 %, після проведеного лікування зріс на 50 %, що становить 20 %.

Можлива АГ за ІЧ ДАТ в активний період доби в основній групі зросла з 4,3 % до 18,6 %, в групі порівняння з 10 % на 50 %, що становило 15 %, в групі порівняння Пб з 30 % до 45 %.

ІЧ ДАТ ≥ 30 % в активний період доби у хворих основної групи збільшився на 87,7 %, в групі порівняння Па на 33, %, в групі порівняння Пб на 40 %.

Частка пацієнтів зі стабільною АГ скоротилася на 33,3 % в основній групі, на 17,9 % в групі порівняння з порушеною МФЕ та на 42,8 % в групі порівняння зі збереженою МФЕ, що представлено в таблиці 7.1.7.

Таблиця 7.1.7.

Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за ІЧ ДАТ в активний період доби під впливом лікування

Розподіл АГ за ІЧ ДАТ	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЧ ДАТ < 15, %	2,9	5,7*	5	7,5	10	20*
ІЧ ДАТ 15-29, %	4,3	18,6*	10	15	30	45
ІЧ ДАТ ≥ 30, %	11,4	21,4*	15	20	25	15*
ІЧ ДАТ ≥ 50, %	81,4	54,3*	70	57,5	35	20*

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05)

Нормальний ІЧ САТ в пасивний період в основній групі на початку обстеження не визначалися, після проведеного лікування їх частка становила 4,3 %. В групі порівняння з порушеною МФЕ хворі з ІЧ САТ < 15 % в пасивний період ні на старті дослідження, ні після проведеного лікування не зареєстровані. В групі порівняння зі збереженою МФЕ кількість хворих з нормальним ІЧ зросла з 10 % до 15 %.

Можлива АГ та безсумнівна АГ за ІЧ САТ в пасивний період доби після проведеного лікування в основній групі становила 12,8 % та 24,3 % відповідно, в групі порівняння 2,5 % та 7,5 % відповідно, на старті дослідження хворі, що могли бути віднесеними до даних груп не визначалися. В групі по-

рівняння Пб частка хворих з ІЧ САТ в межах 15-29 % в пасивний період на тлі лікування зросла на 50 %, з 10 % до 20 %, а кількість хворих з безсумнівною АГ на 33,3 %, з 15 % до 20 %.

Стабільна АГ за ІЧ САТ в пасивний період в основній групі скоротилася на 41,4 % з 100 % до 58,6 %, в групі порівняння Па на 10 %, зі 100% до 90 %, в групі порівняння Пб на 30,8 % з 65 % до 45 %, що продемонстровано в таблиці 7.1.8.

Таблиця 7.1.8.

**Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за ІЧ САТ
в пасивний період доби під впливом лікування**

Розподіл АГ за ІЧ САТ	Основна група, n=70		Група порів- няння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порів- няння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	після ліку- вання	до лікування	після ліку- вання	до лікування	після ліку- вання
ІЧ САТ < 15, %	0	4,3*	0	0	10	15
ІЧ САТ 15-29, %	0	12,8*	0	2,5	10	20*
ІЧ САТ ≥ 30, %	0	24,3*	0	7,5*	15	20
ІЧ САТ ≥ 50, %	100	58,6*	100	90	65	45

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05)

Нормальний ІЧ ДАТ в пасивний період доби в основній групі хворих на початку дослідження складав 2,9 % та після проведеного лікування зріс на 73 %, що складало 4,5 %. В групі порівняння Па кількість хворих з ІЧ ДАТ < 15 %, становила 5 % та на тлі лікування не зазнала змін. В групі порівняння Пб, кількість хворих з нормальним ІЧ в пасивний період з 10 %, збільшилась на 50 %, що становило 15 %.

Можлива АГ за ІЧ ДАТ в пасивний період доби збільшилась з 1,4 % до 20 %, в групі порівняння Па з 7,5 % до 15 %, а в групі порівняння Пб з 30 % до 45 %.

Безсумнівна АГ за ІЧ ДАТ в нічний період доби в основній групі збільшилась з 5,7 % до 22,6 %, в групі порівняння Па з 7,5 % до 15 %, в групі порівняння знизилась з 30 % до 20 %.

ІЧ ДАТ в межах ≥ 50 %, в основній групі скоротилася на 41,2 % з 90 % до 52,9 %, в групі порівняння з порушеною МФЕ на 18,8 % з 80 % до 65 %, в групі порівняння зі збереженою МФЕ на 33,5 % з 30 % до 20 %, що продемонстровано в таблиці 7.1.9.

Таблиця 7.1.9.

Розподіл хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за ІЧ ДАТ в пасивний період доби під впливом лікування

Розподіл АГ за ІЧ ДАТ	Основна група, n=70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЧ ДАТ < 15, %	2,9	4,5	5	5	10	15
ІЧ ДАТ 15-29, %	1,4	20*	7,5	15*	30	45*
ІЧ ДАТ ≥ 30 , %	5,7	22,6*	7,5	15*	30	20*
ІЧ ДАТ ≥ 50 , %	90	52,9*	80	65	30	20*

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

Динаміка показника величини ранішнього підйому демонструє зменшення кількості хворих основної групи з ВРП >15 на 30,4 % та збільшення

хворих з показником ВРП < 15 на 58,3 %. В групі порівняння Па показник ВРП >15 знизився на 10 %, а в групі порівняння Пб на 28,5 %. ВРП < 15 в групі порівняння зі збереженою МФЕ збільшилася на 15,4 %, в групі з порушеною МФЕ на 12,2 %, що представлено в таблиці 7.1.10.

Таблиця 7.1.10.

Величина ранішнього підйому обстежених осіб

Показники	ВРП < 15		ВРП >15	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Основна група, n=70 (%)	34,3	54,3*	65,7	45,7*
Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40 (%)	45	50,5	55	49,5
Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20 (%)	65	75	35	25*

Примітка: *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$)

На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни добового ритму за показником ДІ САТ в обстежених групах. Так, в основній групі частка «найт-пікерів» скоротилася на 34,1 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 14,4 %, кількість «діпперів» зросла на 48,5 %. «Овер-діппери» в основній групі та групі порівняння Па не визначалися.

В групі порівняння Па кількість «найт-пікерів» залишилась без динаміки та становила 32,5 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 7,5 %, кількість «діпперів» зросла на 7,5 %.

В групі порівняння зі збереженою МФЕ кількість «найт-пікерів» зменшилась на 5 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 15 %, кількість «діпперів» зросла на 20 %, що продемонстровано на рис. 7.1.1.

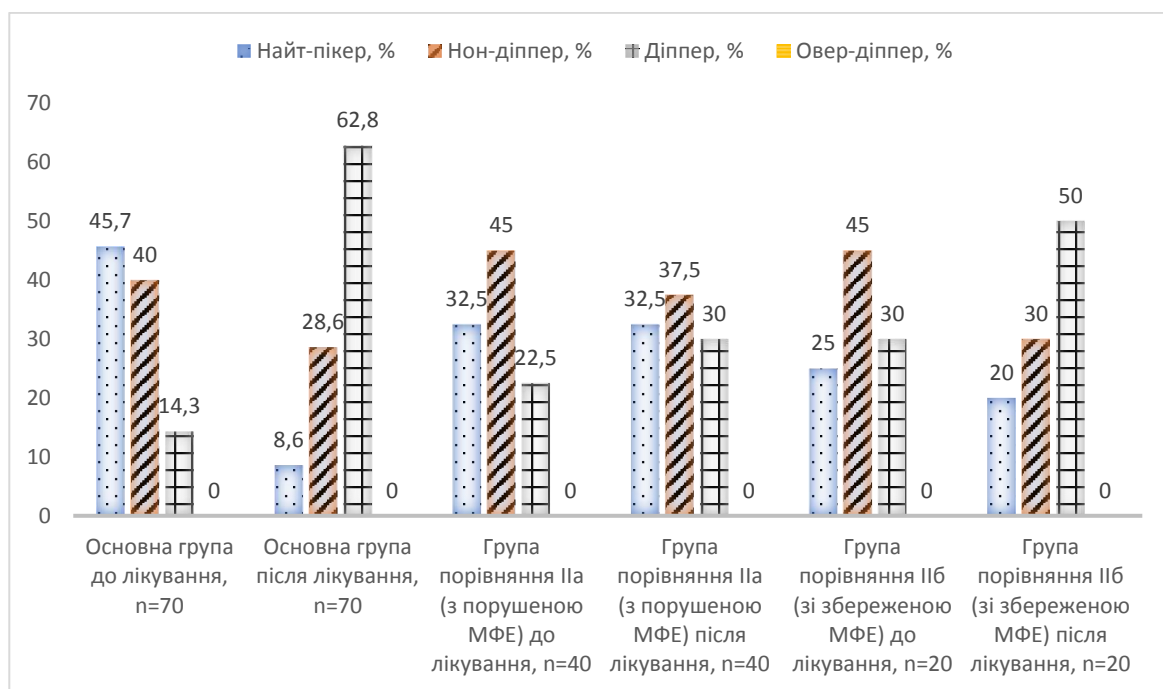


Рис. 7.1.1. Добовий профіль хворих на ГД за показником ДІ САТ після проведеного лікування

За показником ДІ ДАТ на тлі проведеного лікування в основній групі спостерігається зменшення частки «найт-пікерів» на 38,7 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 11,4 %, пул «овер-діпперів» знизився з 5,7 % та не визначався після отриманої медикаментозної терапії, кількість «діпперів» зросла на 78,7 %.

В групі порівняння IIa кількість «найт-пікерів» залишилась без динаміки та становила 27,5 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 5 %, пул «овер-діпперів» знизився на 5 %, кількість «діпперів» зросла на 10 %.

В групі порівняння IIб кількість «найт-пікерів» залишилась без змін, частка «нон-діпперів» знизилась на 10 %, кількість «діпперів» зросла на 5 %, частка «овер-діпперів» залишилась без змін, що продемонстровано на рис. 7.1.2.

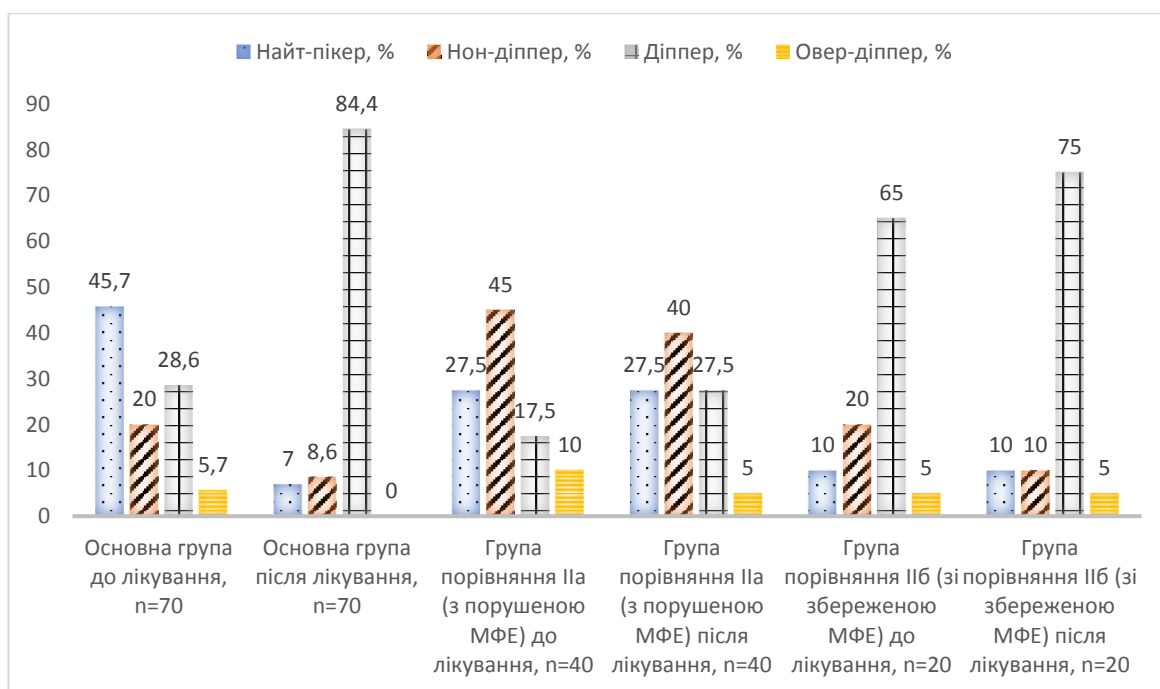


Рис. 7.1.2. Добовий профіль хворих на ГД за показником ДІ ДАТ після проведеного лікування

Результати проведеного дослідження демонструють взаємозв'язок покращення МФЕ з нормалізацією рівнів АТ. Аналіз отриманих результатів на тлі проведеного лікування продемонстрував достовірні зниження рівнів офісного АТ, нормалізацію добових ритмів за показниками ДІ САТ та ДІ ДАТ, зменшення ВРП та ІЧ САТ, ДАТ у всі періоди доби, що свідчить про залежність всіх біологічних ритмів від основного водія циркадних ритмів, гормону МТ.

Досліджено, що додаткове призначення препарату МТ до антигіпертензивної терапії сприяє достовірному зменшенню АТ, як за результатами рівнів офісного АТ, так і за показниками ДМАТ та може бути рекомендованим хворим з АГ, що знаходяться на лікуванні НЗТ.

7.2. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на клініко-лабораторні показники анемії та активність системного запалення у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом

Анемія та синдром хронічного запалення досить поширені явища, які супроводжують хворого на ХХН та прогресують з досягненням термінальної стадії захворювання. Анемія, як відомо найбільш раннє ускладнення ХХН, корекція якого викликає значні труднощі в практиці лікаря. Так, в Україні за даними реєстру, цільовий рівень Hb досягають лише 20% хворих на ХХН, а в країнах Західної Європи цей показник складає біля 53 % (Милованова Л.Ю. та співавтор., 2009). Наведені дані настановлюють на пошук нових шляхів корекції анемії та зменшенні проявів хронічного запалення у хворих на НЗТ.

В даному підрозділі висвітлені результати вивчення впливу МТ у складі комплексного лікування на клініко-лабораторні показники анемії та активність системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Аналіз отриманих результатів на фоні проведеного 8-тижневого лікування демонструє зменшення проявів анемії у всіх обстежених групах хворих на ХХН VД стадії, проте більшою мірою ці покращення спостерігалися в основній групі хворих, що до стандартного лікування додатково отримували препарат МТ.

Так, рівень Hb в основній групі підвищився на 14,3 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Па його рівень зріс на 5,2% ($p < 0,01$), в групі порівняння Пб на 8,2 % ($p < 0,001$).

Значення рівнів загального заліза в основній групі хворих зросли на 54,1 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Па на 7 % ($p < 0,001$), в групі Пб на 9,7 % ($p < 0,001$). Отриманий нами найвищий приріст рівнів заліза в основній групі підтверджує дані про властивості МТ покращувати метаболізм заліза у хворих на ГД.

Рівень трансферину в групі хворих, що додатково до стандартного лікування отримували МТ підвищився на 12 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Па на 7,7 % ($p = 0,4$), в групі порівняння Пб на 8,2%. Найкращі рівні відсотку насичення трансферину вдалося досягнути в основній групі, де його рівні зросли на 7,8% ($p = 0,12$), в групі порівняння Пб - на 2,2 % ($p = 0,3$), а в групі порівняння Па з порушеною МФЕ, що отримували тільки стандартне лікування його рівень зменшився на 5 % ($p = 0,3$), що продемонстровано в таблиці 7.2.1.

Таблиця 7.2.1

Рівень Нв та показників обміну заліза в обстежуваних групах на тлі проведеного 2-х місячного лікування

Показник	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нв, г/л	84 [76; 92]	96 [92; 103] *	86,5 [76; 91,5]	91 [84,5; 98] *	85,5 [80,5; 94]	92,5 [88,5; 97,5] *
Загальне залізо, мкмоль/л	10,4 [8,3;12,01]	15,95 [11,9;19,1] *	9,81 [7,5; 11,7]	32 [22,8;36,3] *	10,8 [8,4; 12,3]	11,8 [10,1; 12,9] *
Трансферин, мкмоль/л	2,1 [1,6; 2,3]	2,3 [2,2; 2,6]	1,95 [1,48; 2,5]	2,1 [1,6; 2,5]	2,1 [1,8; 2,3]	2,3 [2,2; 2,6]
%TSAT	29,8 [22,8;33,8]	32,1 [27,1;37,5] *	33,2 [21,7; 37]	31,5 [22,4;38,3]	32,3 [27,9;36,1]	33,1 [27,3; 39,5] *

Примітка:

*- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

При аналізі показників запалення хворих обстежуваних груп на тлі проведеного лікування, звертає на себе увагу достовірне зниження СРБ у хворих основної групи, що до стандартного лікування отримували препарат МТ. Так, рівень СРБ основної групи знизився на 66,7 % ($p < 0,001$), в групі хворих порівняння Па на 15,8 % ($p < 0,05$), в групі порівняння Пб на 9,1 % ($p = 0,5$).

Аналіз рівнів феритину демонструє його зниження в основній групі на 31,2 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Па (з порушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію) на 14,9 % ($p = 0,5$) та в групі Пб (зі збереженою МФЕ) на 12,7 % ($p = 0,08$).

При дослідженні в динаміці рівнів альбуміну звертає на себе увагу підвищення його рівнів в основній групі на 11,8 % ($p < 0,001$) та в групі порівняння Па на 2,9 % ($p < 0,05$), в групі порівняння Пб його рівні залишилися без змін, що продемонстровано в таблиці 7.2.2.

**Порівняльна характеристика показників запалення в обстежуваних
групах на тлі проведеного 2-х місячного лікування**

Показник	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СРБ, мг/мл	18 [10; 23]	6 [3; 9] *	19 [15; 25]	16 [10; 22] *	5,5 [4,5; 8]	6 [4; 7]
Феритин, мкг/л	388,9 [306,8;556]	267,5 [245;298,2] *	399,1 [193,5;570,7]	339,5 [180,7;553,3]	287,6 [192;342,5]	251 [211,6;313,6]
Альбумін, г/л	34 [32; 37]	38 [36; 41] *	35 [31,5; 37]	36 [35; 37,5] *	36 [35; 37]	36 [36; 37]

Примітка:

*- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження демонструють зменшення проявів анемії та системного запалення у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, шляхом нормалізації рівнів Нв, показників обміну заліза, СРБ, феритину та альбуміну на тлі додаткового призначення препарату МТ до стандартного лікування хворих на ГД. Отримані результати підтверджують дані інших експериментальних досліджень в яких продемонстровано антиоксидантні, протизапальні та імунологічні властивості МТ. Широкий спектр функцій МТ дозволяє рекомендувати його додаткове призначення до комплексного лікування хворих на НЗТ.

7.3. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники ліпідного профілю крові у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом

Згідно поставлених задач нами проведений аналіз впливу препарату МТ на ліпідний спектр крові у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Аналіз отриманих результатів ліпідного метаболізму на фоні проведеного лікування демонструє тенденцію до покращення ліпідного спектру крові у всіх обстежених групах, більшою мірою в основній групі хворих.

Так, рівень ЗХ в основній групі знизився на 3,1 % ($p = 0,06$), в групі порівняння Па його рівень не зазнав змін, в групі порівняння Пб знизився на 1,5 % ($p = 0,1$).

Рівень ТГ в основній групі знизився на 14,1 % ($p = 0,1$), в групі порівняння Па (з порушеною МФЕ) на 4,6 % ($p = 0,3$), в групі порівняння Пб на 7,8 % ($p = 0,2$).

Рівень ЛПНЩ в основній групі хворих на ХХН V стадії, що отримувала препарат МТ знизився на 37,5 % ($p = 0,06$), в групі порівняння Па - на 3,4 % ($p = 0,6$), в групі порівняння Пб - (зі збереженою МФЕ) на 5,5 % ($p = 0,1$).

Рівень ЛПВЩ в основній групі став вище на 33,3 % ($p = 0,06$), в групі порівняння Па - (з порушеною МФЕ) на 11 % ($p = 0,6$), в групі порівняння Пб - на 17,6 % ($p = 0,3$).

КА в основній групі знизився на 23,1 % ($p = 0,06$), в групі порівняння Па на 12,4 % ($p = 0,3$), в групі порівняння Пб на 13,7 % ($p = 0,1$), що представлено в таблиці 7.3.1.

Показники ліпідного спектру крові пацієнтів на ХХН V Д стадії на тлі лікування

Показник	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ, ммоль/л	4,54 [3,78; 5,1]	4,4 [3,1;4,9]	4,5 [3,9; 5]	4,5 [3,24; 5,1]	3,37 [2,7;5,26]	3,32 [2,2; 5,1]
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,26;1,9]	1,34 [1,2;1,66]	1,53 [1,21;1,76]	1,46 [1,2; 1,89]	1,3 [1,2;1,4]	1,2 [0,9;1,3]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,59 [2,16;2,96]	1,62 [1,29;2,42]	1,79 [1,4; 2,1]	1,73 [1,26; 2,2]	1,27 [1,14;1,82]	1,2 [1,13;1,8]
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9 [0,79; 1,43]	1,2 [0,9; 1,4]	0,9 [0,77;1,62]	1 [0,86;1,23]	1,02 [0,94; 1,52]	1,2 [0,96;1,55]
КА, Од	3,55 [1,92;5,73]	2,73 [1,92;3,5]	3,48 [1,34;6,16]	3,05 [1,95;3,74]	2,04 [1,38; 3,17]	1,76 [1,27;2,99]

Отримані нами результати, після проведеного двомісячного комплексного лікування, демонструють покращення ліпідного метаболізму у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, проте тенденція до нормалізації ліпідного спектру крові значною мірою більш виражено у хворих основної групи, що до стандартної терапії отримували препарат МТ.

Результати нашого дослідження хоч і не є достовірними, проте знаходять своє підтвердження в інших експериментальних дослідженнях, котрі доводять роль МТ в регулюванні ліпідного обміну завдяки його дії на активність ліпопротеїнліпази, зниженню ліполізу, збільшення активнос-

ті рецептора ЛПНЩ та покращення інгібування абсорбції холестерину з кишечника [116].

7.4. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на показники пуринового обміну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом

Відомо, що ГУ тісно пов'язана з розвитком ССЗ та метаболічними порушеннями, як у хворих на ХХН, так і у загальній популяції. ГУ є предиктором АГ, що пов'язано з її впливом на ендотеліальні клітини, внаслідок розвитку вазоконстрикції й атеросклерозу [147,148,148, 150].

Доведено, що підвищення СК на 1 мг/дл призводить до зростання ризику смерті на 9 % [146]. Саме тому виникає потреба в корекції ГУ та пошуку нових можливих препаратів для зниження СК в організмі, котрі підтримували б її рівень в межах нормальних референтних значеннях.

В даному підрозділі вивчався вплив препарату МТ на показники пуринового обміну у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікування ГД.

На фоні проведеного лікування у всіх обстежуваних групах визначалася тенденція до зниження рівня СК. Так, в основній групі пацієнтів, що отримували додатково до стандартного лікування препарат МТ, рівень СК знизився на 5,4 %, в групі порівняння Іа на 0,5 %, в групі порівняння Іб (зі збереженою МФЕ) на 0,8 %, що представлено в таблиці 7.4.1.

Таблиця 7.4.1.

Характеристика гіперурикемії під впливом терапії

Група дослідження	Рівень СК, мкмоль/л		р
	До лікування	Після лікування	
Основна група, n = 70	401,5 [362; 436]	380 [342; 422]	0,06
Група порівняння Іа (з порушеною МФЕ), n=40	398 [357; 426]	396 [365; 424]	0,26
Група порівняння Іб (зі збереженою МФЕ), n=20	396 [388; 422]	393 [375,2; 418,5]	0,14

За час лікування кількість пацієнтів з нормальним рівнем СК в основній групі хворих збільшилась на 25 %, в групі порівняння Пб - на 10 %, в групі порівняння Па їх кількість залишилась без змін, що представлено на рис. 7.4.1.

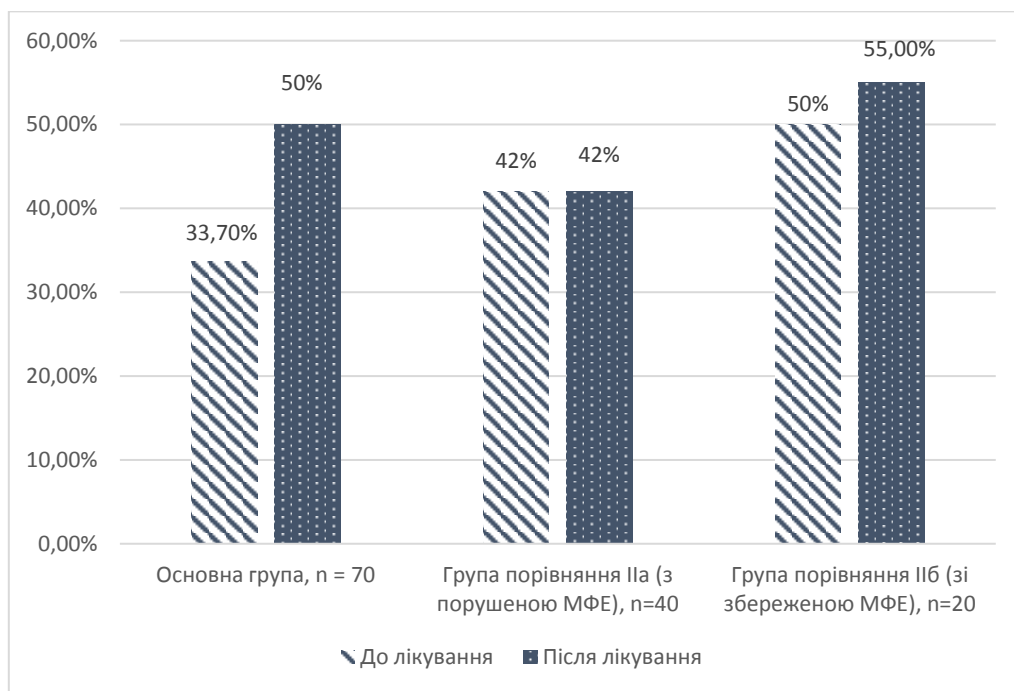


Рис. 7.4.1. Характеристика нормалізації рівня сечової кислоти на тлі лікування

Основною метою корекції ГУ є досягнення цільових значень СК, що зменшує ризики розвитку метаболічних порушень та ССЗ. Правильно підібрана медикаментозна терапія дозволяє покращити ЯЖ та зменшити ризики смерті.

Результати проведеного дослідження демонструють покращення пуринового обміну у хворих на ХХН VД стадії на тлі додаткового призначення препарату МТ. Тому патогенетично обґрунтованим є додавання МТ до комплексного лікування хворим, що знаходяться на НЗТ.

7.5. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на якість життя у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом, за опитувальником SF – 36

Покращення ЯЖ хворого є важливою метою сучасної медицини та являється важливим свідченням успішного проведення лікувально-реабілітаційних заходів [123].

Нами проведений аналіз впливу препарату МТ на показники ЯЖ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за допомогою використання опитувальника SF -36.

Згідно дизайну дослідження сформовано три групи хворих, основну та дві групи порівняння. В основну (I) групу увійшло 70 хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД з порушеною МФЕ, котрі до стандартної терапії отримували препарат МТ.

Групу порівняння Па (n=40), склали хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну терапію. В групу порівняння Пб (n=20), увійшли хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ на стандартній терапії лікування.

На фоні проведеного лікування у всіх обстежуваних групах визначалося покращення ЯЖ за усіма шкалами окрім шкали «обтяжливність захворювання». Так, результат основної групи за шкалою «симптоми захворювання» покращився на 5 % ($p < 0,001$), показник групи порівняння Па став вище на 1,4 % ($p < 0,05$), значення групи порівняння Пб зросло на 1,4 % ($p < 0,05$).

За шкалою «вплив ниркового захворювання на повсякденне життя» також відбулось достовірне покращення, так в основній групі, результат покращився на 3 % ($p < 0,001$), в групі порівняння Па на 1 % ($p < 0,05$), в групі порівняння Пб на 2,7 % ($p < 0,05$), що представлено в таблиці 7.5.1.

Характеристика результатів обстеження шкал якості життя у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за опитувальником SF -36 під впливом терапії

Шкали оцінки ЯЖ	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Симптоми захворювання нирок	67,7 [56,2;79,2]	70,8 [58,3;79,2] #	67,7 [58,3;84,4]	68,8 [60,4;84,4] *	69,8 [57,3;78,1]	70,8 [59,4;78,1] *
Вплив захворювання на життя	57,8 [43,8;71,9]	59,4 [43,8;72,8] #	55,9 [46,9;71,9]	56,3 [46,9;71,9] *	57,8 [42,2;70,3]	59,4 [43,8;70,3] *
Обтяжливість захворювання	18,8 [6,3;37,5]	18,9 [6,3;37,5]	21,9 [6,3; 40,6]	21,9 [6,3;40,6]	43,8 [28,1; 50]	43,8 [28,1;50]
SF-12	28,8 [17,5;38,8]	29,7 [19,6;38,9] #	33,5 [18,5;41,5]	33,5 [19,9;41,5] *	54,4 [42,9;58,8]	54,4 [44,8;59] *

Примітка:

1. *- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);
2. #- статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,001$);

Сумарний показник ЯЖ основної групи після проведеного лікування зріс на 4 % ($p < 0,001$) з 39,9 [29,9; 50,6] балів до 41,5 [31,4; 51,2] балів ($p < 0,001$), що представлено на рис. 7.5.1.

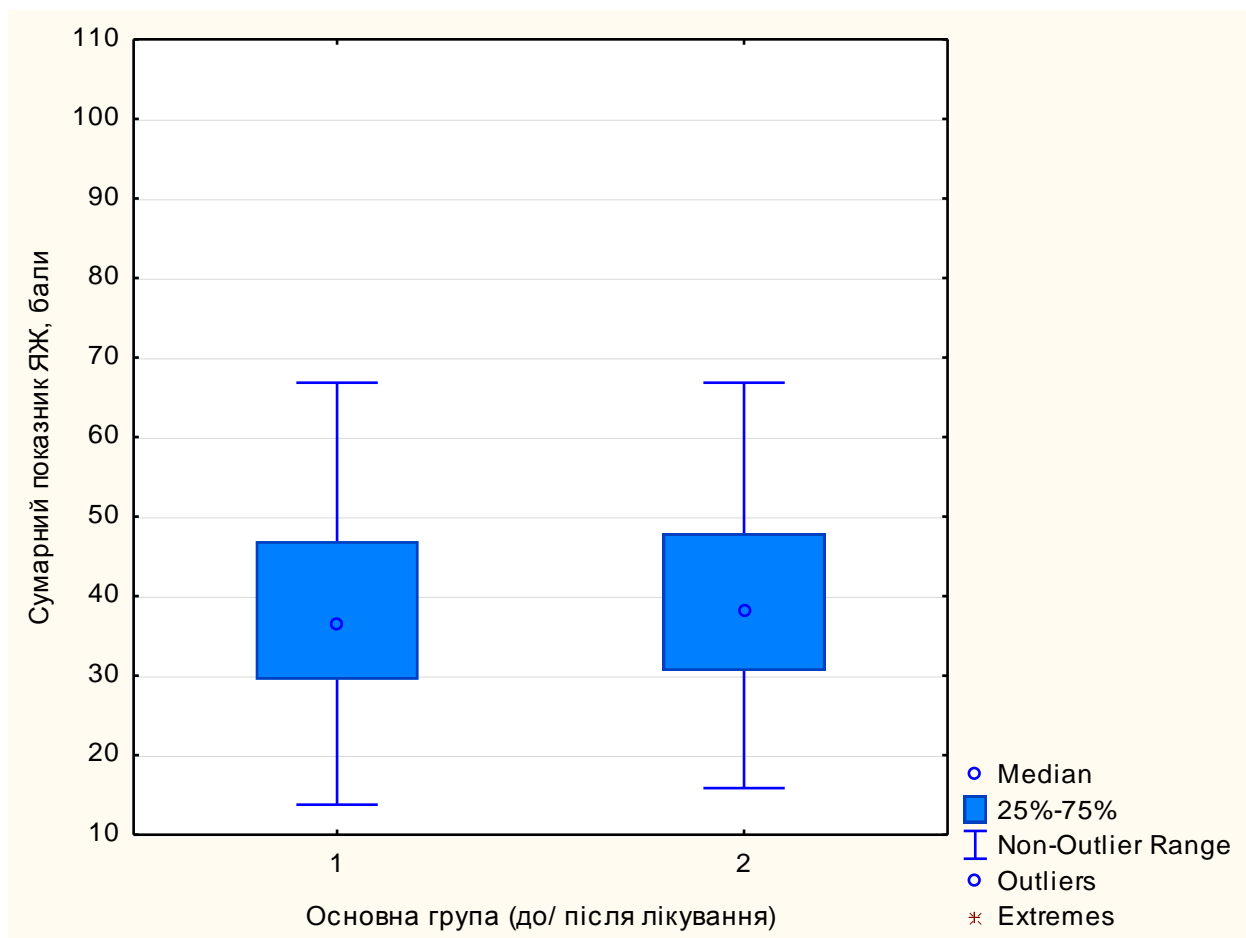


Рис. 7.5.1. Характеристика сумарного показника якості життя основної групи на фоні проведеного лікування

Сумарний показник ЯЖ групи порівняння Па після проведеного лікування зріс з 39,9 [29,2; 52,5] балів до 40,1 [30,6; 53] балів ($p < 0,05$), а групи Пб з 51,3 [47,3; 60,7] балів до 51,6 [48,8; 60,9] балів ($p < 0,05$) що представлено на рис. 7.5.2.

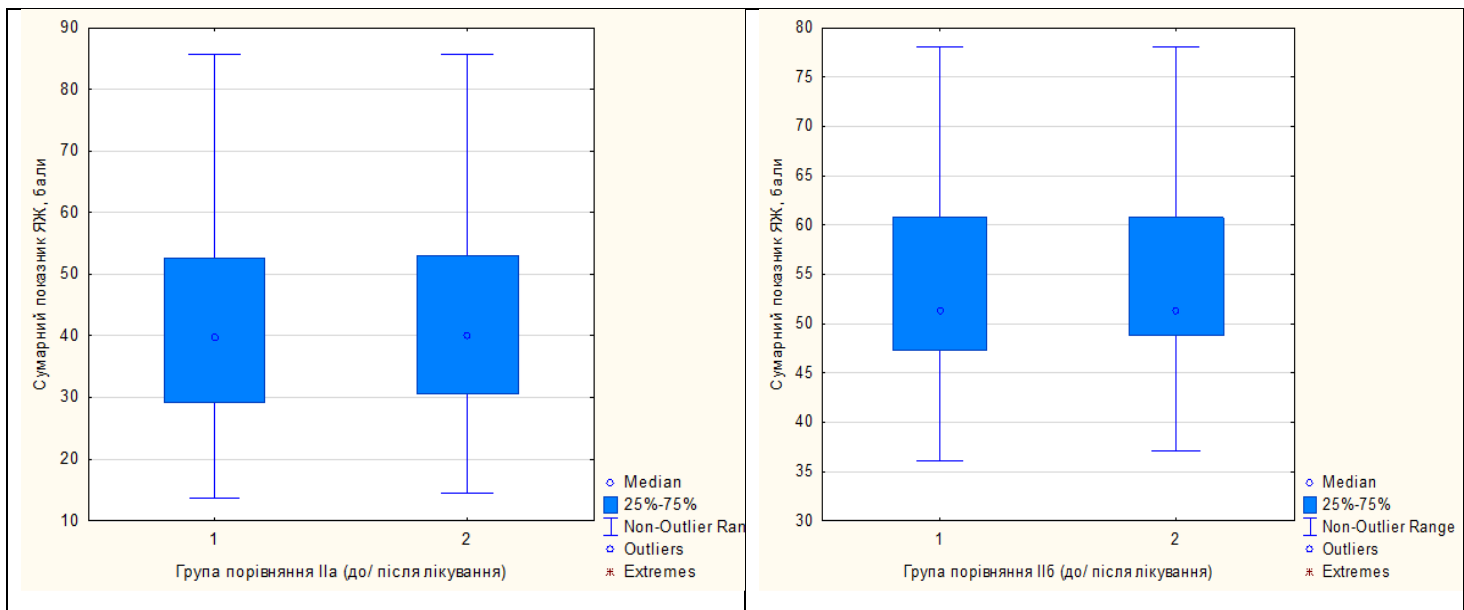


Рис. 7.5.2. Характеристика сумарного показника якості життя групи порівняннi Па та Пб на фонi проведеного лiкування

«Фізичний сумарний компонент» основної групи достовірно покращився та збільшився з 20,8 [4,31; 29,1] балів до 21,5 [8,3; 29,4] балів ($p < 0,001$). Покращився результат «фізичного сумарного компонента» і в групах порівняння.

Так, в групі порівняння Па кількість балів за даним компонентом зросла з 22,9 [4,2; 33,3] балів до 22,9 [8,3; 33,4] балів ($p < 0,05$).

В групі порівняння Пб сума балів за «фізичним сумарним компонентом» зросла з 50 [39,6; 58,3] балів до 50 [41,7; 60,4] балів ($p < 0,05$), що представлено на рис. 7.5.3.

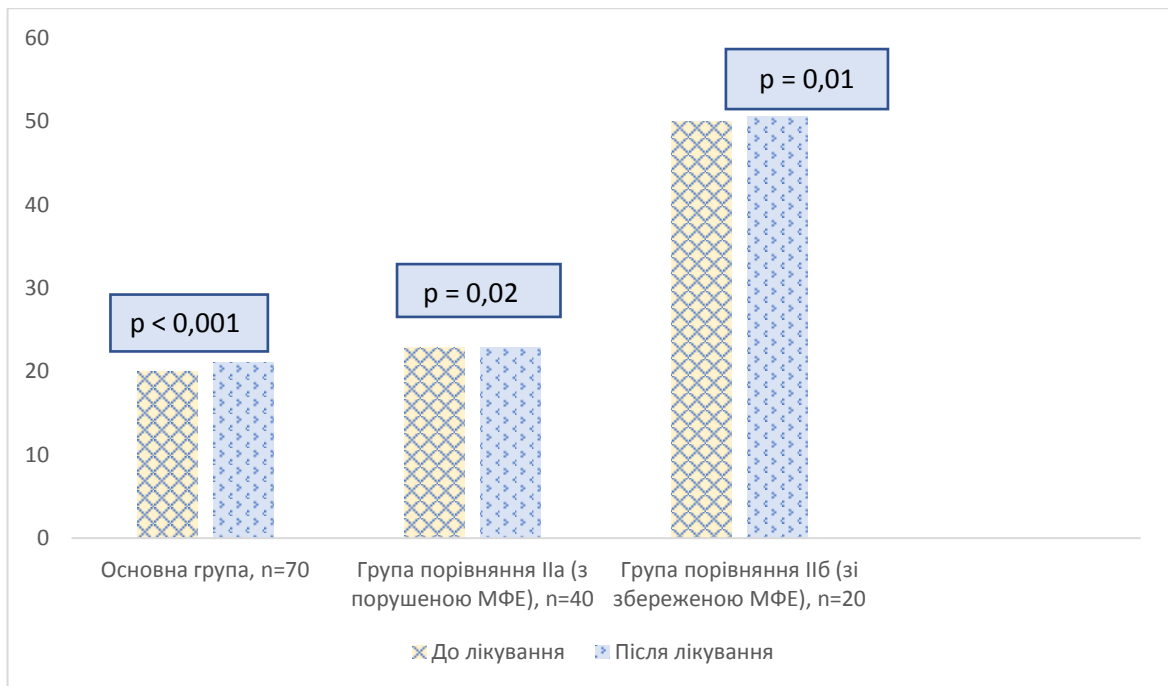


Рис. 7.5.3. Характеристика фізичного сумарного компоненту у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за опитувальником якості життя SF -36 під впливом терапії

На фоні проведеного лікування спостерігається позитивна динаміка в оцінюванні ЯЖ і за «психічним сумарним компонентом». Так результат основної групи покращився на 10,4 % з 36,7 [25; 48,3] балів до 40,5 [31,4; 51,1] балів. Показники групи порівнянь IIa та IIб після проведеного лікування залишились без змін, 39,2 [27,1; 66,3] балів та 55,4 [45,8; 62,1] балів відповідно.

Отримані результати після проведеного двомісячного комплексного лікування, свідчать про покращення ЯЖ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, за шкалами «симптоми захворювання», «вплив ниркового захворювання на повсякденне життя», «SF-12» та «фізичним сумарним компонентом» у всіх групах обстежених хворих, проте більш виражені достовірні зміни спостерігаються в основній групі, що до стандартної терапії отримувала препарат МТ.

Одже, додавання препарату МТ до комплексного лікування хворих на ГД може покращувати ЯЖ даної популяції пацієнтів, за рахунок зменшення

симптомів захворювання та його впливу на повсякденне життя, покращенню настрою, зменшенню депресивних та тривожних переживань.

7.6. Вплив мелатоніну у складі комплексного лікування на якість сну у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що знаходяться на нирково-замісній терапії гемодіалізом, за опитувальником PSQI

Згідно останніх досліджень зменшення тривалості сну асоційоване з несприятливими наслідками для здоров'я та супроводжуються збільшенням частоти розвитку ССЗ, ЦД 2 типу, дисліпідемії, що призводить до підвищенням загальної смертності. Так, мета-аналіз великих епідеміологічних досліджень (Cancer Prevention Study I і II, National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Study, Japan Collaborative Cohort Study), що включав дані 474 684 обстежених осіб, які знаходилися під спостереженням протягом 6,9-25 років - показав, що коротка тривалість сну асоційована з більш високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, досить часто з летальним результатом [127]. Саме тому покращення якості сну є важливим завданням нефрології та медицини в цілому.

Нами проведений аналіз впливу препарату МТ на показники якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД за допомогою опитувальника PSQI.

Згідно дизайну дослідження сформовано три групи хворих, основну та дві групи порівняння. В основну (I) групу увійшло 70 хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД з порушеною МФЕ, котрі до стандартної терапії отримували препарат МТ.

Групу порівняння Іа (n=40), склали хворі на ХХН VД стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну терапію. В групу порівняння Іб (n=20), увійшли хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ на стандартній терапії.

Аналізуючи компоненти опитувальника PSQI на фоні проведеного лікування достовірно покращення якості сну за усіма компонентами визначається лише в основній групі хворих, що до стандартної терапії отримували препарат МТ. Так на фоні проведеного лікування, загальний результуючий рахунок PSQI основної групи знизився на 71,4 %, в групах порівняння цей показник залишився без змін, що представлено у таблиці 7.6.1.

Таблиця 7.6.1.

Характеристика результатів обстеження якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ за опитувальником PSQI в динаміці

Компоненти опитувальника PSQI	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Суб'єктивна якість сну	2,5 [2; 3]	0 [0; 0] *	2,5 [2; 3]	2,5 [2; 3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Затримка сну	3 [2; 3]	2 [1; 2] *	3 [2; 3]	3 [2; 3]	1 [1; 2]	1 [1; 1]
Тривалість сну	3 [2; 3]	2 [1; 2] *	3 [2; 3]	2,5 [2; 3]	1 [0; 1]	0 [0; 1]
Ефективність сну	2 [2; 2]	0,5 [0; 1] *	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Порушення сну	3 [3; 3]	0 [0; 0] *	2 [2; 2]	2 [2; 2]	1 [0; 1]	1 [0; 1]

Продовження таблиці 7.6.1.

Компоненти опитуваль- ника PSQI	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порів- няння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після ліку- вання	До лікування	Після ліку- вання	До лікування	Після ліку- вання
Застосування снодійних препаратів	0,5 [0; 1]	0 [0; 0] *	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Денна дисфу- нкція	1,5 [1; 2]	1 [0; 1] *	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Загальний ре- зультуючий рахунок PSQI	14[13;16]	4 [4;5] *	14[13;15]	13[12;14]	4 [4; 4]	4 [4; 4]

Примітка: * - статистична значущість різниць у порівнянні з аналогічним показником до лікування ($p < 0,001$).

На фоні проведеного лікування порівняльний аналіз в динаміці кількості хвилин потрібних для засинання хворим демонструє покращення засинання в основній групі пацієнтів, що отримували препарат МТ. Так, кількість хворих, що потребують більше 60 хвилин для засинання в основній групі зменшилась на 74,7 %, в групі порівняння Па (з порушеною МФЕ) їх кількість зменшилась на 7,1 %, в групі Пб такі хворі на початку та в кінці дослідження не реєструвалися, що представлено на рис. 7.6.2.

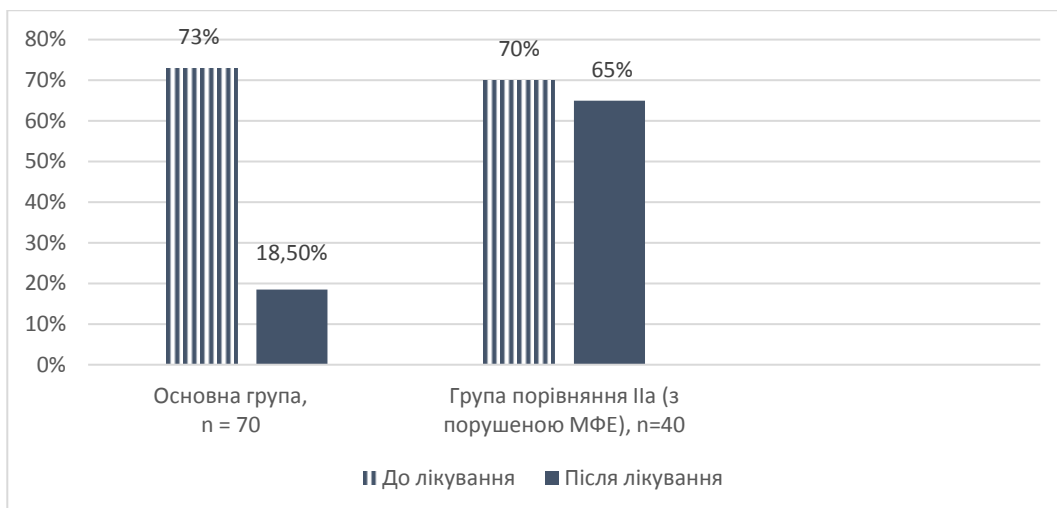


Рис. 7.6.2. Характеристика затримки засинання більше 60 хв у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ в динаміці на тлі лікування за опитувальником якості сну PSQI

Кількість хворих у яких період засинання коливається в межах 31 – 60 хвилин в основній групі зменшилась на 14,5 % , в групі IIa кількість таких хворих збільшилась на 22,2 %, що представлено на рис. 7.6.3.

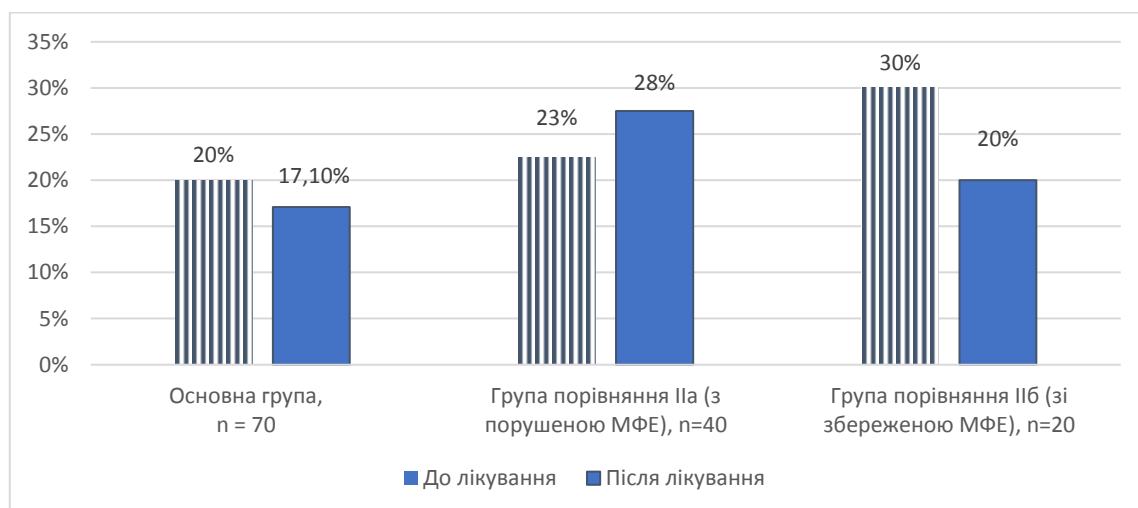


Рис. 7.6.3. Характеристика затримки засинання протягом 31 - 60 хв у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ в динаміці на тлі лікування за опитувальником якості сну PSQI

Кількість хворих у яких на засинання витрачається 16 – 30 хвилин в основній групі збільшилась у 9,3 рази, в групі Іа цей показник залишився без змін, в групі Іб збільшився у 1,2 рази, що представлено на рис. 7.6.4.

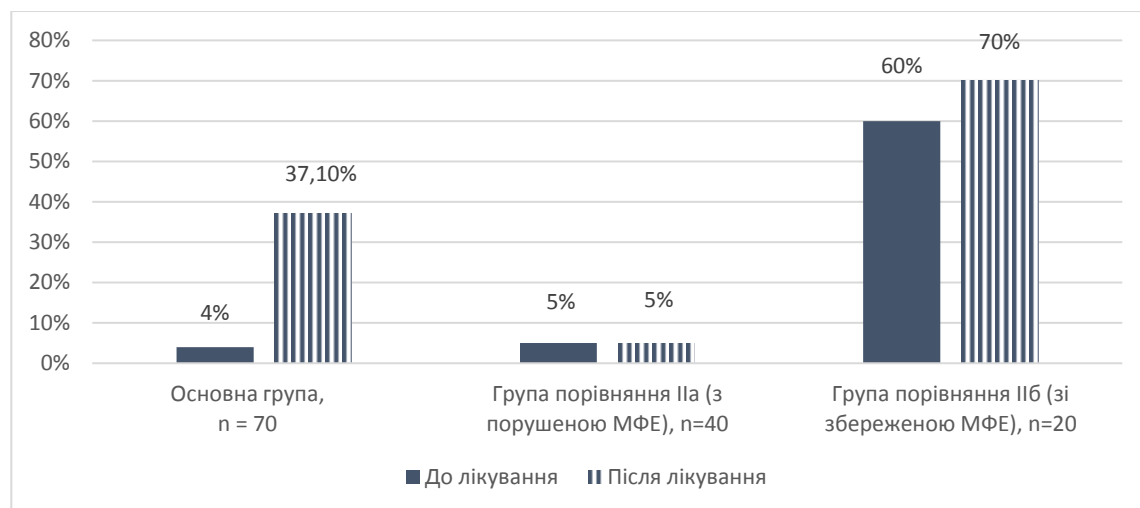


Рис. 7.6.4. Характеристика затримки засинання протягом 16 - 30 хв у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ в динаміці на тлі лікування за опитувальником якості сну PSQI

Когорта хворих, які засинають менше ніж за 15 хвилин в основній групі, що отримувала препарат мелатонін збільшилась у 9 разів а у групах порівняння Іа та Іб залишилась без змін, зо представлено на рис. 7.6.5.

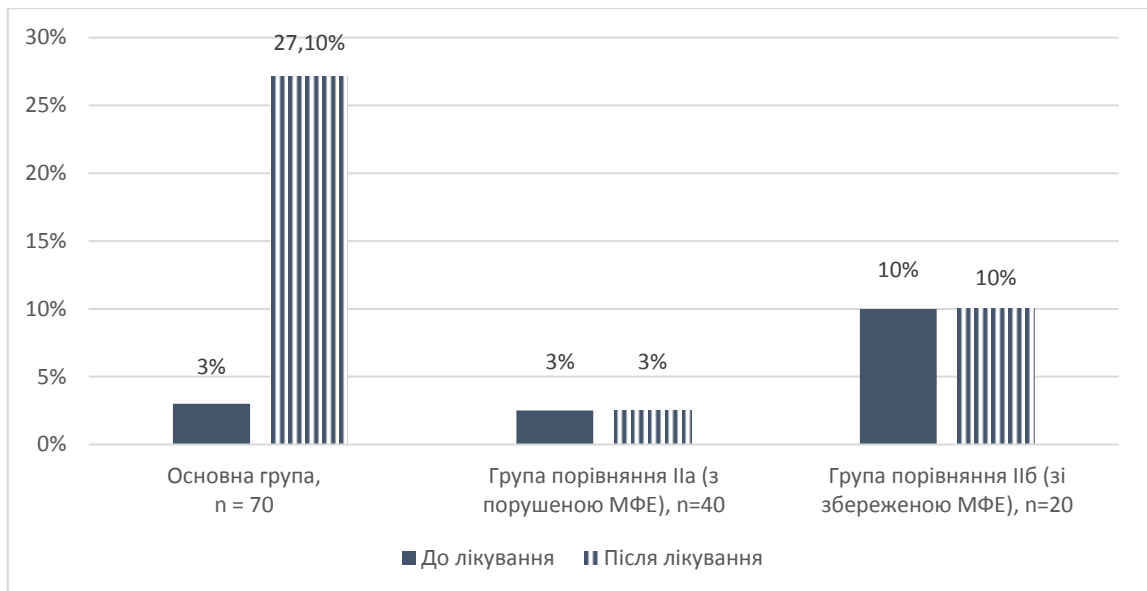


Рис. 7.6.5. Характеристика затримки засинання менше 15 хв у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ в динаміці на тлі лікування за опитувальником якості сну PSQI

Подальший аналіз динаміки якості сну на тлі терапії демонструє подовження тривалості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД більшою мірою в основній групі. Так, кількість пацієнтів, які сплять менше 5 годин в основній групі, що до стандартної терапії отримували препарат МТ зменшилась на 72 %, в групі порівняння IIa (з порушеною МФЕ) зменшилась на 4,8 %, в групі порівняння IIб (зі збереженою МФЕ) такі хворі на старті дослідження та після проведеного лікування не реєструвалися.

Хворих, які сплять в межах 5 – 6 годин в основній групі стало менше на 20,7 %, в групі порівняння їх кількість збільшилась на 9,1 %, в групі порівняння IIб такі хворі не реєструвалися. Кількість хворих з тривалістю сну 6 – 7 годин в основній групі стало більше в 3,3 рази, в групі порівняння IIa їх кількість зменшилась, а в групі порівняння залишилась без змін. Хворі з тривалістю сну більше 7 годин в основній групі збільшився в 4,5 рази, в групі порівняння IIa зменшилась на 1 хворого, в групі порівняння IIб збільшилась в 1,3 рази, що представлено в таблиці 7.6.6.

Характеристика тривалості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом в залежності від МФЕ в динаміці на тлі лікування за опитувальником якості сну PSQI

Тривалість сну, год	Основна група, n = 70		Група порівняння Па (з порушеною МФЕ), n=40		Група порівняння Пб (зі збереженою МФЕ), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
>7 год	4 (6 %)	18 (25,7%)*	3 (7,5%)	4 (10%)	8 (40%)	10(50%)
6 – 7 год	8 (11,3%)	26 (37,1%)*	5 (12,5%)	4 (10%)	10 (50%)	8 (40%)
5 – 6 год	19 (27%)	28 (40%)*	11(27,5%)	12 (30%)	1 (5 %)	0
<5 год	39(55,7%)	11(15,6%)*	21(52,5%)	20 (50%)	1 (5%)	0

Примітка: * - статистична значущість різниць у порівнянні з аналогічним показником до лікування ($p < 0,05$).

Отримані результати після проведеного двомісячного комплексного лікування, свідчать про достовірне покращення якості сну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, саме в основній групі хворих, які до стандартної терапії отримували препарат МТ, за усіма компонентами опитувальника та загального результуючого рахунку PSQI. Саме тому призначення препарату МТ є обґрунтованим та може додаватися до комплексного лікування хворих на ГД, завдяки своїй здатності покращувати якість сну даної когорти пацієнтів.

Результати досліджень, представлені в розділі 7, опубліковано в роботах:

1. Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevska T. , Krasiuk E. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. Georgian Med News. 2020; (299):87-93. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність вивчення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД зумовлена невпинним щорічним зростанням кількості хворих на ХХН. Розвиток та прогресування хронічної ХХН асоціюється з несприятливими змінами у всіх сферах життя пацієнта. Завдяки розвитку сучасних технологій НЗТ вдається подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує покращення якості життя та зменшення ускладнень пов'язаних з прогресуванням захворювання, що є актуальним питанням сучасної медицини.

Результати проведеного дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважної більшості хворих на ХХН V ст., що лікуються ГД. Аналіз частоти порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та практично здорових осіб, виявив більш значні порушення МФЕ у хворих на НЗТ. Так, за денний період доби у хворих на НЗТ рівень МТ становив 1,9 [1,5; 2,9] пг/мл, проти 3,85 [3,55; 4,15] пг/мл практично здорових осіб ($p < 0,001$), у нічний період доби у хворих на ХХН V стадії значення МТ в слині визначалися на рівні 20,1 [18,2; 37,5] пг/мл проти 126,85 [102,15; 135,85] групи контролю ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать, що у хворих на ГД

в порівняння з практично здоровими особами рівень МТ нижче, як в денний, так і більш значно в нічний (відповідно на 50,6% та 84,2% обидва $p < 0,001$) період доби.

Слід зазначити, що під час дослідження порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії виявлено у 84,6% пацієнтів. Високий показник дисфункції епіфізу у хворих на НЗТ, знаходить своє підтвердження в дослідженні Koch et al., в якому продемонстровано, що зменшення ШКФ супроводжується зниженням рівнів МТ [85].

Під час дослідження виявлено, що хворі похилого віку порівняно з групою пацієнтів молодого віку мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний час на 35%, так і в денний на 31,1%. Рівень нічного МТ в пацієнтів середнього віку на 7% перевищував рівень МТ пацієнтів похилого віку, показник денного рівня на 16,2%. Це свідчить про те, що найбільш виражені порушення МФЕ притаманні хворим похилого віку, що знаходить своє підтвердження в інших експериментальних роботах.

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії, нами проведений аналіз взаємозв'язків між частотою, виразністю зниження рівня МТ в слині з клініко-демографічними показниками.

Аналіз кореляцій показує, що рівень МТ у слині знижується з віком пацієнтів на ГД, як в нічний ($r = -0,42$; $p < 0,001$), так і денний період доби ($r = -0,40$; $p < 0,001$), що свідчить про вік-залежний характер порушення МФЕ та підтверджується проведеними дослідженнями (Touitou and Haus, 2000) в яких продемонстровано погіршення функції епіфізу з віком в загальній популяції обстежених.

Вперше встановлено, що тривалість лікування ГД має зворотній кореляційний зв'язок з рівнями МТ в денний ($r = -0,64$; $p < 0,001$) і в нічний період ($r = -0,65$; $p < 0,001$), що відображає погіршення МФЕ зі збільшенням

«стажу» ГД хворих. Кореляційний аналіз підтверджує, що збільшення ІМТ та об'єм талії у хворих на ГД поєднується зі зменшенням рівня МТ в нічний ($r = -0,33$; $p < 0,001$) та денний період ($r = -0,22$; $p = 0,006$), що може бути пов'язано з погіршенням сну у даної групи хворих. Так, у метааналізі 2008 року по оцінці впливу тривалості сну на ожиріння, що включив дані 634 511 осіб з 30 досліджень (з них 12 досліджень проведені серед дітей, 18 - серед дорослих), ризик ожиріння при короткій тривалості сну у дітей склав 1,89 (95% ДІ 1,46-2,43); $p < 0,0001$) і 1,55 (95% ДІ 1,43-1,68); $p < 0,0001$) у дорослих. Ступінь впливу тривалості сну на масу тіла була приблизно однаковою у всіх вікових групах. Регресійний аналіз підтвердив, що у дорослих скорочення тривалості сну на 1 годину на добу веде до збільшення ІМТ на $0,35 \text{ кг} / \text{м}^2$.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між показником центральної гемодинаміки - рівнем САТ та рівнем МТ в денний ($r = -0,66$; $p < 0,001$), та тісніший - у нічний період ($r = -0,84$; $p < 0,001$). Схожі результати отримали при аналізі кореляційних зв'язків між рівнем ДАТ і показниками концентрації МТ в денний ($r = -0,32$; $p = 0,0015$) та нічний період ($r = -0,49$; $p < 0,001$), проте сила цих зв'язків менш тісна, ніж з САТ, оскільки саме рівень останнього є більш вагомим прогностичним фактором щодо розвитку інсульту та інфаркту міокарда.

Встановлені позитивні зв'язки між рівнем МТ в денний ($r = 0,23$; $p = 0,02$) та нічний період ($r = 0,30$; $p = 0,02$) з показниками альбуміну та Нв (день $r = 0,19$; $p = 0,02$; ніч $r = 0,28$; $p = 0,02$). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МТ та рівнем урикемії (день $r = -0,18$; $p = 0,005$; ніч $r = -0,31$; $p < 0,001$).

Аналіз результату анемії у хворих на ХХН V Д стадії продемонстрував низькі показники рівню Нв та обміну заліза, проте глибші ці зміни у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з прогресуванням анемії у хворих на НЗТ. Достовірна різниця між основною та групою порівняння спостерігалась за значенням %TSAT.

Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував слабкий негативний кореляційний зв'язок рівня Нв з тривалістю лікування ГД ($r = - 0,217$; $p < 0,05$), що свідчить про прогресування анемії зі збільшенням стажу НЗТ.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок Нв із рівнем денного МТ ($r = 0,193$; $p < 0,05$) та більш тісний із рівнем нічного МТ ($r = 0,278$; $p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок МФЕ з рівнями Нв.

Аналіз даних продемонстрував зворотній кореляційний зв'язок між феритином і Нв ($r = - 0,31$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового заліза ($r = - 0,202$; $p < 0,05$) та рівнем трансферину ($r = - 0,234$; $p < 0,05$). Слабкий зворотній кореляційний зв'язок визначається між рівнем феритину і денним рівнем МТ ($r = - 0,202$; $p < 0,05$) та зв'язок середньої сили з нічним рівнем ($r = - 0,396$; $p < 0,05$) МТ в слині.

При аналізі рівня трансферину визначалися позитивні кореляційні зв'язки останнього з денним ($r = - 0,332$; $p < 0,05$) та кореляційні зв'язки середньої сили з нічним ($r = 0,447$; $p < 0,05$) рівнем МТ. Встановлений від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем трансферину та стажем ГД ($r = - 0,191$; $p < 0,05$).

Подальший аналіз даних продемонстрував статистично значущу різницю між результатами хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД та контрольної групи за рівнем СЗБ, феритину та альбуміну. Більш виражені прояви запалення спостерігалися у хворих з більш глибокими порушення МФЕ. Хворі з порушеною МФЕ в порівнянні з хворими зі збереженою МФЕ мали статистично значущо вищі показники СРБ, а саме на 69,4% ($p < 0,001$) та нижчі рівні альбуміну на 6% ($p = 0,01$). При аналізі кореляційних зв'язків визначається позитивний середній зв'язок феритину з рівнями СРБ ($r = 0,614$, $p < 0,05$), слабкий негативний кореляційний зв'язок з рівнем денного МТ ($r = - 0,261$, $p < 0,05$) та середній з рівнем нічного МТ. Визначено наявність кореляційних зв'язків СРБ з тривалістю АГ ($r = 0,278$, $p < 0,05$) та стажем ГД ($r = 0,257$, p

<0,05). Визначені негативні кореляційні зв'язки СРБ з рівнем денного МТ ($r = - 0,267$, $p < 0,05$) та більш тісні зв'язки з рівнем нічного МТ ($r = - 0,518$, $p < 0,05$). Визначені позитивні зв'язки альбуміну з рівнем денного МТ ($r = 0,231$, $p < 0,05$) та більш тісні з рівнем нічного МТ ($r = 0,303$, $p < 0,05$). Отримані нами результати свідчать про те, що у хворих на ГД вираженість запалення детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

Проведене дослідження демонструє значне поширення ГУ у хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, та становить 74,6%. Аналіз результату дослідження ГУ продемонстрував більш значні її прояви у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з порушенням пуринового обміну. ГУ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД має вік-залежний характер та детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та ступенем порушень МФЕ за денним та нічним рівнем. Слід зазначити, що пацієнти з найнижчими рівнями МТ мали найвищі рівні СК.

Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму показав наявність підвищеної концентрації ЗХ та всіх його фракцій у пацієнтів на ХХН V Д стадії. Проте глибшими ці порушення були у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на НЗТ.

Так, рівень ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з порушеною МФЕ вищий на 26,4% ($p < 0,05$), 16,7% ($p < 0,05$) та 22,6% ($p = 0,03$) відповідно за результат пацієнтів групи порівняння. Рівень ЛПВЩ основної групи нижчий на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок порушення МФЕ з тривалістю лікування НЗТ, стажем АГ, віком хворих та їх вплив на ліпідний спектр крові хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнем ЗХ ($r = - 0,256$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз підтверджує, що зниження нічного рівня МТ поєднується зі зростанням рівня ТГ ($r = - 0,272$; $p < 0,05$) в крові хворих. Визначений зворотній кореляційний зв'язок нічного ($r = - 0,347$; $p = 0,03$) та денного рівня ($r = - 0,198$; $p < 0,05$) МТ з рівнем ЛПНЩ та позитивні зв'язки між рівнем МТ в денний ($r = 0,27$; $p = 0,03$) та нічний період ($r = 0,331$; $p = 0,02$) з рівнями ЛПВЩ.

Подальші результати дослідження демонструють, що у пацієнтів на ХХН V стадії, що лікуються ГД наявність АГ є поширеним явищем та реєструється у 78 % хворих, більшу частину яких склали пацієнти з дисфункцією епіфізу. Аналіз результатів значень офісного АТ виявив більш високі їх значення у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок порушеного функціонування епіфізу з АГ у хворих на НЗТ. Аналіз результатів ДМАТ виявив вірогідно вищі показники основної групи в порівнянні з групою порівняння за добовим середнім САТ та ДАТ на 13 % та 19 % відповідно. В денний період доби значення основної групи за середнім САТ та ДАТ на 12 % та 17 % відповідно перевищували отриманий результат групи порівняння. В пасивний період доби середній САТ хворих з порушеною МФЕ на 16 % перевищував значення групи порівняння та на 15 % перевищував отриманий результат за середнім ДАТ.

В групі хворих з порушеною МФЕ за добовий період нормальний рівень ІЧ САТ, ІЧ САТ в межах 15-29 % та 30-49 % не визначався у жодного хворого, так як у 100 % обстежених ІЧ склав ≥ 50 %, що свідчить про високі кардіоваскулярні ризики основної групи. Нормальні значення ІЧ ДАТ фіксувалися у 7 % хворих основної групи, ІЧ 15-29 % спостерігався у 3 %, ІЧ 30-49 % – у 15 % та ІЧ ≥ 50 % - у 75 % хворих відповідно.

В групі порівняння у 10 % обстежених ІЧ САТ визначався в межах ІЧ < 15 %, ІЧ ≥ 50 % зареєстрований у 90 %. Хворі з можливою або безсумнівною АГ в групі хворих на ГД зі збереженою МФЕ не визначалися. ІЧ ДАТ групи

порівняння в межах норми зафіксований у 20 % хворих, ІЧ 15-29 % - у 15 %, ІЧ \geq 30-49 % визначався у 30 %, ІЧ \geq 50 % реєструвався у 35 %

При дослідженні добового профілю серед хворих основної групи та групи порівняння найбільшу кількість, як за САТ так і за ДАТ, становили «нон-діппери» та «найт-пікери»

В основній групі хворих за ДІ САТ превалювали «найт-пікери», що становило 46 %, кількість «нон-діпперів» склала 45,5 %, частка «діпперів» становила 9 %. В групі порівняння 45 % становили «нон-діппери», 30 % - «діппери» та 25 % «найт-пікери». «Овер-діппери» за САТ в обох групах при проведенні ДМАТ не зареєстровані.

В основній групі хворих в добовому профілю за ДІ САТ найбільшу частку становили «найт-пікери» 39 %, кількість «нон-діпперів» склала 31 %, «діпперів» зареєстровано - 23 %, «овер-діппери» - 7 %. В групі порівняння 65 % становили «нон-діппери», 20 % - «овер-діппери», 10 % - «найт-пікери» та 5 % - «діппери».

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ та несприятливих добових профілей, проведено аналіз зв'язків між рівнями МТ та показниками ДМАТ, який продемонстрував, що зниження рівня МТ в слині асоціюється з підвищенням деяких показників добового моніторингу. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між добовим середнім САТ та денним рівнем МТ ($r = -0,234$; $p < 0,05$) та більш тісний зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,468$; $p < 0,001$).

Аналіз середнього добового ДАТ продемонстрував наявність зворотного слабкого кореляційного зв'язку лише з нічним рівнем МТ ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Виявлено зворотній слабкий кореляційний зв'язок між середнім денним значенням САТ та рівнем денного МТ ($r = -0,185$; $p < 0,05$) та середній зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,309$; $p < 0,05$). Середній денний ДАТ має слабкий зворотній зв'язок з нічним рівнем МТ ($r = -0,267$; $p < 0,05$).

У хворих на ГД зниження денних рівнів МТ асоціюється зі зростанням середнього нічного САТ ($r = -0,277$; $p < 0,05$) та середнього нічного ДАТ ($r = -0,175$; $p < 0,05$). Більш тісний зворотній зв'язок визначався між рівнями нічного МТ та середніми нічними значеннями САТ ($r = -0,479$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

Аналіз гіпербаричного навантаження на органи-мішені демонструє зростання ІЧ артеріальної гіпертензії на тлі дисфункції епіфізу у хворих на ГД, чим пояснюється наявність зворотних кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ та ІЧ САТ ($r = -0,402$; $p = 0,002$) і слабкий з ІЧ ДАТ ($r = -0,2$; $p < 0,05$),

Цікавим є аналіз зв'язку дисфункції епіфізу з добовим індексом, що продемонстрував наявність зворотних кореляційних зв'язків між нічним рівнем МТ і добовим індексом САТ ($r = -0,198$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,186$; $p < 0,05$), що демонструє погіршення добового профілю на фоні погіршення МФЕ.

Нами проведена характеристика структури інсомнії у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом за даними опитувальника якості сну PSQI, котра демонструє проблеми засинання у 96,2 % обстежених, відчуття жару у 56,8 % хворих, часті прокидання зафіксовані у 52,9 % хворих, денна дисфункція турбувала 40,8 %, на проблеми з диханням скаржилося 40,5 %, проблеми зі сном через кашель або хропіння визначалося у 37,8 % пацієнтів, погані сни турбували 18,9 % хворих на ХХН V стадії, снодійні препарати використовувало 8 % хворих.

Аналіз кількості хвилин потрібних для засинання хворим на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, демонструє значну затримку засинання, адже зі 130 обстежених - 79 хворим потрібно більше 60 хвилин для засинання, у 29 пацієнтів період засинання триває 31 – 60 хвилин, у 17 хворих на за-

синання витрачається 16 – 30 хвилин та лише 5 хворих засинає менше ніж за 15 хвилин.

Аналіз загального результуючого рахунку PSQI у хворих з порушеною МФЕ на 71,4 % ($p < 0,001$) вищий за отриманий показник групи зі збереженою функцією епіфізу, що є свідченням впливу МФЕ на якість сну. Отримані результати компонентів опитувальника PSQI у хворих на ХХН V стадії в залежності від МФЕ також достовірно відрізняються, так компонент «затримки сну» та «тривалості сну» у хворих з дисфункцією епіфізу на 66,7 % вища в порівнянні з групою зі збереженою МФЕ.

Нами проведено визначення зворотного кореляційного зв'язку між рівнями денного МТ та компонентами опитувальника PSQI «порушення сну» ($r = -0,41$; $p < 0,05$) та «ефективність сну» ($r = -0,34$; $p < 0,05$). Встановлені зворотні кореляційні зв'язки між рівнями нічного МТ та компонентом «порушення сну» ($r = -0,81$; $p < 0,001$). Подальший аналіз виявив наявність зв'язків між рівнями нічного МТ та компонентами опитувальника PSQI «ефективність сну» ($r = 0,51$; $p < 0,05$), «суб'єктивна якість сну» ($r = 0,33$; $p < 0,05$), «денна дисфункція» ($r = 0,26$; $p < 0,05$), та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,75$; $p < 0,001$),

Також, результати проведеного дослідження демонструють значне погіршення ЯЖ у хворих на ХХН V ст., що лікуються гемодіалізом, що детермінується прогресуванням анемії, високим значеннями ДМАТ, офісного САТ, ДАТ та ПАТ й глибиною порушення МФЕ, що більш виражено за рівнем нічного МТ.

Аналіз сумарного показника ЯЖ у хворих з порушеною МФЕ на 22,2 % ($p < 0,001$) нижче за отриманий показник групи порівняння. Результат шкали «обтяжливість захворювання» та SF-12 групи з дисфункцією епіфізу на 57 % ($p < 0,001$) та 44,5 % ($p < 0,001$) відповідно, нижча за отриманий результат групи зі збереженою МФЕ. Параметр «симптоми захворювання нирок» хво-

рих з дисфункцією епіфізу на 3 % нижчий за аналогічний показник хворих зі збереженою МФЕ. Параметр оцінки ЯЖ «вплив захворювання на життя» хворих з порушеною МФЕ на 2,6 % нижчий за результат групи порівняння. Результат «фізичного сумарного компонента» групи з порушеною МФЕ на 58,4 % ($p < 0,001$) нижчий за аналогічний компонент групи порівняння. Сума балів хворих з дисфункцією епіфізу за «психічним сумарним компонентом» на 32,3 % ($p < 0,001$) менша за отриманий результат хворих зі збереженою МФЕ.

При проведенні дослідження встановлено середній прямий кореляційний зв'язок між нічним рівнем МТ та результатами «фізичного сумарного компоненту» ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Встановлені позитивні слабкі кореляційні зв'язки між значеннями «психічного сумарного компоненту та денними й нічними показниками МТ (ніч $r = 0,278$; $p = 0,004$; день $r = 0,19$; $p < 0,05$). Аналіз сумарного показника ЯЖ продемонстрував наявність прямого кореляційного зв'язку з рівнями нічного МТ ($r = 0,326$; $p = 0,0099$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між значеннями шкали «обтяжливність захворювання» та нічними рівнями МТ ($r = 0,286$; $p = 0,003$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між значеннями шкали SF-12 та нічним ($r = 0,44$; $p < 0,001$) і денним рівнями МТ ($r = 0,22$; $p = 0,01$).

Після проведеного комплексного обстеження усіх груп хворих було призначено лікування тривалістю 2 місяця, що включало в себе стандартну уніфіковану антигіпертензивну терапію, еритропоетини короткої дії в дозуванні 6000 МО/тиждень. Основній групі хворих до вказаного лікування додатково призначався препарат МТ в дозі 3 мг/добу.

Згідно дизайну дослідження, хворі після 2-х місячного курсу лікування були повторно обстежені. В нашому дослідженні терапія МТ призвела до змін показників АТ, підвищення Нв, покращення ліпідного та пуринового обміну, зменшення проявів запалення, покращення якості сну та ЯЖ.

Оцінку показників ДМАТ в динаміці проводили у хворих основної та груп порівняння через 2 місяці в міждіалізний період на тлі індивідуальної програми ГД та стандартної медикаментозної терапії. Під час повторного проведення ДМАТ обстежуваних груп, звертає на себе увагу достовірне зниження показників моніторингу АТ у хворих на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, котрі до стандартної антигіпертензивної терапії додатково отримували препарат МТ. Так, середній добовий САТ основної групи достовірно зменшився на 10,6 % в порівняння з групою Іа (хворі на ХХН V стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну антигіпертензивну терапію), де значення знизилася лише на 3,2 %, в групі Іб (хворі на ХХН V стадії зі збереженою МФЕ, що отримували стандартну антигіпертензивну терапію) САТ зменшився на 5,7 %. Середній добовий ДАТ основної групи знизився на 14%, в групі Іа на 0,6 % та на 1,3 % у групі Іб.

На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни показників ІЧ САТ та ДАТ в обстежуваних групах. Так, добовий ІЧ САТ основної групи знизився на 33,7 %, групи Іа на 12,6 %, групи Іб на 21,4 %. Значення добового ІЧ ДАТ основної групи достовірно зменшився на 40,9 %, групи Іа на 1,3 %, групи Іб на 5,6 %.

Динаміка показника величини ранішнього підйому АТ демонструє зменшення кількості хворих основної групи з ВРП >15 на 30,4 % та збільшення хворих з показником ВРП < 15 на 58,3 %. В групі порівняння Іа показник ВРП >15 знизився на 10 %, а в групі порівняння Іб на 28,5 %. ВРП < 15 в групі порівняння зі збереженою МФЕ збільшилася на 15,4 %, в групі з порушеною МФЕ на 12,2 %.

Порівняльний аналіз показників ДМАТ в динаміці виявив позитивні зміни серед типів добових профілей АТ у хворих, які отримували МТ. На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни добового ритму за показником ДІ САТ в обстежених групах. Так, в основній групі частка «найт-пікерів» скоротилася на 81,1 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 28,5 %, кількість

«діпперів» зросла на 77,2 %. «Овер-діппери» в основній групі та групі порівняння Па не визначалися.

В групі порівняння Па кількість «найт-пікерів» залишилась без динаміки та становила 32,5 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 16,7 %, кількість «діпперів» зросла на 33,3 %.

В групі порівняння зі збереженою МФЕ кількість «найт-пікерів» зменшилась на 20 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 33,3 %, кількість «діпперів» зросла на 66,6 %.

За показником ДІ ДАТ на тлі проведеного лікування в основній групі спостерігається зменшення частки «найт-пікерів» на 84,7 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 57 %, кількість «овер-діпперів» не визначалася після отриманої медикаментозної терапії, кількість «діпперів» зросла до 84,4 %.

В групі порівняння Па кількість «найт-пікерів» залишилась без динаміки та становила 27,5 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 11,1 %, пул «овер-діпперів» знизився на 50 %, кількість «діпперів» зросла на 57,1 %.

В групі порівняння Пб кількість «найт-пікерів» залишилась без змін, частка «нон-діпперів» знизилась на 50 %, кількість «діпперів» зросла на 15,3 %, частка «овер-діпперів» залишилась без змін.

Покращення добового профілю АТ у хворих основної групи знаходить своє підтвердження в дослідженні Grossman et al. [84], котрі продемонстрували, що додавання МТ до антигіпертензивної терапії призводить до зменшення систолічного АТ на 6,1 мм рт.ст., $p = 0,009$ та зменшення діастолічного АТ на 3,5 мм рт. $p = 0,009$, що свідчить про ефективність додавання МТ для поліпшення життя хворим з нічним підйомом АТ.

Аналіз анемії основної групи після проведеного лікування демонструє достовірне підвищення рівня Нв на 14,3 % ($p < 0,001$), трансферину на 12 % ($p < 0,001$), % TSAT на 7,8 % ($p < 0,001$).

В групі порівняння зі збереженою МФЕ (ІІб), рівень Нб підвищився на 8,2 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 9,7 % ($p < 0,001$), трансферину на 10 % ($p < 0,001$), %TSAT на 2,2 %. Найменш виражена динаміка визначалася в групі порівняння з порушеною МФЕ (ІІа), так рівень Нб став вище на 5,2 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 7 % ($p < 0,001$), трансферину на 7,7 %, %TSAT на 5 %.

Достовірне зменшення проявів запалення спостерігалось в основній групі хворих, що до стандартного лікування отримували препарат МТ. Так, рівень СРБ білка зменшився на 44,4 % ($p < 0,001$), рівень феритину на 30,5 % ($p < 0,001$), рівень альбуміну підвищився на 5,9 % ($p < 0,001$). В групах порівняння достовірних змін за рівнем альбуміну не спостерігалось, а значення СРБ білка та феритину зменшилися, проте незначно.

На фоні проведеного лікування у всіх обстежуваних групах визначалося зниження рівня сечової кислоти. Так, в основній групі пацієнтів рівень сечової кислоти знизився на 5,4 %, в групі порівняння ІІа на 0,5 %, в групі порівняння ІІб (зі збереженою МФЕ) на 0,8 %.

Аналізуючи компоненти опитувальника PSQI на фоні проведеного лікування, достовірне покращення якості сну за усіма компонентами визначається лише в основній групі хворих, що до стандартної терапії отримували препарат МТ. Так на фоні проведеного лікування, загальний результуючий рахунок PSQI основної групи знизився на 71,4 %, в групах порівняння цей показник залишився без змін.

Сумарний показник ЯЖ основної групи після проведеного лікування зріс на 4 % ($p < 0,001$) з 39,9 [29,9; 50,6] балів до 41,5 [31,4; 51,2] балів ($p < 0,001$). Сумарний показник ЯЖ групи порівняння ІІа після проведеного лікування зріс з 39,9 [29,2; 52,5] балів до 40,1 [30,6; 53] балів ($p < 0,05$), а групи ІІб з 51,3 [47,3; 60,7] балів до 51,6 [48,8; 60,9] балів ($p < 0,05$).

В даній роботі досліджено частоту та характеристику порушень МФЕ, вивчено ефективність та безпечність використання МТ у хворих на ХХН V стадії для корекції метаболічних змін, ЯЖ, порушень сну та підсилення антигіпертензивної терапії. Розроблені рекомендації щодо застосування МТ у хворих на ХХН V стадії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено вирішення актуальних завдань внутрішньої медицини - з'ясування частоти та основних детермінант розвитку порушень МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що отримують ГД, на підставі вивчення взаємозв'язків з віком, статтю, нозологією, давністю АГ і нирково-замісної терапії, порушеннями ліпідного та пуринового обміну, обміну заліза, активністю системного запалення, показниками ДМАТ і циркадних ритмів, якістю життя, сну та покращення ефективності комплексного лікування шляхом обґрунтування доцільності додаткового застосування мелатоніну.

1. Для хворих на ХХН V стадії, що знаходяться на ГД, притаманна висока частота порушення МФЕ (84,6 %), яка має добову залежність: більш виражена в нічний період доби, ніж в денний - рівень мелатоніну менше відповідно у 6,3 і 2 рази ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими особами відповідного віку.
2. У хворих, що отримують ГД, мелатонінутворювальна дисфункція епфізу має вікзалежний характер: найбільш виражене зниження рівня мелатоніну вдень і вночі характерне для похилого віку порівняно з молодим - на 31,1 % і 35 % ($p < 0,01$) і середнім - на 16,2 % і 7 % ($p < 0,05$); пов'язане зі статтю - найбільш суттєва у жінок, ніж у чоловіків і зі збільшенням АТ.
3. Тяжкість порушення МФЕ детермінується причиною розвитку термінальної стадії ХХН: рівень денного та нічного мелатоніну при гіпертензивній нефропатії менше, ніж при гломерулонефриті відповідно на

- 40,7 % і 39,8 % (обидва $p < 0,05$); тривалістю АГ, ГД і найбільш виражене у хворих на нирково-замісній терапії понад 10 років.
4. Порушення (зниження) МФЕ у пацієнтів на ГД асоціюється з вищими показниками систолічного та діастолічного АТ в активний і пасивний період доби. Зниження МФЕ домінує у хворих з несприятливим добовим профілем АТ - «найт-пікер» (46 %) і «нон-діппер» (45 %).
 5. У пацієнтів на ГД зниження МФЕ поєднується зі збільшенням ступеня анемії: зниженням гемоглобіну, сатурації трансферину та концентрації феритину; зростанням активності системного запалення: збільшенням рівня СРБ; порушенням ліпідного обміну - збільшенням концентрації атерогенних і зниженням антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів; порушенням пуринового обміну - зростанням рівня урикемії, які поглиблюються з віком, при зростанні тривалості нирково-замісної терапії та «стажу» АГ.
 6. Хворі на ГД, у разі зниження МФЕ, демонструють погіршення якості сну (86,2 %): більш значне зменшення тривалості сну та збільшення часу засинання, «денної дисфункції» (збільшення суми балів за PSQI на 71,4 %, $p < 0,001$) порівняно з пацієнтами зі збереженою МФЕ. Пацієнти зі зниженим рівнем мелатоніну, порівняно з його нормальним рівнем, характеризуються погіршенням якості життя: зниження сумарного показника якості життя на 22,2 % ($p < 0,001$) реалізується переважно за рахунок зниження величин «обтяжливості захворювання», сумарного «фізичного» та «психічного» компонентів відповідно на 57 %, 58,4 % і 32,3 % (усі $p < 0,001$). Погіршення якості життя та сну у хворих на ГД посилюється на тлі прогресування анемії, АГ і детермінується глибиною зниження МФЕ вночі.
 7. При застосуванні 3 мг мелатоніну на добу протягом 2 міс. у складі комплексного лікування у хворих на ГД зі зниженою МФЕ, поряд з його безпечністю, відзначається збільшення ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії: зниження САТ і ДАТ середньодобових

(відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$) і середньонічних (відповідно на 10,6 % і 14 %, обидва $p < 0,05$) поєднується з покращенням добового профілю АТ: зростанням частки «діпперів» за рахунок зниження частки «найт-пікерів» (відповідно на 48,5 % і 36,9 %, обидва $p < 0,05$).

8. Додавання мелатоніну до комплексної терапії у хворих на ГД демонструє зменшення проявів анемії (підвищення рівня Нв на 14,3 %, $p < 0,001$), покращення показників обміну заліза (підвищення рівня трансферину на 12 %, $p < 0,001$) та білкового обміну (підвищення рівня альбуміну на 11,8 %, $p < 0,001$), пригнічення системного запалення (зниження рівня СРБ у 3 рази, $p < 0,001$), що свідчить про протизапальні властивості МТ і його здатність покращувати метаболізм заліза та білку, усуваючи їх дефіцит.
9. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ГД частково реалізується через механізм корекції порушень сну мелатоніном - покращується суб'єктивна оцінка та ефективність сну, зменшується час затримки та порушення сну (зниження загального результуючого рахунку PSQI на 71,4 %, $p < 0,05$), що асоціюється з покращенням якості життя: зменшення симптомів захворювання нирок, впливу ниркового захворювання на повсякденне життя (збільшення сумарного показника на 4 %, $p < 0,05$), тенденцією до корекції порушень ліпідного та пуринового обміну.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, рекомендовано проведення раннього комплексного обстеження, до якого слід додатково включати: визначення рівня мелатоніну в слині, гострофазових показників запалення, ліпідного спектру крові, урикемії, добове моніторування АТ, оцінку якості життя та сну з метою своєчасної корекції цих порушень.

2. Рівень мелатоніну у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, доцільно визначати методом імуноферментного аналізу у слині у нічний період з 2:00 до 4:00 години при освітленості до 30 lx для діагностики порушення МФЕ та оцінки її динаміки на тлі лікування.

3. У пацієнтів з ХХН V стадії, які знаходяться на ГД і мають нічний рівень мелатоніну в слині менше 52,3 пг/мл, доцільно додавати до комплексної терапії мелатонін у дозі 3 мг на добу за 30 хв. до сну протягом 2 місяців з метою підсилення ефективності антигіпертензивного лікування, корекції порушень циркадних ритмів АТ, ліпідного та пуринового обміну, анемії, сну та якості життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Dudar I.O., Palamar B.I., Krasiuk E.K., Petrova A.S. Poshyrenist KhKhN VD stadii u sviti ta v Ukraini. *Zdorovia Ukrainy*, 10-12.
2. Предиктори госпіталізації пацієнтів, які лікуються гемодіалізом / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.М. Савчук, І.М. Шифріс. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2014. 2(42). С. 35-39.
3. Fresenius Medical Care [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.fresenius.com.ua/.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). *Нефрология и диализ*, 2014 год; 16(1): 11-127.
5. McCullough PA. CKD and cardiovascular disease in screened highrisk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl. 2):S38-S45. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.017
6. Chrysohoou C. Renal function, cardiovascular disease risk factors' prevalence and 5-year disease incidence: the role of diet, exercise, lipids and inflammation markers: the ATTICA study. *QJM*. 2010;103:413-22. doi: 10.1093/qjmed/hcq045. Epub 2010 Apr 7.
7. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Smoking effects on renal and central hemodynamics in men and women with essential arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6):10-5 (In Russ.)
8. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(94):14-8

9. Nagaitseva SS, Shvetsov MYu, Gerasimov AN, et al. A study of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in an adult able-bodied population. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(30):37-45 (In Russ.)].
10. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-49.
11. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19-24 [Oscherkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF. *Sistemnye Gipertenzii*. 2015;12(3):19-24 (In Russ.)]
12. United States Renal Data System. Annual data report 2019
13. І.М. Шифріс, І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.Ф. Крот, Е.К. Красюк, Н.Г. Алексеєва, М.Ю. Хміль. Аналіз структури смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. 1(37): 14-20.
14. ESRD patients in 2013 «A Global Perspective» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch1_13.pdf.
15. Ashby D. R., D. P. Gale, M. Busbridge. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney International*. 2009. 75: 976–981.
16. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and EndStage Renal Disease in the United States,

National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013

17. Zaritsky J. et al. Heparin - a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 4: 1051-1056.

18. Li D.Y., Smith D.G., Hardeland R., Yang M.Y. XU, H.L.; Zhang, L.; Yin, H.D.; Zhu, Q. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int. J. Mol. Sci.* 2013.14(6):11208–11223.

19. Semiglazova T.U., Osipov M.A., Novik A.V., Klimenko V.V., Anisimov V.N. Perspectives of melatonin use in clinical oncology. *Malignant Tumours* 2016; 4: 21–29. DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4–21–29

20. Labonia W., Rubio D., Arias C. Melatonin corrects reticuloendothelial blockade and iron status in haemodialysed patients. *Article in Nephrology.* 2005. 10(6).

21. Likuvannia khvorykh na z khronichnu khvorobu nyrok V HD stadii. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh ta unifikovani klinichni protokoly. – K.: «Polihraf plus», 2016. – 228 s. [In Ukrainian].

22. Wei Peng, Mengtong Lei, Jun Zhang, Yong Zhang. The protective effect of melatonin on the in vitro development of yak embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury. *Cambridge University Press*, 2019: 118-125.

23. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease . *N. Engl. J. Med.* 2005. 352. — 1011-23.

24. Fishbane S, Singh B, Kumbhat S, et al. Intravenous Epoetin Alfa-epbx versus Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018. 13:1204.

25. A. L. M. de Francisco et al. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009. 2(1): 18-26.
26. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018. 33(suppl_3)
27. Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, Nishijima F, Yamato H, et al. (2013) Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J Leukoc Biol* 93: 837–845.
28. Mehdi Rambod et al. Rambod Mehdi Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in dialysis Patients: The Role of Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. 3 (6): 1691-1701
29. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients. *Semin Dial*. 2018. 31(4):388–397. doi:10.1111/sdi.12686
30. Panichi V. Chronic Inflammation and Mortality in dialysis: Effect of Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCAVID Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008. 23(7): 2337-2343.
31. Ronco C (ed): Expanded Hemodialysis - Innovative Clinical Approach in Dialysis. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2017. 191: 32-43. doi: 10.1159/000479254
32. Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, et al. (2013) Associations among chronic kidney disease, high total p-cresylsulfate and major adverse cardiac events. *J Nephrol* 26: 111–118.
33. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii35–iii40. doi:10.1093/ndt/gfy175

34. Ichida K., Matsuo H., Takada T. et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat. Commun.* 2012 (3). doi: 10.1038/ncomms1756.
35. Oh, T.R., Choi, H.S., Kim, C.S. et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep.* (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43241-3>
36. Tareevoy I. E. *Nefrologija. Medicina.* 2000. 46–47 [in Russian].
37. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018. 45(8):755-766.: 10.1111/1440-1681.12942. [in Russian].
38. Hodzhakuliev B. G., Begencheva G. O., Ahmedova D. M., Muhammedov M. B., Kulyeva Je. S. Klinicheskoe znachenie giperurikemii i obmena mochevoj kisloty v patologii serdechno-sosudistoj sistemy. *Molodoj uchenyj.* 2014. 18: 178-184. URL <https://moluch.ru/archive/77/13123> [in Russian].
39. Syniachenko O.V., Ihnatenko H.A., Mukhin I.V. Kliniko-laboratorni aspekty purynovoho obminu: norma ta patolohiia. *Medytsyna zaliznychnoho transportu Ukrainy.* 2004 1: 96–100 [in Ukrainian].
40. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2018. 71: 362–370. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
41. Bellomo G. The relationship between uric acid, allopurinol, cardiovascular events, and kidney disease progression: a step forward. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2015. 65:525–527. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.001.

42. Hodzhakuliev B. G., Begencheva G. O., Ahmedova D. M., Muhammedov M. B., Kulyeva Je. S. Klinicheskoe znachenie giperurikemii i obmena mochevoj kisloty v patologii serdechno-sosudistoj sistemy. *Molodoy uchenyj*. 2014. 18: 178-184. URL <https://moluch.ru/archive/77/13123> [in Russian].
43. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, Silva AS, Baldi A, Khan H, Daglia M. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. 59(1): 4 - 16. doi:10.1080/10408398.2018.1487927.
44. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C. et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease / Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C. et al. *PLoS One*. 2013. 8(2). E55643.
45. Daglioglu E, Serdar Dike M, Kilinc K, Erdogan D, Take G, Ergungor F, Okay O, Biyikli Z. Neuroprotective effect of melatonin on experimental peripheral nerve injury: an electron microscopic and biochemical study. *Cent Eur Neurosurg*. 2009; 70:109-114. doi: 10.1055/s-0029-1220712.
46. Fellstrom B. C., Jardine A. G., Schmieder R. E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Fellstrom B. C., Jardine A. G., Schmieder R. E. et al . N. Engl. J. Med*. 2009, 360 (14), 1395–1407.
47. Colina I.B. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment. *Colina I.B. The attending physician*. 2012. V. 1. 63-70.
48. Bhowmik D., Tiwari S.C. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Bhowmik D., Tiwari S.C. Indian J. Nephrol*. 2008. 18(1).1-4
49. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011. 31(1–3). P. 189-96.

50. W. N. W. Yusoff, N.A.A. Bakar, S. Muid, A.M. Ali, G. R. A. Froemming, H. Nawaw. Antioxidant activity of high-density lipoprotein (HDL) using different in vitro assays. *J Fundam Appl Sci.* 2017, 9(6S), 298-315
51. Рогоза А. Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности лечения. Ч. 3: Суточное мониторирование АД (СМАД). *Тит Атмосфера. Кардиологии.* –2008. – № 4. – С. 15–22.
52. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262–F272.
53. Smirnov, A.V. Эпидемиологија и социал'но-јеконوميцески аспекти хроническој болести почек. *Нефрологија.* 2006. V. 1. S.7—13.
54. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология. *РМЖ.* 2006. 14(23): 1657–1664.
55. Liu C., Fukuhara C., Wessel J.H. III, Iuvone P.M. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell and Tissue Research.* 2004. 315: 197–201.
56. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and Sciences.* 2002. 47: 2336–2348.
57. Liu C., Fukuhara C., Wessel J.H. III, Iuvone P.M. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell and Tissue Research.* 2004. 315: 197–201.
58. Berson D.M., Dunn F.A. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002. 295:1070–1073.
59. Claustrat B., Brun J. & Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005. 9: 11–24.

60. Klein D.C. The 2004 Aschoff / Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland – a tale of conflict and resolution. *J Biol Rhythms*. 2004. 19: 264–279.
61. Brondel L., Romer M.A., Nougues P.M., Touyarou P., Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. 91 (6): 1550–1559.
62. Tricoire H., Moller M., Chemineau P. Origin of cerebrospinal fluid melatonin and possible function in the integration of photoperiod. *Reprod Suppl.* 2003. 61: 311–321.
63. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. *Неврологический журнал*. 2004. 9 (4): 4–13.
64. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. № 9.
65. Mahlberg R., Kunz D., Sutej I. Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer disease: an open-label pilot study using actigraphy. *J Clin Psychopharmacol*. 2004. 24: 456–459.
66. Wang X., Figueroa B.E., Stavrovskaya I.G. Methazolamide and melatonin inhibit mitochondrial cytochrome c release and are neuroprotective in experimental models of ischemic injury. *Stroke*. – 2009. 40: 1877–1885.
67. Andrassy, K. M. (2013). Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’. *Kidney international*, 84(3), 622-623.
68. Reiter, R. J., Tan, D. X., Paredes, S. D., & Fuentes-Broto, L. (2010). Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of medicine*, 42(4), 276-285.

69. Girouard H. Inhibitory effect of melatonin on alpha1 adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain. *Am. J. Hypertens.* 2004. 17(4): 339–346.
70. Alonso M. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *J. Pineal Res.* 2006. 41(1): 8–14.
71. D. AcunaCastroviejo G. Escames, L.C. Lopez [et al.] Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis. *Endocrine.* 2005. 27 (2): 159–168.
72. Ackermann K., Stehle J. H. Melatonin synthesis in human pineal gland: Advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol. Intern.* 2006. 23 (1—2): 369—379.
73. Заславская Р. М., Шакирова А. Н. Мелатонин (мелаксен) в лечении артериальной гипертонии. *Практ. врач.* 2006. 1: 10—17.
74. Cicconetti P., Donadio C., Pazzaglia M. et al. Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk. *RecentiProg. Med.* 2007. 98 (7-8): 401—406.
75. Edinger J. D., Bonnet M. H., Bootzin R. R. et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep.* 2004. 27(8): 1567—1596.
76. Nava M., Quiroz Y., Vaziri N., Rodriguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003. 284: 447–54.
77. D. AcunaCastroviejo G. Escames, L.C. Lopez [et al.] Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis. *Endocrine.* 2005. 27(2): 159–168.

78. H. Girouard, C. Chulak, M. Lejossec [et al.] Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2001. 21: 179–188.
79. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова І. А., Бондаренко О. В., Іщук В.О. Стан мелатонінутворювальної функції епіфіза в людей похилого віку з порушенням вуглеводного обміну. *Ендокринологія.* 2012. 17(1): 37-44.
80. А.Ю. Беспятых, В.Я.Бродский, О.В.Бурлакова, В.А.Голиченков, Л.А.Вознесенская, Д.Б.Колесников, А.Ю.Молчанов, С.И.Рапопорт Мелатонин: теория и практика. Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА"М». 2009: 79-81.
81. Pickering T.G. Could hypertension be a consequence of the 24/7 Society? The effects of sleep deprivation and shift work *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). 2006: 819–822.
82. M. Nagai, K. Kario. Sleep disorder and hypertension. *Nihon Rinsho.* 2012. 70(7): 1188-1194.
83. Nighttime administration of high-dose, sustained-release melatonin does not decrease nocturnal blood pressure in African-American patients: Results from a preliminary randomized, crossover trial F.F. Rahbari-Oskouia,d , J.L. Abramsona,e , A.M. Bruckmana,f , A.B. Chapmana,g , G.A. Cotsonisb,h , S.A. Johnsona,d , D.L. Bliwisc,i, *Complementary Therapies in Medicine* April 2019, Pages 157-164
84. Cicconetti P., Donadio C., Pazzaglia M. et al. Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk. *RecentiProg. Med.* 2007. 98 (7-8): 401—406.
85. Russcher M, Koch B, Nagtegaal E, van der Putten K, ter Wee PM, Gaillard CAJM. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. *Frontiers in Bioscience.* 2012;17:2644-2656. <https://doi.org/10.2741/4075>

86. Оспанова Т.С., Котулевич Н.Я. Дислипидемия и качество жизни у
Fellstrom B. C., Jardine A. G., Schmieder R. E. et al. Rosuvastatin and
cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009,
360 (14): 1395–1407.
87. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Диабетична дисліпідемія: критерії діа-
гностики і сучасна стратегія лікування. *Укр. мед. часопис.* 2005, № 1 (45), 26-
33. (Skybchuk V.A., Solomenchuk T.M. Diabetic dyslipidemia: diagnostic criteria
and modern treatment strategy. *Ukrainian Medical Journal.* 2005. 1(45): 26-33.
88. Wojkova B., Markova M., Ahlersova E. et al. Metabolic effects of prolonged
melatonin administration and short-term fasting in laboratory rats. *Acta Veterinaria
Brno.* 2006, 75, N 1, 21-32.
89. Sun H, Huang F-f, Qu S. Melatonin: a potential intervention for hepatic
steatosis. *Lipids Health Dis* 2015. 14(1):75.
90. Mohsen Mohammadi-Sartang, Mohammad Ghorbani, Zohreh Mazloom.
Meta-analyses: Effects of melatonin supplementation on blood lipid
concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled
trials. 2017. *Clinical Nutrition.* 1-12
92. William E. Boden, M.D.; et al. (April 2007). "Optimal Medical Therapy
with or without PCI for Stable Coronary Disease". *The New England Journal of
Medicine.* 356 (15): 1503–1516.
93. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая па-
тология. *РМЖ.* 2006. 14(23): 1657–1664.
94. Grewal R, Doghramji K. Epidemiology of Insomnia. In: Attarian HP,
Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia.* 2010. P.13-22.
www.springer.com/978-1-60327-033-5.

95. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia. Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2013;(8):281-97
96. Cardinali DP, Vidal MF, Vigo DE. New developments in the treatment of primary insomnia in elderly patients: focus on prolonged-release melatonin. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2012;(2):67-79
97. Luyster F.S., Strollo P.J.Jr., Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012. 35(6): 727–34.
98. Williams J.A., Zimmerman F.J., Bell J.F. Norms and trends of sleep time among US children and adolescents. *J. Am. Med. Assoc. Pediatr*. 2013. 167(1): 55–60.
99. Kripke D.F., Garfinkel L, Wingard D.L. et al. Mortality associated with sleep duration duration and insomnia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. 59(2): 131–136.
100. “Sleep in America” poll. [Electronic resource]. <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/2002SleepInAmericaPoll.pdf>. Accessed. 2014.
101. 2013 international bedroom poll. [Electronic resource]. <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/RPT495a.pdf>. Accessed August 1, 2014
102. Cappuccio F.P., Stranges S., Kandala N.B. et al. Genderspecific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007. 50(4): 693–700.
103. Hublin C., Partinen M., Koskenvuo M., Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*. 2007. 30(10): 1245–1253.
104. Tamakoshi A., Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep*. 2004. 27(1): 51–54.

105. Gangwisch J.E., Heymsfield S.B., Boden-Albala B. et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analysis of the first national health and nutrition examination survey. *Hypertension*. 2006. 47(5): 833–839.
106. Hoevenaar-Blom M.P., Spijkerman A.M., Kromhout D., Van den Berg J.F., Verschuren W.M. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*. 2011. 34(11): 1487–1492.
107. Murakami N, Kawano T, Nakahara K, Nasu T, Shiota K. Effect of melatonin on circadian rhythm, locomotor activity and body temperature in the intact house sparrow, Japanese quail and owl. *Brain Res*. 2001; 889:220–224.
108. Cappuccio F.P., D’Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010. 33(2): 414–442.
109. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr. Diabetes Rev*. 2005. 1(2): 137–143.
110. Patel S.R., Malhotra A., White D.P., Gottlieb D.J., Hu F.B. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am. J. Epidemiol*. 2006.164(10): 947–954.
111. Roenneberg T., Allebrandt K.V., Meroow M., Vetter S. Social jetlag and obesity. *Curr. Biol*. 2012. 22(10): 939–943.
112. Kreier F., Yilmaz A., Kalsbeek A. et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2003. 52(11): 2652–2656.
113. Benedict C., Hallschmid M., Lassen A. et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011. 93 (6): 1229–1236.

114. Brondel L., Romer M.A., Nougues P.M., Touyarou P., Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. 91(6): 1550–1559.
115. Nedeltcheva A.V., Kilkus J.M., Imperial J. et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. 89 (1): 126–133.
116. Tasali E., Chapotot F., Wroblewski K., Schoeller D. The effects of extended bedtimes on sleep duration and food desire in overweight young adults: a home-based intervention. *Appetite.* 2014. 80 (9): 220–224.
117. William E. Boden, M.D.; et al. (April 2007). "Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease". *The New England Journal of Medicine.* 356 (15): 1503–1516.
118. Thomas G. Pickering, MD, DPhila, William B. White, MD, When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring, May–June, 2008. 2 (3): 119–124.
119. Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* (2018) 128:2157–67. doi: 10.1172/JCI80590
120. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2005. 46: 156-161.
121. Pickering T.G. Could hypertension be a consequence of the 24/7 Society? The effects of sleep deprivation and shift work. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2006. 819-822
122. Krylova M. I. Kachestvo zhizni bol'nyh na gemodialize i peritoneal'nom dialize. *Dr.Med. Sci* [dissertation on the internet]. Moskva; 2010. 12-18. Available from: <http://medical-diss.com/docreader/326905/a?#?page=1>. [In Russian].

123. Lowney AC, Myles HT, Bristowe K, et al. Understanding what influences the health-related quality of life of hemodialysis patients: A collaborative study in England and Ireland. *J Pain Symptom Manage.* 2015. 50:778–785.
124. Theofilou T. Quality of Life: Definition and Measurement. *Europe's Journal of Psychology.* 2013. 9(1):150–162. doi: 10.5964/ejop.v9i1.337.
125. Sabet R. Quality of sleep in dialysis patients / R. Sabet, M. M. Naghizadeh, S. Azari. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2012. 17: 270- 274.
126. Sleep disorders in kidney disease. De Santo RM, Bartiromo M, Cesare MC, Di Iorio BR. Sleeping disorders in early chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006. 26(1):64–67.
127. Sleep Quality Among Iranian Hemodialysis Patients: A Multicenter Study / E. Behzad, M. Mohsen, R. Zohreh, et al. *Nephrourol Mon.* 2015. 7. [Електронний ресурс]. – Доступ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330687/>.
128. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Бондаренко. О.В. Застосування мелатоніну в геріатричній практиці: метод. реком. Уклад.– К. 2010. – 23 с.
129. Дудар І.О., Шіфріс І.М., Гончар Ю.І., Савчук В. М., Лобода О. М., Крассюк Е.К., Алексєєва Н.Г. Корекція анемії сахаратом заліза у пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом. *Український журнал нефрології та діалізу.* 2014. 3 (43): 13-21.
130. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом. *Нирки.* 2020. 9(1): 20-28.
131. Дорогой А.П. Мелатонін – основний гормон передньої долі епіфізу (шишковидної залози). Біологічне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці. *УКЖ.* 2006. 2: 96 -102.

132. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В., Григор'єва Є.М. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу 5 Д стадії. Актуальні питання нефрології. 2019. 25(1-2): - 35-40.
133. Devereux R. B., Alonso R. E.. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings Am. J. Cardiol. 1986. 57: 450–458.
134. Ricardo Villa-Bellosta, Xiaonan Wang, José Luis Millán Extracellular pyrophosphate metabolism and calcification in vascular smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. 301(1): 61–68.
135. Luca Di Lullo, Fulvio Floccari, Alberto Santoboni, Vincenzo Barbera [et al.] Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients. Nephrol. 2013. 26(4): 739–744.
136. Kolesnyk MO, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostrym poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv, 2018.183 s. [In Ukrainian].
137. Russcher M., Koch B., Nagtegaal E. et al. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. Front. Biosci. (Landmark Ed). 2012. 17: 2644-2656.
138. Besarab A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2000. 11: 530-538
139. Zaritsky J. et al. Heparin - a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 4: 1051-1056.
140. Hrenak J., Paulis L., Repova K. et al. Melatonin and Renal Protection: Novel Perspectives from Animal Experiments and Human Studies (review). Curr. Pharm. Des. 2014: 936-949.

141. Russcher M., Koch B., Nagtegaal E. et al. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2012. 17: 2644-2656.
142. K. van der Putten, B. Koch, E. van Someren, J. Wielder, P.T. Wee, E. Nagtegaal, C. Gaillard The role of renal function loss on circadian misalignment of cytokines EPO, IGF-1, IL-6 and TNF-alfa in chronic renal disease. *Neuroendocrinology Letters*. 2011. 32(2): 148-153
143. Hopkins P.N. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2013. 93(3):1317–1542.
144. Nikolaev A.Ju. 2000. Osobennosti dializnoj gipertonii. *Nefrologija*. 4(1):96-98.
145. Slawik H., Stoffel M., Riedl L. Prospective Study on Salivary Evening Melatonin and Sleep before and after Pinealectomy in Humans. 2016. *J. Biological Rhythms*. 31(1):82-93.
146. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2014. 233(2): 623–629.
147. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens. Res.* 2014. 37(8): 785–789.
148. Atar A.I., Yılmaz O.C., Akın K. et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013.13(2): 139–145.
149. Mehta T., Nuccio E., McFann K. et al. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2015. 28(7): 877–883.

150. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F. et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur. J. Intern. Med.* 2017. 37: 38–42.
151. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом. *Нирки.* 2020. 9(1): 20-28.
152. Herrera J., Nava M., Romero F., Rodríguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis.* 2001 Apr;37(4):750-7. doi: 10.1016/s0272-6386(01)80124-4.
153. Reiter R. J. , Calvo J.R. , Karbownik M., W Qi, D X Tan. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.*2000;917:376-86. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05402.x.
154. Оспанова Т.С., Котулевич Н.Я. Дисліпідемія, як фактор прискореного розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок V ст. *КТЖ* 2010. 2 (2): 92-96.
155. Nigam G., Camacho M., Chang E.T., Riaz M. (2017) Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nature and Science of Sleep*, 10: 35–43.