

# Взаємозв'язок порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом

В.Є. Кондратюк, А.С. Петрова, О.В. Карпенко, Т.Г. Осташевська, Е.К. Красюк  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Результати низки наукових досліджень довели наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфізу та функцією нирок. Проте порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), що лікуються гемодіалізом (ГД), та її зв'язок з дисліпідемією у даній когорти пацієнтів є маловивченим питанням.

**Мета дослідження:** аналіз порушень МФЕ та ліпідного спектра крові у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, та визначення взаємозв'язку дисфункції епіфізу з дисліпідемією.

**Матеріали та методи.** Обстежено 130 осіб (50% з них – чоловіки) віком 58,5 [43; 66] року, що перебувають на постійному лікуванні ГД. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб. Проведено визначення денного та нічного рівня мелатоніну (МТ) у слині, на підставі рівня якого хворих, що лікуються ГД, розподілили на дві групи: група I – 110 хворих з порушеною МФЕ, група II – 20 пацієнтів з нормальною МФЕ. Усім хворим проведені клініко-лабораторні дослідження: загальний та біохімічний аналізи крові з визначенням рівня холестерину та його фракцій, проведено вимірювання офісного артеріального тиску (АТ).

**Результати.** Виявлено значну поширеність порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, та її взаємозв'язок з ліпідним спектром крові. Рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів низької щільності (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 щодо пацієнтів групи порівняння. Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) основної групи нижчий на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок порушення МФЕ з тривалістю нирково-замісної терапії (НЗТ), стажем артеріальної гіпертензії, віком хворих та їхнього впливу на ліпідний спектр крові хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнем ЗХ ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз підтверджує, що зниження нічного рівня МТ поєднується з підвищенням рівня ТГ ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ) у крові хворих. Встановлений зворотний 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 у денний ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ) та нічний період ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,02$ ) з рівнями ЛПВЩ.

**Заключення.** Для хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом, притаманне часте порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) (84,6%) та значні порушення ліпідного обміну (58%). Аналіз результатів дослідження ліпідного метаболізму продемонстрував більш глибокі його порушення у вигляді підвищеної концентрації загального холестерину та всіх його фракцій у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у пацієнтів на нирково-замісній терапії (НЗТ). У хворих на гемодіалізі мелатонінутворювальна дисфункція та порушення ліпідного обміну мають вік-залежний характер та детермінуються тривалістю НЗТ, стажем артеріальної гіпертензії, рівнем гемоглобіну.

Було визначено взаємозв'язок погіршення ліпідного обміну на тлі більш глибокого порушення МФЕ за денним та нічним рівнем мелатоніну.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, мелатонін, мелатонінутворювальна функція епіфізу, дисліпідемія, загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди високої щільності, коефіцієнт атерогенності.

## Interrelation between disorder of melatonin-forming function of epiphysis and dyslipidemia in patients with chronic kidney disease of 5 stage treated by hemodialysis

V.E. Kondratyuk, A.S. Petrova, O.V. Karpenko, T.H. Ostashevskaya, E.K. Krasiuk

The results of a number of studies have proved the relationship between the functional state of the pineal gland and renal function. However, violations of the melatonin-forming function of the epiphysis (MFE) in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD) and its relationship with dyslipidemia in this patient population is a poorly understood issue.

**The objective:** to analyze disorders of MFE and blood lipid spectrum in patients with CKD of 5 stage treated with HD and to determine the relationship of epiphysis dysfunction with dyslipidemia.

**Materials and methods.** 130 people (50% of men) aged 58.5 were surveyed [43; 66] which are on permanent hemodialysis treatment. Control passed 20 healthy individuals. The determination of day and night level of melatonin (MT) in saliva was conducted, based on the level of which patients (treated with HD) were divided into two groups: group I – 110 patients with impaired MFE, group II – 20 patients with normal MFE. Clinical and laboratory researches were carried out for all patients: general and biochemical analyzes of blood with determination of cholesterol level and its fractions, measurements of office blood pressure (BP) were made.

**Results.** Significant prevalence of MFE disorders in patients with CKD of 5 stage treated with hemodialysis and its relationship with blood lipid spectrum were found. The level of total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low density lipoproteins (LDL) in patients with impaired MFE was higher by 26.4% ( $p < 0,05$ ), 16.7% ( $p < 0,05$ ) and 22,6% ( $p = 0,03$ ) according to the outcome of the comparison group patients. The level of high-density lipoprotein (HDL) of the main group is lower by 11.8% compared to the group with preserved MFE. The data obtained indicate the relationship of MFE disorders with the duration of RRT treatment, the duration of arterial hypertension, the age of patients, and their effect on the lipid spectrum of patients with CKD of 5 stage treated with hemodialysis. Night feedback correlation of MT with TC level was established ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). Correlation analysis confirms that a decrease in MT at night is combined with an increase of TG level ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ) in the blood of patients. The feedback correlation of night ( $r = -0,347$ ;  $p = 0,03$ ) and daytime level ( $r = -0,198$ ;  $p < 0,05$ ) of MT with LDL level and positive relationships between MT in daytime ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ) and the night period ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,02$ ) with HDL levels.

**Conclusion.** For patients with CKD of 5 stage undergoing hemodialysis, there is a frequent violation of MFE (84.6%) and significant disorders of lipid metabolism (58%). Analysis of the lipid metabolism study revealed more profound abnormalities in the form of an increased concentration of TC and all its fractions in patients with impaired MFE, which may indicate a connection between epiphysis dysfunction and lipid metabolism in patients with RRT. In patients with hemodialysis, melatonin-forming dysfunction and disorders of lipid metabolism are age-dependent and are determined by the duration of RRT, the duration of hypertension, the level of hemoglobin.

We have identified a relationship between the deterioration of lipid metabolism on the background of deeper disturbance of MFE by daytime and nighttime MT.

**Key words:** chronic kidney disease, hemodialysis, melatonin, melatonin-forming function of the epiphysis, dyslipidemia, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, coefficient of atherogenicity.

## Взаимосвязь нарушения мелатонинообразовательной функции эпифиза и дислипидемии у больных хронической болезнью почек V стадии, которые лечатся гемодиализом

**В.Е. Кондратюк, А.С. Петрова, Е.В. Карпенко, Т.Г. Осташевская, Э.К. Красюк**

Результаты ряда исследований доказали наличие взаимосвязи между функциональным состоянием эпифиза и функцией почек. Однако нарушения мелатонинообразовательной функции эпифиза (МФЭ) у больных хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД), и ее связь с дислипидемией в данной популяции пациентов является малоизученным вопросом.

**Цель исследования:** анализ нарушения МФЭ и липидный спектр крови у больных ХБП V стадии, которые лечатся ГД, и определение взаимосвязи дисфункции эпифиза с дислипидемией.

**Материалы и методы.** Обследованы 130 человек (50% из них – мужчины) в возрасте 58,5 [43; 66] года, которые находятся на постоянном лечении ГД. В группу контроля вошли 20 здоровых лиц. Проведено определение дневного и ночного уровня мелатонина (МТ) в слюне, на основании чего, больных на ГД разделили на две группы: группа I – 110 больных с нарушенной МФЭ, группа II – 20 пациентов с нормальной МФЭ. Всем больным проведены клинико-лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови с определением уровня холестерина и его фракций, проведено измерение офисного артериального давления (АД).

**Результаты.** Обнаружена значительная распространенность нарушения МФЭ у больных ХБП V стадии, которые лечатся ГД, и ее взаимосвязь с липидным спектром крови. Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с нарушенной МФЭ выше на 26,4% ( $p < 0,05$ ), 16,7% ( $p < 0,05$ ) и 22,6% ( $p = 0,03$ ) соответственно по сравнению с пациентами группы сравнения. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) основной группы ниже на 11,8% аналогичного показателя группы с сохраненной МФЭ. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушения МФЭ с продолжительностью лечения почечно-заместительной терапией (ПЗТ), стажем артериальной гипертензии, возрастом больных и их влияние на липидный спектр крови больных ХБП V стадии, которые лечатся ГД. Установлена обратная корреляционная связь ночного уровня МТ с уровнем ОХ ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,05$ ). Корреляционный анализ подтверждает, что снижение ночного уровня МТ сочетается с ростом уровня ТГ ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ) в крови больных. Установлена обратная корреляционная связь ночного ( $r = -0,347$ ;  $p = 0,03$ ) и дневного уровня ( $r = -0,198$ ;  $p < 0,05$ ) МТ с уровнем ЛПНП и положительные связи между уровнем МТ в дневное ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ) и ночное время ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,02$ ) с уровнями ЛПВП.

**Заключение.** Для больных хронической болезнью почек V стадии, находящихся на лечении гемодиализом, присуще частое нарушение мелатонинообразовательной функции эпифиза (МФЭ) (84,6%) и значительные нарушения липидного обмена (58%). Анализ результатов исследования липидного метаболизма продемонстрировал более глубокие его нарушения в виде повышенной концентрации общего холестерина и всех его фракций у пациентов с нарушенной МФЭ, что может свидетельствовать о связи дисфункции эпифиза с липидным обменом у больных на почечно-заместительной терапии (ПЗТ). У больных на гемодиализе, мелатонинообразовательная дисфункция и нарушения липидного обмена носят возраст-зависимый характер и детерминируются длительностью ПЗТ, стажем артериальной гипертензии, уровнем гемоглобина.

Была определена взаимосвязь ухудшение липидного обмена на фоне более глубокого нарушения МФЭ по дневному и ночному уровню мелатонина.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, мелатонин, мелатонинообразовательная функция эпифиза, дислипидемия, общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, коэффициент атерогенности.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найголовніших проблем сучасної нефрології, адже з кожним роком спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості осіб з даною патологією. Високий рівень надання лікувальної допомоги та удосконаленні методи нирково-замісної терапії (НЗТ) не забезпечують повної корекції гемодинамічних та обмінних процесів, пов'язаних із втратою функції нирок [14].

Основною причиною смерті хворих на ХХН є серцево-судинні захворювання (ССЗ), частка яких від загальної структури летальності становить понад 48%. Найявністю дисліпідемії є ключовим фактором розвитку та прогресування ХХН та ССЗ. Так, під час аналізу ліпідного спектра крові дисліпідемічні прояви спостерігаються у 35–70% хворих на ХХН [6]. Як відомо, у пацієнтів на НЗТ основною причиною розвитку ССЗ та цереброваскулярних захворювань є атеросклероз, який діагностують у 64% випадків. При ХХН з наростанням уремії, атеросклеротичний процес у коронарних судинах призводить до ураження судин головного мозку та послаблює компенсаторні можливості мозкового кровообігу, провокуючи прогресування ішемії головного мозку [11].

Спектр дисліпідемії у хворих на ХХН включає всі класи ліпопротеїдів та демонструє значні варіації залежно від стадії захворювання. Так, тригліцериди (ТГ) плазми починають збільшуватися на ранніх стадіях ХХН та досягають найбільшої концентрації у пацієнтів на діалізі [3, 5]. Накопичення ТГ відбувається внаслідок низької катаболічної швидкості, що пояснюється зниженням активності двох ліпаз – ліпопротеїні 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 [4].

Вважається, що найбільше пошкодження ниркових клубочків виникає внаслідок високого вмісту загального холес-

терину (ЗХ) у 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 збільшено внутрішньоклубочкового тиску. Клінічними дослідженнями доведено, що гіперліпідемія при будь-яких нефропатіях прискорює прогресування ниркової недостатності [2].

Досить часто у хворих на ХХН спостерігається зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Зумовлює це низька концентрація та активність лецитин-холестерин-ацилтрансферази, що веде до порушення синтезу, транспорту ЛПВЩ та їхньому швидкому розщепленню. Гіпоальбумінемія, яка часто спостерігається при термінальній нирковій недостатності, також сприяє зниженню вмісту ЛПВЩ, що мають прооксидантні та протизапальні властивості [16].

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються у процесі ліполізу та мають високі проатерогенні властивості [18]. Мезангіальні клітини мають рецептори до ЛПНЩ, завдяки яким відбувається їхнє зв'язування та окиснення, після чого відбувається утворення цитокінів, що стимулюють проліферацію мезангію та розвиток гломерулосклерозу [1].

Гіполіпідемічна терапія у хворих на ХХН є одним із найважливіших елементів нефропротекторної стратегії, яка не тільки попереджає, але й значно сповільнює прогресування нефросклерозу. Необхідність корекції ліпідних порушень у хворих на ХХН очевидна вже на ранніх стадіях [17]. Проте на сьогодні лише 16% хворих на ХХН отримують гіполіпідемічні препарати та тільки у 50% із них рівень загального холестерину знижується до нормальних значень [14].

Останніми роками завдяки багатьом дослідженням була визначена роль пінеального гормону (мелатоніну) в регуляції

процесів метаболізму ліпідів в органах та тканинах [5]. Доведено, що розвиток стресорної реакції супроводжуються змінами всіх видів обміну в організмі, а мелатонін (МТ) є одним із ведучих компонентів антистресорної системи організму. Встановлено, що багаторазове вживання МТ при хронічному стресі попереджає розвиток ліпідних порушень [6]. Дослідження на щурах продемонстрували, 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% ( $p < 0,001$ ).

Експериментальні дослідження продемонстрували регуляторну дію МТ на ліпідний обмін завдяки його дії на активність ліпопротеїнази, зниження ліполізи, збільшення активності рецептора ЛПНЩ, інгібування абсорбції холестерину з кишечника та перетворення холестерину в жовчні кислоти [9, 15].

Роль МТ у корекції дисліпідемії в багатьох країнах вже не дискутується, його дія опосередковується через антиокислювальні потенціали та захисті від негативних ефектів прозапальних цитокінів [10, 13]. Разом з тим мелатонінутворювальна функція епіфізу (МФЕ) та її зв'язок з ліпідним спектром крові у хворих на гемодіалізі залишається мало вивченим та важливим питанням нефрології, що потребує подальшого дослідження.

**Мета дослідження:** аналіз МФЕ та ліпідного спектра крові у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, та визначення взаємозв'язку дисфункції епіфізу з дисліпідемією.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

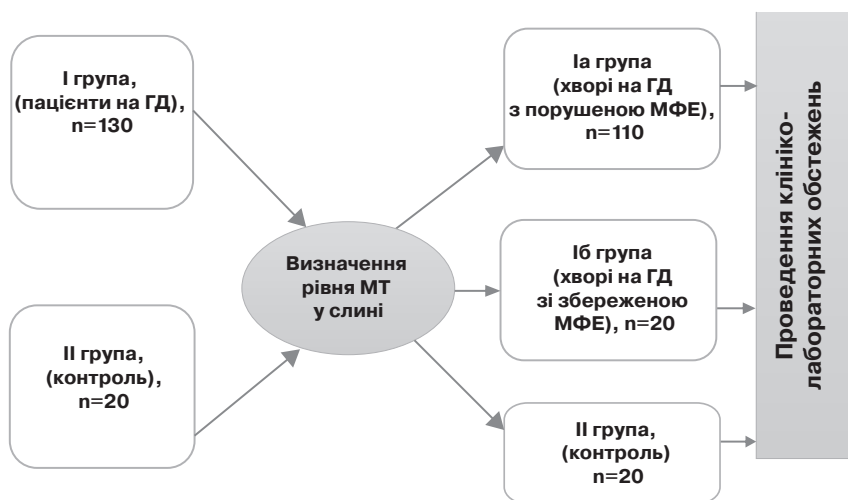
У дослідженні проаналізовані результати клінічного оцінювання МФЕ та ліпідного спектра крові 130 пацієнтів (чоловіків – 65, жінок – 65) з ХХН V стадії, які лікувалися гемодіалізом в умовах комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр нефрології та діалізу». Середня тривалість лікування НЗТ становила 11 [6; 13] років. Усі сеанси гемодіалізу виконано на артеріо-венозній фістулі.

Хворі на ХХН ( $n=130$ ) увійшли у I (основну) групу. У II (контрольну) групу увійшли 20 здорових осіб (чоловіків – 10, жінок – 10).

#### Критерії виключення з дослідження:

- відмова хворого від участі у дослідженні,
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі,
- хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу (за класифікацією NYHA),
- гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, що діагностовані протягом останніх 3 міс,
- рівень гемоглобіну  $< 70$  г/л,
- трансплантація нирки в анамнезі,
- цироз печінки будь-якої етіології,
- онкологічні захворювання,
- аденома парацитоподібної залози,
- алкогольна залежність,
- ендокринологічні захворювання,
- ревматологічні захворювання.

Під час виконання дослідження були дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права пацієнтів, а також морально-етичні норми відповідно до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асо-



Мал. 1. Дизайн дослідження

ціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказів МОЗ України № 281, № 523, етичного кодексу вченого України (2009 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Усім пацієнтам визначали рівень креатиніну для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації, сироваткові рівні загального кальцію, фосфору, гемоглобіну крові, альбуміну, загального білка, паратгормону (ПТГ), загального заліза, феритину, трансферину, %TSAT, рівень натрію, кальцію, сечової кислоти, С-реактивного білка (СРБ), денний і нічний рівні МТ.

Ліпідний спектр крові, а саме: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнт атерогенності ККА визначали на аналізаторі Vitalab Flexor Junior.

Концентрацію МТ визначали імуноферментним методом з використанням набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Забір проводили в денний та нічний час, переважно у весняно-літній період, при мінімальному освітленні 30 lx. Використовували нестимульовану сліну, яку збирали у капсулу типу Епіндорфа в об'ємі 1 мл, негайно заморожували та зберігали за температури  $-20$  °С. Дизайн дослідження представлений на мал. 1.

Офісне вимірювання артеріального тиску (АТ) проводили до, протягом та після сеансу ГД з аналізом систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ). За цільовий рівень АТ приймали середній АТ  $\leq 135/85$  мм рт.ст. вранці і ввечері протягом 6 недіалізних днів у двотижневий період.

Усі хворі на ХХН отримували стандартну антигіпертензивну терапію. Ліпідознижувальні препарати до та під час обстеження хворі основної групи та пацієнти контрольної групи не отримували.

Демографічні дані та клінічна характеристика включених у дослідження хворих на ГД продемонстровані у табл. 1.

Серед хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, були:

- 39% – пацієнти середнього віку (44–60 років);
- 32% – пацієнти похилого віку (60–75 років);
- 29% – пацієнти молодого віку (25–44 роки).

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів на гемодіалізі

Показник	I (основна) група, n=130
Вік, роки	58,5 [43; 66]
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,3 [20,1; 22,3]
Об'єм талії, см	88 [79; 92]
Офісний середній САТ, мм рт.ст.	150 [140; 160]
Офісний середній ДАТ, мм рт.ст.	90 [80; 92]
Гемоглобін, г/л	85 [77; 92]
Феритин, нг/мл	311,4 [172,6; 505,4]
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]
СРБ, г/л	17 [8; 23]
Сечова кислота, ммоль/л	399 [372; 428]
Альбумін, г/л	35 [32; 37]
іПТТ, пг/мл	530 [313; 614]
Р, ммоль/л	1,88 [1,55; 2,03]
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,12 [1,98; 2,25]

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, Р – фосфор, Са<sup>2+</sup> – кальцій, іПТТ – інтактний паратгормон.

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові обстежуваних груп

Показник	I (основна) група, n=130	II (контрольна) група, n=20	P <sub>1-2</sub>
ЗХ	4,31 [2,93; 5,62]	4,25 [3,85; 4,65]	0,9
ТГ	1,52 [1,24; 1,77]	1,16 [0,89; 1,25]	<0,001
ЛПНЩ	1,61 [1,25; 2,25]	2,39 [2,15; 2,58]	<0,001
ЛПВЩ	0,92 [0,8; 1,45]	1,17 [0,99; 1,31]	0,04
КА	3,14 [1,61; 5,57]	2,71 [2,13; 3,39]	0,04

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. Неперервні дані представлені медіаною та міжквартильним розмахом (Ме [Q25–Q75]), категоріальні – виражені у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використовували критерій Стьюдента, за невідповідності закону нормального розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методами Пірсона (r) та Спірмена залежно від розподілу показників.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи частоту порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії, що лікуються ГД, та практично здорових осіб виявлено більш значні порушення МФЕ у пацієнтів на ГД. У хворих на НЗТ рівень МТ як в денний, так і в нічний час нижчий, ніж у пацієнтів контрольної групи (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] пг/мл; p<0,001).

У хворих на ГД порівняно з групою контролю рівень МТ у денний період доби нижче на 50,6% (p<0,001), у нічний період – на 84,2% (p<0,001), що співпадає з результатами інших клінічних досліджень, в яких продемонстровано взаємозв'язок порушення функції нирок з МФЕ [7].

Вивчення ліпідного спектра крові обстежуваних осіб виявило відмінності між групою контролю та пацієнтами з НЗТ за рівнем ЗХ, ТГ, ЛПВЩ та КА. Хворі на ГД мають досто-

вірно 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) (табл. 2).

Під час дослідження порушення МФЕ у хворих на ХХН V стадії на ГД виявлено у 84,6% пацієнтів, що дало змогу розподілити хворих на дві групи:

Ia група (основна) – пацієнти на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, з порушеною МФЕ (n=110),

Iб група – пацієнти на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, з нормальною МФЕ (n=20).

За добовим профілем МТ виявлено, що хворі основної групи порівняно з пацієнтами групи порівняння мають достовірно нижчий рівень МТ у слині, що більш виражено у нічний період (на 82,4%), ніж у денний (на 41,9%). У хворих Ia групи рівень денного МТ становив 1,8 [1,5; 2,5] пг/мл проти отриманих значень групи Iб – 3,1 [2,6; 3,5] пг/мл (p<0,001). Нічний рівень МТ у хворих Ia групи визначався на рівні 19,5 [17,8; 29,7] пг/мл проти 111,0 [97,3; 130] пг/мл (p<0,001) результату групи порівняння.

У хворих з порушеною МФЕ порівняно з хворими контрольної групи спостерігають достовірно більший ІМТ на 7% (p<0,01) та об'єм талії на 10,1% (p=0,04). 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). Результати лабораторних досліджень свідчать, що у пацієнтів основної групи порівняно з групою контролю привертає увагу підвищений рівень СРБ на 69% (p<0,001) та нижчий рівень альбуміну на 6% (p<0,01), що може свідчити про зв'язок між порушенням білкового обміну з дисфункцією епіфізу (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів на гемодіалізі

Показник	Iб група, n=110	Iа група, n=20	p
Стать, ч., абс. число (%)	57 (52%)	8 (40%)	0,04
Вік, роки	59 [43; 67]	54 [48,5; 61,5]	0,13
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
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	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
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
Гемоглобін, 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
СРБ, г/л	18 [12; 24]	5,5 [4,5; 8]	<0,001
Альбумін, г/л	34 [32; 37]	36 [35; 37]	0,006
іПТГ, пг/мл	550 [325; 621]	510 [243; 581]	0,26
P, ммоль/л	1,88 [1,57; 2,03]	1,78 [1,46; 2,11]	0,46
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,12 [1,98; 2,23]	2,17 [2,04; 2,29]	0,4

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові пацієнтів на ХХН 5 ГД стадії (основна група та група порівняння)

Показник	Iб група, n=20	Iа група, n=110	P <sub>1-2</sub>
ЗХ	3,37 [2,37; 5,26]	4,4 [3,1; 5,7]	< 0,05
ТГ	1,3 [1,2; 1,4]	1,56 [1,25; 1,78]	< 0,05
ЛПНЩ	1,27 [1,14; 1,82]	1,64 [1,27; 2,26]	0,03
ЛПВЩ	1,02 [0,94; 1,52]	0,9 [0,79; 1,44]	0,03
КА	2,04 [1,38; 3,17]	3,49 [1,72; 5,77]	0,01

Таблиця 5

Ліпідний профіль крові залежно 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	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	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	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	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	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]

Примітки: \* – p<0,05 порівняно з хворими на подагричну нефропатію;  
# – p<0,05 порівняно з хворими на гломерулонефрит.

Під час порівняльного аналізу значень показників кальцію, фосфору, паратгормону, сатурації трансферину у двох групах достовірних розбіжностей не виявлено.

Аналіз результатів дослідження ліпідного метаболізму продемонстрував наявність підвищеної концентрації ЗХ та всіх його фракцій у пацієнтів з ХХН V стадії, що лікуються

Ліпідний спектр крові основної групи за статеву ознакою

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

Таблиця 7

Ліпідний спектр крові хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом залежно від віку

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

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з хворими молодого віку.

гемодіалізом. 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 пацієнтів основної групи на 26,4% ( $p < 0,05$ ) вищий за показник пацієнтів контрольної групи. Показник ТГ та ЛПНЩ пацієнтів з порушеною МФЕ вищий за результат групи ІІ на 16,7% ( $p < 0,05$ ) та 22,6% ( $p = 0,03$ ) відповідно. Рівень ЛПВЩ основної групи нижчий на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ. КА групи Іа на 41,5% вищий за показник групи порівняння (табл. 4).

Серед основних нозологічних причин, що призвели до розвитку термінальної ниркової недостатності в обстежуваних пацієнтів домінували:

- гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія (40% кожна нозологія),
- подагрична нефропатія (15%),
- тубулоінтерстиціальний нефрит (10%),
- сечокам'яна хвороба (7%),
- полікістоз нирок (6%).

Аналіз ліпідного спектра крові хворих на ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом, за етіологічним фактором продемонстрував найвищий рівень ЗХ у пацієнтів з полікістозною хворобою, що перевищував референтні значення на 42,5%. Найвищий рівень ТГ визначали 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 (табл. 5). Отримані результати демонструють, що найбільш виражені порушення ліпідного спектра крові притаманні хворим на гіпертензивну нефропатію.

Під час аналізу порушень МФЕ залежно від статі виявлені нижчі рівні денного та тенденція до зниження нічного рівня МТ у жінок порівняно з чоловіками на 11% ( $p = 0,03$ ) та 4% ( $p = 0,06$ ) відповідно. Рівень денного МТ у жінок становив 1,7 [1,4; 2,1] пг/мл, у чоловіків – 1,9 [1,5; 2,9] пг/мл. Нічний рівень МТ у жінок становив 19,3 [17,3; 21,3] пг/мл проти 20,1 [18,4; 32,8] пг/мл результату чоловіків. Показники ЗХ та всіх його фракцій перевищували референтні значення у більшій частині хворих на НЗТ, проте достовірних відмінностей за

ліпідним спектром крові між чоловіками та жінками не визначалося (табл. 6). Отже, зменшення нічного рівня мелатоніну в організмі порівняно з денними показниками більшою мірою впливає на ліпідний метаболізм.

Наступним етапом дослідження був аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи 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 пацієнтів молодого та середнього віку продемонстрував нижчі рівні МТ пацієнтів середнього віку як у нічний час на 30,1%, так і у денний на 17,8% (обидва  $p < 0,05$ ) (табл. 7). Це свідчить, що погіршення МФЕ прогресує з віком та найбільш виражені порушення притаманні хворим похилого віку.

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

Для подальшого аналізу порушення МФЕ та ліпідного спектра крові залежно від стажу гемодіалізного лікування хворих на ХХН V стадії було розподілено на три групи:

- І група (n=24) – лікування ГД протягом від 1 до 5 років,
- ІІ група (n=20) – лікування ГД протягом від 5 до 10 років,
- ІІІ група (n=66) – лікування ГД протягом більше 10 років.

Рівень денного МТ у І групі становив 3,15 [2,8; 3,45] пг/мл, ІІ групи – 2,1 [1,8; 2,65] пг/мл, ІІІ групи – 1,55 [1,3; 1,8] пг/мл. Рівень нічного МТ в І групі становив – 33,35 [30,6; 38,2] пг/мл, ІІ групи – 28,75 [19,15; 36,2] пг/мл, ІІІ групи – 18,4 [17,2; 19,5] пг/мл. Слід зазначити, що у пацієнтів ІІІ групи рівень денного МТ у сніні нижчий за його рівень у І групі на 50,8% ( $p < 0,05$ ), у групі ІІ на 26,2% ( $p < 0,05$ ). Рівень нічного МТ нижчий за показники І групи на 45,7% ( $p < 0,05$ ) та на 36% ( $p < 0,05$ ) – ІІ групи. Порівняльний аналіз результатів рівнів МТ між І та ІІ групами продемонстрував достовірно вищі рівні гормону І групи як у денний, так і у нічний час на 33,3% ( $p < 0,05$ ) та 13,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Отримані дані свідчать, що збільшення «стажу» ГД асоціюється зі збільшенням порушення МФЕ.

Порушення ліпідного обміну залежно від тривалості лікування нирково-замісної терапії

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

Примітки: \* – p<0,05 порівняно з хворими I групи (1–5 років);

# – p<0,05 порівняно з хворими II групи (10–15 років).

Порушення ліпідного обміну залежно від тривалості артеріальної гіпертензії

Показник	I група (1–5 років), n=10	II група (5–10 років), n=27	III група (10–15 років), n=32	IV група (>15 років), n=41
ЗХ	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	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	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	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	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: \* – p<0,05 порівняно з хворими I групи (1–5 років);

# – p<0,05 порівняно з хворими II групи (10–15 років);

\$ – p<0,05 порівняно з хворими III групи (>15 років);

Порушення ліпідного обміну 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	3,65 [2,93; 5,48]	4,9 [3,35; 5,79] *	3,49 [2,83; 4,56] #
ТГ	1,48 [1,25; 1,63]	1,57 [1,26; 1,93]	1,56 [1,22; 1,78]
ЛПНЩ	1,39 [1,17; 1,62]	1,92 [1,37; 2,45] *	1,38 [1,26; 1,96] #
ЛПВЩ	1,34 [0,84; 1,61]	0,85 [0,76; 1,1] *	0,96 [0,74; 1,27]
КА	2,11 [1,19; 4]	4,8 [2,31; 6,22] *	3,06 [1,42; 5,17]

Примітки: \* – p<0,05 порівняно з хворими I групи (1,3–2,6 пг/мл);

# – p<0,05 порівняно з хворими II групи (1,3–2,6 пг/мл).

Порівняльний аналіз ліпідного спектра 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 гемодіалізом більше 10 років, нижче за дані II групи на 34,5% та на 10,7% за значення I групи (табл. 8).

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

Для аналізу ліпідного обміну крові залежно від тривалості АГ хворих розподілили на чотири групи залежно 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 >15 років.

Аналіз даних продемонстрував взаємозв'язок вираженості порушень ліпідного метаболізму крові зі стажем артеріальної гіпертензії. 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% і на 9% результат I групи, що продемонстровано в табл. 9.

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

За денним рівнем МТ хворих розподілили на три 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 рівня 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 спостерігалося у хворих II групи та перевищувало рівень III групи на 39,1% і на 27,6% показник I групи. Найнижчий рівень ЛПВЩ визначали у хворих II групи, його рівень

Порушення ліпідного обміну 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	3,28 [3,01; 4,17]	4,26 [2,93; 5,62]	4,63 [3,34; 5,7]
ТГ	1,38 [1,31; 1,64]	1,46 [1,16; 1,63]	1,57 [1,26; 1,93]
ЛПНЩ	1,16 [1,06; 1,4]	1,61 [1,26; 2,13] *	1,78 [1,31; 2,42] *
ЛПВЩ	1,5 [1,29; 1,6]	0,91 [0,83; 1,58]	0,86 [0,76; 1,28] *
КА	1,46 [0,97; 2,2]	3,5 [1,41; 5,3]	3,9 [2,06; 6,18] *

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з хворими I групи (39–49,1 пг/мл).

нижчий на 11,5% ніж результат III групи і на 36,6% за дані I групи (табл. 10).

За рівнем нічного рівня МТ хворих також розподілили на три 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.

Під час аналізу рівня ЗХ залежно від нічного рівня МТ найглибші порушення спостерігалися у хворих з найнижчим рівнем нічного МТ у 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%.

Найвищий рівень ЛПНЩ визначали у пацієнтів з найнижчим рівнем нічного МТ у слині, який 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.

Найнижчий 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 (табл. 11). Аналіз рівня ЛПВЩ, які мають антиатерогенні властивості, свідчить про найбільше їхнє зниження у пацієнтів з найглибшими порушеннями МФЕ, що може свідчити про більш високий ризик розвитку та прогресування атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

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

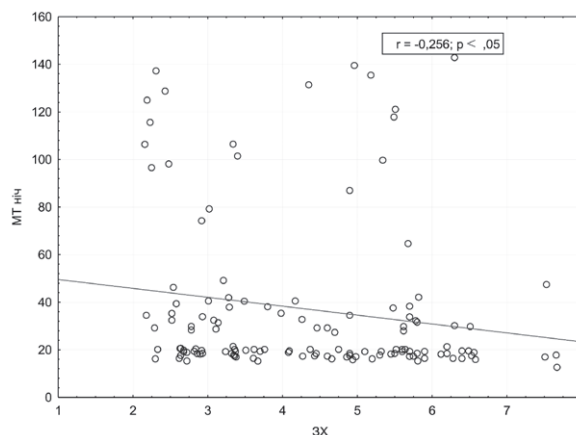
З метою більш детального визначення взаємозв'язків порушення ліпідного обміну у хворих на ХХН V стадії з порушенням МФЕ, було проведено кореляційний аналіз.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок нічного рівня МТ з рівнем ЗХ ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,05$ ), що представлено на мал. 2. Кореляційний аналіз підтверджує, що зниження нічного рівня МТ поєднується зі зростанням рівня ТГ ( $r = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ) у крові хворих, що може свідчити про формування гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії у разі зниження синтезу МТ (мал. 3). Отримані дані підтверджуються дослідженнями, що були проведені на щурах, які демонструють збільшення рівнів ТГ та ЗХ після пінеалектомії [13].

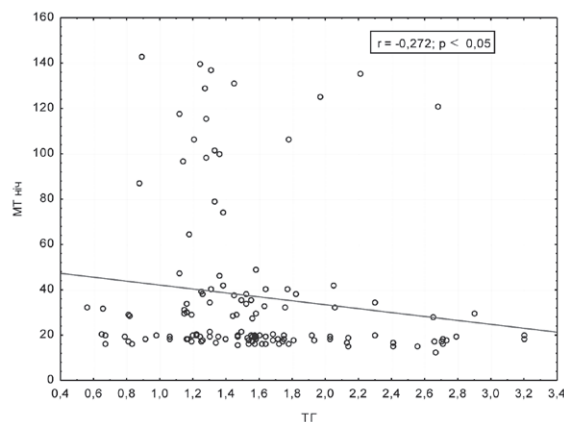
Водночас виявлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем ТГ і гемоглобіну ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ) та позитивний зв'язок з тривалістю артеріальної гіпертензії ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ) і стажем ЗНТ ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ). Це є свідченням зростання ступеня дисліпідемії при збільшенні тривалості основної патології та лікування гемодіалізом.

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок нічного ( $r = -0,347$ ;  $p = 0,03$ ) та денного рівнів ( $r = -0,198$ ;  $p < 0,05$ ) МТ з рівнем ЛПНЩ, що представлено на мал. 4.

Встановлені позитивні зв'язки між рівнем МТ у денний ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ) та нічний періоди ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,02$ ) з рівнями ЛПВЩ, що показано на мал. 5.



Мал. 2. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем загального холестерину

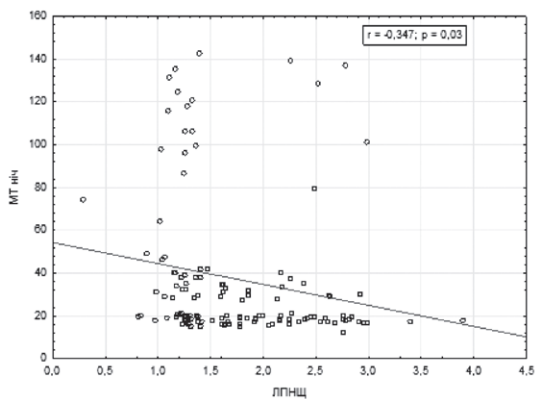


Мал. 3. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем тригліцеридів

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

Оцінюючи взаємозв'язки дисліпідемії з рівнями МТ в організмі, можна припустити, що нормалізація рівня МТ може впливати на покращення ліпідного спектра крові пацієнтів, що лікуються ГД, та вимагає більш детального подальшого вивчення й окремого аналізу.



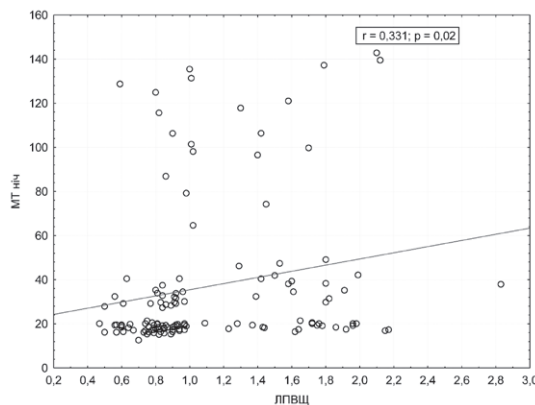


**Мал. 4. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем ЛПНЩ**

**ВИСНОВКИ**

Для хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії, що перебувають на лікуванні гемодіалізом (ГД), притаманне часте порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) (84,6%) та значні порушення ліпідного обміну, що проявляється збільшенням концентрації атерогенних (до 58%) і зниженням антиатерогенних (до 62%) фракцій. Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму продемонстрував більш глибокі його порушення у формі підвищеної концентрації загальної холестерину та всіх його фракцій у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на нирково-замісній терапії (НЗТ).

Порушення МФЕ та ліпідного спектра крові визначається нозологічним чинником та найбільш виразно прослідковується



**Мал. 5. Кореляція між рівнем мелатоніну в нічний період та рівнем ЛПВЦ**

у хворих на гіпертензивну нефропатію. У хворих, що отримують терапію ГД, мелатонінутворювальна дисфункція та порушення ліпідного обміну мають вік-залежний характер і найбільш виражені у похилому віці. Дисліпідемія у пацієнтів на ХХН V стадії, що отримують лікування ГД, детермінується тривалістю НЗТ, стажем артеріальної гіпертензії, рівнем гемоглобіну та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

**Перспективи подальших досліджень.** Зміни ліпідного спектра крові у хворих на ХХН V стадії, що лікуються гемодіалізом, на тлі прийому мелатоніну є предметом подальших досліджень та будуть представлені у наступних повідомленнях.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Сведения об авторах**

**Кондратюк Виталий Евгеньевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: kondratiuk\_v@ukr.net.

**Петрова Анна Сергеевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (093) 197-17-48. E-mail: anna2311doc@ukr.net  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-1481>

**Карпенко Елена Вячеславовна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: karpenko05.12@ukr.net.

**Осташевская Татьяна Геннадиевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: tania241965@gmail.com

**Красюк Эдуард Константинович** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13. E-mail: hemo@i.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Abrass C.K. 2004. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. Am. J. Nephrol. 24:46-53.
2. Bhowmik D., Tiwari S.C. 2008. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. Indian J. Nephrol. 18(1):1-4
3. Chen S.C., Hung C.C., Kuo M.C. et al. 2013. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. PLoS One. 8(2): E55643.
4. Colina I.B. 2012. Hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease: features and approaches to treatment. The attending physician. 1:63-70.
5. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R. E. et al. 2009. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N. Engl. J. Med. 360 (14):1395–1407.
6. Hopkins P.N. 2013. Molecular biology of atherosclerosis. Physiol. Rev. 93(3):1317–1542.
7. Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ et al. 2015. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). Curr Pharm Des. 21(7):936-49.
8. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. 2013. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 20(2):123-133.
9. Mahmoud R Hussein, Omya G Ahmed, Asmaa F Hassan, and Marwa A Ahmed. 2007. «Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model» Int J Exp Pathol. 88(1): 19–29.
10. Mohsen Mohammadi-Sartang, Mohammad Ghorbani, Zohreh Mazloom. 2017. Meta-analyses: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition. 1-12
11. Nikolaev A.Ju. 2000. Osobennosti dializnoj gipertonii. Nefrologija. 4(1):96-98.
12. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. 2013. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. Cardiorenal Med. 3(3):165-177.
13. Slawik H., Stoffel M., Riedl L. 2016. Prospective Study on Salivary Evening Melatonin and Sleep before and after Pinealectomy in Humans. J. Biological Rhythms. 31(1):82-93.
14. Smirnov, A.V. 2006. Jepidemiologija i social'no-jekonomicheskie aspekty hronicheskoy bolezni pochek. Nefrologija. (10)1:7–13.
15. Sun H, Huang F-f, Qu S. 2015. Melatonin: a potential intervention for hepatic steatosis. Lipids Health Dis. 14(1):75.
16. Vaziri N.D., Norris K. 2011. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. Blood Purif. 31(1–3):189-96.
17. Vaziri N.D. 2006 Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 290:262–272.
18. W. N. W. Yusoff, N.A.A. Bakar, S. Muid, A.M. Ali, G. R. A. Froemming, H. Nawaw. 2017 Antioxidant activity of high-density lipoprotein (HDL) using different in vitro assays. J Fundam Appl Sci. 9(6S):298-315.

Статья поступила в редакцию 06.02.2020