

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛІТОВКІНА ЗОРЯНА ІВАНІВНА

УДК: 616.12-003.93-08-02:616.379-008.64-06:616.61-78

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
СЕРЦЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ
НЕФРОПАТІЮ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ З. І. Літовкіна

Науковий керівник: Сусла Олександр Богданович, доктор медичних наук,
доцент

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Літовкіна З. І. Клініко-патогенетичні особливості ремоделювання серця та його корекція у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та діагностики хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей ремоделювання серця та його змін під впливом комплексного патогенетичного лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину.

Робота базувалась на результатах обстеження 136 хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. Згідно з дизайном, на першому етапі (поперечне дослідження) залежно від наявності/відсутності цукрового діабету 2 типу загальну когорту гемодіалізованих хворих було розподілено на дві групи: перша – діабетичної нефропатії немає (n=88); друга – наявна діабетична нефропатія (n=48).

У результаті проведеного обстеження встановлено, що хворі на цукровий діабет 2 типу, які отримували гемодіаліз, були старші за віком ($p < 0,001$), мали меншу тривалість гемодіалізного лікування ($p = 0,037$), додіалізованої стадії хронічної хвороби нирок ($p = 0,010$); у них частіше реєстрували вищий систолічний ($p = 0,005$) та пульсовий ($p < 0,001$) артеріальний тиск, визначали більшу товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($p < 0,001$). Поширеність ішемічної хвороби серця (у 1,50 раза), серцевої недостатності

(1,54 раза), аритмій (у 1,75 раза) у хворих на діабетичну нефропатію була вірогідно більшою, ніж у осіб без діабету.

Характерними проявами порушеного мінерального метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікувались гемодіалізом, були дефіцит магнію та розвиток вторинного гіперпаратиреозу, причому активність інтактного паратиреоїдного гормону була вищою ($p=0,023$) у осіб без діабету. Дисліпідемія при діабетичній нефропатії проявлялась накопиченням триацилгліцеролів ($p=0,009$) та зниженням холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ($p=0,001$), причому зазначені показники у другій групі тісно корелювали ($R_s=-0,47$; $R_s=0,42$) з вмістом магнію, який, у свою чергу, був достовірно пов'язаний із пульсовим артеріальним тиском ($R_s=-0,40$) та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($R_s=-0,70$).

Встановлено, що діабетична нефропатія поєднувалась із хронічним запаленням, що проявлялось вірогідним збільшенням сироваткового вмісту фактору некрозу пухлин- α (на 58,8 %), С-реактивного білка (на 40,6 %) та фібриногену (на 14,4 %). У хворих на цукровий діабет 2 типу вазоконстрикторні та інерційні реакції судинного ендотелію (проба з реактивною гіперемією) реєструвались частіше (52,1 vs. 19,1 %, $p<0,001$), що супроводжувалось нижчими середніми значеннями ендотелійзалежної вазодилатації ($p=0,001$). У другій групі концентрація нітрит-аніону була меншою ($p=0,002$), а кількість циркулюючих ендотеліальних клітин ($p<0,001$) та триацилгліцерол-глюкозний індекс ($p<0,001$) – більшими, ніж у першій. Показники активності запалення і структурно-функціонального стану ендотелію при діабетичній нефропатії достовірно ($R_s=-0,29$ – $+0,73$) корелювали, причому ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення були тісно ($R_s=-0,68$ – $+0,49$) асоційовані з дефіцитом магнію.

Гіпертрофію лівого шлуночка виявлено у 93,8 % хворих на діабетичну нефропатію, більше за рахунок ексцентричного її типу (47,9 vs. 28,4 %, $p=0,023$). Діастолічна дисфункція спостерігалась у 100 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та реалізовувалась у псевдонормальному (41,7 vs. 20,5 %, $p=0,023$).

$p=0,008$) та рестриктивному (20,8 vs. 8,0 %, $p=0,030$) варіантах. У другій групі систолічну дисфункцію лівого шлуночка реєстрували частіше (27,1 vs. 9,1 %, $p=0,006$). Розмір порожнини лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір, індекс маси міокарда лівого шлуночка, діаметр правого шлуночка, середній тиск у легеневій артерії у хворих на діабетичну нефропатію достовірно перевищували аналогічні показники в осіб без діабету – на 8,8, 8,5, 16,7, 13,4, 20,3 відповідно.

Кальцифікацію клапанів серця діагностовано у 66,6 та 38,6 % хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які відрізнялись наявністю діабетичної нефропатії, причому поєднана кальцифікація аортального та мітрального клапанів (35,4 vs. 13,6 %, $p=0,003$) переважала у хворих другої групи та достовірно корелювала зі збільшенням товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($R_s=0,48$) та розвитком ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка ($R_s=0,36$). При цукровому діабеті 2 типу поширеність аортального та мітрального стенозів, так само як і недостатності клапанів була вірогідною.

Встановлено, що структурно-функціональні порушення серця, наявність систолічної дисфункції лівого шлуночка, формування несприятливих типів його діастолічної дисфункції, розвиток легеневої гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримували гемодіаліз, вірогідно корелювали з показниками пошкодження/дисфункції ендотелію ($R_s=-0,67$ — $+0,60$) та хронічного запалення ($R_s=-0,30$ — $+0,62$) Ступінь пошкодження аортального та мітрального клапанів, прогресування кальцифікації клапанів серця при діабетичній нефропатії достовірно корелювали з активністю хронічного запалення, деструкцією ендотелію, дефіцитом оксиду азоту та магнію.

Визначено вірогідний кореляційний зв'язок між вмістом магнію та діаметром аорти ($R_s=-0,40$), лівого передсердя ($R_s=-0,42$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($R_s=-0,42$), задньої стінки лівого шлуночка ($R_s=-0,47$), кінцевим діастолічним розміром ($R_s=-0,48$) та індексом маси міокарда лівого шлуночка ($R_s=-0,42$), показниками E/A ($R_s=-0,41$), DT ($R_s=0,44$), IVRT

($R_s=0,46$), ФВ ($R_s=0,40$), тиском у легеневій артерії ($R_s=-0,46$) у хворих на діабетичну нефропатію, які лікувались гемодіалізом.

На другому етапі (проспективне паралельне когортне дослідження) хворі на цукровий діабет 2 типу, які отримували гемодіаліз, залежно від способу лікування були розподілені на дві групи. Основна група ($n=22$) на тлі базисної терапії (цукрознижуюча, антигіпертензивна терапія, за показаннями – корекція анемії, гіперпаратиреозу, гіперфосфатемії) отримувала комбінацію магнію аспартату (0,5 г/д перорально) та L-карнітину (1,0 г/д парентерально), група порівняння ($n=20$) знаходилась лише на стандартній (протокольній) терапії. Прийом L-карнітину проводили безперервно протягом усього періоду спостереження, магнію аспартату – двомісячними курсами тричі на рік. Хворі були обстежені до лікування, через 6 місяців, через 12 місяців лікування.

Включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації магнію аспартату та L-карнітину у хворих на цукровий діабет 2 типу забезпечило позитивний вплив на структурно-функціональний стан серця – зменшились діаметр лівого передсердя (на 6,1 %, $p=0,008$), лівого шлуночка (на 5,8 %, $p=0,004$), правого шлуночка (на 3,9 %, $p=0,019$), товщина міжшлуночкової перегородки (на 5,6 %, $p=0,006$), індекс маси міокарда лівого шлуночка (на 17,1%, $p=0,005$), вірогідно збільшились ФВ, IVRT, DT, зменшились E/A та тиск у легеневій артерії. Базисне лікування попереджувало прогресування гіпертрофії лівого шлуночка, його систолічну та діастолічну дисфункції, та призупиняло патологічне ремоделювання правого шлуночка.

Модифіковане патогенетичне лікування, на відміну від базисної терапії, перешкоджало прогресуванню кальцифікації клапанів серця та атеросклеротичного пошкодження. Частота появи нових випадків як кальцифікації аортального, так і мітрального клапанів у хворих групи порівняння склала 10 % на рік, водночас поширеність клапанної кальцифікації у пацієнтів основної групи через 12 місяців обсервації не змінилась. До кінця спостереження встановлено збільшення (на 9,1 %, $p=0,023$) товщини комплексу

інтима-медіа загальної сонної артерії лише у хворих, які отримували стандартну терапію.

Поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину у хворих на діабетичну нефропатію дозволило більшою мірою від базисної терапії досягнути цільових рівнів (у 63,6 %) артеріального тиску, вірогідно покращило ліпідний (триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої щільності) та глікемічний (інсулін, індекс НОМА-IR) профілі.

Через 12 місяців лікування у хворих основної групи встановлено достовірне зменшення середнього значення десквамованих ендотеліоцитів (у 2,08 рази), фактора некрозу пухлин- α (у 2,24 рази), С-реактивного білка (у 1,77 рази), фібриногену (у 1,28 рази), збільшення – нітрит-аніону (у 1,55 рази), потікзалежної дилатації плечової артерії (у 3,37 рази), водночас у пацієнтів групи порівняння – у 1,41, 1,42, 1,29, 1,13, 1,23, 2,21 рази відповідно. Динаміка щодо зниження триацилгліцерол-глюкозного індексу спостерігалась лише у хворих, які отримували модифіковане лікування ($p < 0,001$).

Тривала (протягом року) комплексна терапія з включенням магнію аспартату та L-карнітину сприяла кращій від базисної терапії 3-річній виживаності гемодіалізних хворих на діабетичну нефропатію (75,0 vs. 45,8 %, $p = 0,038$), забезпечила зменшення розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме: інфаркту міокарда (4,2 vs. 29,2 %, $p = 0,020$), інсульту (4,2 vs. 33,3 %, $p = 0,014$) чи прогресування серцевої недостатності (12,5 vs. 50,0 %, $p = 0,005$).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні закономірності формування дезадаптивного ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, на основі яких розроблені ефективні програми зниження серцево-судинного ризику.

Вперше доведено синергізм і взаємообумовленість хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію у пацієнтів із діабетичною нефропатією, їх патогенетичний зв'язок із порушеннями кардіогемодинаміки; показано

інтегруючу роль дефіциту магнію в реалізації механізмів складної структурно-функціональної перебудови серця та прогресування атеросклерозу.

Уточнено, що ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, визначається формуванням несприятливих (ексцентричного та концентричного) типів гіпертрофії лівого шлуночка, дилатацією правого шлуночка, легеневою гіпертензією, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією. Вперше визначено, що діабетична нефропатія характеризується поширеною поєднаною кальцифікацією мітрального та аортального клапанів, яка, у свою чергу, призводить до формування вад серця, сприяє прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та розвитку серцевої недостатності. Доведено, що прогресування кальцифікації клапанів серця тісно асоційоване з виразністю атеросклеротичного пошкодження.

Набуло подальшого розвитку дослідження ліпідного та фосфорно-кальцієвого обміну з вивченням особливостей вторинного гіперпаратиреозу у хворих на діабетичну нефропатію; вперше визначено патогенетичний взаємозв'язок між дефіцитом магнію та накопиченням триацилгліцеролів та зниженням холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

Вперше обґрунтовано, досліджено та доведено ефективність включення в комплексну терапію магнію аспартату та L-карнітину як нової патогенетичної стратегії медикаментозного лікування у гемодіалітичних хворих на цукровий діабет, для покращення процесів ремоделювання міокарда, попередження прогресування кальцифікації клапанів серця, зниження активності системних проявів запалення, деструкції ендотелію, оптимізації метаболізму оксиду азоту, ліпідного та вуглеводного обмінів, зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і збільшення виживаності пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розширили і поглибили існуючі знання про патогенетичні механізми структурно-функціональних порушень серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, дають можливість підвищити якість їх діагностики, оптимізувати лікувальні і профілактичні програми, які в

кінцевому підсумку дозволять знизити розвиток кардіоваскулярних ускладнень, забезпечити сприятливий прогноз.

Обґрунтовано доцільність розширення комплексу клініко-діагностичних заходів із визначенням показників пошкодження/дисфункції ендотелію, біомаркерів активності хронічного запалення для ранньої діагностики ремоделювання серця у хворих на діабетичну нефропатію. З метою оцінки мінерального метаболізму, ендотеліальної дисфункції, прогресування атеросклерозу, кальцифікації клапанів серця, ефективності їх вторинної профілактики доцільно проводити визначення сироваткового вмісту магнію.

Визначено необхідність рутинного підрахунку триацилгліцерол-глюкозного індексу в якості біомаркера ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії.

Розроблено та запропоновано новий спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, шляхом застосування комбінації магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексного лікування для попередження прогресування патологічного ремоделювання серця та зниження серцево-судинного ризику.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гемодіаліз, ремоделювання серця, гіпертрофія лівого шлуночка, кальцифікація клапанів серця, хронічне запалення, ендотеліальна дисфункція, дефіцит магнію, магнію аспартат, L-карнітин.

SUMMARY

Litovkina Z.I. Clinical and Pathogenetic Features of Heart Remodeling and Its Correction in Patients with Diabetic Nephropathy Treated with Hemodialysis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 “Medicine” (22 “Healthcare”). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

The thesis is devoted to increasing the efficiency of treatment and diagnosis of patients with diabetic nephropathy receiving hemodialysis by studying the clinical and pathogenetic features of heart remodeling and its changes under the influence of complex pathogenetic treatment with the inclusion of magnesium aspartate and L-carnitine.

The work was based on the results of a survey of 136 patients with chronic kidney disease stage VD. According to the design, at the first stage (cross-sectional study) depending on the presence/absence of type 2 diabetes, the general cohort of hemodialysis patients was divided into two groups: the first – no diabetic nephropathy (n = 88); the second – existing diabetic nephropathy (n = 48).

The study found that patients with type 2 diabetes, who received hemodialysis, were older ($p < 0.001$), had a shorter duration of hemodialysis treatment ($p = 0.037$), pre-dialysis stage of chronic kidney disease ($p = 0.010$); they more often recorded higher systolic ($p = 0.005$) and pulse ($p < 0.001$) blood pressure, determined the greater thickness of the intima-media complex of the common carotid artery ($p < 0.001$). The prevalence of coronary heart disease (1.50 times), heart failure (1.54 times), arrhythmias (1.75 times) in patients with diabetic nephropathy was probably higher than in people without diabetes.

Typical manifestations of impaired mineral metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hemodialysis were magnesium deficiency and the development of secondary hyperparathyroidism, and the activity of intact parathyroid hormone was higher ($p = 0.023$) in people without diabetes. Dyslipidemia in diabetic nephropathy was manifested by the accumulation of triacylglycerols ($p = 0.009$) and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.001$), and these indicators in the second group were closely correlated ($R_s = -0.47$; $R_s = 0.42$, with which, in turn, was significantly associated with pulse blood pressure ($R_s = -0.40$) and the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery ($R_s = -0.70$).

It was found that diabetic nephropathy was combined with chronic inflammation, which was manifested by a probable increase in the serum content of tumor- α necrosis factor (by 58.8%), C-reactive protein (by 40.6%) and fibrinogen (by 14.4%). In patients with type 2 diabetes, vasoconstrictor and inertial reactions of the vascular endothelium (test with reactive hyperemia) were registered more often (52.1 vs. 19.1%, $p < 0.001$), which was accompanied by lower average values of endothelium-dependent vasodilation ($p = 0.001$). In the second group, the concentration of nitrite anion was lower ($p = 0.002$), and the number of circulating endothelial cells ($p < 0.001$) and triacylglycerol-glucose index ($p < 0.001$) were higher than in the first. Indicators of inflammatory activity and structural and functional state of the endothelium in diabetic nephropathy were significantly correlated ($R_s = -0.29$ – $+ 0.7$ ($R_s = -0,29$ – $+0,73$), and endothelial dysfunction and chronic inflammation were closely associated ($R_s = -0.68$ – $+ 0.49$) with magnesium deficiency.

Left ventricular hypertrophy was found in 93.8% of patients with diabetic nephropathy, more due to its eccentric type (47.9 vs. 28.4%, $p = 0.023$). Diastolic dysfunction was observed in 100% of patients with type 2 diabetes mellitus and was realized in pseudonormal (41.7 vs. 20.5%, $p = 0.008$) and restrictive (20.8 vs. 8.0%, $p = 0.030$) variants. In the second group, left ventricular systolic dysfunction was recorded more often (27.1 vs. 9.1%, $p = 0.006$). The size of the left atrial cavity, final diastolic size, left ventricular myocardial mass index, right ventricular diameter, mean pulmonary artery pressure in patients with diabetic nephropathy significantly exceeded similar values in people without diabetes – by 8.8, 8.5, 16.7, 13.4, 20.3, respectively.

Calcification of the heart valves was diagnosed in 66.6 and 38.6% of patients with chronic kidney disease of the VD stage, who differed in the presence of diabetic nephropathy, and combined calcification of the aortic and mitral valves (35.4 vs. 13.6%, $p = 0.003$) prevailed in patients of the second group and significantly correlated with an increase in the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery ($R_s = 0.48$) and the development of eccentric left ventricular

hypertrophy ($R_s = 0.36$). In type 2 diabetes, the prevalence of aortic and mitral stenosis, as well as valve insufficiency, was likely.

It was found that structural and functional disorders of the heart, the presence of systolic dysfunction of the left ventricle, the formation of adverse types of diastolic dysfunction, the development of pulmonary hypertension in patients with type 2 diabetes receiving hemodialysis, probably correlated with damage/dysfunction of endothelium ($R_s = -0.67$ + 0.60) and chronic inflammation ($R_s = -0.30$ + 0.62) The degree of damage to the aortic and mitral valves, the progression of calcification of the heart valves in diabetic nephropathy was significantly correlated with the activity of chronic inflammation, endothelial destruction, deficiency of nitric oxide and magnesium.

The probable correlation between magnesium content and aortic diameter ($R_s = -0.40$), left atrium ($R_s = -0.42$), interventricular septal thickness ($R_s = -0.42$), posterior left ventricular wall was determined ($R_s = -0.47$), end diastolic size ($R_s = -0.48$) and left ventricular myocardial mass index ($R_s = -0.42$), indices of E/A ($R_s = -0.41$), DT ($R_s = 0.44$), IVRT ($R_s = 0.46$), EF ($R_s = 0.40$), pulmonary artery pressure ($R_s = -0.46$) in patients with diabetic nephropathy treated with hemodialysis.

In the second stage (prospective parallel cohort study), patients with type 2 diabetes, who received hemodialysis, were divided into two groups depending on the method of treatment. The main group ($n = 22$) on the background of basic therapy (hypoglycemic, antihypertensive therapy, according to the indications – correction of anemia, hyperparathyroidism, hyperphosphatemia) received a combination of magnesium aspartate (0.5 g/d orally) and L-carnitine (1.0 g/d parenterally), the comparison group ($n = 20$) was only on standard (protocol) therapy. L-carnitine was administered continuously throughout the observation period, magnesium aspartate – two-month courses three times a year. Patients were examined before treatment, after 6 months, after 12 months of treatment.

The inclusion in the complex 12-month therapy of a combination of magnesium aspartate and L-carnitine in patients with type 2 diabetes provided a positive effect on the structural and functional state of the heart – decreased diameter of the left atrium

(by 6.1%, $p = 0.008$), left ventricle (by 5.8%, $p = 0.004$), right ventricle (3.9%, $p = 0.019$), interventricular septal thickness (5.6%, $p = 0.006$), left ventricular myocardial mass index (17.1 %, $p = 0.005$), probably increased EF, IVRT, DT, decreased E/A and pulmonary artery pressure. Basic treatment prevented the progression of left ventricular hypertrophy, its systolic and diastolic dysfunction, and suspended pathological remodeling of the right ventricle.

Modified pathogenetic treatment, in contrast to basic therapy, prevented the progression of heart valve calcification and atherosclerotic damage. The incidence of new cases of both aortic and mitral valve calcification in patients of the comparison group was 10% per year, while the prevalence of valvular calcification in patients of the main group after 12 months of observation did not change. By the end of the observation, an increase (by 9.1%, $p = 0.023$) in the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery was found only in patients receiving standard therapy.

The combined use of magnesium aspartate and L-carnitine in patients with diabetic nephropathy allowed to achieve the target levels (63.6%) of blood pressure to a greater extent than the basic therapy, probably improved the lipid (triacylglycerols, cholesterol of lipoprotein of high density) and glycemic (insulin, HOMA-IR index) profiles..

After 12 months of treatment in patients of the main group there was a significant decrease in the mean value of desquamated endothelial cells (2.08 times), tumor- α necrosis factor (2.24 times), C-reactive protein (1.77 times), fibrinogen (1.28 times), increase – nitrite anion (1.55 times), flow-dependent dilatation of the brachial artery (3.37 times), at the same time in patients of the comparison group – 1.41, 1.42, 1.29 , 1.13, 1.23, 2.21 times, respectively. The dynamics of the decrease in the triacylglycerol-glucose index was observed only in patients receiving modified treatment ($p < 0.001$).

Long-term (during the year) complex therapy with the inclusion of magnesium aspartate and L-carnitine contributed to a better than basic therapy 3-year survival of hemodialysis patients with diabetic nephropathy (75.0 vs. 45.8%, $p = 0.038$),

provided a reduction in the development of cardiac vascular complications, namely: myocardial infarction (4.2 vs. 29.2%, $p = 0.020$), stroke (4.2 vs. 33.3%, $p = 0.014$) or progression of heart failure (12.5 vs. 50.0%, $p = 0.005$).

Scientific novelty of the obtained results. Based on a comprehensive study, the pathogenetic patterns of maladaptive heart remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hemodialysis were established for the first time, on the basis of which effective programs to reduce cardiovascular risk have been developed.

Synergism and interdependence of chronic inflammation and endothelial damage/ dysfunction in patients with diabetic nephropathy, their pathogenetic relationship with cardiohemodynamic disorders have been demonstrated for the first time; the integrating role of magnesium deficiency in the implementation of the mechanisms of complex structural and functional reorganization of the heart and the progression of atherosclerosis has been shown.

It has been specified that cardiac remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus receiving hemodialysis is determined by the formation of unfavorable (eccentric and concentric) types of left ventricular hypertrophy, right ventricular dilatation, pulmonary hypertension, severe diastolic and systolic dysfunction. It has been determined for the first time that diabetic nephropathy is characterized by widespread combined calcification of the mitral and aortic valves, which, in turn, leads to the formation of heart defects, contributes to the progression of myocardial diastolic stiffness and the development of heart failure. Progression of heart valve calcification has been shown to be closely associated with the severity of atherosclerotic lesions.

The study of lipid and phosphorus-calcium metabolism with further study of the features of secondary hyperparathyroidism in patients with diabetic nephropathy has been further developed; the pathogenetic relationship between magnesium deficiency and triacylglycerol accumulation and cholesterol lowering of high-density lipoproteins has been identified for the first time.

For the first time the study examined the effectiveness of inclusion of magnesium aspartate and L-carnitine in complex therapy as a new pathogenetic

strategy of drug treatment in hemodialysis patients with diabetes to improve myocardial remodeling processes, prevent progression of calcification of heart valve depressions, reduce the activity of systemic manifestations of inflammation, endothelial destruction, optimization of nitric oxide metabolism, lipid and carbohydrate metabolism, reducing the incidence of cardiovascular complications and increasing patient survival.

Practical significance of results. The results of the study expanded and deepened the existing knowledge about the pathogenetic mechanisms of structural and functional disorders of the heart in patients with type 2 diabetes treated with hemodialysis, improve the quality of their diagnosis, optimize treatment and prevention programs, which will ultimately reduce the development of cardiovascular disease, provide a favorable prognosis.

The expediency of expanding the set of clinical and diagnostic measures with the definition of endothelial damage/dysfunction, biomarkers of chronic inflammatory activity for early diagnosis of heart remodeling in patients with diabetic nephropathy has been substantiated. In order to assess mineral metabolism, endothelial dysfunction, progression of atherosclerosis, calcification of heart valves, the effectiveness of their secondary prevention, it is advisable to determine the serum magnesium content.

The need for routine calculation of triacylglycerol-glucose index as a biomarker of endothelial dysfunction and insulin resistance in patients with chronic renal disease of the VD stage has been determined.

A new method of treatment of patients with type 2 diabetes receiving hemodialysis has been developed and proposed by using a combination of magnesium aspartate and L-carnitine as part of a comprehensive treatment to prevent the progression of pathological heart remodeling and reduce cardiovascular risk.

Key words: diabetic nephropathy, hemodialysis, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, heart valve calcification, chronic inflammation, endothelial dysfunction, magnesium deficiency, magnesium aspartate, L-carnitine.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі. Вісник наукових досліджень. 2018;4:55-60. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9813>
2. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Український журнал нефрології та діалізу. 2019;4:39-48. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(64\).2019.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06)
3. Litovkina ZI, Susla OB. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
4. Susla O, Litovkina Z, Yakubyshyna I. Experience of Magnesium and L-Carnitine Combine Use for Correction of Structural and Functional Heart Changes in Type 2 Diabetic Patients with End-Stage Kidney Disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(12):286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Літовкіна ЗІ, Сусла ОБ, Данилів СВ. Особливості патогенезу ремоделювання серця у хворих із діабетичною хворобою нирок. Бюлетень XVI читань ім. В. В. Підвисоцького; 2017 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2017;1:196-198.
6. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Говда ОО. Характер артеріальної гіпертензії у хворих на діабетичну хворобу нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом. Збірник наук. праць Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 бер 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 122-123.

7. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан мінерального метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Щорічні терапевтичні читання). Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики; 2018 квіт. 20; Харків. Харків; 2018, С. 221.
8. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали VI Наукового симпозиуму. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2018 верес. 20-22; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 72-73.
9. Susla O, Litovkina Z, Gozhenko A, Shved M, Danyliv S. Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Abstract. Cardioneurology; 2019 March 12-14; Rome, Italy. Rome; 2019. <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>
10. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Якубишина ІГ, Цибульська ЛС, Марків НБ. Гендерні особливості кальцифікації клапанів серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом. Збірник матеріалів Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 70-71.
11. Susla O, Shved M, Litovkina Z, Danyliv S, Gozhenko A. The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35(3):iii1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1274>
12. Litovkina Z, Susla O, Mysula I, Susla B. Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35(3):iii1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030>

13. Літовкіна ЗІ. Хронічне запалення як механізм прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали щорічної підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 22-23.
14. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 жовт. 8–9; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 35-37.
15. Літовкіна ЗІ. Динаміка ехокардіографічних показників лівого шлуночка під впливом тривалого модифікованого лікування у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. (Галицькі читання II) Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О.; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 66-67.
16. Сусла АБ, Литовкина ЗИ, Сусла БА, Данылив СВ. Гипомагниемия и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с диабетической нефропатией на программном гемодиализе. Материалы VI Конгресса Ассоциации Нефрологов Новых Независимых Государств; 2020 дек. 7-8; Минск. Минск; 2020, С. 84-85.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів.....	20
Вступ.....	22
Розділ 1 Сучасний стан проблеми ремоделювання серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом (огляд літератури)	31
1.1 Особливості формування та прогресування кардіоваскулярної патології при хронічній хворобі нирок VД стадії.....	34
1.2 Характер та патогенетичні аспекти ремоделювання серця при цукровому діабеті 2 типу, ускладненому діабетичною нефропатією.....	42
1.3 Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення як ключові компоненти серцево-судинного континууму у хворих на діабетичну хворобу нирок.....	47
1.4 Сучасні підходи до лікування і профілактики структурно-функціональних змін серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз.....	56
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження.....	63
2.1 Клінічний матеріал.....	64
2.2 Методи дослідження.....	69
2.2.1 Загальноклінічне обстеження.....	70
2.2.2 Лабораторні методи дослідження.....	71
2.2.3 Інструментальні методи дослідження.....	75
2.2.4 Методи статистичного аналізу.....	79
Розділ 3 Клініко-метаболический профіль, активність хронічного запалення та структурно-функціональний стан ендотелію у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз.....	81
3.1 Клініко-демографічні та гемодинамічні показники.....	81
3.2 Особливості ліпідного та мінерального метаболізму.....	85
3.3 Інтенсивність системних проявів запалення та характер пошкодження/дисфункції ендотелію.....	88

3.4	Внутрішньогрупові кореляційні моделі показників запалення, ендотеліальної дисфункції та магнію, їх зв'язок із товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.....	93
Розділ 4 Особливості ремоделювання серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом.....		99
4.1	Структурно-функціональні зміни міокарда.....	99
4.2	Кальцифікація клапанів серця.....	102
4.3	Взаємозв'язок ремоделювання міокарда, хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію.....	107
4.4	Кореляційна залежність порушень структурно-функціонального стану серця та дефіциту магнію.....	113
Розділ 5 Ефективність тривалого комплексного лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз.....		117
5.1	Динаміка показників ремоделювання серця.....	117
5.2	Прогресування кальцифікації аортального та мітрального клапанів, атеросклеротичного пошкодження сонних артерій...	121
5.3	Динаміка артеріального тиску, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, вмісту магнію.....	123
5.4	Зміни структурно-функціонального стану ендотелію і активності хронічного запалення.....	128
5.5	Вплив модифікованої патогенетичної терапії на 3-річну виживаність та частоту серцево-судинних ускладнень.....	133
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....		137
Висновки.....		160
Практичні рекомендації.....		164
Список використаних джерел.....		166
Додатки.....		210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АФК	– активні форми кисню
ВГПТ	– вторинний гіперпаратиреоїдизм
ГД	– гемодіаліз
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДКМП	– діабетична кардіоміопатія
ДН	– діабетична нефропатія
ЕГЛШ	– ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	– ендотелій-залежна вазодилатація
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЖК	– жирні кислоти
ЗХС	– загальний холестерол
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КАК	– кальцифікація аортального клапана
КГЛШ	– концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
ККС	– кальцифікація клапанів серця
КМК	– кальцифікація мітрального клапана
КПГ	– кінцеві продукти глікування
ЛА	– легенева артерія
ЛГ	– легенева гіпертензія
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МІА-синдром	– синдром мальнутриції-запалення-атеросклерозу

ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
НЗТ	– нирково-замісна терапія
ОС	– окисний стрес
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПТГ	– паратиреоїний гормон
ПШ	– правий шлуночок
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СНС	– симпатична нервова система
СРБ	– С-реактивний білок
ТГ	– триацилгліцероли
ТІМ	– товщина комплексу інтима-медіа
ТНН	– термінальна ниркова недостатність
ФГ	– фібриноген
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин альфа
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ХС ЛПВЩ	– холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХХН-МКП	– синдром мінеральних і кісткових порушень при хронічній хворобі нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЦЕК	– циркулюючі ендотеліальні клітини
HbA _{1c}	– глікований гемоглобін
NF-κβ	– ядерний фактор каппа В
NO	– оксиду азоту

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічна хвороба нирок як медико-соціальна проблема сучасності асоціюється з високим серцево-судинним ризиком та несприятливим прогнозом, особливо у хворих на цукровий діабет. У численних дослідженнях [5, 22, 195, 199] чітко доведено, що хронічна хвороба нирок є незалежним предиктором кардіоваскулярної захворюваності та смертності. Навіть легка дисфункція нирок суттєво збільшує ризик артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності тощо. Багато хворих на хронічну хворобу нирок не доживають до розвитку термінальної ниркової недостатності, появи потреби в діалізі або трансплантації нирки, гинучи передчасно від кардіоваскулярних подій. За даними Національного Інституту США з проблем Діабету і Хвороб Нирок (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases) хворий на хронічну хворобу нирок у понад 20 разів має підвищений серцево-судинний ризик, ніж вірогідність досягти кінцевої стадії хвороби нирок. Кардіоваскулярна патологія при хронічній хворобі нирок зумовлює не менше третини всіх госпіталізацій і близько 45 % усіх причин смерті [195, 332, 333].

Діабетична нефропатія – специфічне ураження нирок, яке розвивається у 30-40 % хворих на цукровий діабет, супроводжується формуванням гломерулосклерозу та призводить до хронічної ниркової недостатності. Саме діабетична нефропатія на сьогодні посідає одне з провідних місць у структурі хронічної хвороби нирок та нирково-замісної терапії. Важливо, що цукровий діабет 2 типу є самостійним фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології, а наявність діабетичної нефропатії прогнозує несприятливі серцево-судинні наслідки, причому частота останніх чітко корелює з прогресуванням хронічної хвороби нирок [41, 197, 225].

Співіснування цукрового діабету 2 типу, хронічної хвороби нирок та кардіоваскулярних захворювань потребує системного та глибокого вивчення їх загальних патогенетичних механізмів з метою оптимізації діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних ускладнень. Зауважимо, що на

сьогодні в розумінні шляхів формування діабетичної кардіоміопатії, складних процесів ремоделювання серця при цукровому діабеті досягнуто значного прогресу [128, 157, 245, 325]. У хворих на цукровий діабет під впливом гемодинамічних і негемодинамічних стимулів відбуваються як структурні (гіпертрофія та дилатація лівого шлуночка), так і функціональні (систолічна та/або діастолічна дисфункція) зміни, що вперше підтверджено у Strong Heart Study [45]. Діастолічна дисфункція більшістю авторів визначається як перша доклінічна ознака порушення функції серця в умовах діабетичної кардіоміопатії [58, 80, 111]. Клінічно дисфункція міокарда лівого шлуночка проявляється порушеннями ритму та провідності, неконтрольованою артеріальною гіпертензією із нестабільною гемодинамікою [322], розвитком серцевої недостатності.

Розробка проблеми структурно-функціональної перебудови серця у хворих на діабетичну нефропатію є особливо актуальною, оскільки приєднання нетрадиційних чинників, асоційованих із хронічною нирковою недостатністю, зумовлює подальше прогресування діабетичної кардіоміопатії та кардіоваскулярної патології. Характер ремоделювання міокарда, його зв'язок із серцево-судинними факторами ризику, вивчений достатньо добре у загальній гемодіалізній популяції, або ж у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений діабетичною нефропатією, на додіалізному етапі [64, 111, 256, 260, 275, 323]. Водночас дослідження про поширеність гіпертрофії лівого шлуночка, його геометричні варіанти, функціональні порушення, виразність легеневої гіпертензії у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом, недостатні, суперечливі та неоднозначні [80, 340]. Наводяться лише окремі дані [116] щодо предикції цукрового діабету у формуванні кальцифікації клапанів серця як фактора несприятливого прогнозу у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом; не визначеним при діабетичній нефропатії є характер зв'язку клапанної кальцифікації з внутрішньосерцевою гемодинамікою та прогресуванням атеросклеротичного пошкодження.

Патогенетичні основи структурно-функціональних змін міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, характеризуються

складністю, представляють собою сукупність метаболічних, токсичних, гемодинамічних і діаліззалежних факторів [110, 269, 273]. На сьогодні все більшу увагу дослідників привертає визначення ролі й значення пошкодження/дисфункції ендотелію [134, 169], хронічного запалення [26, 52, 95, 162], дисліпідемії [64, 172], фосфорно-кальцієвого дисбалансу [87, 115] в механізмах дезадаптивного ремоделювання серця та розвитку кардіоваскулярних ускладнень при діабетичній нефропатії в умовах діалізу.

Вважається [262], що при хронічній хворобі нирок пошкодження ендотелію з альтерацією метаболізму оксиду азоту є важливим механізмом, який опосередковує ефекти системних проявів запалення на процеси ремоделювання серцево-судинної системи [252, 253], проте патогенетичні взаємозв'язки між активністю хронічного запалення і структурно-функціональним станом ендотелію у гемодіалізних хворих на цукровий діабет 2 типу досі не встановлені. Крім того, ендотеліальна дисфункція є інтегрованим синдромом інсулінорезистентності, сприяє її поглибленню, збільшенню реактивності судин, кардіоваскулярним порушенням [37, 65, 211]. Важливим є й те, що процеси ремоделювання серця при цукровому діабеті супроводжуються розладами енергетичного метаболізму міокардіальних, ендотеліальних та інших клітин [104, 182, 326].

Протягом останніх років при хронічній хворобі нирок активно досліджується роль дефіциту магнію у механізмах прогресування атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, запалення, інсулінорезистентності, артеріальної жорсткості, судинної кальцифікації, артеріальної гіпертензії, кардіоваскулярної патології [82, 102, 189, 224]. Доведено, що гіпомagneмія є предиктором термінальної ниркової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу [189] та незалежним предиктором серцево-судинної смертності у загальній гемодіалізній популяції [82, 94, 202]. Тому, визначення характеру магнієвого дисбалансу в контексті структурно-функціональних перетворень міокарда при діабетичній нефропатії є вимогою сьогодення. Більше того, усунення дефіциту магнію може сприяти підвищенню чутливості організму до

інсуліну та покращенню глікемічного профілю у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом [217].

Враховуючи наявність дефіциту магнію та L-карнітину у гемодіалітичних пацієнтів, багатофакторний механізм розвитку серцево-судинної патології при діабетичній нефропатії, виправданим на сьогодні є пошук нових патогенетичних стратегій для лікування і профілактики гіпертрофованого міокарда, кальцифікації клапанів серця, покращення функції серця, регресу легеневої гіпертензії, сповільнення прогресування атеросклеротичного пошкодження. Ефективність L-карнітину в умовах гемодіалізу як міокардіального цитопротектора продемонстровано у багатьох проспективних обсерваційних дослідженнях [60, 93, 164], проте відокремлено від когорти хворих на цукровий діабет 2 типу. Нещодавно показано [217], що тривалий прийом препаратів магнію сприяє зменшенню виразності атеросклерозу каротидних судин у хворих на діабетичну нефропатію, які отримували гемодіаліз. Цікавим є й те, що наявність цукрового діабету може модифікувати вплив магнію на процеси судинної кальцифікації при термінальній нирковій недостатності [124].

Таким чином, подальша розробка патогенезу, вивчення основних факторів ризику, відсутність комплексних досліджень з проблеми ремоделювання серця при хронічній хворобі нирок VД стадії діабетичного походження, оптимізація програм лікування таких хворих визначили необхідність виконання даної роботи, його актуальність і мету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом наукових досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України і є фрагментом міжкафедральних науково-дослідних робіт на тему «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування» (номер державної реєстрації 0113U001244) та «Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер державної реєстрації 0118U000361), співвиконавцем яких є здобувач.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та діагностики хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей ремоделювання серця та його змін під впливом комплексного патогенетичного лікування.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-демографічні показники (вікові, статеві чинники, тривалість хронічної хвороби нирок, тривалість лікування гемодіалізом, наявність і ступінь артеріальної гіпертензії) та частоту кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом.

2. З'ясувати характер ремоделювання міокарда у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, шляхом оцінки гіпертрофії лівого шлуночка, її геометричних типів, виразності серцевих дисфункцій, легеневої гіпертензії, а також встановлення частоти кальцифікації клапанів серця, формування вад аортального і мітрального клапанів.

3. Визначити роль пошкодження/дисфункції ендотелію та хронічного запалення в розвитку структурно-функціональних змін серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом.

4. Дослідити особливості порушень мінерального та ліпідного метаболізму у гемодіалізних пацієнтів, які відрізняються наявністю діабетичної нефропатії, та встановити зв'язок вмісту магнію з показниками ліпідного профілю, артеріального тиску, параметрами кардіогемодинаміки, товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

5. Оцінити ефективність тривалого комплексного лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину на процеси ремоделювання міокарда, внутрішньосерцеву гемодинаміку, пошкодження сонних артерій, метаболічний профіль, а також показники 3-річної виживаності, динаміку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз.

Об'єкт дослідження. Хронічна хвороба нирок VД стадії, зумовлена цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні особливості ремоделювання серця, взаємозв'язок структурно-функціональних порушень міокарда з ендотеліальною дисфункцією, активністю хронічного запалення, магнієвим дисбалансом, ефективність комплексного патогенетичного лікування, показники прогнозу у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (ехокардіографія, доплер-ехокардіографія, ультразвукове дуплексне сканування сонних артерій, тест Целермайера-Соренсона), біохімічні (вміст кальцію, іонізованого кальцію, фосфату, магнію, глюкози, альбуміну, нітрит-аніону, ліпідний спектр), спеціальні лабораторні (вміст фібриногену, кількість циркулюючих ендотеліальних клітин), імуноферментні (концентрація інтактного паратиреоїдного гормону, фактора некрозу пухлин- α), імунохімічним (вміст інсуліну), імунотурбідиметричним (концентрація С-реактивного білка, гліколізованого гемоглобіну), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні закономірності формування дезадаптивного ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, на основі яких розроблені ефективні програми зниження серцево-судинного ризику.

Вперше доведено синергізм і взаємообумовленість хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію у пацієнтів із діабетичною нефропатією, їх патогенетичний зв'язок із порушеннями кардіогемодинаміки; показано інтегруючу роль дефіциту магнію в реалізації механізмів складної структурно-функціональної перебудови серця та прогресування атеросклерозу.

Уточнено, що ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, визначається формуванням несприятливих (ексцентричного та концентричного) типів гіпертрофії лівого шлуночка, дилатацією правого шлуночка, легеневою гіпертензією, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією. Вперше визначено, що діабетична нефропатія характеризується поширеною поєднаною кальцифікацією мітрального та аортального клапанів, яка, у свою чергу, призводить до формування вад серця,

сприяє прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та розвитку серцевої недостатності. Доведено, що прогресування кальцифікації клапанів серця тісно асоційоване з виразністю атеросклеротичного пошкодження.

Набуло подальшого розвитку дослідження ліпідного та фосфорно-кальцієвого обміну з вивченням особливостей вторинного гіперпаратиреозу у хворих на діабетичну нефропатію; вперше визначено патогенетичний взаємозв'язок між дефіцитом магнію та накопиченням триацилгліцеролів та зниженням холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

Вперше обґрунтовано, досліджено та доведено ефективність включення в комплексну терапію магнію аспартату та L-карнітину як нової патогенетичної стратегії медикаментозного лікування у хворих на цукровий діабет, які отримують гемодіаліз, для покращення процесів ремоделювання міокарда, попередження прогресування кальцифікації клапанів серця, зниження активності системних проявів запалення, деструкції ендотелію, оптимізації метаболізму оксиду азоту, ліпідного та вуглеводного обмінів, зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і збільшення виживаності пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень розширили і поглибили існуючі знання про патогенетичні механізми структурно-функціональних порушень серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, дають можливість підвищити якість їх діагностики, оптимізувати лікувальні і профілактичні програми, які в кінцевому підсумку дозволять знизити розвиток кардіоваскулярних ускладнень, забезпечити сприятливий прогноз.

Обґрунтовано доцільність розширення комплексу клініко-діагностичних заходів із визначенням показників пошкодження/дисфункції ендотелію, біомаркерів активності хронічного запалення для ранньої діагностики ремоделювання серця у гемодіалізних хворих на діабетичну нефропатію. З метою оцінки мінерального метаболізму, ендотеліальної дисфункції, прогресування атеросклерозу, кальцифікації клапанів серця, ефективності їх вторинної профілактики доцільно проводити визначення сироваткового вмісту магнію.

Визначено необхідність рутинного підрахунку триацилгліцерол-глюкозного індексу в якості біомаркера ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії.

Розроблено та запропоновано новий спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, шляхом застосування комбінації магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексного лікування для попередження прогресування патологічного ремоделювання серця та зниження серцево-судинного ризику.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику відділень гемодіалізу КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради, центру нефрології та гемодіалізу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова» Вінницької обласної ради.

Основні результати проведених досліджень використовуються в освітньому процесі на кафедрах терапевтичного профілю Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, доцента О. Б. Сусли. Особистий внесок здобувача полягає в обґрунтуванні актуальності проблеми, розробці завдань та методів виконання дослідження. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел наукової літератури за обраною темою, відбір хворих, проведено необхідні клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, розробка програм лікування, забезпечено впровадження результатів дослідження в клінічну практику та освітній процес. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Участь здобувачки в опублікованих у співавторстві наукових працях пріоритетна.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати досліджень оприлюднено на науковій конференції «XVI читання ім. В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2017), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 2018), VI науковому симпозіумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (Тернопіль, 2018), науковому симпозіумі «CardioNephrology 2019» (Рим, 2019), 57-му з'їзді ERA–EDTA (Європейська Ниркова Асоціація – Європейська Асоціація Діалізу та Трансплантації) (Мілан, 2020), щорічній підсумковій LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2020), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2020), VI Конгресі асоціації нефрологів нових незалежних держав (Мінськ, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 2 статті – у фахових виданнях України, 2 статті – у наукових періодичних виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 12 публікацій у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 230 сторінках друкованого тексту (з них 142 – основного), складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що нараховує 340 бібліографічних описи, додатків. Дисертація ілюстрована 37 таблицями та 41 рисунком.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

На сучасному етапі наукова спільнота зіткнулася з глобальною проблемою, яка має вагоме медичне й соціально-економічне значення – пандемією хронічних неінфекційних захворювань. У структурі неконтагіозної патології надзвичайно важливе місце займає хронічна хвороба нирок (ХХН) у зв'язку зі значною розповсюдженістю, інвалідизацією населення, потребою у нирково-замісній терапії (НЗТ) та високою смертністю [275]. Поширеність ХХН у світі набуває загрозливих масштабів, складає 7-16 % з тенденцією до щорічного приросту на 5-8 % [28]. Згідно з даними US Renal Data System (USRDS) [196], у 2017 році частка хворих на ХХН у США становила 14,5 % від усієї популяції, в країнах Європи (Нідерландах, Норвегії, Іспанії) та Австралії – 12-17 %, в Японії – 18 % [22, 243]. В Україні станом на 2019 рік хворих на ХХН III-V стадій нараховувалось близько 37 тисяч, що складає 868 осіб на 1 млн населення [283]. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, масштаби поширення та важкі соціальні наслідки ХХН уже сьогодні можуть поставити її в один ряд із захворюваннями, які прийнято називати «тихими вбивцями», тобто хворобами серця і легенів, раку і цукрового діабету (ЦД). Розповсюдженість ХХН вища серед осіб із діабетом, ніж без нього (40,2 проти 15,4 %), з серцево-судинними захворюваннями, ніж без них (28,2 проти 15,4 %), з артеріальною гіпертензією (АГ), ніж без неї (24,6 проти 12,5 %) [100, 243]. ХХН виявляється у третини хворих віком 70 років і старше [22, 243].

ХХН – це стадійний процес, який ініціюється впливом численних ендогенних та екзогенних факторів, що беруть участь у прогресуванні пошкодження нирок, підсумком якого є хронічна ниркова недостатність (ХНН). На кінцевих етапах свого розвитку ХНН вимагає проведення НЗТ – гемодіалізу

(ГД), перитонеального діалізу чи трансплантації нирки [22, 275]. Термінальна ниркова недостатність (ТНН) є найбільш тяжкою, інвалідизуючою стадією ХХН, що суттєво знижує якість життя пацієнтів, їх працездатність, потребує значних матеріальних затрат на довготривале лікування. Чисельність популяції хворих на ХХН, які отримують НЗТ, збільшується швидше, ніж чисельність населення в світі в цілому (7 проти 1 %) [333].

Вважається [109, 243], що в структурі ХХН провідне місце займають ЦД, АГ і гломерулонефрит, причому судинним пошкодженням, атеросклерозу та старінню популяції відводиться важлива роль [22, 195].

ЦД посідає третє місце після хвороб серцево-судинної системи та злоякісних новоутворень та провідне – в структурі ендокринної патології [39, 188], є класичною моделлю ураження мікро- та макросудинного русла, проявляється розвитком таких типових ускладнень, як діабетична ретинопатія (у 80-90 % хворих), діабетична нефропатія (ДН) (у 35-40 %), атеросклероз магістральних та периферичних артерій (у 70 %) [242, 258, 297].

Згідно з даними International Diabetes Federation (IDF) [188], за підсумками 2019 року в світі на діабет страждали близько 463 млн осіб, з них 90 % – хворі на ЦД 2 типу. На сьогодні поширеність ЦД 2 типу зростає в усьому світі, більше в країнах із низьким та середнім рівнем економічного розвитку [159, 188, 222]. Ускладнення, які розвиваються при ЦД 2 типу, зокрема ДН, формуються поступово та залежать від багатьох факторів, а саме тривалості діабету [41, 159]. Так, за даними світової літератури [159, 222], існує чіткий зв'язок між розвитком ДН та тривалістю основного захворювання; частота ДН у хворих на ЦД 2 типу складає 7-10 %, 20-35 % та 50-57 % при тривалості діабету до 5 років, 20-25 років та понад 25 років, відповідно [335].

У зв'язку зі зростанням тривалості життя хворих на ЦД 2 типу проблема ДН стає все більш актуальною, оскільки прогресування ХХН призводить до раннього розвитку ТНН, початку НЗТ, появі тяжких ускладнень та смерті [109, 225]. Більше того, ДН нерідко проявляється уже на пізніх стадіях ХХН та відразу потребує НЗТ [275]. Доведено [199], що смертність хворих на ЦД 2

типу, ускладнений ДН, у першу чергу зумовлена серцево-судинними причинами, причому високий кардіоваскулярний ризик, характерний для зазначеної категорії осіб, у декілька разів перевищує вірогідність розвитку ТНН [21, 239].

Світові та національні ниркові реєстри [196, 283] свідчать про те, що на сьогодні від 21,7 до 32,4 % усіх випадків ТНН пов'язані з наявністю ЦД 2 типу. У США і ЄС кожний третій пацієнт, який лікується ГД, хворіє на діабет, водночас в Україні – поширеність ДН у ГД-популяції складає 24,2 % [283].

Виживаність хворих на ЦД 2 типу, які отримують НЗТ, є катастрофічно низькою порівняно з хворими без діабету. Згідно з даними USRDS [39, 196], 5-річна виживаність ГД-пацієнтів із ДН складає 30 %. Проведення багатоцентрових проспективних досліджень [18, 19] дозволило у порівняльному аспекті оцінити 1-, 3-, 5- та 10-річну виживаність хворих на ХХН VД стадії діабетичного та недіабетичного походжень. Так, 1-річний показник у ГД-хворих, які відрізнялись наявністю ЦД, вірогідно не змінювався, проте 3- (52,2 проти 73,8 %) та 5-річна (0 проти 56,9 %) виживаність була суттєво нижчою у пацієнтів із ДН відносно осіб без діабету. Основною причиною надто високої смертності хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, є прогресування серцево-судинної патології та розвиток тяжких кардіоваскулярних ускладнень – раптової коронарної смерті, інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН), інсульту [5, 22, 80, 111, 199, 202, 275, 322, 332].

Результати багатьох епідеміологічних досліджень на сьогодні дозволяють розглядати ЦД 2 типу і, зокрема ДН, при ХХН VД стадії як незалежний предиктор формування серцево-судинних порушень, а саме гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), ішемічної хвороби серця (ІХС), АГ, СН та судинної кальцифікації [3, 111, 181]. У вирішенні проблеми кардіоваскулярних ускладнень при ДН мають значення характерні особливості серцевих, судинних, міопатичних і нейропатичних розладів, серед яких особливо важливе місце належить ремоделюванню серця [45, 58, 80, 120, 128, 157, 286, 325].

Враховуючи збільшення кількості хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, складність та багатокомпонентність серцево-судинних захворювань при ДН все більш актуальними постають питання ширшого та глибшого розуміння патогенетичних основ несприятливих структурно-функціональних перетворень серця, шляхів оптимізації їх діагностики та цілеспрямованої корекції.

1.1 Особливості формування та прогресування кардіоваскулярної патології при хронічній хворобі нирок VД стадії

Відомо, що з поглибленням гемодинамічних та негемодинамічних порушень при ХХН, наростанні ХНН прогресує й патологічне ремоделювання серцево-судинної системи. Вважається [22, 110, 131, 195], що причиною цієї залежності є поєднання традиційних і нетрадиційних факторів ризику кардіоваскулярних захворювань. Основними традиційними факторами ризику при ХХН є: вік, АГ, ЦД, ГЛШ, дисліпідемія [110]. Нетрадиційні фактори ризику – це сукупність метаболічних, токсичних, гемодинамічних особливостей, обумовлених як ХНН, так і безпосередньо ГД-лікуванням [9, 131, 132, 269, 288]. До групи токсико-метаболічних факторів відносяться: накопичення прозапальних цитокінів, гомоцистеїну, протеїнівмісних субстанцій, гіперфосфатемія, гіпер- та гіпокальціємія, гіперпаратиреоз, дисбаланс електролітів (натрію (Na), калію (K), магнію (Mg)), окисний (OC) і нітрозативний стрес, дефіцит вітаміну Д [11, 79, 85, 172, 202, 206, 318]. У результаті їх впливу відбуваються як прямі, так і опосередковані (через посилення хронічного запалення) кардіотоксичні ефекти, розвиток мікро- та макроваскулярних порушень, ендотеліальної дисфункції (ЕД), прискорення процесів атерогенезу та фіброзу міокарда, підвищення жорсткості судин і агресивна кальцифікація внутрішньосерцевих структур. Значні коливання рівня К, Na та кальцію (Ca) беруть участь у формуванні електрофізіологічних механізмів шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків [322]. Потужний токсичний вплив на серце має азотемія, що призводить до формування

уремічного фібринозного перикардиту і специфічного ураження міокарда (уремічної кардіоміопатії). При ТНН у зв'язку зі зниженням вироблення еритропоєтину розвивається анемія, яка теж є важливим фактором ризику розвитку і прогресування кардіоваскулярної патології [174]. Встановлено [249, 269], що протягом першого року НЗТ на тлі анемії відмічається компенсаторне збільшення серцевого викиду. Зазначений механізм компенсації гемодинамічних порушень з плином часу призводить до виснаження скоротливої функції ЛШ, його дилатації, кардіомегалії та, як наслідок, відбувається формування застійної СН.

Прогресування ХХН призводить до глобального ремоделювання серця, гіпертрофії міокарда та систоло-діастолічної дисфункції ЛШ [81, 249]. У механізмах розвитку кардіоваскулярної патології за умов ХНН бере участь активація пресорних систем організму (симпатична нервова система (СНС) і ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) [250, 270], що дозволяє зберігати адекватну для потреб організму роботу серця. Еферентна вазоконстрикція, яка розвивається внаслідок гіперактивації нейрогуморальних систем, забезпечує необхідну швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), однак у подальшому високий судинний опір призводить до зниження ниркового кровоплину. Запускаються механізми гіпоксичного пошкодження каналців [270, 271], апоптозу нефронів, розвитку замісного ниркового фіброзу [269]. Ці процеси супроводжуються прогресуванням ХНН внаслідок збереженої ішемії нирок, яка, в свою чергу, активує СНС і РААС та підтримує високий артеріальний тиск (АТ), призводить до замикання «зачарованого» кола взаємного обтяження ниркової та серцево-судинної патології [61, 144]. Описані механізми лежать у основі формування кардіоренального континууму [249, 277], причому генералізована ЕД та висока активність РААС (як зв'язувальні ланки) визначають дезадаптивне ремоделювання міокарда, судинної стінки та прогресування ХХН.

Варто зазначити, що АГ при ХХН є важливим, але далеко не єдиним, механізмом геометричної трансформації ЛШ, виявляється у близько 70 %

хворих, які лікуються ГД, іноді досягаючи аж 100 % [61, 152]. Більше того, підвищення пульсового АТ (ПАТ) і швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) як наслідок атеро- і артеріосклерозу з кальцифікацією інтими і медії артерій є предиктором летальних наслідків у ГД-пацієнтів [105]. Доведено, що ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. у осіб похилого віку та ШППХ на каротидно-стегновому відрізьку >10 м/с, так само як і ГЛШ, збільшення товщини комплексу інтима-медія загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) чи зниження ШКФ до 30-60 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ є субклінічними маркерами ураження органів-мішеней, зокрема серцево-судинної системи [1]. Важливим є й те, що АТ є одним із головних детермінант артеріальної жорсткості та ЕД при ХХН [117].

Відомо, що ГЛШ – це процес структурного ремоделювання серця, що розвивається у відповідь на перед- та післянавантаження, є основою ішемії міокарда, аритмій та СН [171, 175, 231]. У механізмах формування ГЛШ беруть участь такі чинники, як вік, стать, коморбідність, дисліпідемія, інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, підвищене споживання солі, хронічний стрес, тобто ціла низка метаболічних, нейрогуморальних та інших факторів [110, 125]. У разі перевантаження тиском формується, як правило, концентрична ГЛШ (КГЛШ), перевантаження об'ємом – ексцентрична ГЛШ (ЕГЛШ), причому в першому випадку саркомери в міокарді розташовуються переважно паралельно, в другому – поздовжньо [170]. Еволюція ГЛШ проходить у три фази: адаптивну, компенсаторну і патологічну. Виникаюча дисфункція серця є оборотною в перші дві фази, водночас під час третьої відбувається патологічне ремоделювання ЛШ з морфологічною перебудовою, яка полягає у гіпертрофії кардіоміоцитів, інтерстиціальному та периваскулярному фіброзі, розвитку мікро- та макроангіопатій [125]. ГЛШ, як і міокарда в цілому, супроводжується збільшенням маси серця, причому зростання індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) призводить до підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [45, 257, 306]. Однак, у гіпертрофованому міокарді проліферація капілярів не є адекватною через структурну трансформацію, внаслідок чого кардіоміоцити страждають від

енергетичної недостатності та гіпоксії [330]. Крім того, ОС, пов'язаний із ГЛШ причинно-наслідковим зв'язком, поглиблює наявні функціональні порушення серця [136].

Структурно-функціональна перебудова серця, яка прогресує з кожною наступною стадією ХХН, проявляється у вигляді ремоделювання як лівих, так і правих відділів: ГЛШ, його дилатації, збільшенні діаметрів лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), аорти (Ао), легеневої артерії (ЛА). Вивченню геометричних варіантів ГЛШ, яка реєструється у 70-80 % [89, 175, 340] хворих на ХХН VД стадії, присвячено чимало наукових праць [25, 52, 89, 231, 321]. Встановлено [241], що зі збільшенням тривалості ГД-лікування зростає частка хворих із ЕГЛШ, яка, у свою чергу, залежить від попередньо існуючих кардіоваскулярних захворювань [166], а тип геометричного ремоделювання ЛШ впливає на прогноз та серцево-судинну смертність таких пацієнтів [89, 241].

Хронічне перевантаження об'ємом (надлишковою кількістю рідини) є провідним фактором ризику прогресування АГ, підвищеної ригідності артерій, гіпертрофії міокарда, ремоделювання ЛШ, в подальшому – розвитку СН, поширеність якої в діалізній популяції складає 40-50 % [123, 229]. Проведення ГД зменшує ступінь гіпергідратації та її деструктивний вплив на серцево-судинну систему, проте гемодинамічний стрес, який розвивається під час процедури ГД, у поєднанні з надлишковим рівнем фільтрації та збільшенням об'ємних характеристик серця в міждіалізний період призводить до подальшого прогресування процесів ремоделювання серця, формування діастолічної діастолічної жорсткості міокарда [309]. Частка хворих на ХХН VД стадії з діастолічною дисфункцією ЛШ становить за різними даними від 50 до 80 % [12, 111, 272], причому висока розповсюдженість несприятливих її типів (псевдонормального та рестриктивного) чітко асоційована з віком, ГД-стажем, наявністю ЦД та ГЛШ [12, 272].

Легеневу гіпертензію (ЛГ) реєструють у 30-50 % пацієнтів, які лікуються ГД; розвиток ЛГ майже в 4 рази збільшує показники річної смертності у хворих

на ХХН VD стадії [72, 208]. Згідно з даними [237], формування та/або прогресування ЛГ є наслідком порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної дисфункції ЛШ, специфічного впливу на центральну гемодинаміку функціонуючої артеріовенозної фістули, анемії, в її генезі беруть участь хронічне запалення, пошкодження/дисфункція ендотелію, ектопічна кальцифікація [269].

Впродовж останніх років інтерес науковців до вивчення нетрадиційних, асоційованих із ХНН, серцево-судинних факторів ризику неухильно зростає. Активно досліджуються порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму [102, 119, 147, 202, 224, 284, 325, 328], вільнорадикального гомеостазу [11, 30, 172], цитокінового профілю [86, 162, 172, 220, 319], структурно-функціонального стану ендотелію [79, 134]. Значну увагу дослідників при ХХН VD стадії присвячено визначенню процесів кардіоваскулярної кальцифікації [20, 36, 81, 143, 320], її ролі в формуванні, перебігу серцево-судинної патології та виникненню фатальних подій – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, СН, артеріальних емболій і раптової смерті.

Неминучим наслідком прогресування ХХН є розвиток складних порушень усіх ланок мінерального та ліпідного обмінів – формування синдрому мінеральних і кісткових порушень при ХХН (ХХН-МКП) та дисліпідемії [97, 99]. Доведено, що порушення ліпідного обміну, фосфорно-кальцієвий дисбаланс через різні механізми приймають участь у кардіоваскулярному ремоделюванні, розвитку ЕД, атеросклеротичного пошкодження, судинної кальцифікації [76, 254, 325]. Відповідно до сучасних тенденцій [151, 172], не кількісний, а якісний характер змін ліпопротеїнів і/чи зміна співвідношення окремих їх фракцій/субфракцій крові відіграє суттєву роль у механізмах атерогенезу, а значить кальцифікації. Саме модифікованим/окисненим ліпопротеїнам надається особливе значення в ініціації і розгортанні ендотеліального пошкодження, а провідним фактором трансформації останніх за цих умов є розвиток системного ОС [106]. Зниження загального пулу ліпідів, характерне для ГД-пацієнтів, найімовірніше, є проявом недостатності

харчування, розвитку МІА-синдрому (malnutrition–inflammation–atherosclerosis syndrome), який, у свою чергу, може сприяти формуванню і прогресуванню кальцифікації серцево-судинної системи [134, 198].

Варто відзначити, що, на відміну від загальної популяції, при ХХН немає спільної концепції щодо ролі дисліпідемії у предикції атеросклерозу та прогресуванні серцево-судинних захворювань [50, 140, 151].

Важливою складовою синдрому ХХН-МКП є розлади фосфорно-кальцієвого метаболізму з розвитком вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) [97]. В механізмах ВГПТ важливу роль можуть відігравати порушення в обміні фосфату (P) та дефіцит кальцитріолу внаслідок ефектів фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) – кісткового морфогенетичного білка, який, згідно з даними [325, 328], підвищується на ранніх стадіях ХХН і є активним учасником процесів ремоделювання серцево-судинної системи. Гіперфосфатемія крім прямого впливу на механізми кардіоваскулярної кальцифікації безпосередньо стимулює парацитоподібні залози, призводить до зниження в останніх експресії кальцій-чутливих рецепторів, відтак сприяє прогресуванню гіперпаратиреозу. Відомо, що при ХХН надлишок паратгормону (ПТГ) шляхом активації експресії остеогенних та атерогенних факторів, фібробластів, прогресування атеросклерозу, ЕД, прямого пошкоджувального впливу на міокард, підвищення навантаження клітин Са призводить до міокардіального фіброзу, ектопічної кальцифікації, порушення коронарної перфузії, розвитку кардіоваскулярних ускладнень [149, 284, 320, 322, 325].

В останні роки спостерігається зростаючий інтерес дослідників щодо ролі Mg у ХХН-МКП; показано позитивний вплив магнієвмісних фосфатбіндерів на процеси судинної кальцифікації [70, 209]. На клінічних та експериментальних моделях встановлено, що гіпомагніємія у хворих на ЦД 2 типу асоціюється зі зростанням кардіоваскулярної захворюваності та смертності [34, 103]. В окремих дослідженнях *in vivo* [114, 224, 226] показано, що дефіцит Mg спричиняє вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів, прозапальну активацію,

маніфестацію ОС, відтак – пошкодження/дисфункцію ендотелію та судинну кальцифікацію.

Атеросклеротичні зміни під впливом порушеного мінерального та ліпідного обмінів, цитокінової агресії та інших факторів у пацієнтів із ХХН VD стадії характеризуються прискоренням [298]. Вважається [145], що внаслідок провокуючих чинників за рахунок авторегуляторної вазоконстрикції відбувається судинне ремоделювання, яке проявляється у потовщенні середньої оболонки (медії) артерій, зменшенні просвіту судини, збільшенні позаклітинного матриксу. Потовщення стінки судини, просочування її лейкоцитами сприяє пришвидшеному розвитку та прогресуванню атеросклеротичного пошкодження у ГД-популяції [36, 276]. Структурною основою судинного ремоделювання є ТІМ ЗСА, яка визначається сьогодні як показник пошкодження судинної стінки, її гіпертрофії та виразності атеросклерозу [165]. Доведено тісну залежність збільшення ТІМ ЗСА з АГ та ГЛШ у хворих, які отримували ГД, що підтверджує єдність патогенезу ремоделювання серця й судин при ХХН [1]. ТІМ ЗСА є незалежним предиктором ІМ та інсульту у загальній популяції [282, 338]; збільшення ТІМ ЗСА на 0,1 мм у ГД-пацієнтів супроводжується зростанням кардіоваскулярної і загальної смертності – на 41 і 31 % відповідно [165].

Результати проведених досліджень [20, 143, 184, 227, 230, 310] вказують на значну поширеність кардіоваскулярної кальцифікації, зокрема кальцифікації клапанів серця (ККС) у хворих на ХХН VD стадії, що підтверджує її клінічну значимість. Так, кальцифікація аортального клапана (КАК) може призводити до формування клапанного стенозу, ремоделювання ЛШ, його гіпертрофії, дилатації і дисфункції. Кальцифікація мітрального клапана (КМК) часто асоціюється з мітральною недостатністю чи стенозом, аритміями серця, ендокардитом, тромбозами, СН і інсультом [81, 85, 87, 106, 185, 284].

Кардіоваскулярна кальцифікація є серйозним ускладненням ХХН, незалежним предиктором загальної і серцево-судинної смертності, наслідком метаболічних, гемодинамічних, судинних, коагуляційних, генетичних і інших

чинників, зустрічається в осіб молодого віку, поєднується зі зниженням ШКФ та тривалістю діалізного лікування [110]. Згідно із сучасними уявленнями [295], у хворих на ХХН реалізація як традиційних, так і нетрадиційних серцево-судинних факторів ризику ініціює процеси кардіоваскулярної кальцифікації за активними (більшою мірою) і пасивними механізмами.

Нещодавно доведено [105], що при ХХН кальцифікація серцево-судинної системи, опосередкована пошкодженням ендотелію, та асоційована зі зниженням ниркової функції, через механізми кардіоваскулярного ремоделювання робить свій внесок у кардіоренальний континуум [110].

У прогресуванні серцево-судинної патології у хворих на ХХН VD стадії залучені також ГД-асоційовані фактори. Особливістю цих чинників є неминучість та повторюваність впливу сеансу ГД на серцевий м'яз і параметри центральної гемодинаміки, що в кінцевому підсумку призводить до стійкої дестабілізації основних компенсаторних механізмів системи кровообігу. Відомо, що ГД-індуковане пошкодження міокарда [309] поєднується з активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, цитокіновим штормом, дефіцитом базального оксиду азоту (NO) [269, 309]. Результати ехокардіографії (ЕхоКГ) та позитронно-емісійної томографії [10], отримані від хворих на ХХН VD стадії, свідчать про те, що протягом кожної процедури ГД знижується перфузія міокарда з його транзиторним оглушенням («stunning») [8], що, у свою чергу, може призвести до фіксованих порушень локальної скоротливості та розвитку фіброзу міокарда. Більше того, перехідна ГД-індукована ішемія міокарда є предиктором збільшення смертності у пацієнтів із ТНН [5, 25, 84, 269].

При гіпоглікемічних станах, які нерідко супроводжують сеанси ГД, змінюються реологічні властивості крові, її в'язкість, підвищується концентрація ендотеліну-1 (ЕТ-1) і С-реактивного білка (СРБ), активується симпато-адреналова система, посилюється вазоконстрикція і зменшується вазодилатація, що призводить до гіпоксії, порушення перфузії міокарда та розвитку аритмій [269]. Крім того, в умовах дефіциту глюкози відбувається

зниження аденозинтрифосфату (АТФ), що поглиблює гіпоксію і сповільнення ритму серця з подовженням інтервалу QT. Власне, перенесена гіпоглікемія знижує адаптацію організму до стресу [250].

Причиною більше половини випадків серцево-судинних летальних наслідків у хворих на ХХН VD стадії протягом першого року ГД-лікування є раптова серцева смерть [110, 269]. У даного контингенту осіб, на відміну від загальної популяції, гостра коронарна оклюзія не є провідною причиною раптової смерті. Навпаки, раптова серцева смерть пояснюється [110] синергізмом негативних ефектів потовщення міокарда ЛШ, дилатації ЛШ, високої активності хронічного запалення, гіперактивації СНС, а також схильністю (через електролітні порушення) до шлуночкових аритмій [322].

Таким чином, формування та прогресування кардіоваскулярної патології при ХХН VD стадії має багатофакторну природу, причому метаболічним факторам ризику – хронічному запаленню, ЕД, ОС, порушенню мінерального та ліпідного метаболізму – структурно-функціональної перебудови серця надається все більшого значення.

1.2 Характер та патогенетичні аспекти ремоделювання серця при цукровому діабеті 2 типу, ускладненому діабетичною нефропатією

На сьогодні не викликає сумнівів той факт, що ЦД 2 типу є не тільки суто ендокринологічним захворюванням, а гетерогенною патологією з кардіоваскулярним акцентом [242]. ЦД 2 типу є самостійним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних порушень, а наявність ДН прогнозує несприятливі серцево-судинні наслідки, причому частота останніх чітко корелює з прогресуванням ХХН.

Метаболічним факторам, перш за все гіперглікемії, відводиться провідна (індукуюча) роль у розвитку хронічних мікро- та макросудинних уражень, зокрема ДН [204] та кардіоміопатії [55, 104, 258], з подальшим поглибленням ЕД та прогресуванням кардіоваскулярних ускладнень. Підвищення генерації

активних форм кисню (АФК) та супероксид-аніону ($O_2^{\cdot-}$) мітохондріями клітин ендотелію судин різного калібру [23, 63, 148] та в міокарді [44, 47] при порушенні вуглеводного обміну вважається основним етапом формування кардіоваскулярних захворювань [55]. Згідно з теорією Brownlee [23, 24], гіперглікемія запускає цілий каскад біохімічних перетворень, які ведуть до ураження судинної стінки – активуються поліоловий шлях трансформації глюкози в сорбітол та протеїнкіназа С, формуються кінцеві продукти глікування (КПГ) та пов'язані з ними вільні радикали. Оскільки метаболізм глюкози за поліоловим механізмом відбувається переважно в тих органах і тканинах, які не потребують присутності інсуліну для переміщення глюкози в компетентні клітини (нервові закінчення, періоцити судин сітківки, клітини ниркового інтерстицію та, що важливо, ендотелію судин), то в них накопичується сорбітол, який є осмотично активною речовиною [258, 259]. Це, в свою чергу, зумовлює недостатнє утворення антиоксидантів глутатіону та токоферолу, перешкоджаючи генерації NO (через виснаження коензиму нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату). Наслідком зазначених біохімічних процесів є порушення внутрішньоклітинної осморегуляції, що призводить до набряку тканин та мікросудинних пошкоджень [23, 63]. В умовах гіперглікемії при ЦД активація протеїнкінази С підвищує проникність судинної стінки, прискорює процеси фіброзу та склерозування тканин, стимулює процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), порушує внутрішньоорганну гемодинаміку. Надлишкове формування КПГ при тривалій гіперглікемії змінює структуру та метаболізм основних білків організму (колагену, мієліну тощо). Науковці наголошують [43, 46], що накопичення глікованого колагену в міокарді може сприяти підвищеній його жорсткості [44, 47]. Важливо, що КПГ є досить стійкими молекулами, які нагромаджуються в тканинах та стінках судин [259]. Спектр патологічного впливу КПГ широкий: 1) зв'язуючись з протеїнами базальної мембрани судин, змінюють її конфігурацію та підвищують проникність для білків і інших компонентів плазми; 2) знижують активність ферментів метаболізму базальної мембрани судин, що приводить до

її потовщення [258]; 3) взаємодіючи з рецепторами макрофагів і ендотелію судин КПП підвищують синтез цитокінів (фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1 (IL-1), факторів росту), які в свою чергу активують процеси проліферації/гіперплазії клітин (фібробластів, гладеньком'язових, ендотеліальних та ін.); 4) активують агрегацію тромбоцитів. Крім того, КПП впливають на ліпідний обмін, сприяючи окисненню холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), накопиченню холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), які є атерогенними [242, 258].

Доведено [259], що при ЦД КПП беруть участь у розвитку АГ, її маніфестації, порушують адекватну чутливість стінки судини до впливу судинорозширювальних субстанцій, зокрема NO. Формування КПП є необоротним, що пояснює прогресування мікро- та макросудинних ускладнень, навіть в умовах достатньої компенсації вуглеводного обміну [258].

Проте, за умови ЦД 2 типу однієї гіперглікемії недостатньо для ініціації кардіоваскулярних пошкоджень. Науковці акцентують увагу на синдромі IP [78, 91, 281, 329, 331] та доводять, що формування порушень чутливості до інсуліну передуює (за 15 років і більше) розвитку ЦД 2 типу, відтак – може бути предиктором цього захворювання [69]. IP є тригером порушень вуглеводного (індукція гіперглікемії), ліпідного (підвищення вмісту триацилгліцеролів (ТГ) та ЛПНЩ, зниження холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)), розладів гемодинаміки, гемостазу, активності СНС, балансу електролітів із ретенцією Na, розвитку АГ [259, 302]. У експериментальних роботах [69, 210] продемонстровано дефект інсулінстимульованого транспорту глюкози внаслідок зниження транслокації транспортерів глюкози, зокрема GluT-4, який відповідає за інсулінстимульоване поглинання глюкози м'язами, в т.ч. й кардіоміоцитами [232, 281]. Цей стан супроводжується дефіцитом АТФ, гіпоксією тканин, які виникають у зв'язку з тим, що необхідна кількість глюкози неспроможна транспортуватись у мітохондрії внаслідок дефекту її транспортерів. Вважається [173], що одним із пускових механізмів IP є посилена експресія ФНП- α , який знижує активність тирозинкінази інсулінового

рецептора і фосфорилування тирозину субстрату інсулінового рецептора; за цих умов GluT-4 залишається не задіяним. Крім того, у розвитку синдрому ІР має значення також знижена кількість рецепторів до інсуліну, зумовлена безпосередньою активністю ФНП- α на рівні жирової та м'язової тканин [91, 242]. Існують гіпотези про генетичну схильність до ІР [331], про втягнення в процес формування порушень чутливості до інсуліну таких медіаторів ІР, як лептин, адипонектин, резистин, вільні жирні кислоти (ЖК) та ТГ [259, 281]. Опосередковано ІР пригнічує продукцію та/або біодоступність NO, що сприяє порушенню функції ендотелію, активації вазоконстрикторних агентів [37].

У результаті тривалого впливу на міокард цілої низки метаболічних факторів [31, 280, 306], значною мірою пов'язаних із ІР, наявності мікроангіопатій у більшості хворих на ЦД 2 типу формується діабетична кардіоміопатія (ДКМП), яка призводить до структурно-функціональних змін серця та прогресування СН [304]. До специфічних уражень серця при ЦД відносять гіпертрофію кардіоміоцитів і стінок ЛШ, безбольову ішемію міокарда, інтерстиціальний фіброз, розлади внутрішньоклітинного транспорту Са, дефекти скоротливої здатності міофібрил, дилатацію ЛШ і гіпокінезію міокарда [176, 280]. Донедавна проблема ізольованої ДКМП залишалась дискусійною [137], оскільки симптоми, які супроводжують це захворювання, спостерігаються й при інших некоронарогенних захворюваннях серця. Дані ультраструктурних досліджень [280, 327] переконливо довели наявність особливих для ДКМП змін кардіоміоцитів, які полягають у значному рівномірному накопиченні гранул глікогену навколо мітохондрій, їх вуглеводну дистрофію та дисфункцію. Гібернація кардіоміоцитів, їх програмована загибель за механізмами некрозу та апоптозу, у хворих на ЦД переважає таку в осіб із АГ та ІХС [280]. Поступове руйнування міофібрил при ДКМП може реалізуватися у псевдонормалізації транмітрального кровоплину, прогресуванні діастолічної жорсткості міокарда, деформації ЛШ, зниженні його скоротливості [304, 325].

Таким чином, характерними рисами ДКМП є розвиток «мікросудинної» стенокардії, структурна перебудова коронарних артерій, наявність значної кількості гібернованих, апоптично й некротично змінених кардіоміоцитів, міокардіосклероз і мітохондріальна дисфункція [280, 325].

В умовах ЦД формування ДН пов'язане, насамперед, із тривалою гіперглікемією та АГ, відбувається за сценарієм мікрovasкулярних уражень, призводить до ішемії нирок та провокує активацію пресорних компонентів РААС [48, 261, 275]. З прогресуванням ДН, приєднанням протеїнурії, ЕД, АГ, складних метаболічних порушень розвивається патологічна реконструкція всієї серцево-судинної системи організму.

Проблема ремоделювання серця при ДН всебічно вивчена, але на додіалізних стадіях ХХН [256, 260, 325]. Клінічними дослідженнями доведено, що прогресування ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується складною структурно-функціональною перебудовою серця з формуванням ГЛШ, підвищенням жорсткості міокарда, виразною діастолічною дисфункцією, раннім розвитком дилатації порожнин серця, зниженням інотропної функції ЛШ [260]. Важливим є й те, що діастолічна жорсткість серцевого м'язу у пацієнтів із ДН може й не залежати від потовщення стінок ЛШ [280].

Згідно з аналізом даних літератури, процеси ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, з'ясовані недостатньо. Зокрема, ідентифікацію геометричних варіантів ГЛШ у хворих на ХХН VД стадії при ДН проведено у поодиноких дослідженнях [163, 321], причому дані про переважаючий тип ГЛШ відрізняються. Характер діастолічної дисфункції ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН висвітлено в окремих працях [80, 240], а повідомлення щодо систолічної дисфункції ЛШ у таких пацієнтів неоднозначні [80]. Не вдається за цих умов добре відстежити зв'язок ДН із формуванням ЛГ, структурними змінами правого шлуночка (ПШ). Більше того, дані щодо особливостей ККС як важливої складової ремоделювання міокарда, зокрема КМК та КАК, розвитку

вад серця, гемодинамічних порушень у ГД-хворих на ДН неповні й дискутабельні [185, 198].

Очевидно, що під впливом сукупності гемодинамічних, метаболічних, токсичних, діаліз-асоційованих та інших факторів характер подальших змін так званого «діабетичного серця» у хворих на ХХН VД стадії може бути надто складним і непередбачуваним, відтак – зумовлювати високу частоту розвитку коронарогенних катастроф, порушень серцевого ритму, цереброваскулярних подій, застійної СН і кардіоваскулярної смертності. Тому вивчення провідних патогенетичних чинників формування та прогресування серцево-судинного континууму – ЕД та хронічного запалення – в контексті ремоделювання міокарда у хворих на ДН, які отримують ГД, є вимогою сьогодення.

1.3 Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення як ключові компоненти серцево-судинного континууму у хворих на діабетичну хворобу нирок

Загально визнана концепція серцево-судинного континууму [249, 254, 277] представляє собою єдиний неперервний ланцюг патологічних процесів у серцево-судинній системі – від факторів ризику до основних захворювань і їх наслідків, зокрема застійної СН і ТНН, що в кінцевому підсумку призводить до смерті хворого. Патогенетичною основою серцево-судинного континууму є порушення нейрогуморальної регуляції, ЕД та кардіоваскулярне ремоделювання [249, 257]. Доведено роль пошкодження/дисфункції ендотелію на всіх етапах серцево-судинного континууму – в ініціації та прогресуванні атеросклерозу, розвитку АГ, коронарного тромбозу, ішемії міокарда, аритмій і ремоделювання ЛШ [25, 279, 323]. Ішемія міокарда як наслідок атеро- і артеріосклеротичного пошкодження зумовлена не лише зниженим об'ємом поступаючої крові через стенозування вінцевих артерій, але й є результатом обмеженої компенсаторної вазодилатації та зменшення коронарного резерву при гіпертрофії ЛШ [125]. Наводяться беззаперечні дані [116] про зв'язок ЕД із

ЦД та ожирінням, їх ускладненнями, дисліпідемією як традиційними серцево-судинними факторами ризику, водночас порушення механізмів авторегуляції церебральної перфузії розглядається як предиктор енцефалопатії та транзиторних ішемічних атак [65]. Більше того, патогенез кардіоренального синдрому 2 типу був доповнений такими спільними факторами ризику щодо ураження серця й нирок, як ожиріння, ЦД, дисліпідемія, АГ, ОС і ЕД [144]. Вважається, що пошкодження/дисфункція ендотелію є маркером раннього судинного старіння у хворих із кардіоваскулярною і нирковою патологією [248]. Кожна наступна стадія ХХН супроводжується більш виразною ЕД і є максимальною у пацієнтів із ТНН, які отримують діалізне лікування [134, 320].

Уявлення про механізми розвитку ЕД в умовах ІР на сьогодні залишаються дискутабельними. Одні дослідники вказують на те, що ЕД є наслідком впливу факторів, які характеризують ІР, а саме: гіперглікемії, гіперінсулінемії, дисліпідемії, АГ [37, 210], інші – доводять, що пошкодження/дисфункція ендотелію є причиною порушень чутливості до інсуліну [242, 258, 331]. Існує також припущення, що ЕД та ІР – це тісно асоційовані стани, при яких відбувається зменшення інсулін-опосередкованої ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) [37, 210, 323]. Можна стверджувати, що ЕД є інтегрованим синдромом ІР, сприяє її поглибленню, збільшенню реактивності судин та призводить до кардіоваскулярних ускладнень [37, 69]. Очевидно, що для розуміння природи ЕД та ІР у хворих на ЦД 2 типу, їх взаємообумовленості та поширеності, необхідно системно та комплексно досліджувати чинники, які передують розвитку цих синдромів.

Для оцінки ІР використовують цілу низку діагностичних прийомів, серед яких золотим стандартом є метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпа. Проте рутинне застосування вказаного способу проблематичне через складність. Для скринінгу порушень чутливості до інсуліну зазвичай використовують індекс НОМА-ІР (homeostatic model assessment of insulin resistance) [242]. Альтернативним і перспективним методом визначення ІР, відтак – ЕД при ДН може слугувати триацилгліцерол-глюкозний індекс (TyG),

запропонований Salazar et al. [193]. Даний спосіб заслуговує на увагу з багатьох причин: 1) у осіб із ЦД 2 типу присутня «ліпідна тріада», в т.ч. збільшення ТГ [13]; 2) ЕД передбачає розвиток дисліпідемії [68, 238]; 3) індекс TuG характеризується чутливістю 82,6 та специфічністю 82,1 % [193]; 4) підрахунок індексу TuG – є медодично зручним і легко доступним; 5) між індексами TuG та НОМА-IR існує прямий кореляційний зв'язок [193, 296].

Роль ЕД у формуванні, прогресуванні кардіоваскулярної патології у хворих на ЦД 2 типу, зокрема й у тих, які лікуються ГД, переоцінити важко. Загальновідомо, що ендотелій – складний та багатофункціональний паракринний орган, який регулює процеси судинного тону (вазодилатація/вазоконстрикція), механізми ремоделювання судин (синтез/пригнічення факторів проліферації) [134], бере участь у процесах запалення (активація про- та протизапальних факторів, адгезія лейкоцитів), гемостазу та тромболізу (синтез/пригнічення факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу) [279]. Ендотелій являє собою тонку, напівпроникну мембрану, яка вистилає зсередини судини та серце, виконує бар'єрну функцію, підтримує динамічну рівновагу різнонаправлених процесів. Внаслідок впливу фізичних, хімічних, гуморальних чинників ендотеліальні клітини продукують важливі біологічно активні речовини: 1) судинорозширюючі – NO, простагландин, брадикінін, ендотеліальний гіперполяризуєчий фактор; 2) судинозвужуючі – ET-1, простагландин H₂, O₂, ангіотензин II (АГ II) [255]. При дисбалансі між факторами, які забезпечують місцеві процеси регуляції гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку, та судинним тонусом виникає ЕД [73, 255, 279], яка інтерпретується як неадекватна (підвищена або знижена) продукція вазоактивних субстанцій із посиленою реактивністю судин. Функціональна перебудова ендотелію під дією патологічних чинників відбувається у декілька стадій:

- 1) підвищення синтезуючої активності клітин ендотелію;
- 2) порушення балансу секреції факторів, які регулюють тонус судин, систему гемостазу, процеси міжклітинної взаємодії;

3) підвищення проникності базальної мембрани;

4) виснаження ендотелію, що супроводжується загибеллю його клітин, їх десквамацією з наступним сповільненням процесів регенерації ендотелію [255, 258].

Важливим модератором в роботі ендотелію є NO, метаболізм якого в живому організмі надто складний. За своєю природою молекула NO є вільним радикалом із низькою молекулярною масою, характеризується високою (через короткий період напіврозпаду) нестабільністю, є ідеальним агентом для адаптації судини до зміни кровоплину [242, 331]. NO утворюється під впливом ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в присутності кисню за допомогою кофакторів [279]. Одними з основних продуктів метаболізму NO є нітрит- (NO_2^-) і нітрат-аніони (NO_3^-). NO_3^- утворюється в клітинах неферментативно при розпаді пероксинітриту, а також ферментативно при окисненні NO оксиміоглобіном, ксантиноксидазою та іншими ферментами [126, 134]. NO_2^- є стабільним окисненим метаболітом NO, а NO_3^- – кінцевою формою обміну NO.

За наявності ЦД 2 типу серед основних факторів, які індукують пошкодження/дисфункцію ендотелію виділяють гіперглікемію та накопичення КППГ [116]. ОС, викликаний надмірною продукцією або недостатньою утилізацією АФК [55] внаслідок тривалої гіперглікемії, окрім окисної модифікації ліпідів, білків та нуклеїнових кислот [204, 302, 303], індукує порушення експресії eNOS, відтак – знижується продукція та біодоступність NO [126]. NO – найбільш потужний ендогенний вазодилататор, він пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин, адгезію і агрегацію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію, міграцію моноцитів, йому притаманні антиоксидантні властивості [63]. В умовах ОС та дефіциту NO порушується регуляція судинного тону, проліферація та апоптоз ендотеліальних клітин, відбувається адгезія та агрегація тромбоцитів [148]. Зазначені патогенетичні механізми в подальшому викликають внутрішньосудинні порушення мікроциркуляції, які неминуче призводять до гіпоксії клітин, відтак – поглиблюють ЕД [279, 302, 303].

Основними проявами ЕД є порушення вазореактивності та недостатня ЕЗВД, підвищення адгезивності ендотеліального шару судин, пошкодження ендотелію та дефект у системі метаболізму NO [253]. Судинорухова дисфункція плечової артерії (ПА) є віддзеркаленням недостатньої продукції NO, ослаблення його дифузії до нижчележачих гладеньком'язових клітин, посиленої інактивації вазодилататорів та синтезу вазоконстрикторів, зниження доступності запасів L-аргініну – попередника NO, активного руйнування NO вільними радикалами [255]. ЕД передбачає інтенсивне злушення клітин ендотелію внаслідок ослаблення міжклітинних зв'язків та порушеного синтезу протеїнів [111]. Дослідження циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) – загально визнаний морфологічний маркер пошкодження ендотелію, показник балансу між його загибеллю та регенерацією [244, 255, 324].

Накопичення КПП викликає порушення бар'єрної функції судинної стінки, підвищує експресію адгезивних молекул, стимулює утворення АФК, індукційної NO-синтази, яка блокує eNOS та знижує біодоступність NO, що веде до поглиблення ЕД [47, 254]. КПП мають здатність безпосередньо пригнічувати антиоксидантні ферменти [44, 302], що посилює ОС. Взаємодіючи з відповідними рецепторами моноцитів та макрофагів, КПП викликають експресію цими клітинами прозапальних цитокінів, які є важливими факторами активації процесів запалення та розвитку атеросклеротичного пошкодження [68, 259].

В умовах гіперглікемії відбувається дисбаланс цитокінового профілю – підвищуються ІЛ-6, ФНП-а та знижуються ІЛ-10, ІЛ-4 [15, 267, 268]. Вважається [69], що хронічне запалення відіграє особливу роль у механізмах ІР, патогенезі ЦД 2 типу, починаючи з ранніх етапів їх розвитку [110, 281]. З прогресуванням ДН, формуванням ХНН до уремичних факторів запалення (зниження кліренсу прозапальних цитокінів, надлишок продукції вільних радикалів, висока активність ОС) [110] приєднуються фактори, пов'язані з проведенням сеансів ГД (біосумісність мембрани гемодіалізатора, постійна гепаринізація, застосування діалізату, перманентних катетерів та ін.) [289].

Відомо, що прогресуюча ХХН характеризується станом хронічного запалення, супроводжується наростанням прозапальних агентів: ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , СРБ, фібриногену (ФГ) та зниженням вмісту альбуміну [262, 263, 265, 294].

Варто відзначити, що цитокіни є продуктами активованих клітин (тучних клітин та макрофагів) імунної системи, функціонують як медіатори міжклітинних комунікацій; при імунній реакції на місцевому та загальному рівнях беруть участь у послідовних етапах розвитку адекватної відповіді на запалення [337], відновленні пошкодженої структури тканин, прогресуванні атеросклерозу [262]. У цьому контексті привертає увагу ФНП- α , який під впливом провокуючих чинників посилено експресується в макрофагах, моноцитах, ендотеліальних клітинах, активованих лімфоцитах. ФНП- α відноситься до сімейства факторів некрозу пухлин (лімфотоксини α і β , Fas-ліганд, остеопротегерин та ін.), є одним із основних прозапальних цитокінів, який за допомогою своїх рецепторів здатний викликати апоптоз та некроз клітин, має протимікробну та протипухлинну активність [307]. Важливо, що ФНП- α активує транскрипційні шляхи, підсилюючи ОС та запалення, знижує рівень білків GluT-4 – переносників глюкози, регульованих інсуліном, які здебільшого знаходиться в адипоцитах, скелетних м'язах і міокарді [232, 281], що, в кінцевому підсумку, сприяє виникненню ІР та ЕД. Окрім цього, ФНП- α є хемоатрактантом макрофагів та клітин Лангерганса, стимулятором ангиогенезу, потенційним активатором моноцитів, молекул адгезії, підсилює фагоцитоз, продукцію АФК, стимулює продукцію білків гострої фази запалення [307].

Важливим маркером запалення є СРБ – представник одразу декількох функціональних груп, а саме: медіаторів, транспортних білків, імуномодуляторів. СРБ є високочутливим, але неспецифічним показником запалення, продукується у відповідь на більшість форм тканинного пошкодження, інфекцію чи розвиток запального процесу. Його синтез відбувається в гепатоцитах під впливом цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , які посилено секретуються ендотеліоцитами, макрофагами, лімфоцитами при активації вільнорадикальних процесів [262]. СРБ збільшує продукцію

потужного вазоконстриктора ET-1, спричиняючи ЕД, вазоконстрикцію та підвищення АТ [262]. З іншого боку, СРБ шляхом стимуляції нейтрофілів, моноцитів, макрофагів посилює продукцію цитокінів, вільних радикалів, експресію клітинних молекул адгезії, які мають прозапальні властивості та здатні активувати систему нуклеарного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B) [267, 268, 274]. Донедавна вважалось [299], що СРБ є маркером гострого пошкодження серцево-судинної системи, зокрема ІМ чи інсульту. Проте на сьогодні [95, 103, 112, 183, 206] наголошується на активній участі СРБ у ініціації атеросклерозу, маніфестації ІХС, розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Більше того, вміст цього прозапального медіатора прямо пропорційно збільшується з кожною наступною стадією ХХН [262, 294, 340]. Встановлено, що СРБ є незалежним предиктором ремоделювання ЛШ, його експресія сприяє дисфункції ЛШ у хворих на ДН, але на додіалізованому етапі [136].

Роль ФГ у розвитку та прогресуванні атеросклерозу, його ускладнень, найімовірніше, є опосередкованою, оскільки зазначений прозапальний фактор сприяє утворенню фібрину, підсиленню в'язкості крові, агрегації тромбоцитів, проліферації гладеньком'язових клітин. Вважається, що зростання концентрації ФГ чітко корелює зі збільшенням частоти серцево-судинних подій [262], розвитком ІХС, особливо у хворих на ЦД 2 типу [38, 65, 69, 110].

МІА-синдром у хворих на ХХН VД стадії є широко розповсюдженим [86, 235], асоціюється зі зростанням частоти госпіталізацій [265], підвищеною смертністю [86]. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, хронічне запалення з накопиченням прозапальних цитокінів обернено корелює з індексом маси тіла (ІМТ), а відсутність апетиту, яка призводить до білково-енергетичної недостатності, очевидно, є однією з причин розвитку ОС [300]. Нижчу летальність реєструють у хворих на ХХН VД стадії, які характеризуються підвищеним ІМТ [336]. Порушення нутриційного статусу, що супроводжуються гіпоальбумінемією, гіпофосфатемією, зниженням концентрацій ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ пов'язане зі зростанням

кардіоваскулярної смертності [92], вірогідно, через підсилення хронічного запалення та прогресування пошкодження/дисфункції ендотелію.

Прояви ОС реєструють вже на ранніх стадіях ХХН, він прискорює атерогенез, викликає ЕД, причому показники ПОЛ та/або антиоксидантної системи чітко корелюють із рівнем ШКФ і запальними маркерами [294]. Вважається [262], що ОС і запалення – взаємозв'язані процеси, які індукують і посилюють один одного, утворюючи замкнене патогенетичне коло. Висока активність хронічного запалення у ГД-пацієнтів асоційована з несприятливим кардіоваскулярним прогнозом [110, 289]. Асиметричний диметиларгінін (ADMA) приймає активну участь у розгортанні ЕД головним чином через втручання в роботу ферментних NO-залежних систем, його кліренс пов'язаний із нирковою функцією [320]. Плазмовий вміст ADMA є предиктором розвитку ТНН, а також несприятливих серцево-судинних подій у хворих ХХН VД стадії [11, 71, 112, 138].

Згідно з аналізом даних літератури, роль запалення як нетрадиційного серцево-судинного фактора ризику при ЦД 2 типу в умовах лікування ГД визначено недостатньо. Так, повідомлення щодо залежності ДН із хронічним запаленням у ГД-пацієнтів суперечливі й неоднозначні [11, 79, 86, 300], залишаються не встановленими за цих умов взаємозв'язки прозапальних медіаторів зі структурно-функціональним станом ендотелію. Вважається [171, 319], що у хворих на ХХН пошкодження ендотелію з альтерацією метаболізму NO є важливим механізмом, який опосередковує ефекти системних проявів запалення на процеси ремоделювання серцево-судинної системи та ключовим компонентом кардіоваскулярних ускладнень.

У нечисельних дослідженнях [38, 163, 240] встановлено, що у хворих на ЦД, які отримують ГД чи ПД, визначається вірогідний зв'язок між ГЛШ, прогресуванням СН та маркерами пошкодження ендотелію, зокрема ET-1, Е-селектином, TNF- α , фактором Віллебранда. Наголошується [27], що збільшення співвідношення ангіопоетину-2 до ангіопоетину-1 у ГД-пацієнтів із ДН є предиктором кардіоваскулярних подій. Водночас тісна кореляція TNF- α з

натрійуретичним пептидом типу В може асоціюватись із розвитком ЕГЛШ у хворих на ХХН VД стадії діабетичного походження [163].

В останні роки неабиякий інтерес дослідників із точки зору парадигми серцево-судинного континууму при ХХН привертає дослідження магнієвого гомеостазу. Показано [114], що зниження ЕЗВД, визначеної за допомогою проби з реактивною гіперемією (РГ), у хворих, які лікуються ГД, позитивно корелює з дефіцитом Mg, який, у свою чергу, відіграє важливу роль у формуванні підвищеного кардіоваскулярного ризику, ІР, прогресуванні атеросклерозу, розвитку АГ, СН, тромботичних ускладнень [34, 57, 82, 102, 103, 118]. Вважається, що Mg модулює судинний тонус не лише завдяки регулюванню функцій ендотеліальних та гладеньком'язових клітин, але й шляхом його активної участі в традиційних шляхах вивільнення NO [114]. В умовах гіпомагніємії відбувається десквамація ендотелію, створюється прозапальне, протромботичне, проатерогенне середовище, сприятливе для формування та прогресування серцево-судинної патології [129].

Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено тісний зв'язок при ХХН дефіциту Mg з ЦД [46, 118, 189], кардіоваскулярною кальцифікацією [57, 70, 124], розвитком ВГПТ [57, 94], активацією хронічного запалення [103], розвитком ЕД [114]. Гіпомагніємія є значущим предиктором загальної та серцево-судинної смертності у хворих на ХХН VД стадії [82] та фактором несприятливого прогнозу у ГД-пацієнтів із ДН [102]. Разом із тим не вдається, за виключенням окремих праць [34, 46], відслідкувати характер магнієвого дисбалансу у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, причому патогенетичні взаємозв'язки між дефіцитом Mg та порушеним ліпідним обміном при ДН досі не встановлено. Цікавим є й те, що наявність ЦД може модифікувати вплив магнію на процеси судинної кальцифікації при ТНН [34].

Тому, визначення патогенетичної та інтегруючої ролі Mg в реалізації шляхів структурно-функціональної перебудови серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, є вимогою сьогодення. Важливо, що усунення дефіциту Mg

може сприяти зменшенню ІР та оптимізувати вуглеводний обмін у ГД-пацієнтів із ДН [217].

Можливо, при діабетичній хворобі нирок пошкодження/дисфункція ендотелію в констеляції з хронічним запаленням на тлі хронічної гіперглікемії, впливаючи на процеси ремоделювання міокарда є одним із важливих механізмів через який зниження функції нирок робить свій внесок у кардіоренальний континуум.

Враховуючи багатофакторність патогенезу серцево-судинної патології при ДН у хворих на ХХН VД стадії, на сьогодні доцільною є розробка нових науково обґрунтованих стратегій для лікування і профілактики гіпертрофованого міокарда, клапанної кальцифікації, покращення функції серця, регресу ЛГ, сповільнення прогресування атеросклеротичного пошкодження.

1.4 Сучасні підходи до лікування і профілактики структурно-функціональних змін серця у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз

Основна мета лікування хворих на ХХН VД стадії, які отримують ГД, спрямована на покращення клінічного статусу, функціональних характеристик, якості життя та довготривалого сприятливого прогнозу шляхом впливу на провідні патогенетичні ланки, які формують, зокрема, кардіоваскулярні фактори ризику.

Згідно з настановами KDIGO [74] та чинним національним уніфікованим клінічним протоколом [286] лікування кардіоваскулярної патології у ГД-пацієнтів повинна включати корекцію водно-електролітного балансу, АГ, дисліпідемії, анемії, порушень мінерального метаболізму, нутриційного статусу, бути комбінованою з застосуванням усіх доступних методів терапії.

У хворих на ХХН VД стадії АГ коригується перш за все адекватним ГД ($Kt/V > 1,4$), досягненням «сухої ваги», тобто такої мінімальної маси тіла після

сеансу ГД, при якій відсутні будь-які ознаки гіпергідратації [177, 218]. Проте, зазвичай, досягнути цільових рівнів АТ у таких осіб важко без медикаментозної терапії, особливо в умовах ЦД 2 типу. Цьому сприяють надмірна спрага, спровокована гіперглікемією, наявність МІА-синдрому та виразних порушень процесів метаболізму [4, 86, 265]. Препаратами вибору при лікуванні АГ є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів до АГ II та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК), які окрім гіпотензивної дії характеризуються органопротекторними властивостями та проявляють гемодинамічні, протиатеросклеротичні, протифібротичні, ендотеліопротективні та інші ефекти [119, 135, 236].

У клінічних дослідженнях [278, 320] продемонстровано, що тривалий (не менше року) регулярний прийом антигіпертензивних засобів у хворих на ХХН VD стадії, які лікуються ГД, перешкоджає прогресуванню ГЛШ, його функціональних порушень та призупиняє патологічне ремоделювання ПШ. Водночас проблема лікування та профілактики структурно-функціональних змін серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, вивчена недостатньо. Повідомлення щодо терапевтичного впливу інгібіторів АПФ/антагоністів АГ II на динаміку показників дезадаптивного ремоделювання міокарда у пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують ГД, поодинокі [216], стосуються, здебільшого, додіалізного етапу [256, 261, 334] або ж загальної ГД-популяції [61, 152, 250, 270, 340]. Більше того, наукових даних про ефективність антигіпертензивної терапії на структурно-функціональні порушення правих відділів серця, характер ЛГ при ДН у доступній літературі взагалі відсутні.

Важливим напрямком з точки зниження серцево-судинного ризику та покращення процесів ремоделювання міокарда в лікуванні хворих на ХХН VD стадії діабетичного та недіабетичного походжень, є вплив на кальцифікацію як судинної стінки, так і клапанних структур серця. Згідно з сучасними уявленнями [82, 97, 209], прояви гіперфосфатемії, ВГПТ у ГД-пацієнтів коригуються некальційвмісними фосфатбіндерами, кальциміметиками, аналогами вітаміну Д, проте їх застосування у країнах із низьким та середнім

рівнем доходу є досить обмеженим [168]. Крім того, застосування севеламеру у зазначеній категорії хворих може поєднуватись із негативними гастроінтестинальними ефектами, так званим високим *pill burden*, та впливати на якість життя [82]. Головним є те, що два великі клінічні дослідження ADVANCE [179] та EVOLVE [35], проведені у ГД-популяції з ВГПТ, продемонстрували неоднозначні результати щодо прогресування кардіоваскулярної кальцифікації, редукції серцево-судинних подій і загальної смертності на тлі застосування цинакальцету. Нещодавно встановлено [320], що модуляція системи L-аргінін–NO у хворих на ХХН VД стадії перешкоджає прогресуванню ККС та атеросклеротичного пошкодження, збільшує 5-річну виживаність ГД-пацієнтів, зменшує частоту серцево-судинних ускладнень. З'являється все більше переконливих даних щодо позитивного впливу фосфатзв'язувальних засобів на основі магнію карбонату на механізми кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН [209].

На сьогодні застосування препаратів магнію у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, викликає значний інтерес, є патогенетично обґрунтованим, оскільки гіпомагніємія поєднується з ДН [34, 102, 118, 167, 189], асоціюється з прискоренням атеросклерозу [102, 224], ІР [189], дисліпідемією [82] та втручається (через механізми хронічного запалення, ОС, ЕД) в процеси патологічної перебудови міокарда [114, 202, 224], судинної кальцифікації [34, 124, 189], є предиктором кардіоваскулярної смертності при ТНН [167]. Існує низка наукових праць [154, 205, 234, 330], які підтверджують високу ефективність медикаментозної корекції дефіциту Mg у пацієнтів кардіологічного профілю, зокрема при лікуванні ІХС, СН, АГ, профілактики аритмій, що неминуче сприяє покращенню якості їх життя. Продемонстровано ефективність тривалого перорального прийому магнію оксиду щодо регресії атеросклерозу шляхом оцінки ТІМ ЗСА у хворих, які отримують ГД [153].

Mg відіграє провідну роль у енергетичному, пластичному й електролітному обмінах [247]. Він виступає як регулятор клітинного росту, необхідний на всіх етапах синтезу білкових молекул. Від наявності достатньої

кількості Mg залежить нормальне функціонування рибосом і зв'язування з ними інформаційної РНК – ключового механізму біосинтезу білка. Крім того, Mg бере участь у обміні Р, синтезі АТФ, регуляції гліколізу, побудові кісткової тканини та ін. Особливо важлива роль Mg в процесах мембранного транспорту, де він є природним антагоністом Са. Mg сприяє гальмуванню скорочувальної активності непосмугованих і поперечно-посмугованих м'язів за рахунок розслаблення окремих клітин – міоцитів – шляхом блокади кальційзалежної взаємодії скорочувальних білків [330, 266].

Роль Mg у механізмах АГ багатогранна, полягає в забезпеченні захисту еластичних волокон від депозиції Са, підтриманні еластичності судин, підсиленні синтезу місцевих вазодилаторів (простацикліну та NO), зміні вазореактивності на різноманітні речовини (ЕТ-1, АГ II, катехоламіни), регуляції фізіології колагену та еластину [108]. В умовах ДН дефіцит Mg може знижувати активність антиоксидантних ферментів, стимулювати синтез альдостерону, потенціювати запальну вазореактивність [57]. Гіпомагніємія сприяє втраті демпферної функції судин, підвищує їх жорсткість за рахунок кальцифікації та ремоделювання позаклітинного матриксу [108].

Дефіцит Mg індукує атерогенний профіль через активацію 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази, зниження активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази та ліпопротеїнової ліпази [141]. Позитивний магнієвий баланс пригнічує активність процесів ПОЛ, покращує функцію ендотелію, гальмує агрегацію та адгезію тромбоцитів [205]. Актуально, що гіпомагніємія у ГД-пацієнтів є предиктором збільшення ІММЛШ, ПАТ, ступеня судинної кальцифікації [34, 141] та асоціюється з надлишковою секрецією ПТГ, причому зазначені константи вважаються незалежними факторами ризику смертності [53].

Лікування хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, має бути спрямоване й на зниження інтенсивності β -окиснення ЖК і відновлення спряження між гліколізом і окиснювальним декарбоксилюванням пірувату [246, 290], оскільки в патогенезі структурно-функціональних змін серця при ДН особливе значення

надається розладам енергетичного метаболізму як міокардіальних, так і ендотеліальних клітин [330]. З цієї позиції увагу привертає L-карнітин, який є потужним антиоксидантом та цитопротектором [326], довів при ХХН VD стадії свою ефективність у багатьох обсерваційних дослідженнях [7, 75, 187, 191, 290], проте відокремлено від когорти хворих на ЦД.

Карнітин (бетаїн- γ -аміно- β -оксимаєляна кислота, нітрогенвмієна гідроксикислота) – низькомолекулярна речовина із масою 162 дальтон, частково (близько 25 %) синтезується нирками та легко діалізується під час ГД. Фізіологічною формою є лівообертаючий ізомер – L-карнітин [290]. Ще у 1978 році було доведено зменшення сироваткової концентрації карнітину внаслідок ГД, що в подальшому підтверджено у численних працях [59, 60, 191, 192, 200]. Виразне зниження карнітину після сеансу ГД коригується його переміщенням із тканинних депо, у т.ч. й з міокарда, в судинне русло, що супроводжується зниженням концентрації карнітину в серцевому м'язі [200, 290]. Вмієт загального карнітину залежить і від екзогенного надходження з їжею. Проте, у ГД-пацієнтів із ДН нерідко зустрічається МІА-синдром [86], що поглиблює енергетичний метаболізм, інтенсивність ОС, зокрема в міокарді. Оскільки окиснення ЖК є головним джерелом енергії, підтримка нормального метаболізму в міокарді суттєво залежить від адекватного рівня карнітину. Виснаження запасів L-карнітину зараз розглядається як додатковий патогенетичний механізм розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ТНН [93, 142, 191, 192].

Експериментально визначено [93, 192], що при ХХН знижується катаболізм вільних ЖК у міокарді, зростає кількість недоокислених їх метаболітів, у т.ч. і ацил-коензиму А (ацил-КоА), який утворюється в умовах гіпоксії кардіоміоцитів та судинного ендотелію. L-карнітин, знижуючи рівень ацил-КоА, зменшує продукцію прозапальних та прооксидантних ліпідних метаболітів, які індукують ЕД, гіпертрофію міокарда та апоптоз кардіоміоцитів [49, 59, 191]. У низці досліджень показано, що адміністрація L-карнітину підвищує вмієт альбуміну, покращує ліпідний профіль, знижує вмієт С-

реактивного білка, сприяє ослабленню проявів атерогенезу, ОС та ЕД [7, 51, 187]. Доведено, що L-карнітин зменшує ступінь пошкодження міокарда після ішемії та покращує реперфузію шляхом зменшення токсичного ефекту високого рівня вільних ЖК, а також шляхом зниження внутрішньомітохондріального співвідношення ацетил-КоА і вільного КоА [192, 290].

Дані проспективних спостережень [142, 178, 326, 301, 219] переконливо довели протиішемічний, протиатеросклеротичний, метаболічний ефекти L-карнітину, який сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень та поліпшенню якості життя ГД-хворих. При тривалому лікуванні L-карнітином відбувається ослаблення дилатації ЛШ та попереджується ремоделювання серця [75, 142]. Встановлено безпосередній ефект корекції порушеного карнітинового метаболізму в механізмах регресу гіпертрофованого міокарда при ХХН VD стадії [191]. У роботі [59] показано, що прийом L-карнітину призводить до зниження КППГ, що особливо важливо для усунення ЕД в умовах ГД і ДН.

На сьогодні залишається відкритим питання застосування статинів у хворих на ХХН VD стадії, які лікуються ГД, з метою корекції дисліпідемії [172]. Хоча статини знижують смертність і захворюваність у осіб з атеросклерозом, роль зазначеної терапії у попередженні кардіоваскулярних подій у ГД-пацієнтів є не визначеною. Хворим на ХХН VD стадії, які отримують ГД, не рекомендується починати прийом статинів або комбінацію симвастатин/ezetиміб [286], їх призначення може бути виправданим лише при дуже високому рівні ХС ЛПНЩ ($\geq 4,9$ ммоль/л) [172].

Таким чином, висока частота кардіоваскулярної патології у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, вимагає ефективної патогенетичної корекції. Поєднане застосування препаратів магнію та міокардіальних цитопротекторів, зокрема L-карнітину, у ГД-пацієнтів із ДН є обґрунтованим як із точки зору модифікації лікування і профілактики патологічного ремоделювання серця, так і можливого

його позитивного впливу на показники виживаності та серцево-судинних ускладнень. Зазначений терапевтичний підхід у хворих на ХХН VД стадії діабетичного походження ґрунтується на позитивному досвіді щодо ефективного використання солей магнію та L-карнітину в попередженні та лікуванні кардіоваскулярної патології, проте головним чином у загальній ГД-популяції.

Проведений аналіз, доступної на сьогодні, наукової літератури дає можливість стверджувати, що патогенетичні механізми ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, багатокomпонентні, проте вивчені недостатньо, вимагають системного та поглибленого дослідження з урахуванням змін мінерального метаболізму, ліпідного обміну, хронічного запалення, пошкодження/дисфункції ендотелію.

Потребує оптимізації якість діагностики та підвищення ефективності лікування структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ХХН VД стадії діабетичного походження, відтак – вирішення цього наукового завдання може мати теоретичну та практичну значущість.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу роботи покладено результати комплексного обстеження 136 хворих на ХХН VД стадії, які лікувались ГД у відділенні гемодіалізу комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, яке є клінічною базою кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Під час виконання дослідження дотримано правила безпеки пацієнтів, збережено їх права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми, які відповідають основним положенням GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. зі змінами (2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.).

Матеріали дисертаційної роботи щодо клінічного обстеження, проведення лабораторних і інструментальних досліджень, лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики, що засвідчено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 62 від 11.01.2021 р.).

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ України від 11.02.2016 р. № 89 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу», на рекомендації KDIGO [101] з діагностики та лікування ХХН. Для виявлення супутньої патології, серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН VД стадії проводились консультації суміжних спеціалістів.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-4,5 год) на апаратах Surdial™-X фірми «Nipro» (Японія) з використанням синтетичних діалізаторів (суміш поліарілетерсульфону, полівінілпіролідону та поліаміду) і бікарбонатного буфера. Швидкість плинину діалізату була 500 мл/хв, швидкість кровоплину складала 250-300 мл/хв. Антикоагуляція під час сеансу ГД проводилась за допомогою нефракціонованого гепарину в загальноприйнятих дозах. Вода для діалізу була очищена шляхом зворотного осмосу. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму, складала не менше 1,4.

Критеріями включення у дослідження були наявність ЦД 2 типу в стадії компенсації та субкомпенсації, вік 18-74 роки, тривалість ГД ≥ 6 місяців, доза ГД $eKt/V \geq 1,4$, наявність інформованої згоди хворого, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу досліджуваних препаратів.

Критеріями виключення з дослідження вважались ЦД 1 типу, декомпенсація ЦД 2 типу, вік < 18 років, тривалість ГД < 6 місяців, $eKt/V < 1,4$, гострий та перенесений (до 6 місяців) ІМ чи інсульт, рівень гемоглобіну менше ніж 80 г/л, СН ІІБ та ІІІ стадій, наявність критичного (тяжкого) аортального стенозу або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, які потребували хірургічного лікування, порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора, тромбоз судин, обструктивні хвороби легень, тяжка патологія печінки, онкологічні захворювання, психічні розлади, куріння, застосування інших препаратів метаболічної дії, обтяжений алергологічний анамнез, відсутність згоди на участь у дослідженні.

2.1 Клінічний матеріал

Характеристика обстежених хворих. Клінічну характеристику хворих на ХХН VД стадії представлено у таблиці 2.1. Серед обстежених більшість

складали особи віком від 45 до 64 років. Вік усіх ГД-хворих знаходився в межах від 18 до 71 року, середній вік становив $(53,9 \pm 1,0)$ року. Додіалізна стадія ХХН визначалась у межах від 11 до 540 місяців, середнє значення – $(163,5 \pm 10,6)$ місяця; тривалість додіалісної ХНН становила $(77,1 \pm 5,5)$ місяця – від 8 до 324 місяців. Пацієнти отримували ГД від 6 до 288 місяців, середня тривалість – $(47,6 \pm 4,2)$ місяця.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих на ХХН VД стадії (n=136)

Показник	Значення
Стать	
Чоловіки, n/%	78/57,4
Жінки, n/%	58/42,6
Вік	
Середній вік чоловіків, року, $M \pm m$	$52,8 \pm 1,3$
Середній вік жінок, року, $M \pm m$	$55,2 \pm 1,4$
Розподіл хворих залежно від віку	
18-44 років, n/%	24/17,6
45-64 років, n/%	88/64,7
понад 64 років, n/%	24/17,6
Супутні захворювання	
Хронічний холецистит, n/%	9/6,6
Хронічний гепатит, n/%	21/15,4
Хронічний гастрит, n/%	24/17,6
Виразкова хвороба, n/%	12/8,8
Хронічний панкреатит, n/%	22/16,2
Остеохондроз, n/%	14/10,3
Остеоартроз, n/%	25/18,4
Ревматоїдний артрит, n/%	1/0,7
Подагра, n/%	2/1,5

Вторинну анемію діагностували у 78 (57,4 %) хворих на ХХН VД стадії; найчастішими супутніми захворюваннями у ГД-пацієнтів були остеоартроз, хронічний гастрит, хронічний панкреатит (табл. 2.1).

Поширеними ускладненнями з боку серцево-судинної системи у хворих на ХХН VД стадії були АГ, ІХС та СН (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Серцево-судинні порушення у хворих на ХХН VД стадії (n=136)

Показник	Значення
АГ, n/%	117/86,0
ІХС, n/%	80/58,8
СН, n/%	81/59,6
Аритмії, n/%	43/31,6
ІМ в анамнезі, n/%	16/11,7
Інсульт в анамнезі, n/%	18/13,2

Дизайн дослідження. 1-й етап обстеження (поперечне дослідження) передбачав поглиблений клініко-лабораторний та інструментальний моніторинг згідно з науковою програмою, яка полягала у формуванні груп хворих залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу та встановленні зв'язку ДН із частотою кардіоваскулярних ускладнень, основними серцево-судинними факторами ризику, зокрема порушеннями мінерального, ліпідного метаболізму, ЕД, активністю хронічного запалення, структурно-функціональними змінами серця. У групі хворих на ЦД 2 типу проведено кореляційний аналіз показників ремоделювання міокарда, запалення, структури і функції ендотелію, Mg.

Таким чином, усі ГД-пацієнти були поділені на дві групи: перша – ДН немає (n=88); друга – наявна ДН (n=48). У групі хворих без діабету було 44 (32,4 %) особи з хронічним гломерулонефритом, 19 (14,0 %) – з хронічним пієлонефритом, 7 (5,1 %) – з полікістозом нирок, 6 (4,4 %) – з гіпертензивною нефропатією, 12 (8,8 %) – з іншими нозологіями. Частка хворих на ЦД 2 типу

склала 35,3 %. Анемічний синдром визначали у 30 (62,5 %) та у 48 (54,5 %) пацієнтів із/без ДН відповідно.

Тривалість ЦД 2 типу у хворих на ДН становила (174,7±7,1) місяця. Показники глікемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, представлено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Характеристика вуглеводного обміну у ГД-хворих на ДН (M±m)

Показник	Значення
Глікемія натще, ммоль/л	6,72±0,24
HbA _{1c} , %	7,54±0,19
Інсулін, мкМО/мл	18,48±1,87
НОМА-IR, ум. од.	5,82±0,67

2-й етап обстеження (відкрите, паралельне, поздовжнє (проспективне) дослідження) передбачав формування когорти ГД-пацієнтів із ДН для визначення ефективності модифікованого (комплексного) патогенетичного лікування на механізми ремоделювання міокарда та характер структурно-функціональних показників серця.

Характеристика лікувальних програм. Основу клінічного дослідження склало спостереження і лікування 42 хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД (чоловіки/жінки, 26/16; вік, (59,5±0,7) року; тривалість ГД, (31,2±4,6) місяця; тривалість ЦД, (174,6±7,8) місяця). Сформовану когорту хворих на ДН залежно від способу лікування поділили на дві групи: основну і порівняння. Критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексної терапії. Хворі обох груп були репрезентативні за демографічними, гендерними ознаками, тривалістю ЦД, ХХН, ГД, дозою ГД, показниками компенсації вуглеводного обміну, рівнем АТ, медикаментозною терапією, клінічними та ЕхоКГ показниками.

Базисна терапія у групах хворих на ХХН VD стадії проводилась згідно з стандартом надання медичної допомоги ГД-пацієнтам [285, 286] і полягала у призначенні засобів, направлених на досягнення цільового рівня АТ – енелаприлу (інгібітор АПФ) у дозі 2,5-20 мг/д та амлодипіну (БКК) у дозі 5-10 мг/д або бісопрололу (β -адреноблокатор) у дозі 5-10 мг/д. За показаннями з метою корекції ВГПТ призначали альфакальцидол, гіперфосфатемії – гіпофосфатну дієту та севеламеру карбонат, анемії – препарати заліза та еритропоетини. Корекцію вуглеводного обміну у ГД-хворих на ЦД 2 типу проводили згідно з настановами KDIGO [150, 159].

Основна група (n=22) на тлі базисного (протокольного) лікування отримувала комбінацію магнію аспартату (0,5 г/д (по 1 таблетці 1 раз на день) перорально) та L-карнітину (1 г/д (по 5 мл 20 % розчину для ін'єкцій 3 рази на тиждень після сеансу ГД) парентерально). Магнію аспартат був представлений лікарським засобом «Магнефар® В6» (реєстраційне посвідчення № UA/2789/01/01, наказ МОЗ України від 21.04.2015 р. № 229), L-карнітин – лікарським засобом «Метакартин» (реєстраційне посвідчення № UA/15530/01/01, наказ МОЗ України від 10.11.2016 р. № 1225). Адміністрацію L-карнітину проводили безперервно протягом усього 12-місячного періоду дослідження, магнію аспартату – двомісячними курсами тричі на рік. Група порівняння (n=20) знаходилась лише на базисній терапії.

Поглиблений клініко-лабораторний та інструментальний моніторинг хворих проводили тричі: до лікування, через 6 місяців лікування, через 12 місяців лікування. Термін спостереження є достатнім для оцінки ефективності. Ефективність терапії у досліджуваних групах визначали за такими критеріями: динаміка АТ, показників ліпідного та глікемічного профілів, біомаркерів хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію, зміни ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ показників, оцінка прогресування ККС та атеросклеротичного пошкодження СА.

Необхідно зазначити, що первинно у групи лікування було включено по 24 хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД. До кінця 12-місячного періоду вибуло

шестеро пацієнтів: двоє – з основної групи та четверо – з групи порівняння. Тому, в роботі враховувались лише дані, отримані від хворих, які пройшли всі етапи клінічного дослідження. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови хворого від подальшої участі в дослідженні.

Крім того, за даними 3-річного проспективного спостереження, проведено порівняльний аналіз ефективності модифікованого та базисного лікування на виживаність ГД-пацієнтів із ДН, частоту розвитку кардіоваскулярних ускладнень, зокрема ІМ, інсульту чи прогресування СН.

2.2 Методи дослідження

Для встановлення клінічного діагнозу, визначення тактики лікування, а також для оцінки його ефективності всі хворі були обстежені згідно з планом, прийнятим для хворого з ТНН, який включав вивчення анамнезу, клінічного перебігу, проведення стандартних лабораторних і інструментальних тестів. Дослідження здійснювали відповідно до уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на ХХН VД стадії, які лікуються методом ГД останнього перегляду [285], стандарту «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань» [286].

Первинне та наступні обстеження кожного хворого на ХХН VД стадії проводилось згідно з заздалегідь розробленою нами науковою програмою у міждіалізні дні (на наступний день після сеансу ГД) амбулаторно. Уся інформація була занесена до індивідуальної карти обстеження хворого з фіксацією клініко-демографічних, лабораторно-інструментальних даних та їх змін на тлі різних програм лікування.

Наукова програма включала наступні методи обстеження:

1. Загальноклінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, фізикальне обстеження, включаючи вимірювання АТ, оцінку антропометричних даних (ріст, маса тіла).

2. Лабораторні методи:

- 1) вивчення стану мінерального метаболізму (вміст Са, іонізованого Са (Ca^{2+}), Р, інтактного ПТГ, Mg);
- 2) оцінка ліпідного спектру крові (вміст загального холестеролу (ЗХС), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ);
- 3) дослідження вуглеводного обміну (вміст глюкози, HbA_{1c} , інсуліну, індекс НОМА-IR);
- 4) визначення активності хронічного запалення (вміст ФНП- α , СРБ, ФГ, альбуміну);
- 5) дослідження структурно-функціонального стану ендотелію (вміст NO_2^- , кількісний аналіз ЦЕК, індекс TuG).

3. Інструментальні методи:

- 1) діагностика порушень ритму та провідності (ЕКГ);
- 2) вивчення структурно-функціональних показників міокарда, оцінка ККС (ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ дослідження);
- 3) визначення ТІМ ЗСА (УЗ дуплексне сканування екстракраніальних артерій); дослідження судинорухової функції ПА (тест Целермайера–Соренсона);

4. Статистичні методи: застосування пакету прикладних програм STATISTICA®.

2.2.1 Загальноклінічне обстеження

Проведено оцінку анамнестичних даних у хворих на ХХН VД стадії: тривалість додіалізоної стадії ХХН, ХНН, ГД-стаж, при ДН – тривалість ЦД.

Антропометричні дослідження, які включали вимірювання росту та маси тіла, проводились для розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та площі поверхні тіла (ППТ). ІМТ, ($\text{кг}/\text{м}^2$) вираховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)} \quad (2.1)$$

ППТ, (м^2) розраховували за формулою Мостеллера:

$$\text{ППТ} = (\sqrt{\text{маса тіла (кг)} \times \text{ріст (см)}}) / 60 \quad (2.2)$$

Констатували наявність і виразність АГ. АГ діагностували при систолічному (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічному АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст.; ступінь АГ визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) (2018 р.) [233]. Вимірювання АТ проводили тричі з інтервалом 3-5 хв у стані спокою після 5-хв відпочинку за допомогою механічного сфігмоманометра на руці, контралатеральній по відношенню до артеріо-венозної фістули. САТ реєстрували при появі 1-го тону Короткова (I фаза), ДАТ – при повному його зникненні (V фаза) з точністю до 2 мм рт. ст. Вираховували середні значення САТ і ДАТ та рівень ПАТ як різницю між САТ і ДАТ. Цільовим рівнем АТ для хворих на ХХН VD стадії вважався переддіалізний АТ $\leq 140/90$ мм рт. ст., післядіалізний – не більше 130/80 мм рт. ст.

Аритмії діагностували з підтвердженням за допомогою ЕКГ. Клінічні ознаки СН оцінювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [254].

2.2.2 Лабораторні методи дослідження

Вивчення стану мінерального метаболізму. Дослідження вмісту Са, Р, Mg у сироватці крові проводили на автоматизованому комп'ютеризованому біохімічному аналізаторі Integra 400 Plus компанії «Roche» (Швейцарія) за допомогою наборів фірми «Roche» (Швейцарія). Принцип методу визначення концентрації Са полягає в тому, що 0-крезол-фталейнкомплексон в лужному середовищі утворює з іонами кальцію фіолетовий комплекс, який визначається фотоколориметрично при довжині хвилі 550-590 нм. Вміст Р визначали по реакції відновлення фосфорномолібденової кислоти; неорганічний Р вступає в реакцію з молібдатом амонію в розчині соляної кислоти з утворенням комплексу амоній-фосфомолібдат. Для визначення вмісту Mg застосували гравіметричний метод осадження. Референтні значення для Са – 2,25-2,55 ммоль/л, для Р – 0,87-1,45 ммоль/л, для Mg – 0,96-1,07 ммоль/л.

Визначення вмісту Ca^{2+} крові проводили іоноселективним методом на аналізаторі електролітів крові АЭК-01 компанії «Квартимед». Нормою вважали вміст Ca^{2+} в межах 1,15-1,29 ммоль/л.

Дослідження концентрації *інтактного ПТГ* проводили на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax» (США) за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментнопідсилений “двоступеневий” сендвіч-тип імуноаналізу. Референтні значення для інтактного ПТГ – 15-65 нг/л.

Вивчення стану ліпідного обміну. Вміст ЗХС, ХС ЛПВЩ та ТГ у сироватці крові визначали колориметрично за допомогою ферментативних методів, використовуючи набори реактивів фірми «Human GmbH» (Німеччина).

Принцип методу визначення ЗХС полягає в тому, що ефіри ХС розщеплюються ХС-естеразою, в подальшому – ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону і пероксид водню (H_2O_2), які піддаються забарвленню. Дослідження ТГ включало розщеплення їх ліпазою з утворенням гліцерину і ЖК. Метод визначення вмісту ХС ЛПВЩ ґрунтується на тому, що ЛПДНЩ і ЛПНЩ осаджуються шляхом додавання фосфорномолібденової кислоти та хлориду магнію з наступним центрифугуванням суміші та дослідженням супернатанту (для підрахунку ЛПВЩ) за допомогою набору «CHOLESTEROL liquidcolor» (Німеччина).

Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,2 \quad (2.3)$$

Порушення ліпідного обміну діагностували при вмісті ЗХС $\geq 5,0$, ХС ЛПНЩ $\geq 3,0$ ммоль/л. Факторами підвищеного серцево-судинного ризику вважали рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л або зниження вмісту ХС ЛПВЩ менше 1,0 і 1,2 ммоль/л у чоловіків і жінок відповідно [233].

Дослідження стану вуглеводного обміну. Сироватковий вміст глюкози визначали за допомогою глюкозо-оксидазного (ортотолуїдинового) методу. Забір крові з вени для дослідження проводили зранку, натще після 12-годинного голодування. Референтні значення для глюкози – 4,4-6,6 ммоль/л.

Концентрацію *інсуліну* в крові визначали методом ELISA (імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією) з використанням аналізатора ROCHE Cobas 6000 (Франція) і тест-систем «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Нормою вважали рівень інсуліну від 2,6 до 24,9 мкОд/мл.

Вміст HbA_{1C} визначали у венозній крові фотоколориметричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів «Набір для визначення гліколізованого гемоглобіну» виробництва фірми «Реагент» (Україна) з використанням аналізатора Steellex M200 (Німеччина). Референтні значення показника HbA_{1C} для осіб без ЦД – 4,5-5,6 %.

З метою визначення ступеня ІР розраховували:

1) індекс *НОМА-ІР* за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін натще (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5 \quad (2.4)$$

Референтні значення для НОМА-ІР – 0-2,7 ум. од.

2) індекс *ТyG* за формулою:

$$\text{ТyG} = \ln [\text{триацилгліцероли натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2 \quad (2.5)$$

Точкою відсічення для діагностики ІР вважається значення *ТyG* на рівні 4,49 ум. од [193].

Вивчення активності хронічного запалення. Концентрацію прозапального цитокіна *ФНП-α* визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- та поліклональних антитіл до *ФНП-α* з використанням набору реактивів фірми «Бест». Один тип антитіл був іммобілізований на внутрішніх поверхнях лунок планшетів для мікротитрування. Другий тип антитіл до незалежного епітопу молекули *ФНП-α* був кон'югований з біотином. Індикаторним компонентом виступав кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який володіє високою спорідненістю до біотину, активність зв'язаної пероксидази визначали за допомогою автоматизованого комп'ютеризованого фотометра. Нормою вважали рівень *ФНП-α* в сироватці крові в межах 0-5,9 нг/л.

Вміст *СРБ* визначали на автоматизованому комп'ютеризованому хімічному аналізаторі Integra 400 Plus компанії «Roche» (Швейцарія) методом

імунотурбідиметрії (довжина хвилі 522 нм). Принцип методу: СРБ сироватки викликає аглютинацію частинок латексу, покритих антитілами до людського СРБ. Аглютинація латексних частинок пропорційна концентрації СРБ. Референтні значення для СРБ – 0-5 мг/л.

Визначення концентрації *ФГ* у проводили за методом Рутберга. При зсіданні цитратної плазми після додавання розчину хлориду кальцію утворювався повітряно-сухий згусток, який зважували на торзійних терезах. Референтні значення для *ФГ* – 2-4 г/л.

Визначення вмісту *альбуміну* у сироватці крові проводили за допомогою конкурентного імуноферментного аналізу з використанням бромкрезолового зеленого на аналізаторі Integra 400 Plus компанії «Roche» (Швейцарія). Нормою вважали рівень альбуміну в межах 35-52 г/л.

Дослідження структурно-функціонального стану ендотелію. Метаболізм *NO* в організмі оцінювали за плазмовим вмістом його стабільного окисненого метаболіту – NO_2^- , який визначали високоспецифічним спектрофотометричним (максимум поглинання 540 нм) методом Гріна на основі кольорової реакції з реактивом Гріса [66]. Розрахунок кількості NO_2^- здійснювався за калібрувальним графіком, побудованим для нітриту азоту. Нормою вважали концентрацію NO_2^- в межах 9,52-11,50 мкмоль/л.

Кількісний аналіз *ЦЕК* плазми крові як показника пошкодження ендотелію проводили за методикою Hladovec [77] в модифікації Сівак та співавт. [305]. Принцип методу базується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з наступним осадженням кров'яних пластинок за допомогою 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду. Вміст десквамованих ендотеліоцитів підраховували в двох сітках камери Горяєва методом фазово-контрастної мікроскопії (рис. 2.1), використовуючи світловий мікроскоп МБИ-15-2 фірми «ЛОМО» з наступним фотодокументуванням, результат перемножували на 10^4 /л. Референтні значення для *ЦЕК* – $0-5 \times 10^4$ /л.

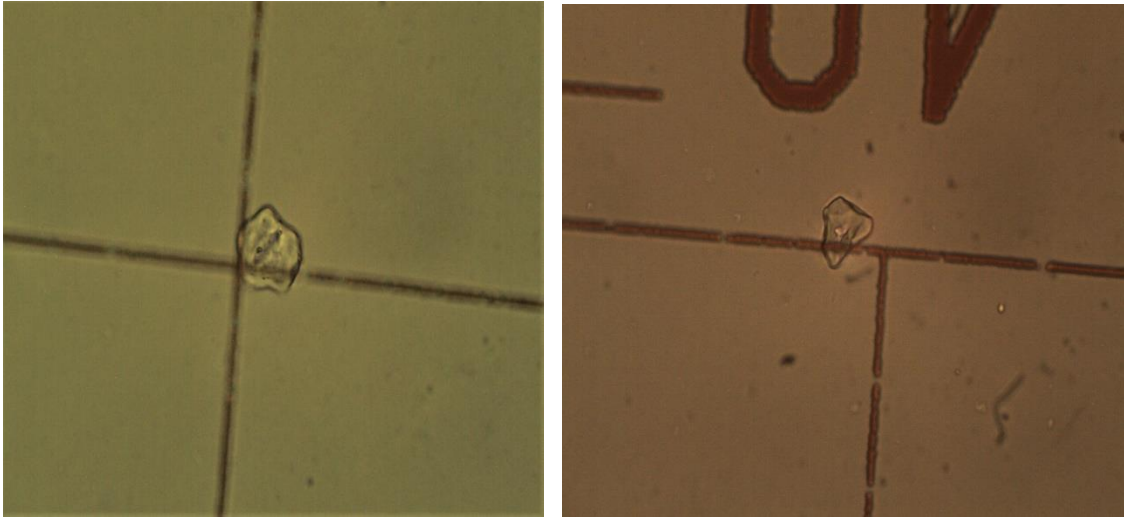


Рисунок 2.1 – Ендотеліальні клітини під фазово-контрастним мікроскопом $\times 40$

2.2.3 Інструментальні методи дослідження

ЕКГ реєстрували за допомогою 3-каналного електрокардіографа ЕК 43 фірми «Nellige» (Німеччина) в лежачому положенні в 12-ти відведеннях. Швидкість руху стрічки складала 50 мм/с, підсилення 1 мВ=10 мм. При аналізі кожної ЕКГ особлива увага приділялась діагностиці рубцевих змін міокарда після перенесеного ІМ, міокардіальної ішемії, порушень ритму (фібриляція передсердь) та провідності (порушення атріовентрикулярної провідності та блокади ніжок пучка Гіса), наявності гіпертрофії відділів серця.

ЕхоКГ дослідження проводили на УЗ системі «Philips HD 11 XE» (США) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями [113]. Застосовували 2D-режим, М-режим із стандартних доступів, доплер-ЕхоКГ (кольорова доплер-ЕхоКГ, імпульсно-хвильова і постійно-хвильова доплер-ЕхоКГ). Вимірювали діаметр р кореня аорти (Ао, діаметр, см), максимальний розмір порожнин ЛП (ЛП, діаметр, см) та ПШ (ПШ, діаметр, см), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП, см) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ, см) в діастолу, кінцевий діастолічний розмір (КДР, см) ЛШ.

Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) вираховували за формулою Penn Convention [113]:

$$\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times [(\text{КДР ЛШ} + \text{МШП} + \text{ЗСЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3] - 13,6 \quad (2.6)$$

Визначали ІММЛШ (г/м²) як відношення ММЛШ (г) до ППТ (м²).

ГЛШ діагностували у разі ІММЛШ 115 г/м² і більше у чоловіків та 95 г/м² у жінок [113]. Відносну товщину стінки (ВТС) вираховували за формулою:

$$\text{ВТС} = \text{МШП} + 3\text{СЛШ} / \text{КДР ЛШ} \quad (2.7)$$

Нормальною геометрією ЛШ вважали ВТС <0,42 при нормальному ІММЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) діагностували при ВТС ≥0,42 і нормальному ІММЛШ, КГЛШ – при ВТС ≥0,42 і збільшеному ІММЛШ, ЕГЛШ – при ВТС <0,42 і збільшеному ІММЛШ.

Систолічну дисфункцію ЛШ діагностували у разі фракції викиду (ФВ) менше 50 %, яку визначали за методом Simpson і виражали у %.

Дослідження діастолічної функції ЛШ проводили за стандартною методикою у дуплекс-режимі шляхом аналізу трансмітрального кровоплину. Визначали максимальну швидкість хвилі у ранню (Е, м/с) та пізню (А, м/с) діастолу, їх співвідношення (Е/А), час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, мс), час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT, мс). Діастолічну дисфункцію ЛШ класифікували як тип порушення релаксації, псевдонормальний та рестриктивний [156].

ЛГ діагностували у разі середнього тиску у ЛА 25 мм рт. ст. і більше, який визначали за часом прискорення потоку на клапані ЛА [251]. Вимірювали також діаметр ЛА, який виражали в см.

КАК та КМК оцінювали на парастернальному зображенні по короткій і довгій осі; ступінь пошкодження АК або МК визначали за наступною бальною шкалою [252, 320]:

- 1 бал – відсутність кальцифікації;
- 2 бали – ущільнення клапанних структур без кальцифікації;
- 3 бали – клапанна кальцифікація.

ККС встановлювали у разі реєстрації ділянки підвищеної ехогенності з акустичною тінню на одній чи більше стулках АК та/або МК, або мітральному кільці (рис. 2.2). Диференційну діагностику між ущільненням і кальцифікацією незалежно від їх локалізації проводили в В-режимі на основі порівняння

інтенсивності Ехо-сигналів із сірою шкалою сканера. При ККС остання відповідала максимальній яскравості шкали, водночас при ущільненні інтенсивність відбитих УЗ сигналів, незважаючи на можливу вірогідність, була на 1-2 ступені нижчою порівняно з кальцифікацією.

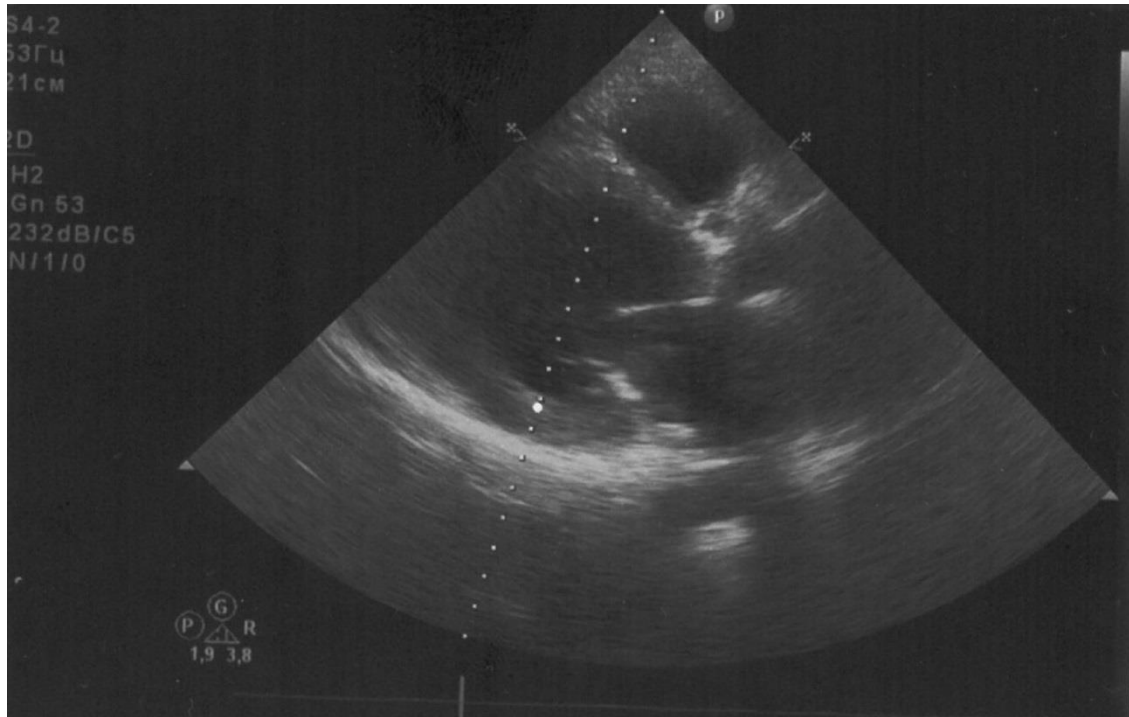


Рисунок 2.2 – Кальцифікація задньої стулки МК, парастернальний доступ:
довга вісь

Поширеність ККС характеризували наступним чином [284, 320]:
1) відсутність КАК та/або КМК; 2) ізольована КАК; 3) ізольована КМК;
4) поєднана клапанна кальцифікація (КАК+КМК).

Функцію МК оцінювали на апікальному чотирикамерному зображенні, АК – на апікальному п'ятикамерному зображенні. Клапанні стенози діагностували за зменшенням площі відкриття клапана і підвищення на ньому градієнта тиску згідно з настановами [16] (рис. 2.3); пороговими значеннями для площі отворів АК та МК вважали 2,5 і 4,0 см² відповідно. Визначали наявність і ступінь виразності недостатності серцевих клапанів: мітральну регургітацію – за сумарною оцінкою довжини струменя та площі потоку, аортальну регургітацію

– за співвідношенням ширини основи потоку регургітації до діаметра виносного тракту ЛШ та класифікували як легку, помірну і тяжку.

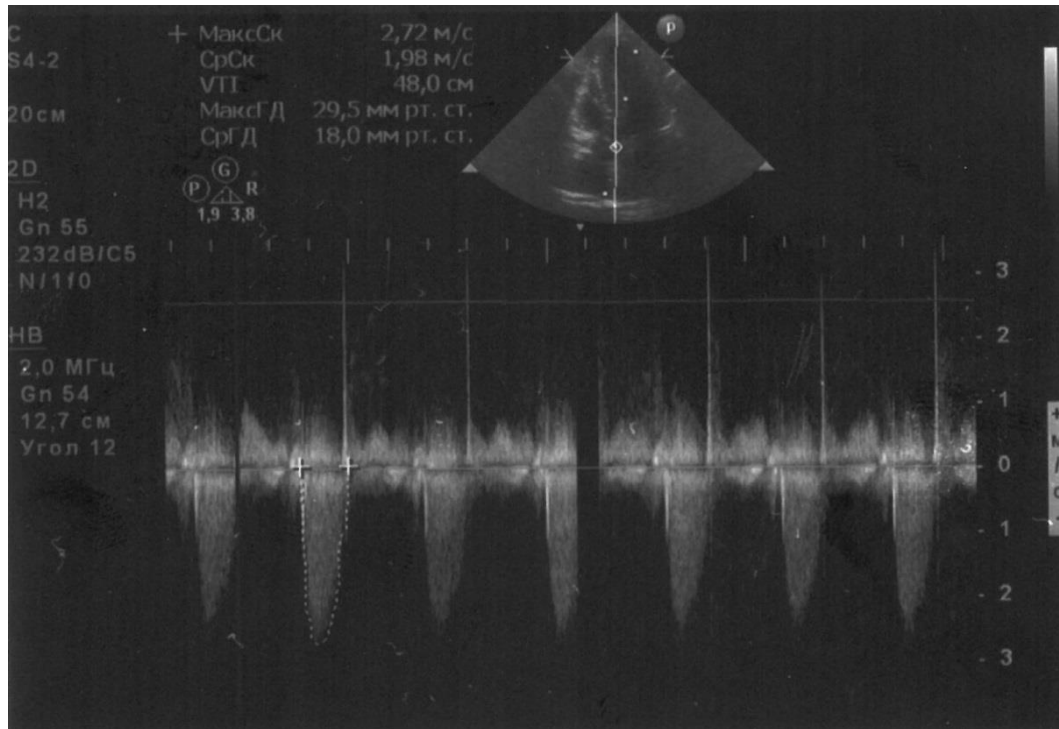


Рисунок 2.3 – Легкий стеноз АК, верхівковий доступ: п’ятикамерна позиція, трансаортальний потік

УЗ дуплексне сканування ЗСА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане в режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на УЗ системі «HDI 1500-Philips» (США), застосовуючи стандартизовані підходи запропоновані в консенсусах [223]. Визначення *TIM* як показника виразності атеросклерозу проводили тричі (у різні серцеві цикли) на ділянці ЗСА, контралатеральній по відношенню до постійного судинного доступу та вільній від дискретних бляшок, протяжністю 10 мм по задній (по відношенню до датчика) стінці судини на відстані 2-4 см проксимальніше біфуркації. *TIM* визначалась як відстань між характерною ехо-зоною, яка створена поверхнями просвіт-інтими і медіа-адвентиції, в поздовжньому розрізі за допомогою електронного штангенциркуля.

Нормою вважали середнє значення *TIM* $<0,9$ мм, водночас потовщення стінки ЗСА реєстрували при *TIM* $\geq 0,9$ мм (рис. 2.4).

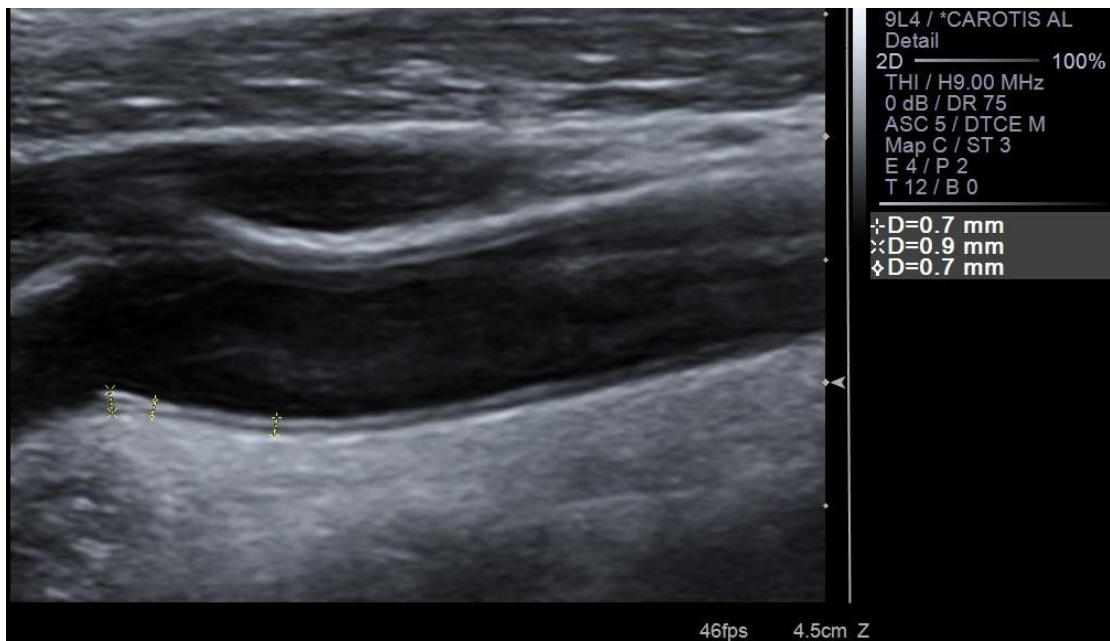


Рисунок 2.4 – ТІМ ЗСА в сірошкальному В-режимі

Судинорухову функцію ПА визначали шляхом дуплексного УЗ сканування, застосовуючи тест із РГ, на УЗ системі «HDI 1500-Philips» (США) за допомогою датчика з частотою 7,5 МГц [29]. ПА локували в поздовжньому розрізі на 2-15 см вище ліктювого згину кінцівки, вільної від артеріо-венозної фістули. У вихідному стані вимірювали діаметр ПА; потім на плече накладали манжету сфігмоманометра і нагнітали її до тиску, який на 50 мм рт. ст. перевищував САТ. Тривалість фази компресії становила 5 хв; через 60 с після декомпресії (час максимальної дилатації артерії) вимірювали діаметр ПА. Зміни діаметра судини у пробі з РГ оцінювали в процентному відношенні до вихідної величини. Нормою вважався приріст діаметра ПА 10 % і більше. Менше значення дилатації (ЕЗВД=0,1-9,9 %), вазоконстрикцію (ЕЗВД <0 %) або ж відсутність динаміки (ЕЗВД=0 %) показників ЕЗВД під час фази РГ розцінювали як патологічну реакцію судинного ендотелію [221].

2.2.4 Методи статистичного аналізу

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA® Version 10.0 компанії “StatSoft, Inc.” (США).

Застосовували методи непараметричної статистики – критерій Манна–Уїтні (Mann–Whitney U test) для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах, тест Фрідмана (Friedman ANOVA) для порівняння кількісних показників у трьох залежних групах, тест Вілкоксона (Wilcoxon matched pair test) – у двох. Використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson's Chi-square) для порівняння якісних показників.

Для встановлення наявності, напрямку та сили зв'язку між досліджуваними показниками використовували рангові (R_s) кореляції Спірмена (Spearman rank order correlation) з зазначенням точного рівня достовірності (p). Від'ємне значення коефіцієнта вказує на зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними величинами, додатне – на прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, а нульове значення – на його відсутність. Коефіцієнт кореляції оцінювали згідно з загальноприйнятими критеріями:

- $R_s \leq 0,29$ – слабка кореляція;
- $0,29 < R_s < 0,70$ – помірна (середньої сили) кореляція;
- $R_s \geq 0,70$ – сильна кореляція.

Вживаність хворих аналізували за методом Каплана-Мейера (Kaplan–Meier product-limit method); вживаність у групах порівнювали за допомогою логарифмічного рангового критерію (log-rank test).

При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення (M) та їх стандартні помилки (m); результати представлено як $M \pm m$. Якісні бінарні (дихотомічні) дані виражали як $n\%$. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ, АКТИВНІСТЬ

ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ

СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЯКІ

ОТРИМУЮТЬ ГЕМОДІАЛІЗ

3.1 Клініко-демографічні та гемодинамічні показники

При порівнянні клініко-демографічних показників у хворих на ХХН VД стадії, які відрізнялись наявністю ЦД 2 типу, встановлено, що особи з ДН були старші за віком, мали меншу тривалість ГД, додіалізної стадії ХХН, водночас за гендерною ознакою та ІМТ перша і друга групи були подібними (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Базові клінічні та демографічні показники у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z/ χ^2	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Вік, року	50,6±1,3	59,9±0,6	Z=4,56	<0,001
Чоловіки, n/%	49/55,7	29/60,4	$\chi^2=0,28$	0,594
ІМТ, кг/м ²	22,2±0,5	23,9±0,8	Z=1,42	0,155
Тривалість ГД, місяця	54,6±5,9	34,8±4,8	Z=2,09	0,037
Тривалість додіалізної стадії ХХН, місяця	190,6±15,0	113,8±8,5	Z=2,59	0,010
Тривалість додіалізної ХНН, місяця	84,4±7,3	63,7±7,5	Z=1,79	0,073

Характерним було те, що у ГД-пацієнтів із ДН частіше, ніж у таких без діабету діагностували ІХС (у 1,50 рази), СН (у 1,54 рази), реєстрували аритмії (у 1,75 рази) (рис. 3.1).

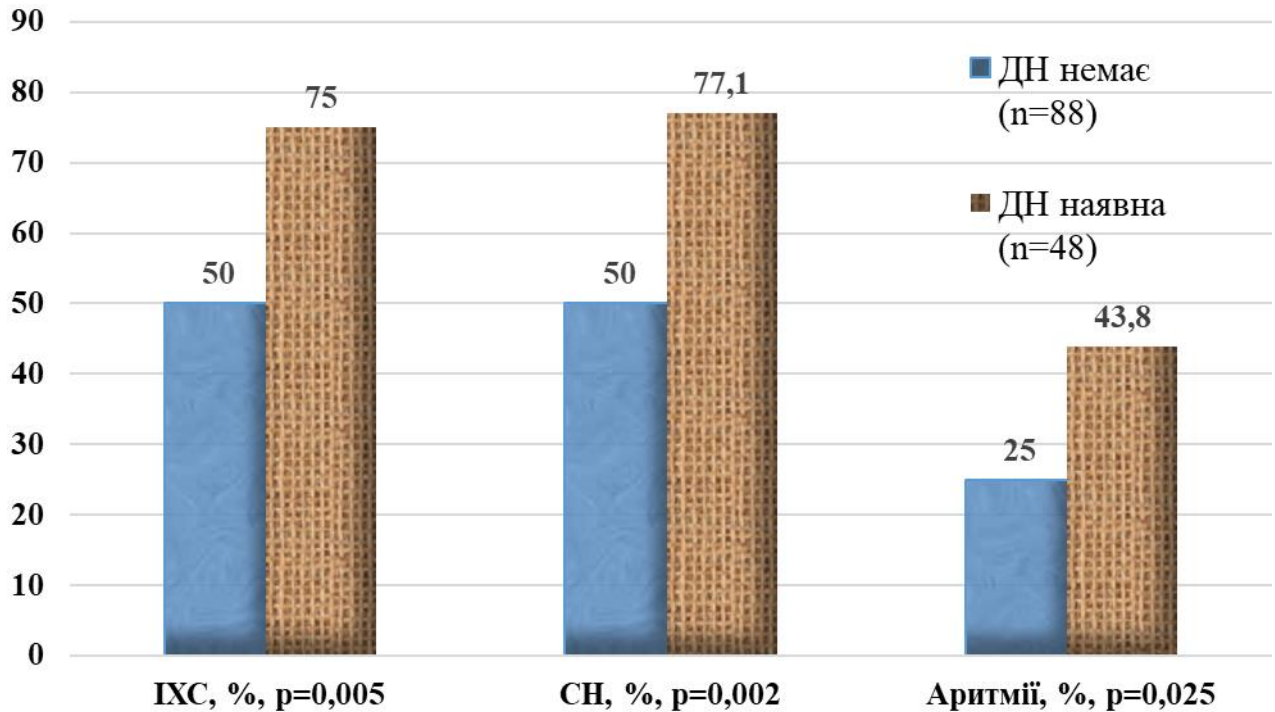


Рисунок 3.1 – Частота серцево-судинних порушень у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

Дослідження ТІМ ЗСА як сурогатного маркера виразності атеросклерозу визначило вірогідні відмінності у групах ГД-хворих, які відрізнялися наявністю ДН. Так, у пацієнтів із ЦД 2 типу ТІМ ЗСА перевищувала (на 14,8 %) зазначений показник у хворих без діабету (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Середні значення ТІМ ЗСА у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
ТІМ ЗСА, мм	0,81±0,02	0,93±0,03	3,39	<0,001

Дані, представлені на рис. 3.2, вказують на те, що частка хворих на ХХН VД стадії з показником ТІМ $\geq 0,9$ мм у другій групі була більшою (у 1,68 раза), ніж у першій ($\chi^2=5,40$, $p=0,020$).

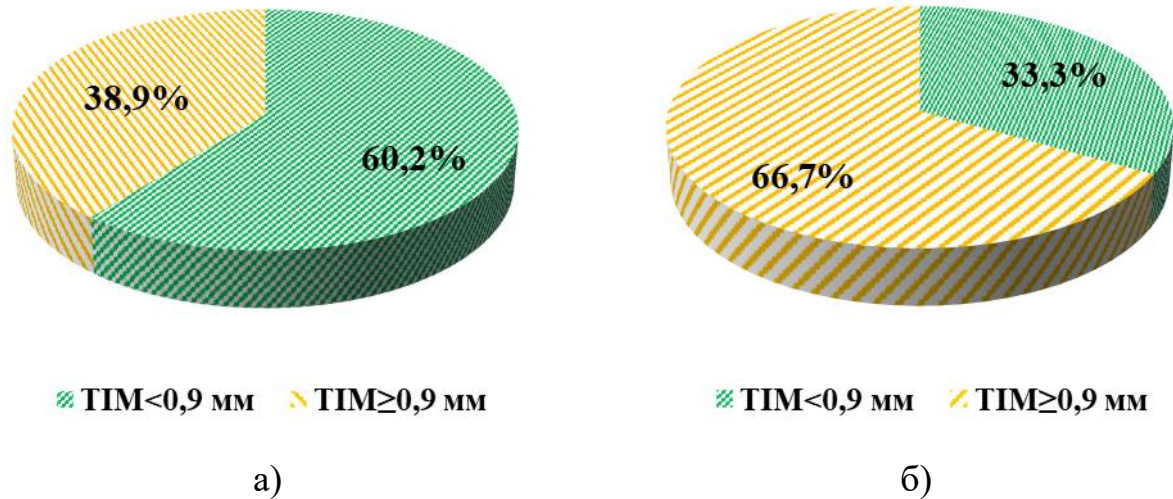


Рисунок 3.2 – Розподіл ГД-хворих залежно від величини ТІМ ЗСА,
а) ДН немає (n=88), б) наявна ДН (n=48)

АГ діагностували у 86,0 % хворих на ХХН VД стадії. Розподіл ГД-пацієнтів за ступенем АГ наведено на рис. 3.3.

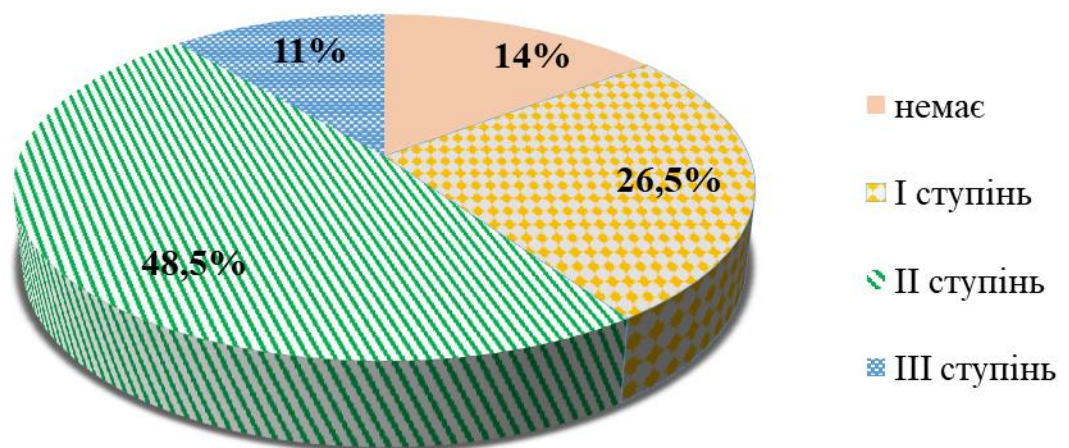


Рисунок 3.3 – Частота ступенів АГ у хворих на ХХН VД стадії (n=136)

АГ у хворих на ДН реєстрували вірогідно частіше (100 vs. 78,4 %), ніж у осіб без діабету, причому більшою мірою за рахунок АГ II ступеня (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Розподіл ГД-хворих за ступенем АГ залежно від наявності/відсутності ДН

Показник	ДН		χ^2	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
АГ немає, n/%	19/21,6	0/0,0	12,05	<0,001
АГ I ступеня, n/%	26/29,5	10/20,8	1,21	0,271
АГ II ступеня, n/%	33/37,5	33/68,8	12,14	<0,001
АГ III ступеня, n/%	10/11,4	5/10,4	0,03	0,867

Хворі на ЦД 2 типу, які отримували ГД, характеризувалась вищими середніми значеннями САТ ((161,0±1,9) vs. (149,4±2,6) мм рт. ст.; Z=2,79, p=0,005) та ПАТ ((79,8±1,8) vs. (65,1±1,7) мм рт. ст.; Z=5,09, p<0,001) порівняно з пацієнтами без ДН (рис. 3.4). Разом із тим показник ДАТ першої і другої груп не відрізнявся ((81,7±1,1) vs. (84,3±1,5) мм рт. ст.; Z=0,74, p=0,457). Варто відзначити, що збільшення САТ та ПАТ у ГД-хворих на ДН відбувалось на 7,8 та 22,6 % відповідно.

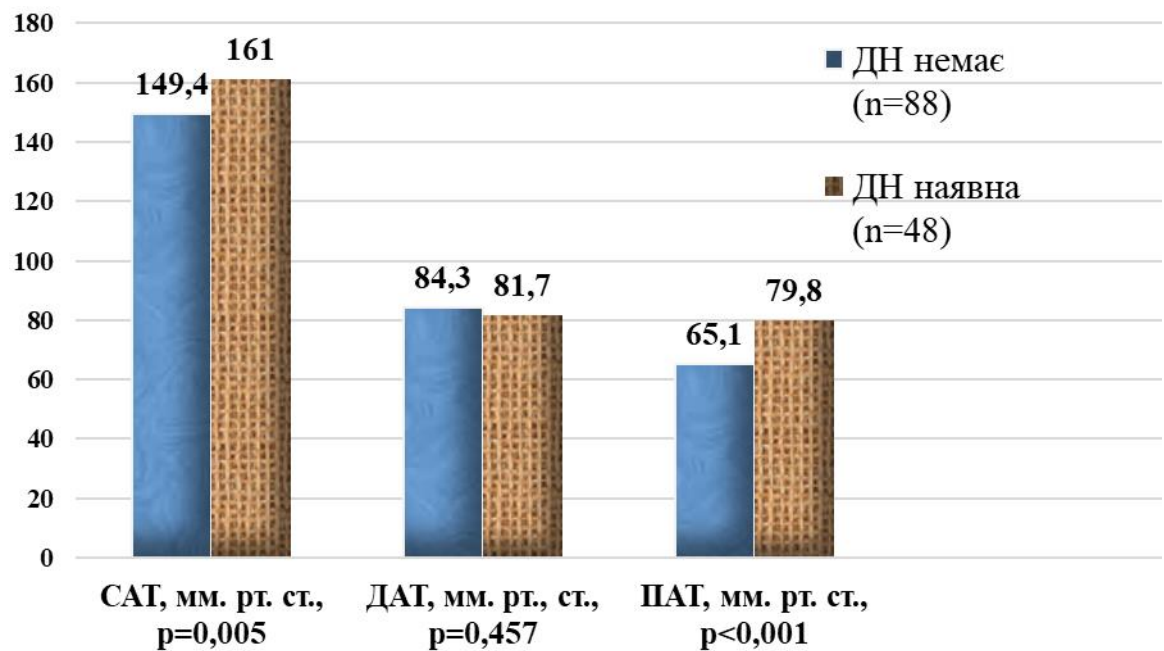


Рисунок 3.4 – Середні значення АТ у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

3.2 Особливості ліпідного та мінерального метаболізму

Дослідження показників ліпідного спектру у ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ДН, визначило вірогідні відмінності концентрацій ТГ та фракції ХС ЛПВЩ у сироватці крові при відсутності динаміки змін ЗХС та ХС ЛПНЩ (табл. 3.4). Так, вміст ХС ЛПВЩ у хворих на ЦД 2 типу був нижчим на 19,4 % від такого у осіб без діабету, водночас ТГ, навпаки, – вищим на 33,5 %.

Таблиця 3.4 – Показники ліпідного обміну у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=86)	наявна (n=48)		
ЗХС, ммоль/л	4,74±0,11	4,51±0,14	1,29	0,197
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,93±0,10	2,65±0,12	1,49	0,137
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,04	0,87±0,04	3,18	0,001
ТГ, ммоль/л	1,64±0,08	2,19±0,16	2,61	0,009

Характер змін мінерального метаболізму, зокрема рівня Р, Са та ПТГ, у когортах ГД-хворих із/без ДН наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Показники фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,08±0,01	1,03±0,02	1,93	0,053
Са, ммоль/л	2,37±0,02	2,31±0,03	1,38	0,168
Р, ммоль/л	1,94±0,06	1,78±0,07	1,83	0,067
ПТГ інтактний, нг/л	520,0±55,6	283,5±36,1	2,27	0,023

Встановлено, що вміст інтактного ПТГ у другій групі порівняно з першою був вірогідно нижчим (у 1,83 раза), що супроводжувалось при ДН дещо меншими значеннями Р. Варто відзначити, що середній рівень ПТГ як у ГД-хворих на ЦД 2 типу, так і без нього знаходився в межах цільових значень, водночас вміст Р перевищував референтні показники – на 22,8 і 33,8 % відповідно (табл. 3.5).

Цікавими були дані, отримані нами при аналізі сироваткового вмісту Mg у досліджуваних групах хворих на ХХН VД стадії (рис. 3.5). Так, концентрація Mg у пацієнтів із ДН була (у 1,15 раза) меншою ($(0,87 \pm 0,02)$ vs. $(1,00 \pm 0,02)$ ммоль/л; $Z=4,94$, $p<,001$), ніж у осіб без діабету. Середнє значення вмісту Mg у загальній когорті ($n=136$) ГД-хворих склало $(0,96 \pm 0,01)$ ммоль/л.

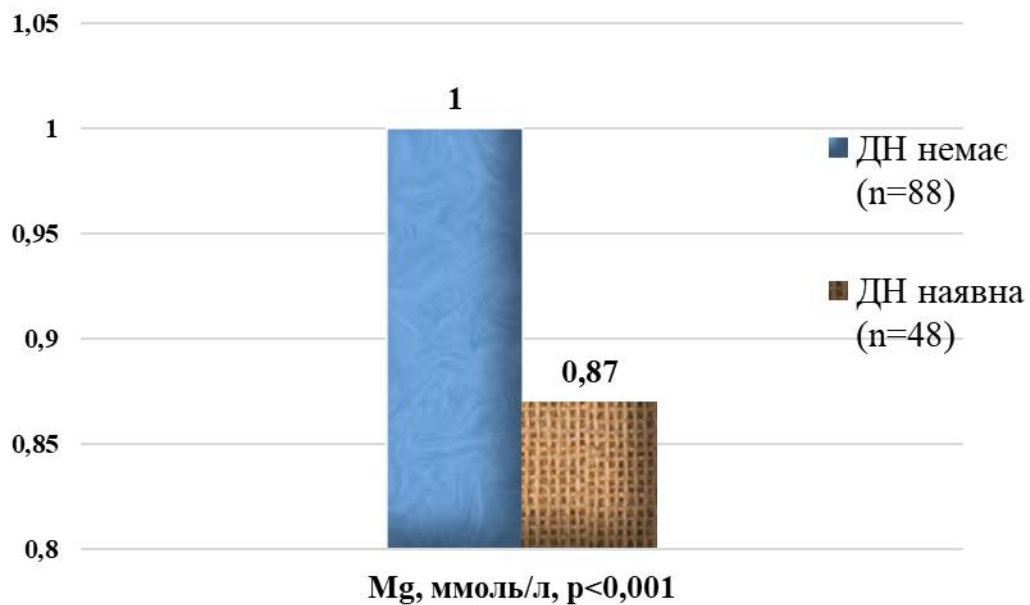


Рисунок 3.5 – Середній вміст Mg у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

Наступним завданням даного відрізка роботи було встановлення особливостей кореляційної залежності між вмістом магнію та дисліпідемією у ГД-пацієнтів із ДН. Визначено, що дефіцит Mg був тісно пов'язаний із накопиченням ТГ ($p=0,001$) та одночасним зменшенням ХС ЛПВЩ ($p=0,003$) (рис. 3.6 та 3.7).

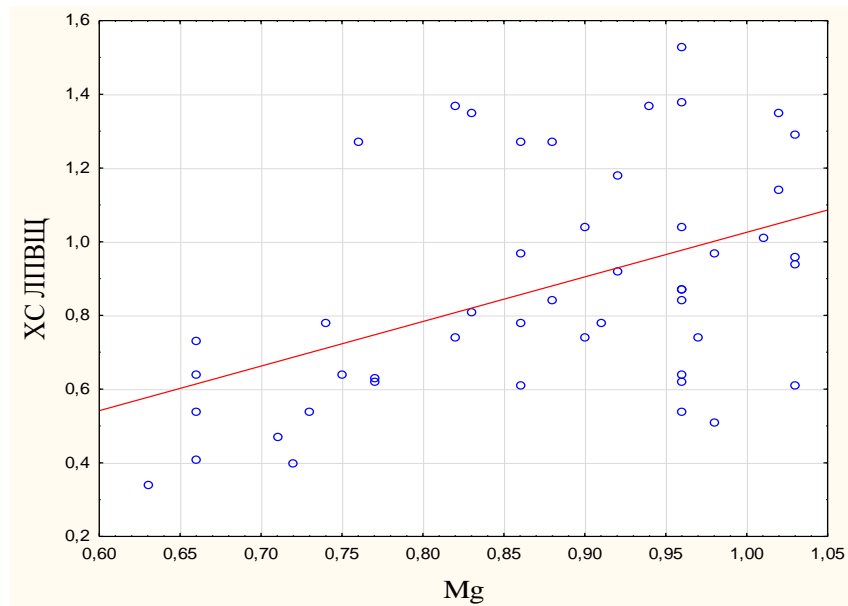


Рисунок 3.6 – Взаємозв'язок між рівнями Mg та ХС ЛПВЩ у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,42$)

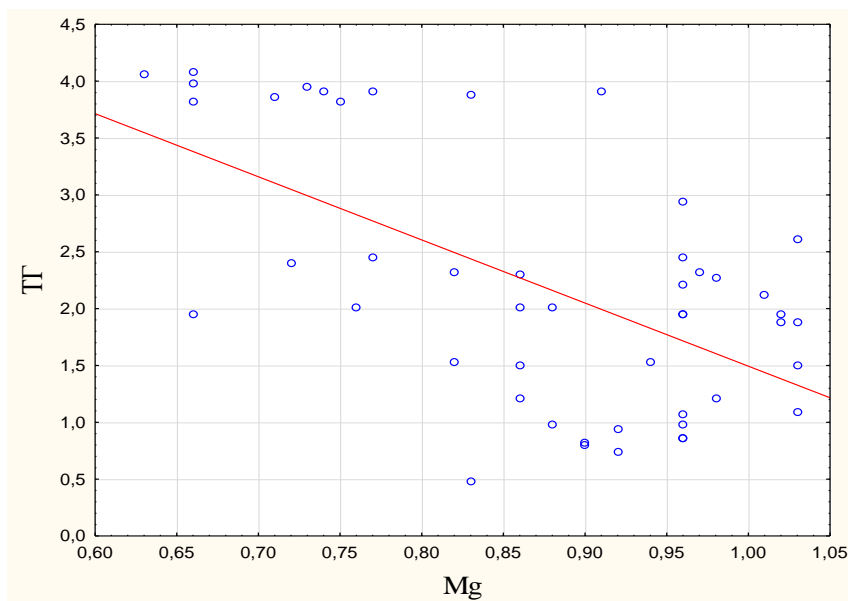


Рисунок 3.7 – Взаємозв'язок між рівнями Mg та ТГ у ГД-хворих на ДН ($R_s=-$
 $0,47$)

Аналізуючи взаємозв'язки концентрацій Mg з АГ як доведеним традиційним серцево-судинним фактором ризику, зокрема з абсолютними значеннями АТ, встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу існувала вірогідна кореляційна залежність між показником Mg з одного боку та величинами САТ і ПАТ з іншого (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Кореляційний зв'язок вмісту Mg та середніх значень АТ у ГД-хворих на ДН

Показник	Rs	p
САТ	-0,29	0,042
ДАТ	0,22	0,142
ПАТ	-0,40	0,005

3.3 Інтенсивність системних проявів запалення та характер пошкодження/дисфункції ендотелію

Результати дослідження активності хронічного запалення у групах ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ДН, наведено в таблиці 3.7. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу показники ФНП- α , СРБ і ФГ достовірно перевищували такі в осіб без діабету на 58,8, 40,6 і 14,4 % відповідно, водночас рівень альбуміну у першій і другій групах був подібним.

Таблиця 3.7 – Показники активності хронічного запалення у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M \pm m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
ФНП- α , нг/л	8,73 \pm 0,60	13,86 \pm 1,34	3,04	0,002
СРБ, мг/л	7,07 \pm 1,09	9,94 \pm 1,12	3,47	<0,001
ФГ, г/л	4,71 \pm 0,15	5,39 \pm 0,23	2,64	0,008
Альбумін, г/л	41,8 \pm 0,6	39,5 \pm 1,0	1,78	0,076

Дані, представлені на рис. 3.8 та 3.9, демонструють помірний кореляційний взаємозв'язок між накопиченням ФНП- α та збільшенням концентрацій СРБ (p<0,001) і ФГ (p=0,003) у групі ГД-хворих на ЦД 2 типу. Разом із тим кореляційна залежність показників ФНП- α та альбуміну (Rs=-0,45, p=0,002) у другій групі була вірогідно оберненою.

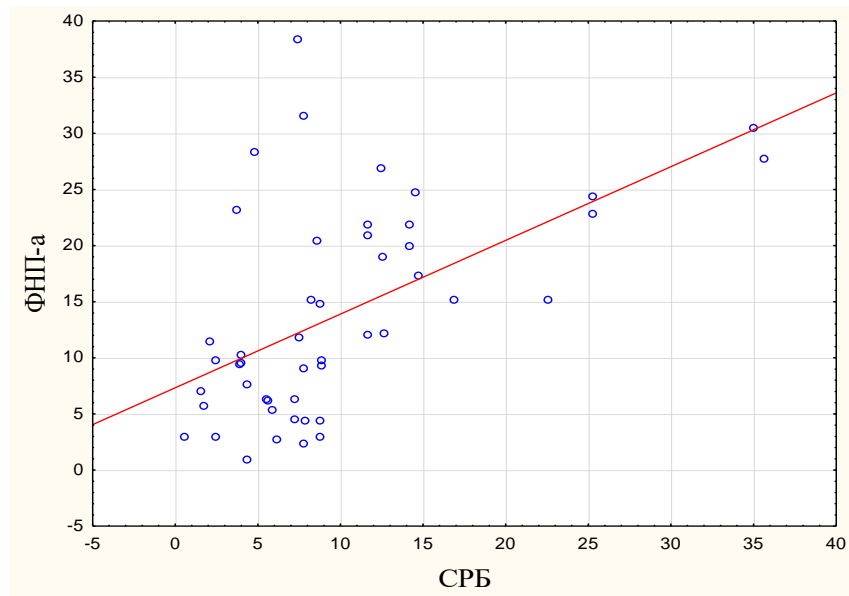


Рисунок 3.8 – Взаємозв'язок між рівнями ФНП-а та СРБ у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,55$)

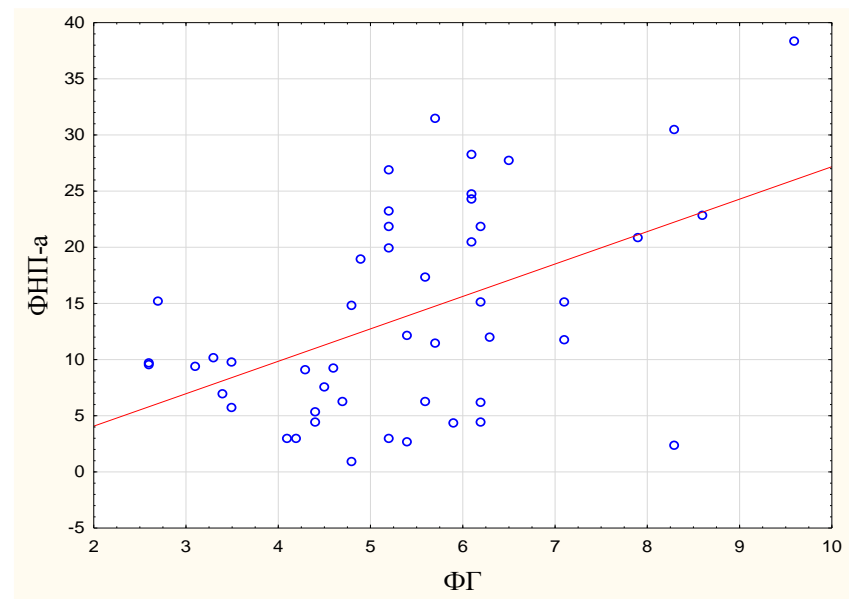


Рисунок 3.9 – Взаємозв'язок між рівнями ФНП-а та ФГ у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,42$)

Проведений тест Целермайера–Соренсона констатував виразні порушення судинорухової функції ендотелію у хворих на ХХН VД стадії; потікзалежна дилатація ПА в цілому по групі склала $(4,12 \pm 0,42)$ % (рис. 3.10).

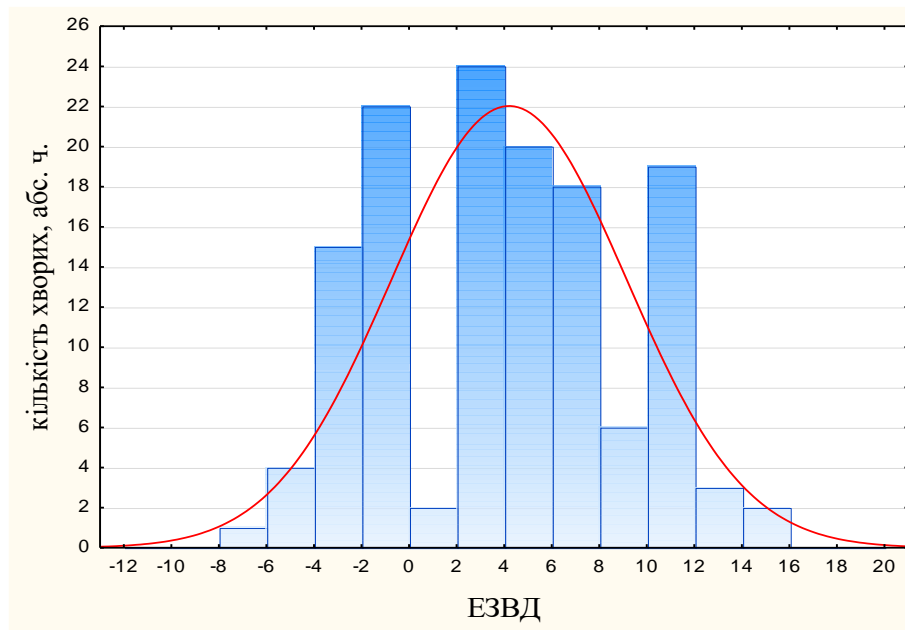


Рисунок 3.10 – Потікзалежна дилатація ПА у хворих на ХХН VД стадії (n=136)

Згідно з результатами проби з РГ встановлено, що лише у 24 ГД-хворих спостерігали адекватну вазодилатацію ($EЗВД \geq 10\%$), у 112 – ЕД (рис. 3.11). З числа пацієнтів із порушеною вазодилатаційною відповіддю у 23 осіб відзначено парадоксальну вазоконстрикцію ($EЗВД < 0\%$), у 19 – динаміка вазореактивності ПА під час фази РГ була відсутньою ($EЗВД = 0\%$), у 70 – реєстрували недостатню вазодилатацію ($EЗВД = 0,1-9,9\%$).

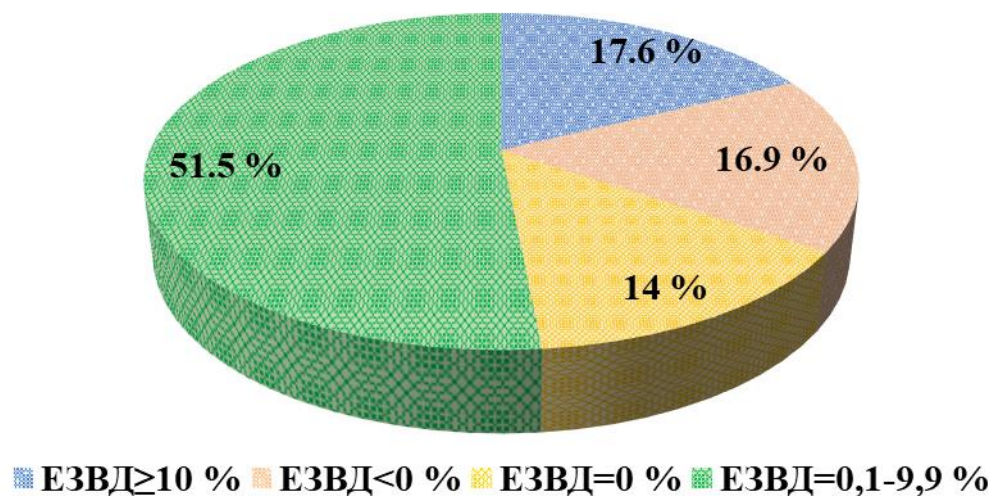


Рисунок 3.11 – Розподіл ГД-хворих за типами EЗВД ПА (n=136)

Характерним було те, що вазоконстрикторні та інерційні реакції судинного ендотелію у хворих на ЦД 2 типу зустрічались частіше (52,1 vs. 19,1 %; $\chi^2=15,6$, $p<0,001$), водночас нормальні реакції ПА – рідше (8,3 vs. 22,7 %; $\chi^2=4,4$, $p=0,035$), ніж у пацієнтів без діабету (рис. 3.12).

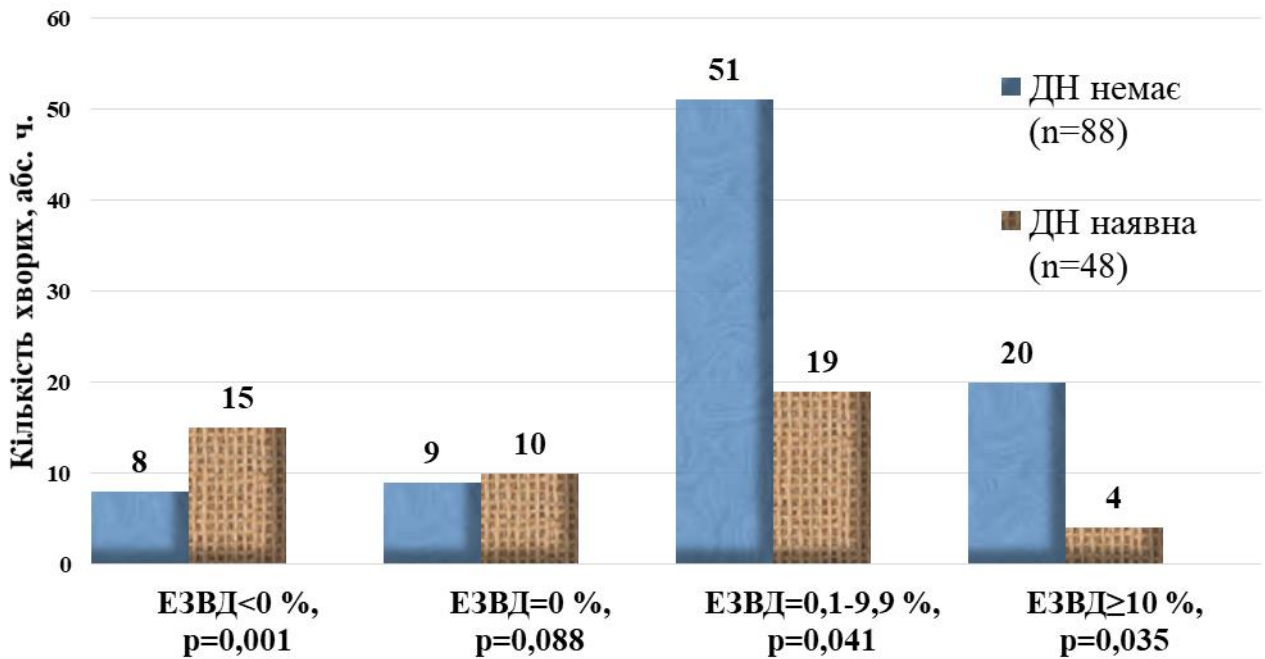


Рисунок 3.12 – Розподіл ГД-хворих за типами ЕЗВД ПА залежно від наявності/відсутності ДН

Дані, представлені у таблиці 3.8, демонструють чіткий зв'язок ДН із ЕД у ГД-пацієнтів, що підтверджувалось гіршою динамікою показників структури і функції ендотелію у другій групі відносно першої.

Таблиця 3.8 – Показники структурно-функціонального стану ендотелію у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
ЕЗВД, %	5,13±0,52	2,27±0,66	3,26	0,001
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	9,01±1,37	4,16±0,41	3,15	0,002
ЦЕК, ×10 ⁴ /л	14,2±0,7	22,3±1,3	4,98	<0,001

Так, середнє значення ЕЗВД ПА (у 2,26 раза), вмісту NO_2^- (у 2,17 раза) у хворих на ЦД 2 типу було вірогідно нижчим, а кількості ЦЕК, навпаки, – вищим (у 1,57 раза) порівняно з пацієнтами без діабету. Загальна концентрація стабільного метаболіту NO_2^- у хворих на ХХН VD стадії (n=136) склала $(7,30 \pm 0,92)$ мкмоль/л, водночас ЦЕК – $(17,30 \pm 0,70) \times 10^4/\text{л}$.

Варто зазначити, що у групі ГД-хворих на ДН спостерігався сильний ($p < 0,001$) кореляційний зв'язок зворотного характеру між кількістю десквамованих ендотеліоцитів та вмістом NO_2^- (рис. 3.13).

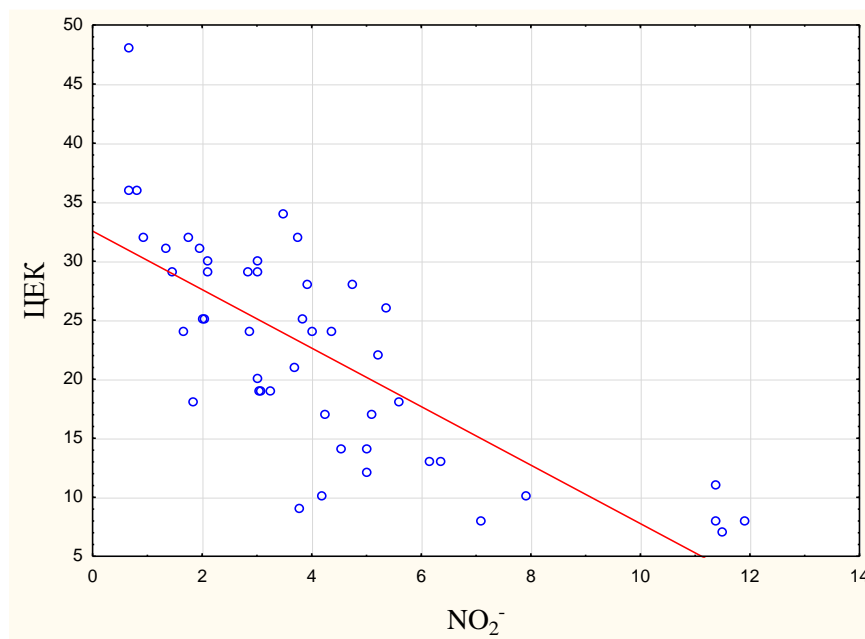


Рисунок 3.13 – Взаємозв'язок між рівнями ЦЕК та NO_2^- у ГД-хворих на ДН
($R_s = -0,78$)

Наступним етапом вивчення особливостей ЕД у хворих на ХХН VD стадії, які відрізнялись наявністю ЦД 2 типу, було дослідження його інтегрального показника – ІР, використовуючи новий стандартизований індекс ТуG.

У ГД-пацієнтів із ДН середній рівень співвідношення ТуG перевищував на 7,1 % аналогічний показник у хворих без діабету (табл. 3.9). Більше того, частка осіб із ТуG $> 4,49$ при ДН була вірогідно ($\chi^2 = 15,30$, $p < 0,001$) більшою (рис. 3.13). Поширеність ІР у загальній когорті ГД-пацієнтів (n=134) склала 72,8 %.

Таблиця 3.9 – Середнє значення індексу TyG у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=86)	наявна (n=48)		
TyG, ум. од.	4,62±0,03	4,95±0,04	5,58	<0,001

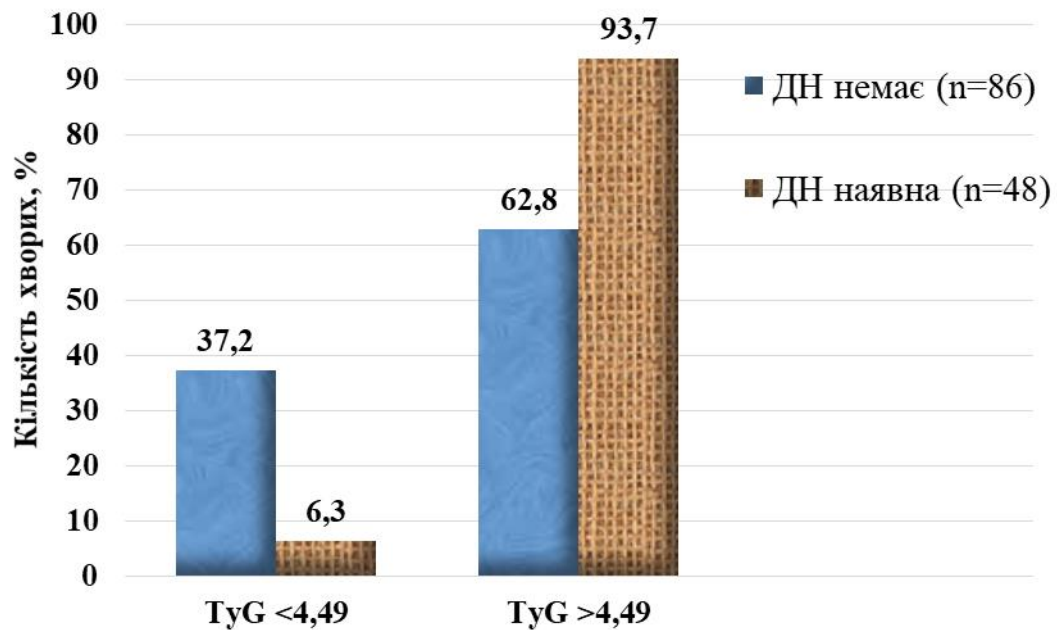


Рисунок 3.14 – Індекс TyG у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

3.4 Внутрішньогрупові кореляційні моделі показників запалення, ендотеліальної дисфункції та магнію, їх зв'язок із товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії

Важливим завданням даної роботи стало дослідження при ДН взаємозв'язку активності хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію у хворих на ХХН VД стадії, а також визначення інтегруючої ролі дефіциту магнію у цих процесах.

Встановлено вірогідну кореляційну залежність прозапальних маркерів та показників ЕД у групі хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД (табл. 3.10), причому механізми накопичення ФНП- α та збільшення кількості ЦЕК характеризувались сильним зв'язком (рис. 3.15).

Таблиця 3.10 – Кореляційна модель показників активності запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	ЦЕК	ЕЗВД	NO ₂ ⁻
ФНП- α	$R_s=0,73, p<0,001$	$R_s=-0,54, p<0,001$	$R_s=-0,61, p<0,001$
СРБ	$R_s=0,53, p<0,001$	$R_s=-0,39, p=0,006$	$R_s=-0,43, p=0,003$
ФГ	$R_s=0,53, p<0,001$	$R_s=-0,29, p=0,043$	$R_s=-0,30, p=0,040$
Альбумін	$R_s=-0,43, p=0,002$	$R_s=0,44, p=0,002$	$R_s=0,28, p=0,056$

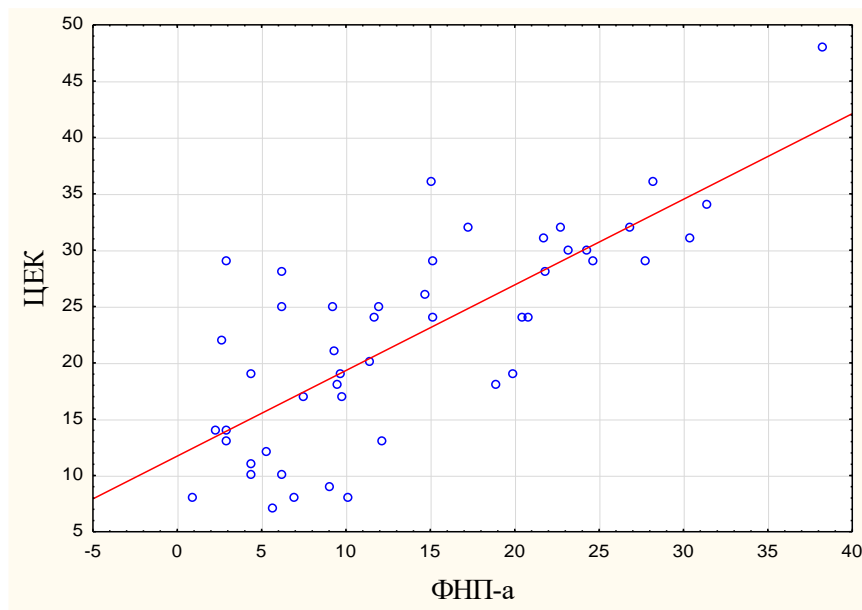


Рисунок 3.15 – Взаємозв'язок між рівнями ЦЕК та ФНП- α у ГД-хворих на ДН ($R_s=0,73$)

Результати кореляційного аналізу, представлені в таблицях 3.11 та 3.12, вказують на те, що дефіцит Mg у хворих на ДН був тісно пов'язаний як із високою активністю хронічного запалення (збільшення вмісту ФНП- α , СРБ,

ФГ, зниження рівня альбуміну), так і виразною ЕД (збільшення концентрації ЦЕК, недостатній вміст NO_2^- , ригідність ПА).

Таблиця 3.11 – Кореляційна модель вмісту Mg та показників активності запалення у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	Rs	p
ФНП- α	-0,68	<0,001
СРБ	-0,48	<0,001
ФГ	-0,45	0,001
Альбумін	0,31	0,032

Таблиця 3.12 – Кореляційна модель вмісту Mg та показників пошкодження/дисфункції ендотелію у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	Rs	p
ЦЕК	-0,63	<0,001
NO_2^-	0,49	<0,001
ЕЗВД	0,29	0,045

Надзвичайно цікавим у процесі виконання дослідження було встановлення у групі ГД-хворих на ЦД 2 типу напряму та сили взаємозв'язку між доведеними нетрадиційними факторами ризику атерогенезу – ЕД та хронічним запаленням – із ТІМ ЗСА. Не менш важливим за цих умов стало визначення кореляційної залежності дефіциту Mg та прогресування атеросклеротичного пошкодження.

Так, між збільшенням ТІМ ЗСА та структурно-функціональними порушеннями ендотелію при ДН існував вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок: прямий – із кількістю десквамованих ендотеліальних клітин; обернений – із середніми значеннями потікзалежної дилатації ПА та вмістом NO_2^- (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Кореляційний зв'язок показників пошкодження/дисфункції ендотелію та ТІМ ЗСА у ГД-хворих на ДН

Показник	Rs	p
ЦЕК	0,45	0,001
NO ₂ ⁻	-0,36	0,011
ЕЗВД	-0,36	0,013

Прогресування ТІМ ЗСА у другій групі хворих поєднувалось із активацією хронічного запалення та накопиченням ФНП-α (p<0,001) (рис. 3.16, табл. 3.14).

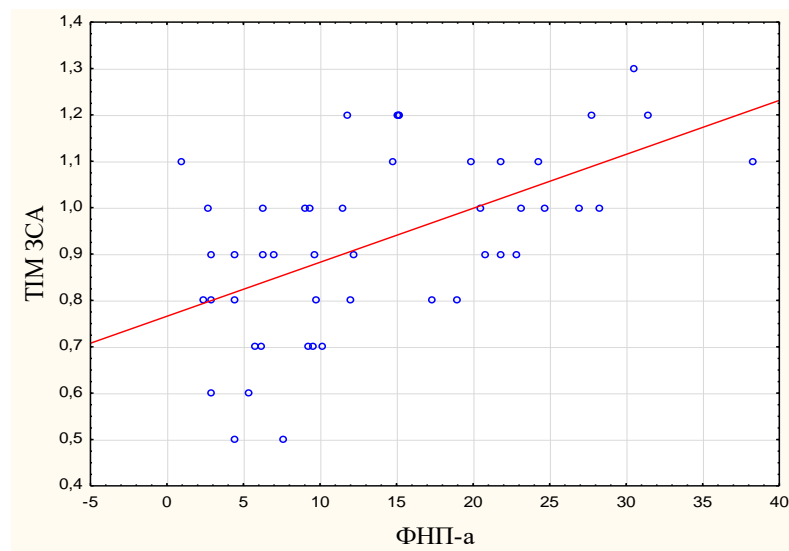


Рисунок 3.16 – Взаємозв'язок між рівнями ФНП-α та ТІМ ЗСА у хворих на ДН (Rs=0,55)

Таблиця 3.14 – Кореляційний зв'язок показників активності запалення та ТІМ ЗСА у ГД-хворих на ДН

Показник	Rs	p
СРБ	0,36	0,013
ФГ	0,34	0,017
Альбумін	-0,33	0,020

Більше того, встановлено сильний обернений кореляційний зв'язок показників Mg та ТІМ ЗСА ($p < 0,001$) у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД (рис. 3.17).

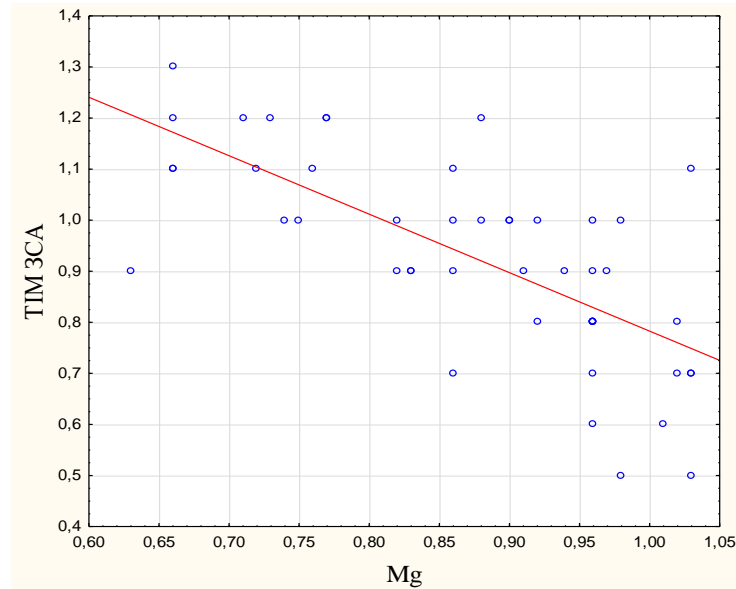


Рисунок 3.17 – Взаємозв'язок між рівнями Mg та ТІМ ЗСА у ГД-хворих на ДН ($R_s = -0,70$)

Підсумовуючи результати проведених досліджень, наведених у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– хворі на ЦД 2 типу, які отримують ГД, асоціюються з дуже високим кардіоваскулярним ризиком – частою реєстрацією ІХС, СН, аритмій та поєднуються з віком, АГ, високим ПАТ, меншою тривалістю ГД, додіалізної стадії ХХН, збільшенням ТІМ ЗСА;

– характерними рисами порушеного мінерального метаболізму у ГД-пацієнтів із ДН є дефіцит Mg та розвиток ВГПТ, причому вміст Mg тісно пов'язаний з накопиченням ТГ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, високими абсолютними значеннями САТ і ПАТ;

– ДН у хворих на ХХН VД стадії поєднується з активацією хронічного запалення, що проявляється збільшенням вмісту прозапального цитокіну ФНП- α , зростанням концентрації неспецифічних

прозапальних медіаторів СРБ і ФГ та одночасним зниженням рівня альбуміну;

– особливостями ЕД у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД є пошкодження ендотелію (накопичення ЦЕК), дефіцит NO (зниження NO_2^-), порушення вазорективності (недостатня ЕЗВД ПА) та розвиток ІР (підвищення індексу TuG);

– показники структурно-функціонального стану ендотелію, активності хронічного запалення, Mg при ДН у хворих на ХХН VD стадії тісно пов'язані;

– прогресування атеросклеротичного пошкодження ЗСА у хворих на ЦД 2 типу відбувається в умовах пошкодження/дисфункції ендотелію, високої активності системних проявів запалення та недостатньої кількості Mg.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [122, 213, 311, 312, 314, 316].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА
ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

4.1 Структурно-функціональні зміни міокарда

Дослідження структурно-функціонального стану серця у ГД-хворих, які відрізнялись наявністю ДН, встановило вірогідні відмінності за більшістю ЕхоКГ показниками (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Ао, діаметр, см	3,76±0,03	3,83±0,03	1,97	0,048
ЛП, діаметр, см	4,10±0,06	4,46±0,09	3,37	<0,001
КДР, см	5,19±0,06	5,63±0,09	3,89	<0,001
МШП, см	1,15±0,02	1,23±0,02	3,21	0,001
ЗСЛШ, см	1,13±0,02	1,17±0,01	2,08	0,038
ВТС	0,44±0,01	0,43±0,01	1,31	0,191
ІММЛШ, г/м ²	155,0±5,3	181,0±7,2	3,20	0,001
ФВ, %	55,7±0,7	52,3±1,0	2,63	0,008
Е/А	1,04 ± 0,05	1,30±0,08	2,61	0,009
IVRT, мс	108,7±3,5	92,7±4,4	2,48	0,013
DT, мс	209,1±4,6	182,0±5,4	3,76	<0,001
ПШ, діаметр, см	2,47±0,04	2,80±0,09	3,02	0,003
ЛА, діаметр, см	2,59±0,06	2,83±0,08	2,72	0,007
ЛА, тиск, мм рт. ст.	24,6±0,8	29,6±1,2	3,46	<0,001

ГЛШ діагностовано у 115 (84,6 %) хворих на ХХН VД стадії, які лікувались ГД. КГЛШ виявлено у 66 випадках, ЕГЛШ – у 48, КРЛШ – у 11. У 11 пацієнтів була нормальна геометрія ЛШ (рис. 4.1).

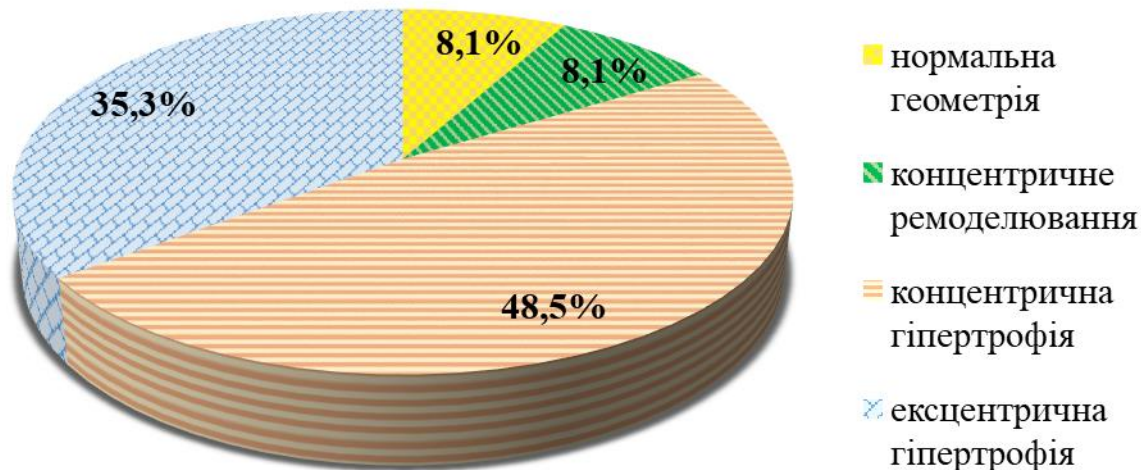


Рисунок 4.1 – Типи геометрії ЛШ у хворих на ХХН VД стадії (n=136)

Характерним було те, що ГЛШ у ГД-хворих на ДН реєстрували частіше (у 1,19 раза) порівняно з особами без діабету, причому структурне ремоделювання міокарда відбувалось переважно за рахунок формування ЕГЛШ (рис. 4.2).

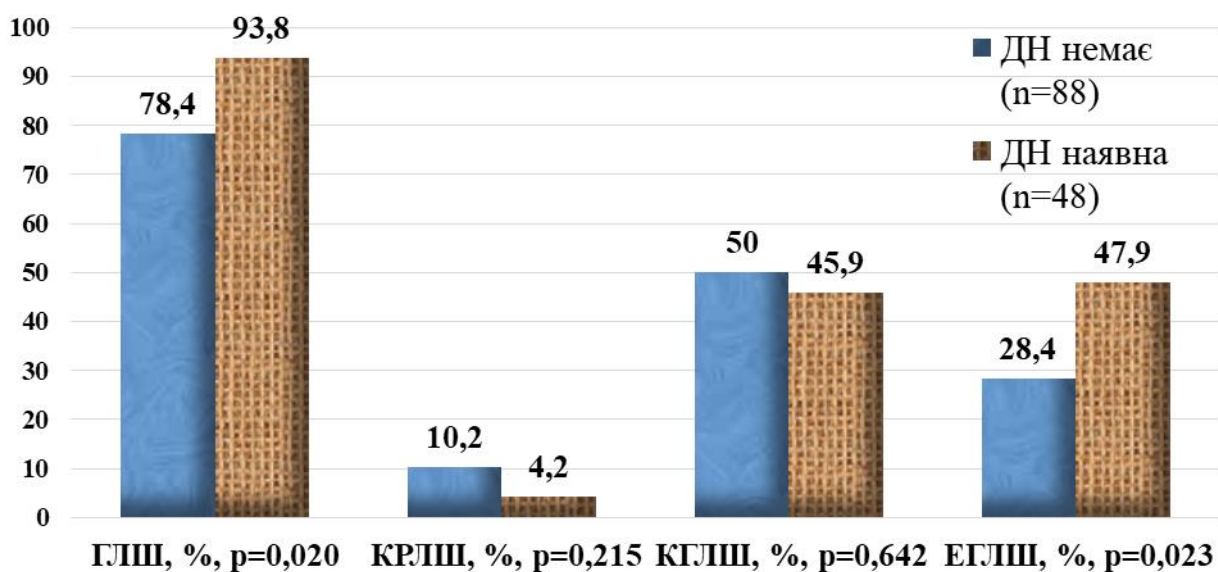


Рисунок 4.2 – Частота ГЛШ у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

Середні значення КДР, МШП, ЗСЛШ та ІММЛШ у хворих на ЦД 2 типу перевищували аналогічні ЕхоКГ показники у пацієнтів без діабету – на 8,5, 7,0, 3,5 та 16,7 % відповідно, водночас рівень ВТС у досліджуваних групах вірогідно не відрізнявся (див. табл. 4.1).

Систолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано лише у 21 (15,4 %) хворих на ХХН VД стадії; частка осіб із ФВ <50 % при ДН була (27,1 vs. 9,1 %; $\chi^2=7,76$, $p=0,006$) більшою.

Діастолічну дисфункцію ЛШ встановлено у 121 (89,0 %) ГД-пацієнтів, частіше у другій групі (100,0 vs. 83,0 %; $\chi^2=9,20$, $p=0,002$), ніж у першій. Поширеність прогностично несприятливих (псевдонормального і рестриктивного) варіантів діастолічної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу була більшою (62,5 vs. 28,4 %; $\chi^2=14,99$, $p<0,001$), а релаксаційного типу – дещо меншою порівняно з особами без діабету (рис. 4.3).

Дані трансмітрального кровоплину та глобальної функції ЛШ (див. табл. 4.1) продемонстрували суттєво нижчі значення IVRT (на 14,7 %), DT (на 13,0 %) та ФВ (на 6,1 %), вищі – Е/А (на 25,0 %) у ГД-хворих на ДН.

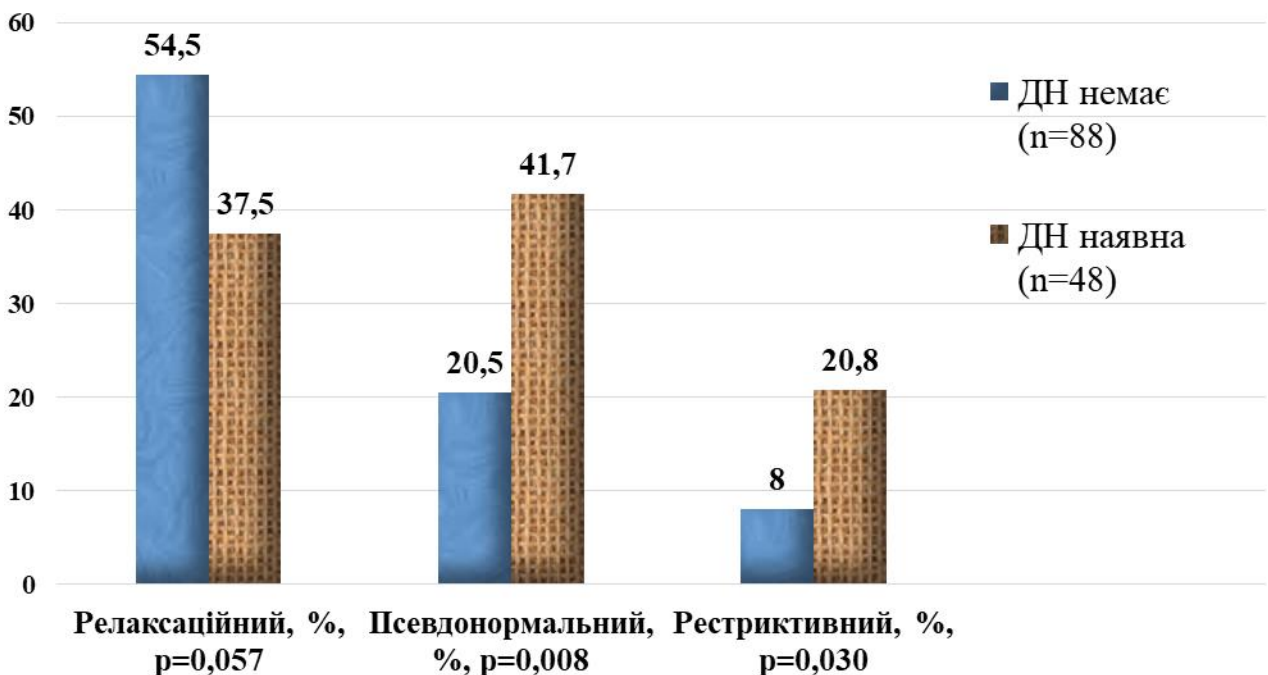


Рисунок 4.3 – Типи діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

Важливим було й те, що діаметри ЛП (у 1,09 раза) та Ао (у 1,02 раза) у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, вірогідно переважали зазначені величини у пацієнтів без діабету (див. табл. 4.1).

Дані, наведені на рис. 4.4, свідчать про те, що поширеність ЛГ у хворих на ХХН VД стадії при ДН була (у 1,84 раза; $\chi^2=10,79$, $p=0,001$) більшою, що супроводжувалось вищими середніми значеннями тиску у ЛА (на 20,3 %), діаметра ЛА (на 9,3 %) та розміру порожнини ПШ (на 13,4 %) у другій групі відносно першої (див. табл. 4.1).

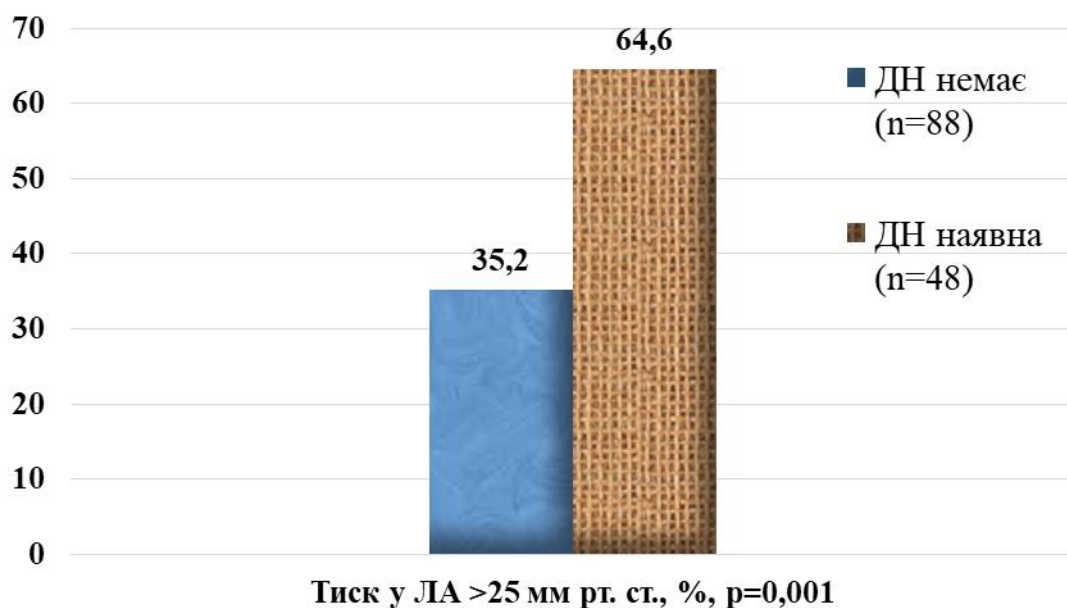


Рисунок 4.4 – Поширеність ЛГ у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

4.2 Кальцифікація клапанів серця

Актуальним завданням дослідження була оцінка поширеності ККС, ступеня пошкодження АК та МК, розвитку вад серця у ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ДН.

Зміни МК та АК у хворих на ХХН VД стадії, представлені на рис. 4.5 та 4.6, визначили, що частота як КМК, так і КАК у хворих на ДН порівняно з пацієнтами без діабету, була вірогідно більшою, а кількість осіб із нормальною структурою зазначених клапанів, навпаки, – меншою.

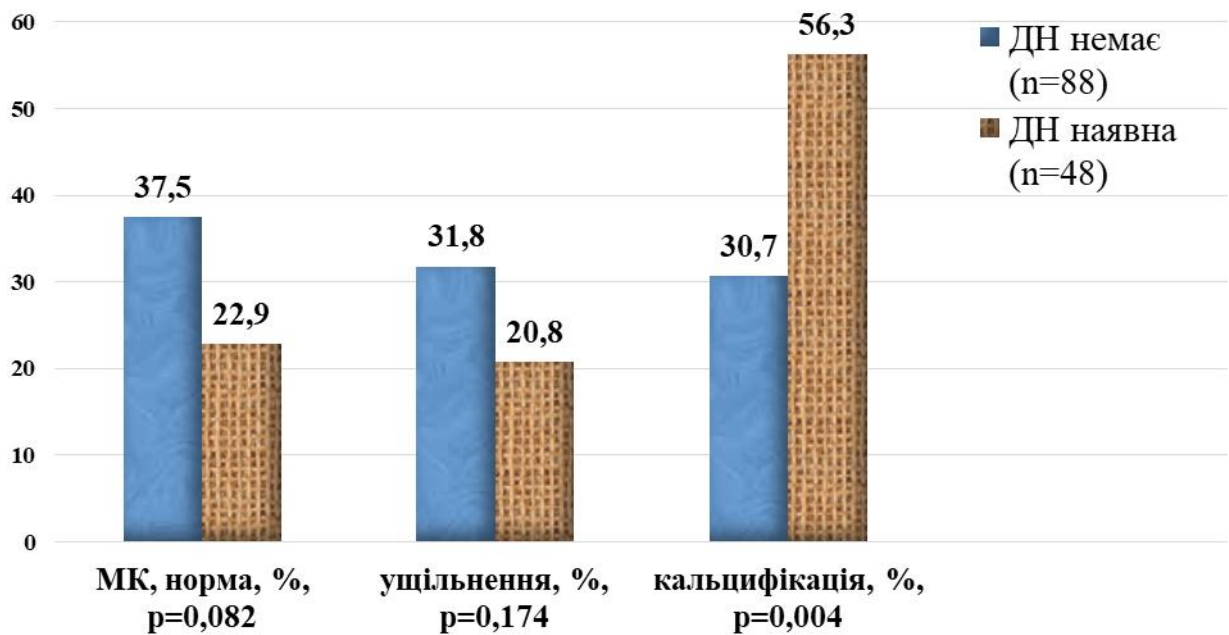


Рисунок 4.5 – Стан МК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

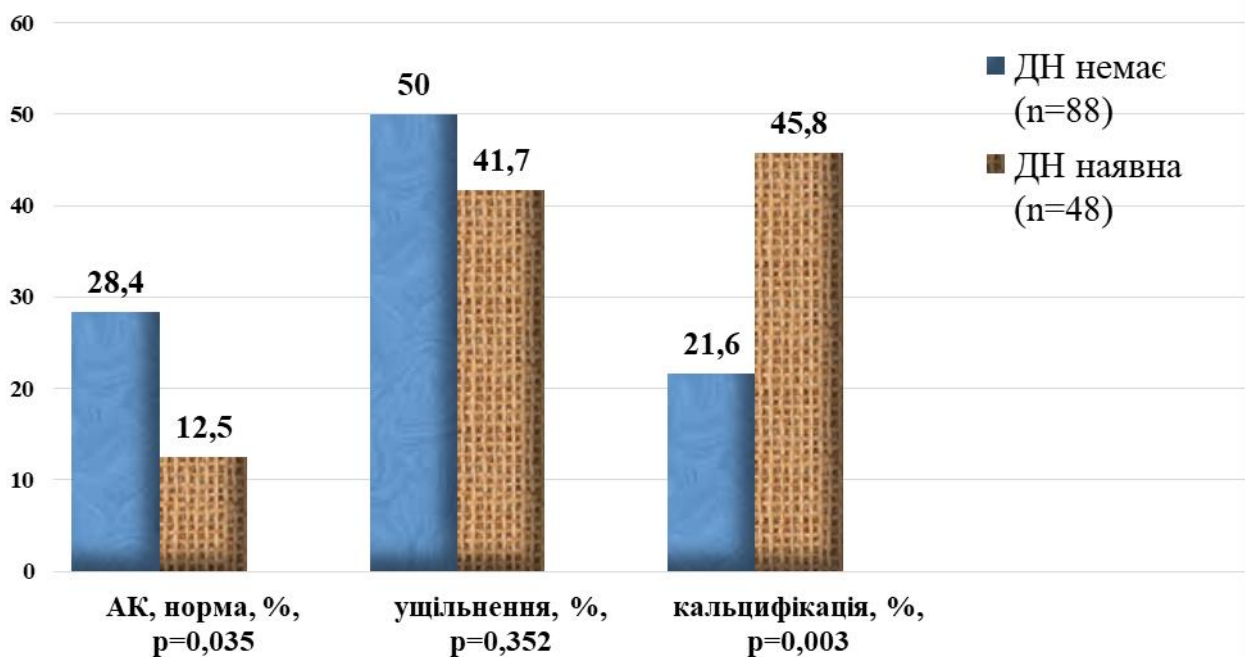


Рисунок 4.6 – Стан АК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН

ККС діагностовано у 66 (48,5 %) хворих на ХХН ВД стадії: ізольовану КМК – у 25 випадках, ізольовану КАК – у 12, обох клапанів (КАК+КМК) – у 29 (рис. 4.7). Характерним було те, що частота КАК+КМК достовірно не

відрізнялась від КМК (у 1,16 раза; $\chi^2=0,37$, $p=0,543$), але була більшою від поширеності КАК (у 2,42 раза; $\chi^2=8,30$, $p=0,004$). Частота КМК у ГД-пацієнтів загальної когорти перевищувала таку КАК (у 2,09 раза; $\chi^2=5,29$, $p=0,022$).

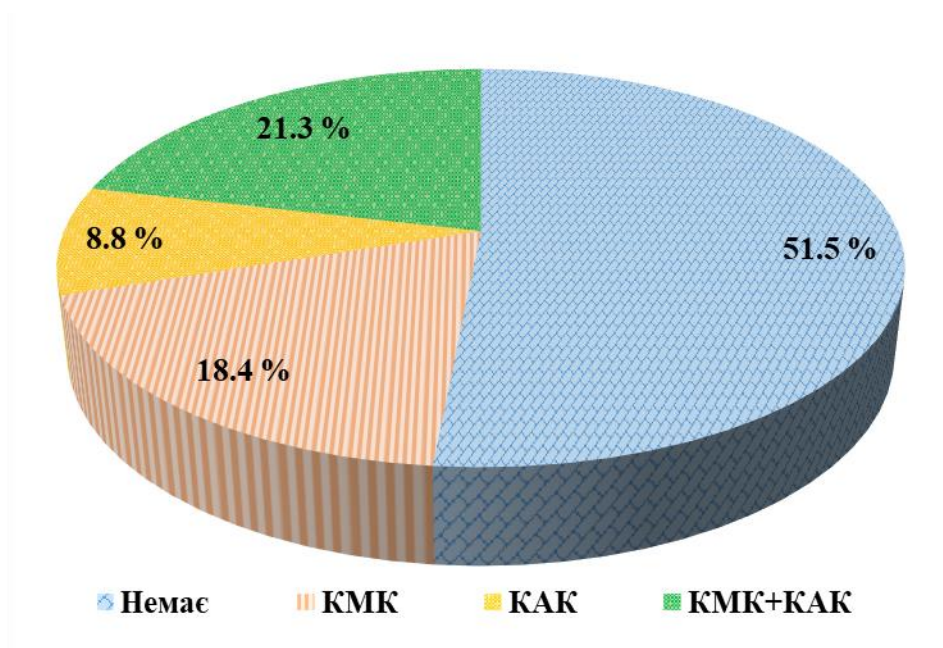


Рисунок 4.7 – Частота ККС у хворих на ХХН VD стадії (n=136)

Детальну характеристику поширеності ККС у ГД-хворих, які відрізнялись наявністю ДН, наведено на рис.4.8.

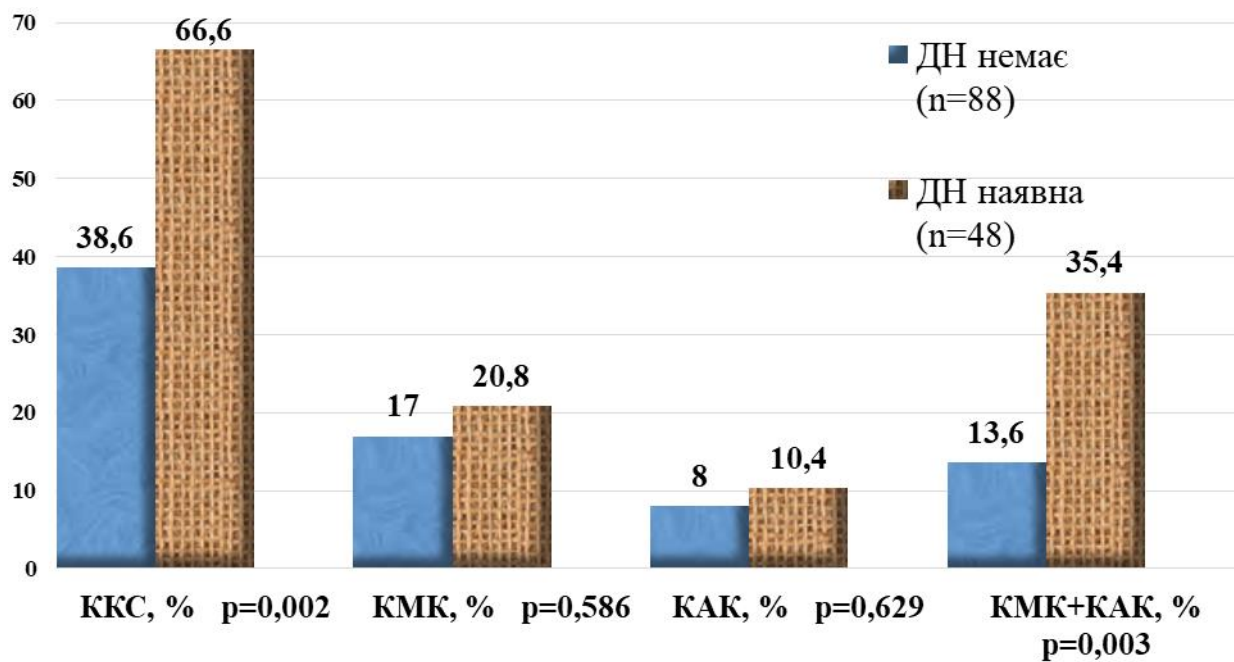


Рисунок 4.8 – Частота ККС у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН

ККС виявлено у 66,6 % хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, з переважанням поєднаної клапанної кальцифікації (КАК+КМК) над ізольованою КМК ($\chi^2=2,52$, $p=0,112$) та, особливо, КАК ($\chi^2=8,49$, $p=0,004$). Варто відзначити, що кількість випадків ККС (у 1,73 рази), КМК+КАК (у 2,60 рази) у пацієнтів із ДН реєстрували вірогідно частіше, водночас поширеність КМК або КАК у хворих першої і другої груп була подібною (див. рис. 4.8).

Дані, представлені в таблиці 4.2, вказують на достовірну залежність ДН із формуванням вад АК та МК у хворих на ХХН VD стадії. Поширеність стенотичних пошкоджень АК та МК у ГД-пацієнтів із ЦД 2 типу була у 2,49 і 4,91 рази вірогідно більшою відносно осіб без діабету, а прикляпанної регургітації – у 2,39 і 1,51 рази відповідно.

Таблиця 4.2 – Поширеність вад АК та МК у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН

Показник	ДН		χ^2	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Стеноз АК, n/%	14/15,9	19/39,6	8,41	0,004
Стеноз МК, n/%	3/3,4	8/16,7	7,34	0,007
Недостатність АК, n/%	13/14,8	17/35,4	7,70	0,006
Недостатність МК, n/%	39/44,3	32/66,7	6,22	0,013

Наступною важливою складовою роботи стало дослідження у групі ГД-хворих на ДН асоціативних взаємозв'язків ККС із ГЛШ, варіантами діастолічної дисфункції та систолічною дисфункцією ЛШ, розвитком ЛГ, а також прогресуванням атеросклеротичного пошкодження СА.

Результати кореляційного аналізу, наведені на рис. 4.9, свідчать про те, що збільшення ТІМ ЗСА у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, було тісно асоційоване ($p<0,001$) з прогресуванням ККС (КАК+КМК); показники КАК ($R_s=0,41$, $p=0,004$), КМК ($R_s=0,39$, $p=0,006$) та ТІМ ЗСА також корелювали.

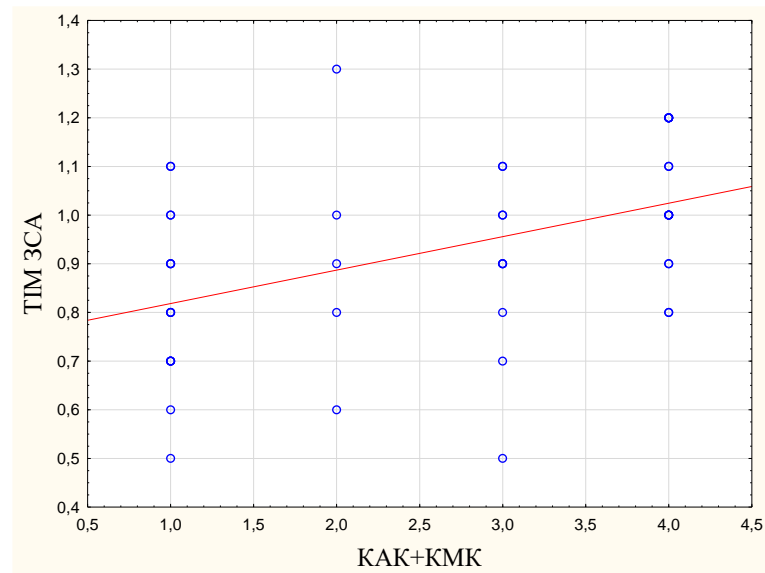


Рис. 4.9 – Взаємозв'язок КАК+КМК та ТІМ ЗСА у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,48$)

Встановлено, що при ДН наявність ККС вірогідно ($p=0,011$) корелювала з ГЛШ (рис. 4.10), його ексцентричним типом ($R_s=0,30$, $p=0,035$), причому частота реєстрації ЕГЛШ була пов'язана ($R_s=0,36$, $p=0,013$) зі збільшенням кількості випадків КАК+КМК.

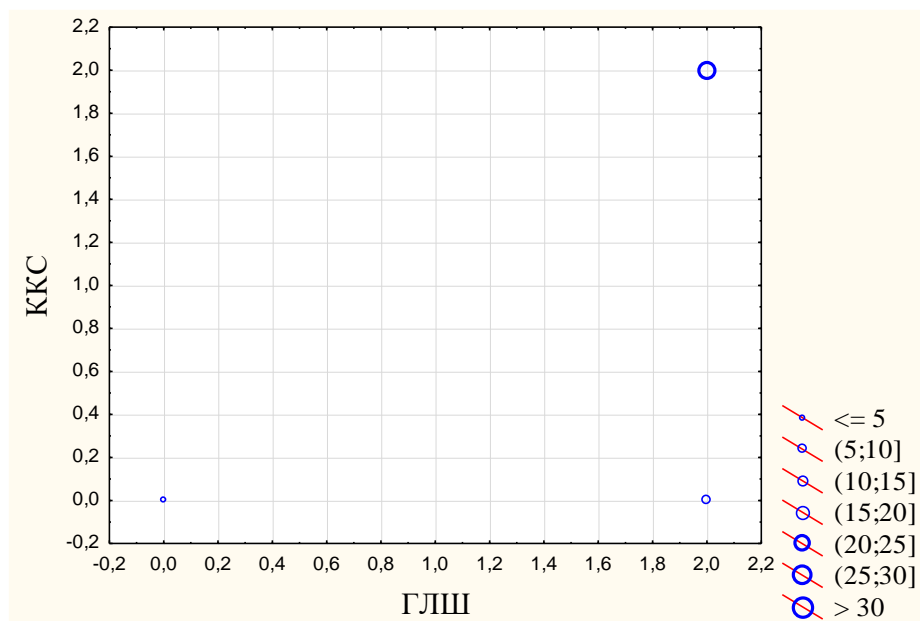


Рис. 4.10 – Взаємозв'язок ККС та ГЛШ у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,37$)

Наявність ККС у хворих на ЦД 2 типу супроводжувалась систолічною дисфункцією ЛШ ($R_s=0,43$, $p=0,002$), а прогресування скоротливої слабкості ЛШ тісно корелювало ($R_s=0,52$, $p<0,001$) з високою частотою поєднаної клапанної кальцифікації (КАК+КМК). Більше того, визначено прямий середньої сили кореляційний взаємозв'язок між КАК+КМК та діастолічною жорсткістю (рестриктивним типом дисфункції) ЛШ ($R_s=0,42$, $p=0,003$).

Варто відзначити, що поширеність ККС та ЛГ у ГД-пацієнтів із ДН були залежними ($R_s=0,40$, $p=0,005$).

4.3 Взаємозв'язок ремоделювання міокарда, хронічного запалення та пошкодження/дисфункції ендотелію

Визначено, що ГЛШ у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, асоційована з порушеннями структурно-функціонального стану ендотелію, супроводжувалась вірогідним накопиченням ($p=0,008$) десквамованих ендотеліоцитів (рис. 4.11), зниженням вмісту NO_2^- ($R_s=-0,35$, $p=0,014$) та зменшенням ЕЗВД ($R_s=-0,30$, $p=0,041$).

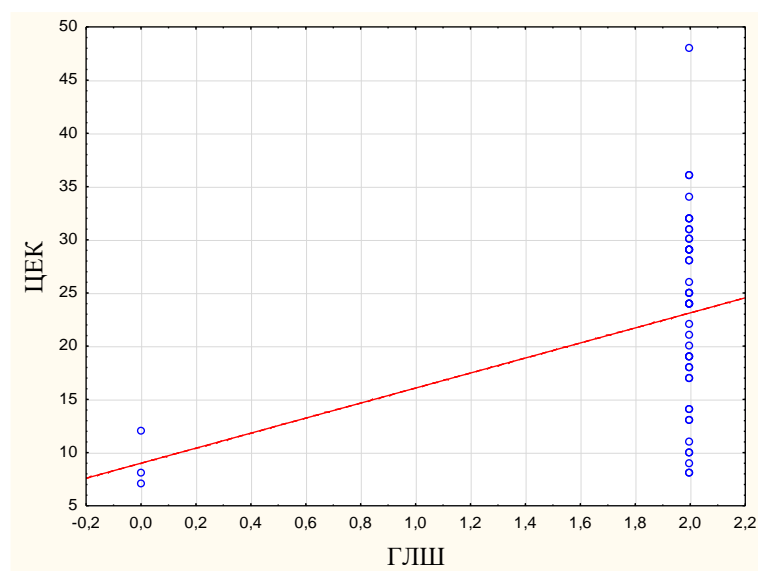


Рисунок 4.11 – Взаємозв'язок ГЛШ та рівня ЦЕК у ГД-хворих на ДН ($R_s=0,38$)

Встановлено вірогідний зв'язок між ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ показниками та виразністю ЕД у ГД-хворих на ДН, причому найвищий ступінь кореляції щодо структури і функції серця був характерний для ЦЕК (табл.4.3).

Таблиця 4.3 – Кореляційна модель структурно-функціональних показників серця та ЕД у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	ЦЕК	NO ₂ ⁻	ЕЗВД
Ао, діаметр	Rs=0,57, p<0,001	Rs=-0,41, p=0,004	Rs=-0,45, p=0,002
ЛП, діаметр	Rs=0,63, p<0,001	Rs=-0,46, p<0,001	Rs=-0,34, p=0,016
КДР ЛШ	Rs=0,53, p<0,001	Rs=-0,32, p=0,029	Rs=-0,37, p=0,009
МШП	Rs=0,48, p<0,001	Rs=-0,30, p=0,039	Rs=-0,23, p=0,114
ЗСЛШ	Rs=0,51, p<0,001	Rs=-0,30, p=0,039	Rs=-0,30, p=0,037
ІММЛШ	Rs=0,59, p<0,001	Rs=-0,34, p=0,019	Rs=-0,48, p<0,001
ФВ ЛШ	Rs=-0,65, p<0,001	Rs=0,54, p<0,001	Rs=0,37, p=0,010
Е/А	Rs=0,50, p<0,001	Rs=-0,41, p=0,004	Rs=-0,40, p=0,004
IVRT	Rs=-0,54, p<0,001	Rs=0,44, p=0,002	Rs=0,36, p=0,012
DT	Rs=-0,56, p<0,001	Rs=0,41, p=0,004	Rs=0,36, p=0,012
ПШ, діаметр	Rs=0,40, p=0,005	Rs=-0,37, p=0,009	Rs=-0,27, p=0,067
ЛА, діаметр	Rs=0,38, p=0,008	Rs=-0,32, p=0,026	Rs=-0,34, p=0,017
ЛА, тиск	Rs=0,54, p<0,001	Rs=-0,58, p<0,001	Rs=-0,41, p=0,004

Збільшення частоти несприятливих (псевдонормального і рестриктивного) типів діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу поєднувалось із дефіцитом NO₂⁻ (Rs=-0,31, p=0,035), акумуляцією ЦЕК (Rs=0,41, p=0,004) та ригідністю ПА (Rs=-0,33, p=0,024). Оцінка кореляційних взаємозв'язків показників трансмітрального кровоплину та пошкодження/дисфункції ендотелію у другій групі констатувала, що порушення вазореактивності (ЕЗВД), недостатня концентрація NO₂⁻ та збільшення кількості ЦЕК супроводжувались зростанням Е/А та зниженням IVRT та DT (див. табл. 4.3).

Висока поширеність систолічної дисфункції, зменшення ФВ ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН тісно залежали від прогресування ЕД, що підтверджувалось динамікою ($p < 0,001$) ЦЕК (рис. 4.12) та інших показників функціональної активності ендотелію (див. табл. 4.3).

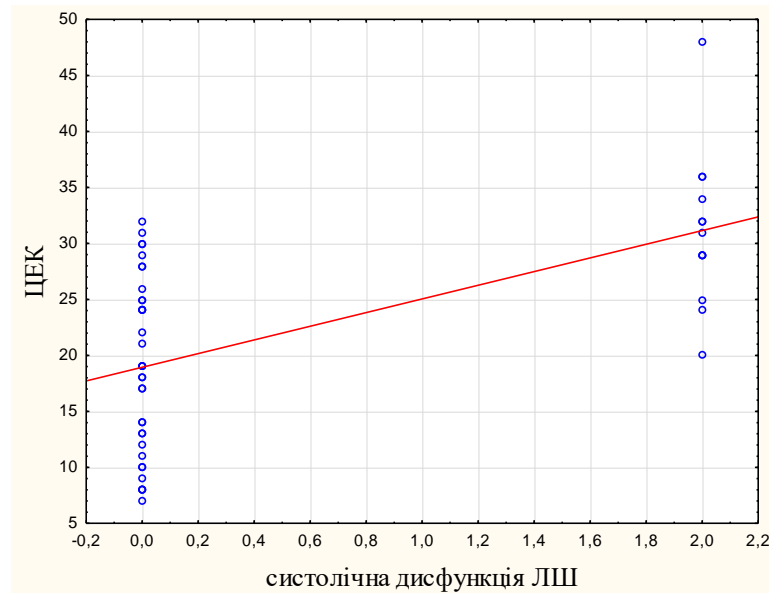


Рисунок 4.12 – Взаємозв'язок систолічної дисфункції ЛШ та рівня ЦЕК у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,60$)

Цікавим було те, що наявність ЛГ у хворих на ЦД 2 типу була прямо асоційована з кількістю десквамованих ендотеліоцитів ($R_s=0,39$, $p=0,006$), обернено – з вмістом NO_2^- ($R_s=-0,39$, $p=0,006$) та середніми значеннями ЕЗВД ($R_s=-0,30$, $p=0,042$). Кількісні величини, які визначають стан ПШ та ЛА, зокрема діаметр ПШ, ЛА, середній тиск у ЛА, корелювали при ДН зі структурно-функціональними показниками ендотелію (див. табл. 4.3).

Проведений кореляційний аналіз дозволив також встановити кореляційні взаємозв'язки різної сили маркерів запалення та показників ремоделювання серця у ГД-хворих на ДН (табл. 4.4). Так, потовщення стінок ЛШ, дилатація ЛШ, збільшення ІММЛШ, діаметрів A_0 , ЛП, асоціювались із накопиченням ФНП- α (більшою мірою), СРБ, ФГ та зниженням вмісту альбуміну.

Таблиця 4.4 – Кореляційна модель структурно-функціональних показників серця та хронічного запалення у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	ФНП-α	СРБ	ФГ	Альбумін
Ао, діаметр	$R_s=0,39,$ $p=0,006$	$R_s=0,46,$ $p=0,001$	$R_s=0,32,$ $p=0,027$	$R_s=-0,25,$ $p=0,092$
ЛП, діаметр	$R_s=0,47,$ $p<0,001$	$R_s=0,32,$ $p=0,027$	$R_s=0,42,$ $p=0,003$	$R_s=-0,25,$ $p=0,087$
КДР ЛШ	$R_s=0,40,$ $p=0,005$	$R_s=0,45,$ $p=0,001$	$R_s=0,40,$ $p=0,005$	$R_s=-0,39,$ $p=0,006$
МШП	$R_s=0,43,$ $p=0,002$	$R_s=0,35,$ $p=0,014$	$R_s=0,33,$ $p=0,024$	$R_s=-0,30,$ $p=0,036$
ЗСЛШ	$R_s=0,55,$ $p<0,001$	$R_s=0,43,$ $p=0,002$	$R_s=0,44,$ $p=0,002$	$R_s=-0,39,$ $p=0,006$
ІММЛШ	$R_s=0,55,$ $p<0,001$	$R_s=0,45,$ $p=0,001$	$R_s=0,39,$ $p=0,006$	$R_s=-0,31,$ $p=0,031$
ФВ ЛШ	$R_s=-0,53,$ $p<0,001$	$R_s=-0,31,$ $p=0,031$	$R_s=-0,37,$ $p=0,009$	$R_s=0,30,$ $p=0,037$
Е/А	$R_s=0,55,$ $p<0,001$	$R_s=0,38,$ $p=0,007$	$R_s=0,55,$ $p<0,001$	$R_s=-0,38,$ $p=0,007$
IVRT	$R_s=-0,52,$ $p<0,001$	$R_s=-0,35,$ $p=0,014$	$R_s=-0,54,$ $p<0,001$	$R_s=0,36,$ $p=0,012$
DT	$R_s=-0,57,$ $p<0,001$	$R_s=-0,37,$ $p=0,009$	$R_s=-0,53,$ $p<0,001$	$R_s=0,40,$ $p=0,005$
ПШ, діаметр	$R_s=0,34,$ $p=0,018$	$R_s=0,23,$ $p=0,123$	$R_s=0,37,$ $p=0,009$	$R_s=-0,15,$ $p=0,323$
ЛА, діаметр	$R_s=0,38,$ $p=0,007$	$R_s=0,30,$ $p=0,037$	$R_s=0,22,$ $p=0,142$	$R_s=-0,31,$ $p=0,033$
ЛА, тиск	$R_s=0,54,$ $p<0,001$	$R_s=0,38,$ $p=0,007$	$R_s=0,48,$ $p<0,001$	$R_s=-0,31,$ $p=0,034$

Дані, наведені на рис. 4.13, свідчать про те, що у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, існував прямий помірний зв'язок ($p=0,027$) хронічного запалення (збільшення кількості ФНП- α) та частоти реєстрації ГЛШ.

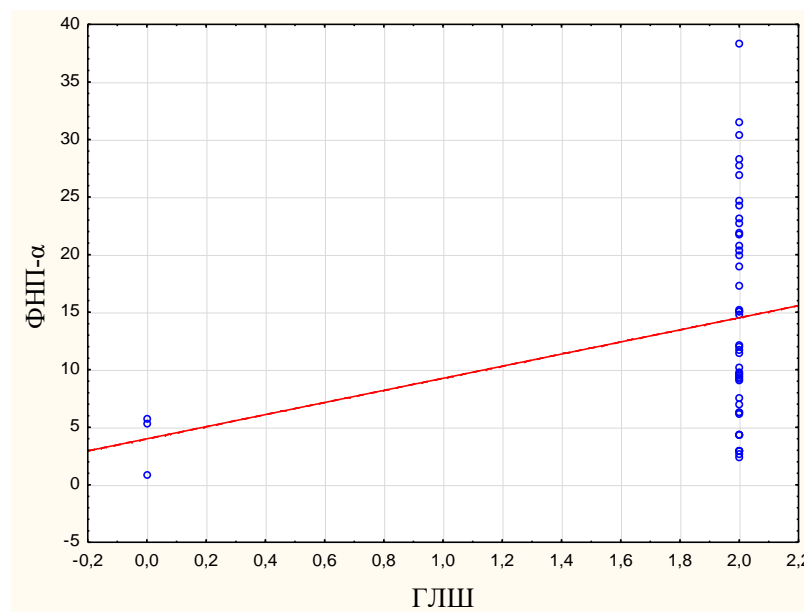


Рисунок 4.13 – Взаємозв'язок ГЛШ та рівня ФНП- α у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,32$)

Дослідження синергізму порушеного трансмітрального кровоплину та прозапальної активації у ГД-пацієнтів із ДН визначило тенденції, подібні до динаміки взаємозв'язку показників ЕД та діастолічної дисфункції ЛШ – підвищення Е/А та зниженням IVRT та DT (див. табл. 4.3 та 4.4). Прогресування діастолічної жорсткості міокарда ЛШ поєднувалось у другій групі з підвищенням концентрацій ФНП- α ($R_s=0,47$, $p<0,001$), ФГ ($R_s=0,58$, $p<0,001$), СРБ ($R_s=0,35$, $p=0,014$) та зниженням вмісту альбуміну ($R_s=-0,31$, $p=0,030$).

При прогресуванні систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ЦД 2 типу спостерігали зниження рівня альбуміну ($R_s=-0,36$, $p=0,012$), підвищення рівня ФГ ($R_s=0,38$, $p=0,008$), СРБ ($R_s=0,30$, $p=0,040$) та, особливо, ФНП- α ($p<0,001$) (рис. 4.14). Варто відзначити, що при ДН зменшення ФВ ЛШ було тісно

асоційоване з високою активністю запалення – накопиченням прозапального цитокіна ФНП- α та інших неспецифічних медіаторів (див. табл. 4.4).

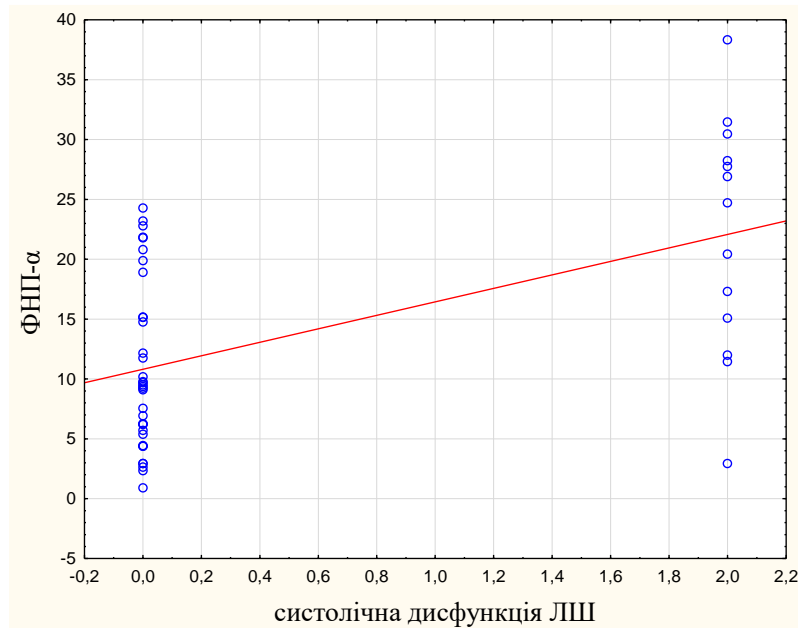


Рисунок 4.14 – Взаємозв'язок систолічної дисфункції ЛШ та рівня ФНП- α у ГД-хворих на ДН
($R_s=0,50$)

Встановлено, що ЛГ у ГД-пацієнтів із ДН асоціювалась із біомаркерами хронічного запалення, а саме з ФНП- α ($R_s=0,33$, $p=0,021$), СРБ ($R_s=0,33$, $p=0,024$) та ФГ ($R_s=0,45$, $p=0,002$), що супроводжувалось відповідною динамікою кореляційного зв'язку зазначених показників із ремоделюванням ПШ і ЛА (див. табл. 4.4).

Дослідження асоціативних взаємозв'язків ККС як важливого компонента ремоделювання серця з виразністю ЕД у рамках програми даного дослідження дозволило визначити, що наявність ККС у хворих на ЦД 2 типу поєднувалась із накопиченням ЦЕК ($R_s=0,63$, $p<0,001$), ригідністю ПА ($R_s=-0,59$, $p<0,001$) та недостатньою концентрацією NO_2^- ($R_s=-0,56$, $p<0,001$).

Результати кореляційного аналізу показників пошкодження/дисфункції ендотелію та ступеня пошкодження АК та МК у групі ГД-пацієнтів із ДН довели існування прямого середньої сили зв'язку КАК та КМК із кількістю

ЦЕК та оберненого – із ЕЗВД ПА і рівнем NO_2^- (табл. 4.5). Більше того, у другій групі поєднана клапанна кальцифікація (КАК+КМК), на відміну від ізольованої кальцифікації, характеризувалась посиленням зв'язку із біомаркерами ЕД.

Таблиця 4.5 – Кореляційний зв'язок ККС та структурно-функціональних показників ендотелію у ГД-хворих на ДН

	ЦЕК	NO_2^-	ЕЗВД
КАК	$R_s=0,62, p<0,001$	$R_s=-0,62, p<0,001$	$R_s=-0,43, p=0,003$
КМК	$R_s=0,47, p<0,001$	$R_s=-0,40, p=0,005$	$R_s=-0,47, p<0,001$
КАК+КМК	$R_s=0,63, p<0,001$	$R_s=-0,62, p<0,001$	$R_s=-0,50, p<0,001$

Дані, представлені в таблиці 4.6, констатували, що прогресування ККС у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, супроводжувалось прямим помірним асоціативним зв'язком із ФНП- α , СРБ та ФГ, оберненим слабким – із альбуміном, відтак – відбувалось в умовах хронічного запалення (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Кореляційний зв'язок ККС та маркерів хронічного запалення у ГД-хворих на ДН

	ФНП- α	СРБ	ФГ	Альбумін
КАК	$R_s=0,52, p<0,001$	$R_s=0,41, p=0,004$	$R_s=0,41, p=0,003$	$R_s=-0,24, p=0,096$
КМК	$R_s=0,49, p<0,001$	$R_s=0,48, p<0,001$	$R_s=0,37, p=0,009$	$R_s=-0,28, p=0,051$
КАК+КМК	$R_s=0,56, p<0,001$	$R_s=0,51, p<0,001$	$R_s=0,43, p=0,002$	$R_s=-0,29, p=0,046$

4.4 Кореляційна залежність порушень структурно-функціонального стану серця з дефіцитом магнію

Важливим і цікавим проміжним висновком дослідження стало встановлення тісного зв'язку між вмістом Mg та показниками

кардіогемодинаміки, ККС у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД. Так, дефіцит Mg супроводжувався збільшенням діаметра Ао, потовщенням стінок ЛШ, дилатацією ЛП та ЛШ, збільшенням ІММЛШ, прогресуванням систолічної (ФВ) та діастолічної (Е/А, IVRT, DT) дисфункції ЛШ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Кореляційна модель структурно-функціональних показників серця та вмісту Mg у ГД-пацієнтів із ДН

Показник	Rs	p
Ао, діаметр	-0,40	0,004
ЛП, діаметр	-0,42	0,003
КДР ЛШ	-0,48	<0,001
МШП	-0,42	0,003
ЗСЛШ	-0,47	<0,001
ІММЛШ	-0,42	0,003
ФВ ЛШ	0,40	0,005
Е/А	-0,41	0,004
IVRT	0,46	<0,001
DT	0,44	0,002
ПШ, діаметр	-0,27	0,063
ЛА, діаметр	-0,26	0,079
ЛА, тиск	-0,46	0,001

Характерним було те, що у ГД-пацієнтів із ДН збільшення частоти псевдонормального та рестриктивного типів діастолічної дисфункції ЛШ було асоційоване з нижчими значеннями вмісту Mg ($R_s=-0,38$, $p=0,008$), водночас наявність систолічної дисфункції ЛШ та недостатня концентрація Mg корелювали слабше ($R_s=-0,28$, $p=0,055$).

У хворих на ЦД 2 типу визначався обернений помірний ($p=0,007$) зв'язок між вмістом Mg та частотою як ГЛШ (рис. 4.15), так і ЕГЛШ ($R_s=-0,27$, $p=0,064$).

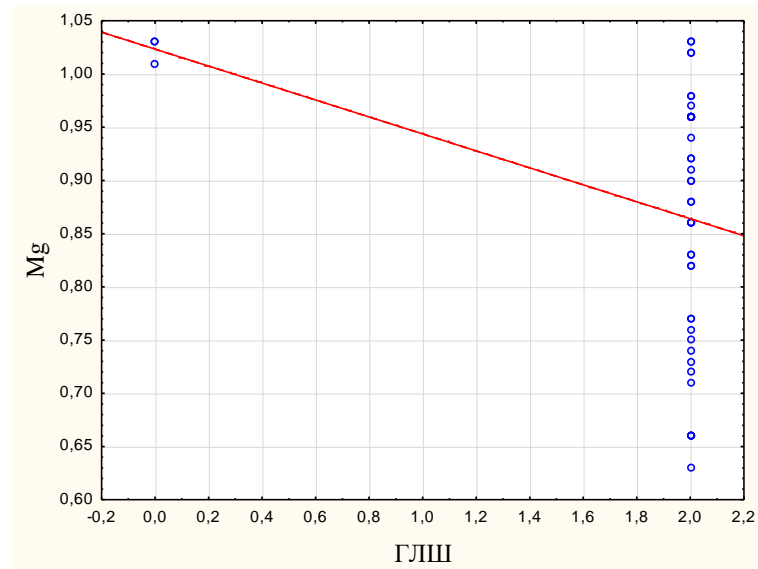


Рисунок 4.15 – Взаємозв'язок ГЛШ та рівня Mg у ГД-хворих на ДН
($R_s = -0,38$)

Залежність поширеності ЛГ із дефіцитом Mg у другій групі ГД-пацієнтів підтверджено помірним асоціативним зв'язком ($R_s = -0,33$, $p = 0,020$); абсолютні показники діаметра та тиску в ЛА, діаметра ПШ корелювали при ДН із рівнем Mg (див. табл. 4.7).

Дані, наведені на рис. 4.16, демонструють вірогідну ($p < 0,001$) обернену кореляційну залежність між наявністю ККС та середнім вмістом Mg.

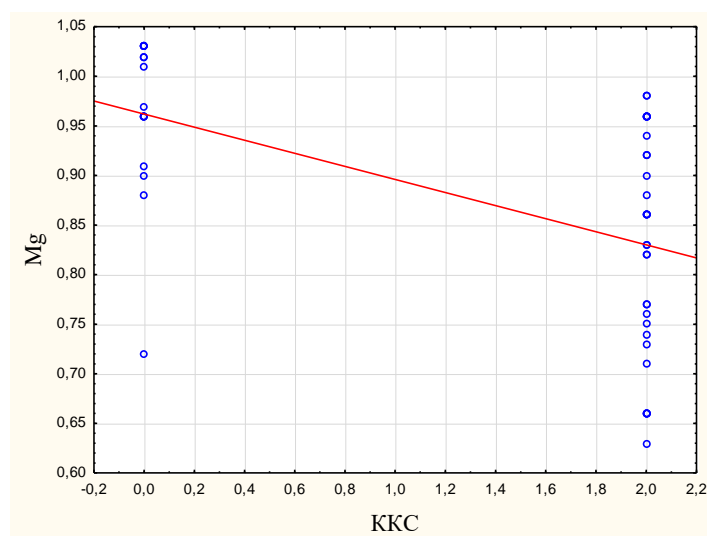


Рисунок 4.16 – Взаємозв'язок ККС та рівня Mg у ГД-хворих на ДН
($R_s = -0,57$)

Варто відзначити, що КАК, КМК та, особливо, КАК+КМК були тісно пов'язані з дефіцитом Mg (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Кореляційний зв'язок ККС та вмісту Mg у ГД-хворих на ДН

Показник	Rs	p
КАК	-0,50	<0,001
КМК	-0,47	<0,001
КАК+КМК	-0,54	<0,001

Підсумовуючи результати проведених досліджень, наведених у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– для хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, характерним є формування дезадаптивного ремоделювання серця з переважанням ЕГЛШ та КГЛШ, прогресування діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ, а також дилатація ПШ, структурні зміни ЛА та висока частота ЛГ;

– поширеність ККС у ГД-пацієнтів із ДН складає 66,6 %, причому частіше (у третини хворих) визначається поєднана КАК і КМК, яка призводить до частого розвитку клапанних вад, сприяє формуванню ГЛШ, діастолічної жорсткості міокарда та серцевої слабкості, ЛГ, та є асоційованою з прогресуванням атеросклеротичного пошкодження ЗСА;

– процеси структурно-функціональної перебудови міокарда, формування і прогресування ККС при ДН у хворих на ХХН VD стадії тісно пов'язані з пошкодженням/дисфункцією ендотелію (накопичення ЦЕК, зниження вмісту NO₂⁻, недостатня ЕЗВД), хронічним запаленням (підвищення концентрацій ФНП-α, ФГ, СРБ, гіпоальбумінемія) та дефіцитом Mg.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [121, 122, 215, 293, 308, 313, 317]

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ МАГНІЮ АСПАРТАТУ ТА L-КАРНІТИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ГЕМОДІАЛІЗ

5.1 Динаміка показників ремоделювання серця

Результати оцінки ефективності різних програм лікування щодо динаміки структурно-функціональних показників лівих відділів серця у досліджуваних групах ГД-хворих на ДН наведено в таблицях 5.1 та 5.2. Встановлено вірогідні відмінності практично за всіма ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ показниками у хворих основної групи, водночас динаміка зазначених показників (за виключенням ЗСЛШ, IVRT, DT) в групі порівняння була незначною або відсутньою, що підтверджено результатами тесту Фрідмана. Так, через 12 місяців терапії у хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, встановлено зменшення діаметра ЛП на 6,1 % ($Z=2,66$, $p=0,008$), КДР ЛШ – на 5,8 % ($Z=2,86$, $p=0,004$), товщини МШП – на 5,6 % ($Z=2,74$, $p=0,006$), ЗСЛШ – на 6,7 % ($Z=2,03$, $p=0,043$), зниження ІММЛШ на 17,1 % ($Z=2,80$, $p=0,005$), збільшення показників ФВ на 5,4 % ($Z=2,91$, $p=0,004$), IVRT – на 23,5 % ($Z=2,84$, $p=0,005$), DT – на 16,2 % ($Z=2,65$, $p=0,008$) та зменшення Е/А на 21,4 % ($Z=2,17$, $p=0,030$), а у хворих, які знаходились на стандартній терапії, зареєстровано лише зменшення товщини ЗСЛШ – на 4,3 % ($Z=2,10$, $p=0,036$), збільшення IVRT – на 8,7 % ($Z=2,11$, $p=0,035$), DT – на 5,0 % ($Z=2,07$, $p=0,038$). Більше того, до кінця періоду спостереження у хворих основної групи, на відміну від групи порівняння, частота реєстрації несприятливих (псевдонормального та рестриктивного) типів діастолічної дисфункції ЛШ була достовірно ($31,8$ vs. $68,2$ %; $\chi^2=4,96$, $p=0,026$) меншою, ніж до лікування, а кількість осіб з нормальною функцією – більшою ($18,2$ vs. $0,0$ %; $\chi^2=4,40$, $p=0,036$). Діаметр Ао у ГД-пацієнтів досліджуваних груп у процесі лікування не змінився.

Таблиця 5.1 – Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ лівих відділів міокарда у ГД-пацієнтів із ДН на тлі модифікованої терапії (M±m)

Показник	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
	до лікування (n=22)	через 6 місяців (n=22)	через 12 місяців (n=22)	
Ао, діаметр, см	3,79±0,03	3,76±0,03	3,74±0,03	3,84/ 0,146
ЛП, діаметр, см	4,38±0,12	4,26±0,11 **	4,09±0,10 **#	15,80/ <0,001
КДР ЛШ, см	5,55±0,10	5,40±0,11 *	5,23±0,09 **#	14,75/ <0,001
МШП, см	1,24±0,02	1,20±0,03	1,17±0,02 **	12,29/ 0,002
ЗСЛШ, см	1,19±0,02	1,13±0,02 *	1,11±0,03 *	10,22/ 0,006
ІММЛШ, г/м ²	184,6±9,9	167,7±7,7 *	153,0±6,3 **##	13,71/ 0,001
ФВ, %	52,5±1,5	54,0±1,0 *	55,5±1,1 **#	10,26/ 0,006
Е/А	1,31±0,11	1,11±0,09 *	1,03±0,10 *#	11,39/ 0,003
IVRT, мс	90,6±5,8	103,0±7,1 *	111,9±7,2 **##	17,52/ <0,001
DT, мс	180,6±7,2	199,4±8,2 *	209,9±9,1 **##	17,37/ <0,001
Примітка 1. * – p<0,05, ** – p<0,01 порівняно з даними до лікування. Примітка 2. # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з даними попереднього терміну спостереження.				

Таблиця 5.2 – Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ лівих відділів міокарда у ГД-пацієнтів із ДН на тлі базисної терапії (M±m)

Показник	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
Ао, діаметр, см	3,88±0,05	3,87±0,05	3,89±0,06	1,68/ 0,433
ЛП, діаметр, см	4,56±0,13	4,51±0,11	4,43±0,09	3,46/ 0,177
КДР ЛШ, см	5,76±0,17	5,72±0,15	5,73±0,15	3,29/ 0,193
МШП, см	1,23±0,03	1,21±0,03	1,20±0,03	2,67/ 0,264
ЗСЛШ, см	1,16±0,02	1,14±0,02	1,11±0,03 *	5,39/ 0,068
ІММЛШ, г/м ²	182,6±12,7	176,3±11,0	173,5±10,7	4,28/ 0,118
ФВ, %	52,0±1,4	52,7±1,0	53,0±1,0	2,05/ 0,358
Е/А	1,31±0,13	1,27±0,12	1,23±0,11	5,55/ 0,062
IVRT, мс	94,0±7,2	98,9±6,6	102,2±7,0 *	9,15/ 0,010
DT, мс	183,5±8,9	189,9±8,8	192,7±8,9 *	7,09/ 0,029
Примітка. * – p<0,05 порівняно з даними до лікування.				

Зміни ЕхоКГ показників, які характеризують стан ПШ та ЛА у хворих на ЦД 2 типу, які перебували на різних схемах терапії, були подібними до

динаміки лівих частин міокарда (табл. 5.3). Через рік від початку лікування у хворих основної групи встановлено зменшення діаметра ПШ на 3,9 % ($Z=2,34$, $p=0,019$), діаметра ЛА – на 3,8 % ($Z=2,95$, $p=0,003$), зниження тиску в ЛА – на 13,4 % ($Z=2,61$, $p=0,009$), чого не відбулось у осіб групи порівняння.

Таблиця 5.3 – Структурно-функціональні показники ПШ та ЛА у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M\pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
ПШ, діаметр, см	Основна (n=22)	2,79 \pm 0,13	2,75 \pm 0,12	2,68 \pm 0,10 *	8,13/ 0,017
ПШ, діаметр, см	Порівняння (n=20)	2,88 \pm 0,14	2,85 \pm 0,13	2,83 \pm 0,13	1,71/ 0,424
ЛА, діаметр, см	Основна (n=22)	2,88 \pm 0,12	2,83 \pm 0,11 *	2,77 \pm 0,12 **#	9,50/ 0,009
ЛА, діаметр, см	Порівняння (n=20)	2,84 \pm 0,14	2,83 \pm 0,14	2,81 \pm 0,14	2,91/ 0,233
ЛА, тиск, мм рт. ст.	Основна (n=22)	28,4 \pm 1,7	26,9 \pm 1,4 *	24,6 \pm 1,1 **#	13,29/ 0,001
ЛА, тиск, мм рт. ст.	Порівняння (n=20)	31,8 \pm 2,0	30,5 \pm 1,7	29,6 \pm 1,5	4,26/ 0,119

Примітка 1. * – $p<0,05$, ** $p<0,01$ порівняно з даними до лікування.
Примітка 2. # – $p<0,05$ порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

Варто відзначити, що позитивні вірогідні зміни структурно-функціонального стану серця у ГД-хворих, які отримували модифіковане лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину, ми реєстрували вже

через 6 місяців обсервації: ЛП ($Z=2,58$, $p=0,010$), КДР ЛШ ($Z=2,55$, $p=0,011$), ЗСЛШ ($Z=2,01$, $p=0,044$), ІММЛШ ($Z=2,31$, $p=0,021$), ФВ ($Z=2,07$, $p=0,039$), Е/А ($Z=2,00$, $p=0,046$), ІVRT ($Z=2,03$, $p=0,042$), ДТ ($Z=2,16$, $p=0,031$), діаметр ЛА ($Z=2,19$, $p=0,028$) та тиску в ЛА ($Z=2,27$, $p=0,023$) (див. табл. 5.1).

Характерним було те, що ступінь зниження ГЛШ за показником ІММЛШ за рік у хворих, які у складі комплексного лікування приймали комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, відносно пацієнтів, які знаходились на базисній терапії, була достовірною ((-31.6 ± 8.9) vs. $(-9,1 \pm 7.1)$ г/м²; $Z=2,07$, $p=0,039$). У третій термін спостереження величини діаметра А₀ ($Z=2,23$, $p=0,026$) ЛП ($Z=2,42$, $p=0,015$), КДР ЛШ ($Z=2,69$, $p=0,007$), ФВ ЛШ ($Z=2,01$, $p=0,044$), ДТ ($Z=1,85$, $p=0,064$), тиск у ЛА ($Z=2,55$, $p=0,011$) основної групи і групи порівняння відрізнялись.

5.2 Прогресування кальцифікації аортального та мітрального клапанів, атеросклеротичного пошкодження сонних артерій

Згідно з даними, представленими у таблицях 5.4 та 5.5, частота появи нових випадків як КМК, так і КАК у ГД-хворих на ДН, які перебували на стандартній терапії, склала 10,0 % на рік, водночас поширеність клапанної кальцифікації у хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, через 12 місяців обсервації не змінилась.

Таблиця 5.4 – Стан МК у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії

МК	Основна група (n=22)		Група порівняння (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Норма, n/%	4/18,2	3/13,6	6/30	3/15
Ущільнення, n/%	6/27,3	7/31,8	3/15	4/20
Кальцифікація, n/%	12/54,5	12/54,5	11/55	13/65

Таблиця 5.5 – Стан АК у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії

АК	Основна група (n=22)		Група порівняння (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Норма, n/%	2/9,1	2/9,1	3/15	2/10
Ущільнення, n/%	10/45,5	10/45,5	8/40	7/35
Кальцифікація, n/%	10/45,5	10/45,5	9/45	11/55

Результати порівняльної оцінки впливу різних програм лікування на динаміку пошкодження ЗСА у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, наведено на рис. 5.1. Так, у осіб групи порівняння до кінця спостереження встановлено вірогідне збільшення (на 9,1 %) ТІМ ЗСА ($(0,98 \pm 0,04)$ vs. $(1,07 \pm 0,04)$ мм; $Z=2,27$, $p=0,023$), чого не відбулось у хворих основної групи ($(0,88 \pm 0,05)$ vs. $(0,88 \pm 0,05)$ мм; $Z=0,09$, $p=0,925$). Через 12 місяців терапії досліджувані групи за зазначеним показником відрізнялись ($Z=2,75$, $p=0,006$).

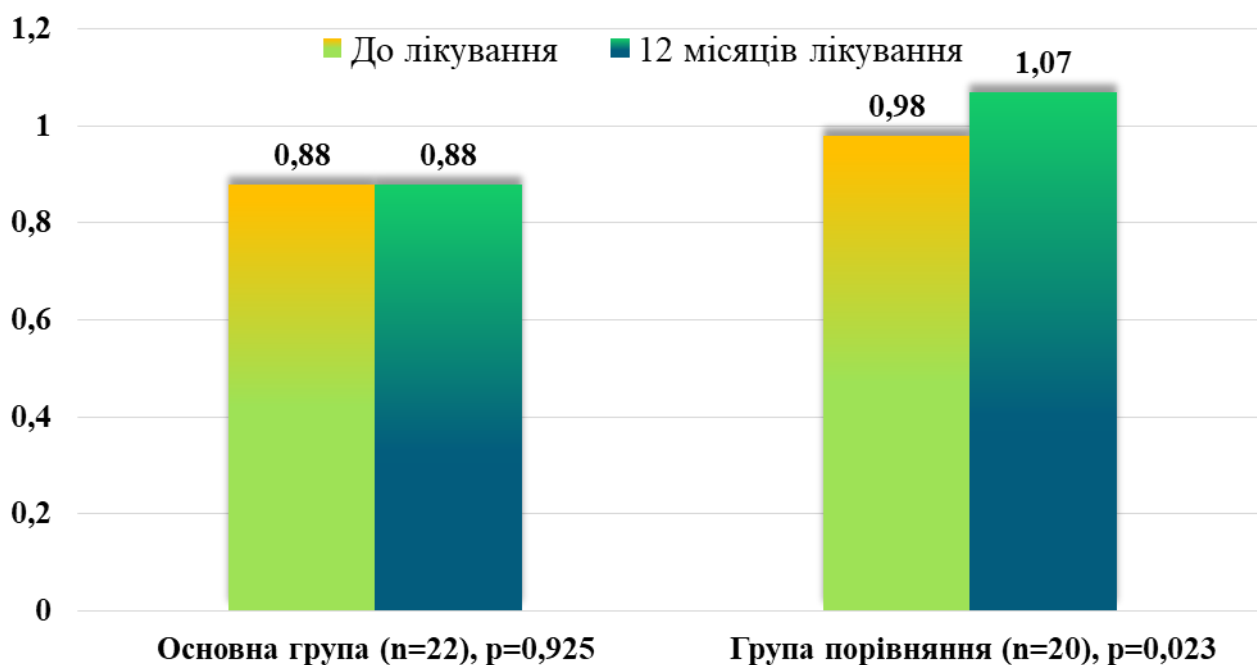


Рисунок 5.1 – Динаміка змін ТІМ ЗСА (мм) у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм лікування

5.3 Динаміка артеріального тиску, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, вмісту магнію

Аналіз впливу різних схем терапії на динаміку АГ у ГД-хворих на ДН визначив позитивний антигіпертензивний ефект у обох досліджуваних групах, проте більш виразні зміни САТ і ПАТ стосувались осіб, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину (табл. 5.6)

Таблиця 5.6 – Показники АТ у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії (M±m)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
САТ, мм рт. ст	Основна (n=22)	158,6±4,4	143,9±3,6 **	138,9±4,2 ***#	23,41/ <0,001
САТ, мм рт. ст	Порівняння (n=20)	161,0±2,7	150,0±4,4 **	147,5±4,6 **	12,04/ 0,002
ДАТ, мм рт. ст	Основна (n=22)	80,0±2,2	76,8±2,1	74,5±2,7 *	7,19/ 0,027
ДАТ, мм рт. ст	Порівняння (n=20)	82,0±0,9	79,5±2,0	77,0±2,3	6,04/ 0,049
ПАТ, мм рт. ст	Основна (n=22)	78,6±3,4	67,7±3,2 **	63,4±3,1 ***	21,99/ <0,001
ПАТ, мм рт. ст	Порівняння (n=20)	79,0±2,9	70,5±3,0 **	70,5±3,2 *	6,53/ 0,038

Примітка 1. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно з даними до лікування.
Примітка 2. # – p<0,05 порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

До кінця періоду обсервації зниження рівнів САТ і ПАТ у хворих на ЦД 2 типу, які отримували модифіковане лікування, склало 12,4 ($Z=3,44$, $p<0,001$) і 19,3 % ($Z=3,36$, $p<0,001$), а у пацієнтів, які перебували на стандартній терапії, – 8,4 ($Z=2,64$, $p=0,008$) і 10,8 % ($Z=2,04$, $p=0,041$). Через рік від початку лікування динаміка ДАТ була достовірною ($Z=2,24$, $p=0,025$) лише у групі ГД-хворих на ДН, які отримували комплексну терапію. Варто відзначити, що через 6 місяців у хворих основної групи середні значення САТ і ПАТ знизились у 1,10 ($Z=3,13$, $p=0,002$) і 1,16 разів ($Z=2,76$, $p=0,006$), водночас у пацієнтів групи порівняння – у 1,07 ($Z=2,66$, $p=0,008$) і 1,12 разів ($Z=2,73$, $p=0,006$) відповідно. Через 12 місяців терапії групи за показником ПАТ відрізнялись ($Z=1,67$, $p=0,095$).

Характерним було те, що від 2-го до 3-го етапу дослідження у хворих, які отримували модифіковану терапію з включенням магнію аспартату та L-карнітину, середні значення САТ продовжували знижуватись на 3,5 % ($Z=2,25$, $p=0,025$); зміни зазначеного показника в осіб, які перебували на базисному лікуванні, були невірогідними ($Z=0,90$, $p=0,367$).

До кінця періоду спостереження цільовий рівень АТ у хворих основної групи досягнуто у 14 з 22 ГД-хворих на ДН (63,6 %), у хворих групи порівняння – у 9 з 20 пацієнтів (45,0 %).

Тривале поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексного лікування, на відміну від стандартної терапії, у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, сприяло зменшенню ІР (табл. 5.7). Так, до кінця спостереження індекс НОМА-ІР та вміст інсуліну у пацієнтів основної групи знизились у 1,63 ($Z=2,97$, $p=0,003$) та 1,51 ($Z=3,17$, $p=0,002$) рази, причому вже через 6 місяців обсервації відмічалось зменшення зазначених показників на 19,2 ($Z=2,87$, $p=0,004$) та 17,9 % ($Z=2,76$, $p=0,006$) відповідно. Більше того, через 1 рік від початку лікування у осіб, які отримували модифіковану терапію динаміка вмісту глюкози ($Z=1,88$, $p=0,060$) та HbA_{1c} ($Z=1,95$, $p=0,051$) мала тенденцію до зниження. Водночас, зміни показників вуглеводного обміну у хворих, які перебували на базисній терапії, була недостовірною.

Таблиця 5.7 – Показники вуглеводного обміну у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M \pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Глікемія натще, ммоль/л	Основна (n=22)	6,72±0,31	6,62±0,28	6,57±0,27	5,06/ 0,080
Глікемія натще, ммоль/л	Порівняння (n=20)	6,71±0,37	6,71±0,22	6,65±0,19	0,36/ 0,836
Інсулін, мкМО/мл	Основна (n=22)	18,79±2,54	15,43±1,97 **	12,41±1,95 ***#	18,76/ <0,001
Інсулін, мкМО/мл	Порівняння (n=20)	18,13±2,82	19,30±2,27	18,46±2,72	0,84/ 0,658
НОМА-IR, ум. од.	Основна (n=22)	5,90±0,90	4,77±0,72 **	3,61±0,62 ***#	18,30/ <0,001
НОМА-IR, ум. од.	Порівняння (n=20)	5,73±1,01	5,70±0,68	5,55±0,86	0,23/ 0,892
HbA _{1c} , %	Основна (n=22)	7,50±0,27	6,98±0,30	6,76±0,25	4,95/ 0,084
HbA _{1c} , %	Порівняння (n=20)	7,59±0,29	7,51±0,27	7,48±0,30	2,07/ 0,355
Примітка 1. ** – $p < 0,01$ порівняно з даними до лікування. Примітка 2. # – $p < 0,05$ порівняно з даними попереднього терміну спостереження.					

Ефективність модифікованого та стандартного лікування щодо порушеного ліпідного спектру у ГД-хворих на ДН представлено у таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Показники ліпідного обміну у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M \pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
ЗХС, ммоль/л	Основна (n=22)	4,27±0,19	4,26±0,21	4,26±0,21	2,64/ 0,267
ЗХС, ммоль/л	Порівняння (n=20)	4,69±0,24	4,50±0,21	4,55±0,21	1,53/ 0,465
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	Основна (n=22)	2,61±0,17	2,43±0,18	2,44±0,20	5,82/ 0,055
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	Порівняння (n=20)	2,67±0,21	2,57±0,20	2,70±0,18	0,33/ 0,848
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	Основна (n=22)	0,88±0,06	1,04±0,05 **	1,08±0,05 ***	14,39/ <0,001
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	Порівняння (n=20)	0,83±0,07	0,87±0,07 ^	0,87±0,06 ^^	3,18/ 0,204
ТГ, ммоль/л	Основна (n=22)	1,87±0,20	1,70±0,20 *	1,61±0,16 *	10,18/ 0,006
ТГ, ммоль/л	Порівняння (n=20)	2,49±0,27	2,34±0,23 ^	2,23±0,23 ^	1,56/ 0,458

Примітка 1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з даними до лікування.
Примітка 2. ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників основної групи і групи порівняння в термін спостереження.

До кінця спостереження у хворих основної групи встановлено підвищення (на 22,7 %; $Z=3,54$, $p<0,001$) вмісту ХС ЛПВЩ та зниження (на 13,9 %; $Z=2,40$, $p=0,014$) вмісту ТГ, чого не відбулось у пацієнтів групи порівняння. Більше того, достовірні зміни зазначених показників ліпидограми у хворих на ЦД 2 типу, яким до базисного лікування було включено комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, були зареєстровані вже через 6 місяців обсервації. Водночас динаміка ЗХС і ХС ЛПНЩ незалежно від терапевтичної програми була невірогідною. Варто відзначити, що досліджувані групи ГД-пацієнтів із ДН за вмістом ХС ЛПВЩ та ТГ у 2-й та 3-й терміни відрізнялись (див. табл. 5.8).

Зміни магнієвого балансу у хворих на ЦД 2 типу, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, на відміну від пацієнтів, які перебували на стандартній терапії, були позитивними (табл. 5.9). Так, через 12 місяців у хворих основної групи встановлено збільшення (на 13,5 %; $Z=3,62$, $p<0,001$) сироваткового вмісту Mg.

Таблиця 5.9 – Динаміка вмісту Mg у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M\pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Mg, ммоль/л	Основна (n=22)	0,89±0,02	0,96±0,02 ***	1,01±0,03 ***#	17,22/ <0,001
Mg, ммоль/л	Порівняння (n=20)	0,85±0,03	0,86±0,03 ^^	0,86±0,03 ^^	0,40/ 0,819
Примітка 1. *** – $p<0,001$ порівняно з даними до лікування. Примітка 2. # – $p<0,05$ порівняно з даними попереднього терміну спостереження. Примітка 3. ^^ – $p<0,01$ – вірогідність відмінностей показників основної групи і групи порівняння в термін спостереження.					

5.4 Зміни структурно-функціонального стану ендотелію і активності хронічного запалення

Дані, наведені у таблиці 5.10, вказують на суттєву перевагу модифікованого лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину порівняно з базисною терапією щодо корекції ЕД у ГД-хворих на ДН.

Таблиця 5.10 – Показники структурно-функціонального стану ендотелію у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії (M±m)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	Основна (n=22)	20,6±1,8	13,9±1,5 ***	9,9±1,4 ***##	22,87/ <0,001
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	Порівняння (n=20)	24,7±2,1	22,2±1,8 *^^	17,5±1,5 **#^^^	6,62/ 0,037
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	Основна (n=22)	4,53±0,58	6,07±0,55 ***	7,01±0,60 ***##	19,00/ <0,001
NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	Порівняння (n=20)	3,85±0,68	4,17±0,60 *^^	4,74±0,57 *#^^	8,66/ 0,013
ЕЗВД, %	Основна (n=22)	2,19±1,02	5,49±0,72 **	7,37±0,74 ***##	18,17/ <0,001
ЕЗВД, %	Порівняння (n=20)	2,30±0,94	3,78±0,85	5,09±0,73 **#^	7,66/ 0,022
<p>Тут і в табл. 5.11 та табл. 5.12: Примітка 1. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно з даними до лікування. Примітка 2. # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з даними попереднього терміну спостереження. Примітка 3. ^ – p<0,05, ^^ – p<0,01, ^^ ^ – p<0,001 – вірогідність відмінностей показників основної групи і групи порівняння в термін спостереження.</p>					

Визначено, що кількість ЦЕК у хворих основної групи інтенсивно зменшувалась, а концентрація NO_2^- підвищувалась протягом усього періоду спостереження, водночас у пацієнтів групи порівняння динаміка цих показників була менш виразною. Так, через 6 місяців обсервації у хворих на ЦД 2 типу, які на тлі базисної терапії отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, плазмовий вміст NO_2^- зростав на 40,0 % ($Z=3,38$, $p<0,001$), а у хворих, які перебували на стандартному лікуванні, – на 8,3 % ($Z=2,03$, $p=0,042$), причому до кінця дослідження зазначений показник основної групи збільшився у 1,55 раза від вихідного рівня ($Z=3,62$, $p<0,001$), у групі порівняння – у 1,23 раза ($Z=2,07$, $p=0,039$). Через рік плазмовий вміст ЦЕК у ГД-пацієнтів із ДН, які знаходились на комплексній терапії, становив 48,1 % ($Z=3,93$, $p<0,001$) від початкового, аналогічний показник у хворих, які отримували базисне лікування, – 70,9 % ($Z=2,81$, $p=0,005$) відповідно. На 2-му та 3-му етапах спостереження показники NO_2^- і ЦЕК основної групи та групи порівняння відрізнялись (див. табл. 5.10).

Відносну динаміку концентрації десквамованих ендотеліоцитів у хворих на ЦД 2 типу залежно від різних схем терапії наведено на рис. 5.2.

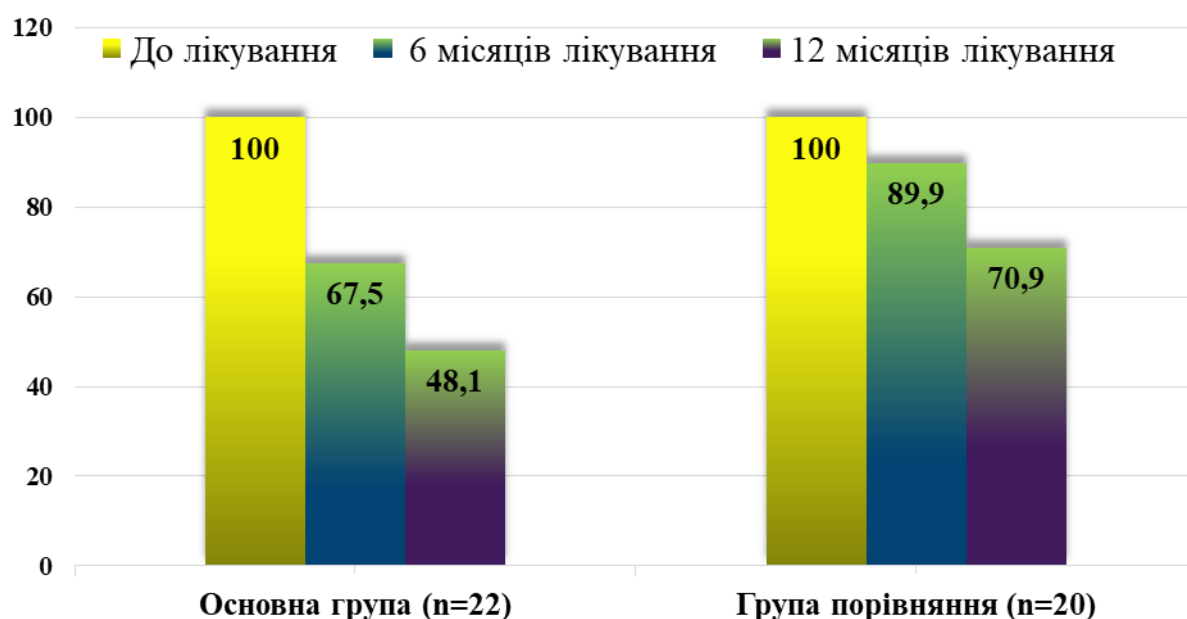


Рисунок 5.2 – Динаміка змін (у відсотках) кількості ЦЕК у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм лікування

Проведення тесту Целермайера-Соренсона в динаміці лікування виявило вірогідне покращення судинорухової функції ендотелію в обох досліджуваних групах, проте більшою мірою в осіб, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину. Через 6 місяців лікування ЕЗВД ПА у хворих основної групи збільшилась у 2,51 раза ($Z=3,20$, $p=0,001$), а у осіб групи порівняння – лише у 1,64 раза ($Z=1,70$, $p=0,089$). Через 12 місяців ЕЗВД ПА у ГД-хворих на ДН, які перебували на модифікованому лікуванні, зросла у 3,37 раза ($Z=3,88$, $p<0,001$), у осіб, які знаходились на стандартній терапії, – у 2,21 раза ($Z=2,78$, $p=0,005$), причому в зазначений термін показник ЕЗВД у хворих основної групи відносно групи порівняння був вірогідно (на 44,8 %; $Z=2,12$, $p=0,034$) більшим (див. табл. 5.10). Варто відзначити, що у 2-й термін обсервації частота реєстрації патологічних реакцій судинного ендотелію (проба з РГ) у ГД-пацієнтів, яким до базисного лікування було включено комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, була нижчою (4,5 vs. 25,0 %; $\chi^2=3,58$, $p=0,059$), ніж у хворих, які отримували стандартну терапію.

Цікавими були результати порівняльної оцінки впливу базисного та комплексного лікування на виразність ЕД як інтегрованого синдрому ІР, визначеної за індексом TuG, у хворих на ЦД 2 типу (табл. 5.11).

Таблиця 5.11 – Динаміка індексу TuG у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M\pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
TuG, ум. од.	Основна (n=22)	4,89±0,07	4,82±0,06 *	4,78±0,06 **	18,03/ <0,001
TuG, ум. од.	Порівняння (n=20)	5,02±0,07	5,01±0,06 ^	4,97±0,07 ^	1,25/ 0,536

Темпи зниження середніх значень TyG у хворих основної групи порівняно з групою порівняння значніший, що підтвердилось вірогідною різницею зазначеного показника IP між досліджуваними групами у 2-й і 3-й терміни спостереження (див. табл. 5.11).

Вплив різних схем лікування на процеси системних проявів запалення у ГД-хворих на ДН представлено у таблиці 5.12.

Таблиця 5.12 – Показники активності хронічного запалення у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії ($M \pm m$)

Показник	Група	Період дослідження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
ФНП-а, нг/л	Основна (n=22)	14,08±1,77	8,67±0,93 ***	6,29±0,58 ***##	19,90/ <0,001
ФНП-а, нг/л	Порівняння (n=20)	13,91±2,40	12,10±1,84 *	9,83±1,57 **	10,06/ 0,007
СРБ, мг/л	Основна (n=22)	9,16±1,49	6,53±0,80 **	5,17±0,77 ***#	16,63/ <0,001
СРБ, мг/л	Порівняння (n=20)	11,52±2,03	10,41±1,92	8,90±1,44 *#^	8,08/ 0,018
ФГ, г/л	Основна (n=22)	5,19±0,27	4,65±0,25 **	4,06±0,34 ***#	10,89/ 0,004
ФГ, г/л	Порівняння (n=20)	5,87±0,41	5,50±0,30 *^	5,21±0,33 *^	7,61/ 0,022
Альбумін, г/л	Основна (n=22)	39,59±1,55	41,22±1,36 *	42,73±1,25 ***##	8,43/ 0,015
Альбумін, г/л	Порівняння (n=20)	39,79±1,63	39,99±1,58	40,54±1,54 #	5,32/ 0,070

Нами встановлено позитивний ефект як стандартної, так і комплексної терапії на активність хронічного запалення, проте у хворих, які отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, спостерігались більш вірогідні зміни прозапальних біомаркерів (див. табл. 5.12).

Так, через 6 місяців у осіб основної групи сироватковий вміст ФНП-а на 38,4 % ($Z=3,55$, $p<0,001$), СРБ – на 28,7 % ($Z=2,73$, $p=0,006$), ФГ – на 10,4 % ($Z=2,70$, $p=0,007$), альбуміну підвищувався на 4,1 % ($Z=2,54$, $p=0,011$), водночас у хворих групи порівняння рівень ФНП-а зменшився на 13,0 % ($Z=2,11$, $p=0,035$), СРБ – на 9,6 % ($Z=1,87$, $p=0,062$), ФГ – на 6,3 % ($Z=2,08$, $p=0,038$), а концентрація альбуміну не змінилась. Через 12 місяців вміст ФНП-а у пацієнтів, які перебували на модифікованій терапії, склав 44,7 % ($Z=3,62$, $p<0,001$), СРБ – 56,4 % ($Z=3,38$, $p<0,001$), ФГ – 78,2 % ($Z=3,24$, $p=0,001$) від вихідного рівня, тоді як у хворих, які знаходились на базисному лікуванні, – 70,7 % ($Z=2,58$, $p=0,010$), 77,3 % ($Z=2,16$, $p=0,031$), 88,8 % ($Z=2,10$, $p=0,035$) відповідно.

Відносну динаміку вмісту ФНП-а у хворих на ЦД 2 типу залежно від різних схем терапії наведено на рис. 5.3.

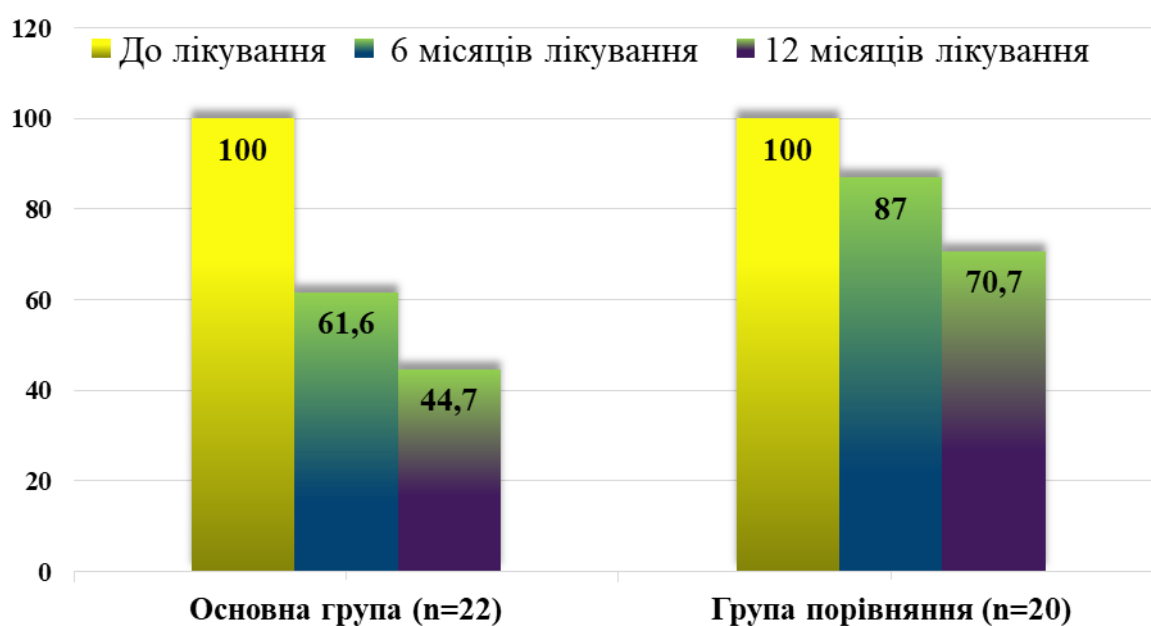


Рисунок 5.3 – Динаміка змін (у відсотках) концентрації ФНП-а у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм лікування

Характерним було те, що до кінця спостереження у пацієнтів основної групи концентрація альбуміну достовірно (на 7,9 %) збільшилась, водночас динаміка зазначеного показника у групі порівняння мала тенденцію до збільшення, що підтверджено тестом Фрідмана (див. табл. 5.12).

5.5 Вплив модифікованої патогенетичної терапії на 3-річну виживаність та частоту серцево-судинних ускладнень

Метою заключного, особливо важливого, на наш погляд, етапу даного дисертаційного дослідження стало проведення порівняльного аналізу впливу 12-місячного комплексного та стандартного (протокольного) лікування на 3-річну виживаність ГД-пацієнтів із ДН, частоту розвитку в них кардіоваскулярних ускладнень.

Основу клінічного аналізу склало динамічне спостереження за 48 хворими на ЦД 2 типу, які отримували ГД (чоловіки/жінки, 29/19; вік, $(59,9 \pm 0,6)$ року; тривалість ГД, $(34,8 \pm 4,8)$ місяця; тривалість ЦД, $(174,7 \pm 7,1)$ місяця), на тлі диференційованих програм терапії.

Криві виживаності будувались та оцінювались за методом Каплана-Мейера; порівняння виживаності між групами здійснювали за допомогою логаритмічного рангового критерію. Час виживаності виражено як $M \pm m$. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Кумулятивна частка ГД-хворих на ДН, які вижили на момент завершення обсервації, склала 60,4 %, проте через 36 місяців виживаність пацієнтів, які в рамках модифікованого лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, була достовірно вищою порівняно з особами, які перебували на базисній терапії (табл. 5.13, рис. 5.4). Час виживаності в основній групі та групі порівняння склав $(31,9 \pm 1,7)$ та $(26,4 \pm 2,2)$ місяця відповідно. Варто відзначити, що протягом року (з 10 по 22 місяці) у хворих на ЦД 2 типу, які отримували комплексне лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину, ми не реєстрували завершені події.

Таблиця 5.13 – Вживаність ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм лікування

Група	Вживаність, %		
	1-річна	2-річна	3-річна
Основна (n=24)	91,7	83,3	75,0
Порівняння (n=24)	83,3	66,7	45,8
Log-rank test/p	0,92/ 0,359	1,42/ 0,154	2,07/ 0,038

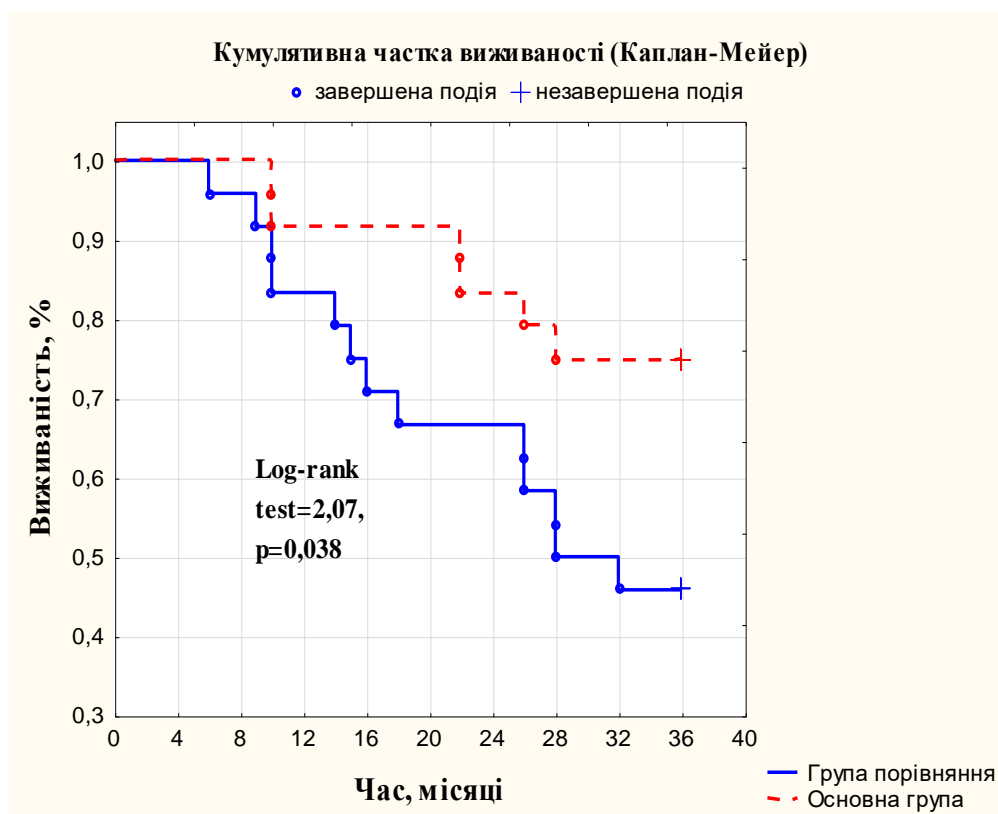


Рисунок 5.4 – 3-річна виживаність ГД-хворих на ДН на тлі різних програм лікування

Дані 36-місячного проспективного спостереження довели достовірну ефективність модифікованого патогенетичного лікування над стандартною терапією щодо частоти виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема ІМ, інсульту чи прогресування СН у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 – Серцево-судинні ускладнення у ГД-пацієнтів із ДН на тлі різних програм терапії

Показник	Основна група (n=24)	Група порівняння (n=24)	χ^2	p
ІМ, n/%	1/4,2	7/29,2	5,40	0,020
Інсульт, n/%	1/4,2	8/33,3	5,98	0,014
Прогресування СН, n/%	3/12,5	12/50	7,85	0,005

Підсумовуючи результати проведених досліджень, наведених у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації магнію аспартату та L-карнітину у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан серця – зменшує товщину стінок ЛШ, ІММЛШ, порожнини ЛП, ЛШ, ПШ, знижує ЛГ, покращує систолічну та діастолічну функцію ЛШ; базисне лікування попереджує прогресування гіпертрофії ЛШ, його функціональних порушень та призупиняє патологічне ремоделювання ПШ;

– тривале (протягом року) поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину на тлі базисної терапії у ГД-хворих на ДН перешкоджає прогресуванню ККС та атеросклеротичного пошкодження ЗСА;

стандартне лікування не запобігає прогресуванню КМК/КАК та збільшенню ТІМ ЗСА;

– модифіковане 12-місячне лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, дозволяє більшою мірою від базисної терапії досягнути цільових рівнів АТ, ефективно знижує ПАТ, вірогідно покращує глікемічний (зменшуються вміст інсуліну, індекс НОМА-IR) та ліпідний (знижується рівень ТГ, підвищується рівень ХС ЛПВЩ) обміни, усуває відносний дефіцит Mg;

– включення до комплексного 12-місячного лікування комбінації магнію аспартату та L-карнітину у ГД-пацієнтів із ДН сприяє більш ефективній редукції системних проявів запалення (знижуються концентрації ФНП-а, СРБ, ФГ, підвищується вміст альбуміну) та відновленню структурно-функціонального стану ендотелію (зменшуються кількість ЦЕК, індекс TuG, збільшуються рівень NO_2^- , середнє значення ЕЗВД ПА) порівняно з хворими, які в динаміці лікування не застосовували препарату Mg та міокардіального цитопротектора;

– тривала (не менше року) модифікована терапія з поєднаним застосуванням магнію аспартату та L-карнітину сприяє кращій від базисного лікування 3-річній виживаності хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, забезпечує зменшення розвитку серцево-судинних ускладнень, а саме: ІМ, інсульту, прогресування СН.

Основні положення розділу висвітлено у наукових працях автора [214, 292].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кількість пацієнтів із ЦД 2 типу з кожним роком неухильно збільшується та у близько 40 % з них розвивається ДН, яка призводить до ХХН та потреби в НЗТ. Висока смертність (у понад 50 %) цих хворих зумовлена серцево-судинними ускладненнями [3, 223, 297].

Важливо, що ЦД 2 типу є самостійним фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології, а наявність ДН передбачає несприятливі серцево-судинні наслідки, причому частота останніх чітко корелює з прогресуванням ХХН. Головною причиною надто високої захворюваності та смертності хворих на ДН, особливо тих, які лікуються ГД, є патологічне ремоделювання серця з розвитком тяжких кардіоваскулярних ускладнень – раптової коронарної смерті, ІМ, СН, інсульту [5, 22, 80, 111, 199, 202, 275, 322, 332].

Згідно з сучасними уявленнями [176, 280, 304], ДКМП розглядається як незалежне серцево-судинне захворювання з мультифакторним патогенезом, мікросудинними та вегетативними розладами, порушенням метаболізму, інтерстиціальним фіброзом. Варто відзначити, що ремоделювання серця розпочинається вже на ранніх стадіях ДН, прогресує з поглибленням ХНН, досягає максимуму у пацієнтів із ТНН, значно перевищуючи частоту і виразність такого в осіб загальної популяції з ХХН VД стадії [5, 19, 40, 196]. Патологічна структурно-функціональна перебудова міокарда у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, є наслідком прискореного атеро- та артеріосклеротичного пошкодження, складних метаболічних та гемодинамічних порушень, які відбуваються під впливом традиційних і нетрадиційних серцево-судинних факторів ризику [110, 131, 181]. Більше того, на тлі порушень ліпідного гомеостазу ініціюються процеси атерогенезу, що призводять до формування ІХС та СН [31, 137], під впливом мінерального дисбалансу формується та прогресує кардіоваскулярна кальцифікація [185,

198], а в умовах запально-індукованого пошкодження ендотелію [52, 71, 252, 319, 320, 340] ремоделювання серця набуває дезадаптивного характеру.

На сьогодні дослідження структурно-функціональних змін серця у хворих на ХХН VD стадії діабетичного походження нечисленні [162, 321], фрагментарні [12], неоднозначні у висновках [80], не створюють цілісного уявлення, відтак – вимагають подальшої розробки та уточнення. Основний масив наукових досягнень із зазначеної проблеми стосується додіалізної стадії ХХН [157, 256, 260]. Недостатньо з'ясовано роль порушень мінерального метаболізму, ліпідного обміну, активації запалення, пошкодження/дисфункції ендотелію в реалізації механізмів формування і прогресування патологічного ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД. Залишаються не уточненими гемодинамічні, негемодинамічні та структурні основи гіпертрофії міокарда, його геометрії, систоло-діастолічної дисфункції ЛШ, розвитку ЛГ, не розроблені критерії їх ранньої діагностики, не запропоновані підходи до патогенетичної корекції цих уражень.

Тому метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування та діагностики хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, шляхом вивчення клініко-патогенетичних особливостей ремоделювання серця та його змін під впливом комплексної патогенетичної корекції.

Для досягнення поставленої мети нами визначенні такі завдання:

1. Визначити клініко-демографічні показники (вікові, статеві чинники, тривалість ХХН, тривалість ГД, наявність і ступінь АГ) та частоту кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ДН, які лікуються ГД.
2. З'ясувати характер ремоделювання міокарда у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, шляхом оцінки ГЛШ, її геометричних типів, виразності серцевих дисфункцій, ЛГ, а також встановлення частоти ККС, формування вад АК і МК.
3. Визначити роль пошкодження/дисфункції ендотелію та хронічного запалення в розвитку структурно-функціональних змін серця у хворих на ДН, які лікуються ГД.

4. Дослідити особливості порушень мінерального та ліпідного метаболізму у ГД-пацієнтів, які відрізняються наявністю ДН, та встановити зв'язок вмісту Mg з показниками ліпідного профілю, АТ, параметрами кардіогемодинаміки, ТІМ ЗСА.

5. Оцінити ефективність тривалого комплексного лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину на процеси ремоделювання міокарда, внутрішньосерцеву гемодинаміку, пошкодження СА, метаболічний профіль, а також показники 3-річної виживаності, динаміку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД.

Відповідно до поставлених завдань нами виконано комплексне обстеження 136 хворих на ХХН VД стадії, які лікувались ГД, з використанням низки клінічних, сучасних інформативних лабораторних, інструментальних тестів, проведено формування груп хворих, визначено критерії включення пацієнтів у дослідження, розроблено способи лікування, оцінено їх ефективність, детально проаналізовано отримані результати.

Усі хворі, включені в програму дослідження, отримували лікування хронічним ГД на базі відділення гемодіалізу КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради згідно з стандартами надання медичної допомоги хворим на ХХН VД стадії, які лікуються ГД (наказ МОЗ України та НАМН України від 11.02.2016 р. № 89). Дослідження проведено в два етапи, розпочато у 2017 та завершено у 2020 році.

Згідно з дизайном дослідження, на першому етапі (поперечний аналіз) загальну когорту ГД-пацієнтів було розділено на дві групи залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу: перша – ДН немає (n=88); друга – наявна ДН (n=48). На другому етапі (проспективне паралельне когортне дослідження) хворі на ЦД 2 типу, які отримували ГД, залежно від способу лікування були розподілені на дві групи: основну та порівняння. Основна група (n=22) на тлі базисної терапії (цукрознижуюча, антигіпертензивна терапія, за показаннями – корекція анемії, гіперпаратиреозу, гіперфосфатемії) отримувала, за розробленою нами схемою, комбінацію магнію аспартату (0,5 г/д перорально) та L-карнітину (1,0 г/д парентерально), група порівняння (n=20) знаходилась

лише на стандартній (протокольній) терапії. Прийом L-карнітину проводили безперервно протягом усього 12-місячного періоду дослідження, магнію аспартату – двомісячними курсами тричі на рік. Ефективність базисного та модифікованого лікування оцінювали через 6 та 12 місяців лікування. Проведено порівняльний аналіз впливу різних способів лікування (дані 3-річного спостереження) на показники прогнозу у ГД-пацієнтів із ДН.

Аналіз клініко-демографічних характеристик встановив, що хворі на ЦД 2 типу, які отримували ГД, були старші за віком ($p < 0,001$), мали меншу тривалість ГД-лікування ($p = 0,037$) та додіалізної стадії ХХН ($p = 0,010$) порівняно з хворими без ДН. За гендерною ознакою та ІМТ вірогідних відмінностей між першою та другою групами не було.

У хворих на ХХН VД стадії найчастішими кардіоваскулярними ускладненнями були АГ, ІХС, СН та аритмії. Проте виявлені порушення у хворих на ДН зустрічались частіше, ніж у осіб без діабету: ІХС – у 1,50 раза ($p = 0,005$), СН – у 1,54 раза ($p = 0,002$), аритмії – у 1,75 раза ($p = 0,025$). АГ зареєстровано у 100 % хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, що супроводжувалось вищими середніми значеннями САТ ($p = 0,004$) та ПАТ ($p < 0,001$). Отримані результати узгоджуються з [60, 145] та вказують на суттєву роль віку, АГ у формуванні дуже високого серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД. Деякі відмінності щодо частоти реєстрації серцево-судинних ускладнень [32] при ДН можуть бути пов'язані з особливостями досліджуваних популяцій, а саме регіональними та расовими характеристиками, віком пацієнтів, тривалістю ГД, тривалістю ЦД.

ТІМ ЗСА у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, перевищувала (на 14,8 %) зазначений показник у хворих без діабету ($p < 0,001$), причому частка хворих із показником ТІМ $\geq 0,9$ мм у другій групі була (у 1,68 раза) більшою, ніж у першій (66,7 vs. 38,9 %, $p = 0,020$). Отримані дані вказують на прогресування атеросклеротичного пошкодження в умовах ДН. Оскільки в механізмах атеросклерозу провідну роль відіграє ЕД на тлі активації хронічного запалення, то у хворих на ЦД 2 типу ініціація процесів атерогенезу відбувається ще на стадії маніфестації діабету, коли під впливом гіперглікемії

запускається цілий каскад біохімічних перетворень, які призводять до ураження судинної стінки [14]. З прогресуванням ХХН діабетичного походження поглиблюється атеросклеротичне пошкодження, яке набуває генералізованого характеру. Розлади фосфорно-кальцієвого обміну, дисліпідемія, пошкодження/дисфункція ендотелію, хронічне запалення у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, супроводжують прояви атеросклерозу та сприяють кальцифікації серцево-судинної системи [85, 149].

Згідно з нашими даними, характерними проявами порушеного мінерального метаболізму у ГД-пацієнтів із ДН були дефіцит Mg та розвиток ВГПТ, причому активність інтактного ПТГ була вищою ($p=0,023$) у осіб без діабету. Подібні результати отримали [32, 64, 158]. Очевидно, що менш виразні прояви ВГПТ у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, можуть бути зумовлені як гіперглікемією (через пригнічення синтезу ПТГ та виснаження запасів гормону в клітинах парашитоподібної залози), так і низкою інших причин – недостатністю харчування, гіпоальбумінемією, фосфатемією, віком пацієнтів, акумуляцією уремічних токсинів, неадекватним застосуванням агоністів рецепторів вітаміну Д [32, 54, 83, 158]. Натомість інші дослідники [67] вважають, що відносний гіпаратиреоїдизм не пов'язаний із ЦД, а залежить від віку, тривалості ГД, рівня Ca, P, альбуміну та Mg.

Нами вперше встановлено зниження (на 14 %) сироваткового вмісту Mg у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, порівняно з такими без діабету ($p<0,001$). Аналогічну динаміку щодо гіпомагніємії, пов'язаної з діабетом, спостерігали [46], але на додіалізованому етапі. Разом з тим [158] не знайшли зв'язку між магнієвим балансом та ЦД 2 типу у хворих на ХХН VД стадії. Роль Mg в ХХН-МКП переоцінити важко: дефіцит Mg індукує синтез FGF-23; високі концентрації Mg активують кальційчутливі рецептори парашитоподібних залоз, модулюючи секрецію ПТГ, та підвищують сироватковий вміст кальцитріолу; доведено пряму протективну роль Mg в процесах судинної кальцифікації; Mg оптимізує гомеостаз кістки [57, 70]. Дефіцит Mg тісно пов'язаний з атеросклерозом, ЕД, АГ, запаленням, ІР та дисліпідемією [57, 130]. Гіпомагніємія, асоційована з ЦД 2 типу, є важливим

чинником прогресування ХХН, предиктором ТНН [189], погіршує вуглеводний обмін, утилізацію глюкози, глікемічний статус, скоротливість міокарда, сприяє виникненню шлуночкових аритмій, інтрадіалізної гемодинамічної нестабільності [57].

Порівняльний аналіз показників ліпідного профілю у хворих на ХХН VД стадії, які відрізнялись наявністю ДН, визначив ключову роль накопичення ТГ ($p=0,009$) та недостатньої кількості ХС ЛПВЩ ($p=0,001$) у механізмах дисліпідемії при ЦД. Отримані нами результати знаходять підтвердження у публікації даних широкомасштабного дослідження [170], проведеного у 13 країнах, у якому виявлена залежність між низьким рівнем ХС ЛПВЩ, підвищеним вмістом ТГ та розвитком і прогресуванням мікросудинних уражень в умовах ЦД 2 типу.

Взагалі, порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу, які характеризуються так званою ліпідною тріадою – гіпертриацилгліцеролемією, зниженням рівня ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня ХС ЛПНЩ (процентного вмісту ХС ЛПДНЩ) – неминуче сприяють розвитку та прогресуванню атеросклерозу [25]. При наявності ІР, яка спостерігається у 90 % хворих на ЦД 2 типу, ліпопротеїніпаза є стійкою до впливу інсуліну, відтак – сповільнюється елімінація ЖК. Очевидно, що у даному дослідженні прогресування ІР та гіперінсулінемії у пацієнтів із ДН супроводжується розвитком дисліпідемії, яка поглиблюється внаслідок лікування ГД. Можливо, зростання синтезу і зменшення елімінації ЖК призводять до нагромадження ТГ у плазмі крові, які є субстратом для утворення ХС ЛПДНЩ. Ослаблення активності ліпопротеїніпази супроводжується зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, які утворюються в організмі шляхом гідролізу ХС ЛПДНЩ [18, 329]. Крім того, гіперінсулінемія може безпосередньо сприяти катаболізму ХС ЛПВЩ у таких пацієнтів. Відомо, що в умовах ЦД 2 типу ТГ пошкоджують ендотелій, порушують систему гемостазу, пригнічують фібриноліз, стимулюють коагуляцію, а частинки ХС ЛПВЩ демонструють антиатерогенні властивості – антиоксидантні (шляхом модуляції ферментативної активності параоксаназ, кофакторної дії глутатіону), протизапальні (шляхом блокування активності

прозапальних цитокінів, експресії молекул адгезії та сироваткового амілоїду А), антитромботичні (шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів), судинорозширюючі (шляхом посилення експресії eNOS) [13, 24]. З іншого боку, встановлено, що, на відміну від загальної популяції, у хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ГД, низький рівень співвідношення ЗХС до ХС ЛПВЩ асоціюється зі зростанням серцево-судинної смертності [151].

Безумовно, характер дисліпідемії при ХХН діабетичного походження надто складний, знаходиться на стадії вивчення, може залежати від інтенсивності запалення, ОС, недостатності харчування [86, 92], порушень мінерального метаболізму та модальності НЗТ [172, 328].

У хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, нами вперше встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок рівнів Mg та ХС ЛПВЩ ($R_s=0,42$), обернений – Mg та ТГ ($R_s=-0,47$). Показано [118], що у хворих із метаболічним синдромом дефіцит Mg поєднується з низькими значеннями ХС ЛПВЩ, але у загальній популяції. В іншому дослідженні [146] при ЦД 2 типу визначається позитивна кореляційна залежність між вмістом Mg та концентрацією ХС ЛПВЩ, водночас негативна – між вмістом Mg та концентраціями ТГ та ХС ЛПНЩ, та доведено, що рівень Mg обернено пропорційний тяжкості діабету. Можливо, за умов ДН гіпомагніємія через прямі та непрямі механізми індукує проатерогенний ліпідний профіль, сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичного пошкодження. Продемонстрований нами достовірний асоціативний взаємозв'язок ($R_s=-0,70$) між показниками Mg і ТІМ ЗСА у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, підтверджує це припущення. Більше того, дефіцит Mg у другій групі був тісно пов'язаним зі зростанням САТ ($R_s=-0,29$) та, особливо, ПАТ ($R_s=-0,40$), що важливо для підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХХН VД стадії діабетичного походження.

Найімовірніше, що порушення ліпідного обміну, дисбаланс мінерального метаболізму з розвитком дефіциту Mg, гіпертриацилгліцеролемією та зниженням ХС ЛПВЩ, поєднуючись з ІР та ЕД, у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, є факторами прогресування атеросклерозу,

кардіоваскулярного ремоделювання та відіграють важливу роль у розвитку фатальних ускладнень – тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, СН, артеріальних емболій і раптової смерті.

Важливим етапом нашого дослідження було встановлення особливостей активності хронічного запалення у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу. Встановлено, що у ГД-пацієнтів із ДН сироватковий вміст ФНП- α , СРБ та ФГ перевищував такий у осіб без діабету на 58,8 ($p=0,002$), 40,6 ($p<0,001$) та 14,4 % ($p=0,008$) відповідно, водночас рівень альбуміну у першій і другій групах був подібним ($p=0,076$). Отримані дані перекликаються з працями багатьох авторів [30, 86, 300], які спостерігали цитокінову агресію при ЦД в умовах ГД. Водночас [79] не знаходять відмінностей за інтенсивністю запального процесу між хворими на ХХН VД стадії діабетичного та недіабетичного походжень, а науковці [11] повідомляють про пригнічення активності клітинного запалення на тлі ОС за цих умов. Зниження вмісту альбуміну у сироватці крові хворих на ДН, яких лікували ГД, продемонстровано у дослідженні [6, 228].

Високий рівень ФНП- α як одного з найважливіших прозапальних та ангіогенних факторів [267] у ГД-пацієнтів із ДН, очевидно, є наслідком активації макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів, ендотеліальних клітин [180]. Крім того, цитокіновий профіль із активацією Т-клітинної ланки імунітету при ЦД 2 типу та ХХН VД стадії може залежати й від ГД-асоційованих факторів [265], резидуальної функції нирок, діяльності автономної нервової системи та інших ризиків [79]. ФНП- α стимулює секрецію простагландинів, має хемотаксичну дію на різні клітини, активує транскрипційні фактори, зумовлює синтез білків гострої фази [267]. Вважається [265], що ФНП- α регулює цитокіновий каскад та є причиною запалення та місцевої деструктивної реакції. Прозапальні медіатори, зокрема ФНП- α , через механізми ОС та активації різних молекулярних та/або метаболічних шляхів індукують ІР [267], сприяють дегенерації клітин, ініціюють запальні процеси в стінках артеріальних судин і їх кальцифікацію [319]. Доведено, що мультипотентний цитокін ФНП- α у хворих на ЦД 2 типу, уражаючи ендотелій, підсилює

експресію на ньому молекул клітинної адгезії [90], достовірно зменшує утворення базального NO [160] та індукує апоптоз та диференціацію ендотеліальних клітин [90]. Варто відзначити, що у хворих на ЦД пошкодження ендотелію є найбільш ранньою ознакою, яка передуює зміні його цілісності та появі мікро- та макросудинних ускладнень, досягаючи свого апогею при ТНН [133, 279, 287, 331].

Незважаючи на відсутність вірогідного зв'язку гіпоальбумінемії з ЦД 2 типу, встановлена нами при ДН обернена середньої сили достовірна кореляційна залежність між вмістом альбуміну та ФНП- α ($R_s = -0,45$) може вказувати на наявність МІА-синдрому у зазначеної категорії ГД-пацієнтів. Одним із доказів цього твердження може слугувати той факт, що у нашому дослідженні хворі на ЦД 2 типу, які отримували ГД, за показником ІМТ не відрізнялися ($(23,5 \pm 0,1)$ vs. $(22,0 \pm 0,4)$ кг/м², $p = 0,268$) від осіб без ДН, хоча добре відомо, що наявність ЦД 2 типу у загальній популяції поєднується з надмірною масою тіла та/або ожирінням. Виразне накопичення прозапальних медіаторів, дисліпідемія зі зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, збільшення ТІМ ЗСА у групі ГД-пацієнтів із ДН вкладаються в концепцію МІА-синдрому, сприяють прогресуванню серцево-судинного ризику та високій смертності [56, 88, 92, 109, 263, 300].

Прояви хронічного запалення у хворих на ХХН VD стадії, які лікувались ГД, супроводжувались пошкодженням/дисфункцією ендотелію, проте динаміка його структурно-функціональних показників при ДН була вірогідно гіршою. Так, за результатами тесту Целермайера-Соренсона визначено, що патологічні (вазоконстрикторні та інерційні) реакції судинного ендотелію у хворих на ЦД 2 типу реєструвались частіше ($52,1$ vs. $19,1$ %, $p < 0,001$), ніж у осіб без діабету, водночас нормальні реакції ПА – рідше ($8,3$ vs. $22,7$ %, $p = 0,035$). Хворі на ЦД 2 типу, які отримували ГД, характеризувались нижчими середніми значеннями ЕЗВД ПА ($p = 0,001$) та NO_2^- ($p = 0,002$), вищими – ЦЕК ($p < 0,001$) та TuG ($p < 0,001$) відносно осіб без ДН.

У групі хворих на ЦД 2 типу встановлено тісні кореляційні зв'язки між показниками хронічного запалення та структурно-функціонального стану

ендотелію. Так, між ФНП- α та ЦЕК існувала сильна пряма кореляція ($R_s=0,73$, $p<0,001$), між ФНП- α та NO_2^- ($R_s=-0,61$, $p<0,001$), між ФНП- α та ЕЗВД ($R_s=-0,54$, $p<0,001$) – обернена середньої сили. Показник ЦЕК, який віддзеркалює кінцевий етап життєдіяльності клітин ендотелію та ступінь їхньої деструкції у другій групі був тісно пов'язаний із такими прозапальними маркерами, як СРБ ($R_s=0,53$, $p<0,001$), ФГ ($R_s=0,53$, $p<0,001$) та альбумін ($R_s=-0,43$, $p=0,002$).

Можливо, що за умов прискореного апоптозу клітин у ГД-пацієнтів із ДН порушуються процеси регенерації та утилізації десквамованого ендотелію, що може бути однією з причин зниження вмісту стабільного метаболіту NO – NO_2^- [324]. Важливе значення у прогресуванні ЕД із формуванням дефіциту NO у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, окрім запальних механізмів [33, 90], надається акумуляції ADMA (ендогенний конкурентний інгібітор eNOS), накопиченню атерогенних ліпопротеїнів, а також розвитку ОС [11]. Важливим є те, що уремичні токсини, зокрема сульфат-р-крезолу та ADMA, у хворих на ХХН ВД стадії вірогідно асоційовані з ДН та серцево-судинними захворюваннями [11, 79], негативним чином можуть впливати на зниження кількості та порушення функції ендотеліальних прогеніторних клітин, індукувати старіння ендотеліоцитів, сприяти неоангіогенезу та судинній кальцифікації [310]. Ймовірно, висока частота патологічних реакцій судинного ендотелію та низькі середні значення ЕЗВД ПА при ЦД 2 типу у ГД-пацієнтів пояснюються виснаженням і спотворенням компенсаторної «дилатуючої» реактивності ендотелію на звичайні стимули, дисбалансом між синтезом вазодилаторів, зокрема NO , та вазоконстрикторів на користь останніх або ж повною втратою регуляції діаметра артерії по відношенню до напруження зсуву [127, 303].

В умовах активації вільнорадикальних процесів, виразної дисліпідемії та ЕД [11, 265] посилений синтез СРБ та ФГ (спричинений ФНП- α , ІЛ-6 та іншими цитокінами) у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, очевидно, сприяє прискоренню механізмів атерогенезу, розвитку МІА-синдрому та тромботичних подій [86, 319]. Патогенетичне значення СРБ, як і більшості цитокінів, реалізується через індукцію системи NF- κB [126, 268], яка приймає

участь у активації специфічних прозапальних генів та механізмах апоптозу клітин, сприяє розвитку судинної кальцифікації, а в умовах гіперглікемії відіграє ключову роль у патогенезі серцево-судинної патології [212]. Більше того, СРБ знижує продукцію/експресію eNOS та може безпосередньо призводити до ЕД [289, 303]. Цікаво, що дефіцит магнію асоціюється з активацією NF- κ B, зниженням біодоступності NO, цитокіновою агресією та прогресуванням атеросклеротичного пошкодження [129, 217]. Відповідно до наших даних, ЕД та хронічне запалення у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, були достовірно ($R_s = -0,68$ – $+0,49$) асоційовані з гіпомagneмією. Важливим є й те, що гіперфібриногенемія при ХХН може бути тісно пов'язана з запаленням, а ГД-пацієнти з високим рівнем ФГ та атеросклеротичним пошкодженням каротидних судин мають високий ризик розвитку гострої церебральної недостатності [81].

Таким чином, активація апоптозу ендотеліальних клітин, зниження генерації (за вмістом NO_2^-) NO та достовірний кореляційний зв'язок маркерів запалення з показниками структурно-функціонального стану ендотелію (особливо з ЦЕК) у нашому дослідженні дозволяють припустити, що ендотелій є ключовим модулятором запалення у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД. Дефект ангиогенних факторів, зростання CD14+/CD16++ та CD14++/CD16+ субпопуляцій моноцитів, а також накопичення CD31+ Annexin V+ мікровезикул [27] при ДН в умовах ГД підтверджує наше припущення та вказує на предиктивне значення пошкодження ендотелію та хронічного запалення в розвитку серцево-судинних захворювань та механізмах патологічної реконструкції міокарда.

У результаті проведеного аналізу встановлено дезадаптивний характер ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД. ГЛШ діагностовано у 84,6 % хворих на ХХН VD стадії, частіше (93,8 vs. 78,4 %, $p=0,020$) у ГД-пацієнтів із ДН порівняно з особами без діабету, причому механізми гіпертрофії відбувались переважно за рахунок формування ексцентричного її типу (47,9 vs. 28.4 %, $p=0,023$). Структурно-функціональна перебудова лівих відділів серця у хворих другої групи супроводжувалась

потовщенням МШП, ЗСЛШ, збільшенням КДР та ІММЛШ, що перевищувало аналогічні показники на 7, 3,5, 8,5 і 16,7 % в осіб першої відповідно. Згідно з нашими даними, які кореспондуються з [313], внесок ЕГЛШ у процеси ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, є значущим. Можливо, в паралельних механізмах гіпертрофії та дилатації ЛШ при ДН бере участь сукупність чинників, пов'язаних із гіпергідратацією, анемією, АГ, дисліпідемією, активністю ОС і запалення, ЕД, накопиченням уремичних токсинів, артеріальною жорсткістю, кальцифікацією вінцевих артерій і міокардіального матриксу, погіршенням парасимпатичної активності з розвитком ДКМП [123, 260, 304]. Цікавим є те, що, згідно з результатами дослідження CONTRAST [166], ЕГЛШ у хворих ХХН VД стадії, які лікуються ГД, тісно корелює з попередньо існуючими кардіоваскулярними захворюваннями, постійно підвищеним серцевим викидом, а також поширеністю КАК, яка призводить до збільшення тиску наповнення та діаметра ЛШ, при відсутності жодного зв'язку з показниками гідратаційного статусу. Нами та іншими дослідниками [32, 89] показано у ГД-пацієнтів чіткий зв'язок ДН із віком, ІХС, частим розвитком СН та аритмій, що підтверджує роль зазначених коморбідних станів у формуванні ЕГЛШ. Більше того, збільшення ступеня жорсткості аорти, асоційованої з судинною кальцифікацією, у хворих на ХХН VД стадії супроводжується вірогідним збільшенням порожнини ЛШ та потовщенням його стінок [81], а КДР ЛШ, як доведено, є незалежним предиктором загальної смертності у зазначеній популяції [84]. Наявність ЕГЛШ у хворих, які отримують ГД, підвищує ризик смерті від усіх причин [241].

Очевидно, що складні процеси ГЛШ у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, визначаються прискореним синтезом міокардіальних білків, збільшенням кількості саркомерів, фібробластів, колагену, що, в кінцевому підсумку, призводять до розвитку міокардіального фіброзу, порушення діастолічної комплаєнтності та насосної функції серця, зниження коронарного резерву, підвищення ризику фатальних аритмій [269, 272, ,280].

У даному дослідженні діастолічна дисфункція ЛШ реєструвалась у 100 % ГД-пацієнтів із ДН та реалізовувалась у прогностично несприятливих (псевдонормальному (41,7 vs. 20,5 %, $p=0,008$) та рестриктивному (20,8 vs. 8,0 %, $p=0,030$)) варіантах, що супроводжувалось достовірним збільшенням E/A, зниженням IVRT та DT у другій групі відносно першої. У праці [111] показано, що у 50 % хворих із додіалізними стадіями ХХН спостерігались порушення діастолічної функції ЛШ, які були тісно асоційовані з наявністю ЦД 2 типу та ризиком розвитку СН у майбутньому. Відповідно до наших даних, систолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано у 21 (15,4 %) хворих на ХХН VД стадії, причому частка осіб із ФВ <50 % при ДН була більшою (27,1 vs. 9,1 %, $p=0,006$). Частіша реєстрація систолічної дисфункції ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН, очевидно, зумовлена тяжкими розладами кардіогемодинаміки, поєднаною кальцифікацією внутрішньосерцевих структур, розвитком ЛГ.

Визначено, що частота ЛГ у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, була більшою (64,6 vs. 35,2 %, $p=0,001$) порівняно з пацієнтами без діабету, що підтверджувалось вірогідно вищими середніми значеннями тиску у ЛА, діаметра ЛА та розміру порожнини ПШ. Ознаки ЛГ у зазначеної категорії хворих можуть бути пов'язані як із клапанною кальцифікацією, підвищеним тиском у малому колі кровообігу [237, 269], так і з міждіалізною гіперволемією, порушенням метаболізму в системі NO, хронічним запаленням і пошкодженням ендотелію [72]. Характерним є те, що внесок ЦД у механізми ЛГ у хворих на ХХН VД стадії суттєвий [208].

Встановлений нами вперше масштабний і системний характер ККС із значною поширеністю вад МК і АК у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, дозволяє сьогодні стверджувати, що клапанна кальцифікація найімовірніше є наслідком прогресування атеросклеротичного процесу. Наявність ККС при ДН була асоційована з ТІМ ЗСА ($R_s=0,38$, $p=0,007$), причому збільшення ТІМ ЗСА та прогресування ККС (КАК+КМК) характеризувались посиленням кореляційного зв'язку ($R_s=0,49$, $p < 0,001$). Загалом частота реєстрації ККС (66,6 vs. 38,6 %, $p=0,002$), КАК+КМК (35,4 vs. 13,6 %, $p=0,003$) переважала у хворих другої групи щодо першої.

Вважається, що ККС є сурогатним маркером судинних захворювань і виразності атеросклерозу, незалежним предиктором загальної і кардіоваскулярної смертності у хворих на ХХН [20, 115, 185]. Очевидно, що за умов ДН висока частота поєднаної КАК та КМК у ГД-пацієнтів зумовлена домінуючим впливом традиційних факторів ризику кардіоваскулярної кальцифікації, а саме віку, АГ, дисліпідемії, над нетрадиційними, зокрема порушеннями фосфорно-кальцієвого метаболізму, ВГПТ та діалізного стажу [85, 115]. Водночас наводяться й протилежні дані [64]. Важливо, що наявність ЦД є доведеним предиктором КМК [198] та КАК [230] у хворих на ГД та ПД відповідно, причому як мітральна, так і аортальна кальцифікація при ХХН VD стадії нерідко тісно асоційована зі збільшенням порожнин лівих камер серця, ІММЛШ, прогресуванням діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ, відтак – зростанням смертності та клінічно значущої ІХС [166, 203]. Характерним було те, що при ЦД 2 типу у хворих на ХХН VD стадії наявність ККС вірогідно ($p=0,011$) корелювала з ГЛШ, його ексцентричним типом ($R_s=0,30$, $p=0,035$), причому частота реєстрації ЕГЛШ була пов'язана ($R_s=0,36$, $p=0,013$) зі збільшенням кількості випадків КАК+КМК. Вважається, що величина ЛП, яка у ГД-пацієнтів із ДН була вірогідно (на 8,8 %) більшою від аналогічної в осіб без діабету, є інтегральним критерієм, який опосередковано віддзеркалює діастолічну функцію ЛШ [107].

Окрім ККС, розвитку гемодинамічно значущих клапанних порушень, прогресування діастолічної жорсткості та ригідності ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН, очевидно, зумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів, надлишковим ростом неміоцитарного компонента, інтерстиціальним фіброзом в умовах його дезадаптивного ремоделювання, причому загибель гібернованих клітин міокарда сприяє трансформації діастолічної дисфункції ЛШ у систолічну [280, 327]. Отримані дані певною мірою узгоджуються з [12, 80].

На наш погляд, у механізмах формування та прогресування ККС у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, важливу роль відіграють запально-індуковане пошкодження ендотелію з розвитком недостатності NO та дефіцит Mg, що узгоджується з [34, 85, 106, 115]. Побудова кореляційних моделей визначила

при ДН вірогідний асоціативний взаємозв'язок між прогресуванням ККС та хронічним запаленням ($R_s = -0,28$ — $+0,58$), ЕД ($R_s = -0,28$ — $+0,58$) та рівнем Mg ($R_s = -0,55$).

Таким чином, співіснування та синергізм ГЛШ і судинної кальцифікації [198, 203], зокрема ККС, з подальшим патологічним ремоделюванням міокарда, розвитком клапанних і серцевих дисфункцій, ЛГ можуть визначати несприятливий прогноз у ГД-пацієнтів із ДН – високий ризик смерті та кардіоваскулярних подій.

Згідно з нашими даними, провідну патогенетичну роль у дезадаптивному ремоделюванні міокарда у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, відіграє пошкодження/дисфункція ендотелію та висока активність хронічного запалення. Встановлено, що структурно-функціональні порушення серця, наявність систолічної дисфункції ЛШ, формування несприятливих типів його діастолічної дисфункції, розвиток ЛГ у ГД-пацієнтів із ДН, достовірно корелювали з показниками ЕД ($R_s = -0,67$ — $+0,60$) та біомаркерами запалення ($R_s = -0,30$ — $+0,62$). Зокрема, збільшення кількості ЦЕК ($R_s = 0,38$; $R_s = 0,59$) та вмісту ФНП- α ($R_s = 0,32$; $R_s = 0,55$) було вірогідно асоційоване з наявністю ГЛШ та ІММЛШ, відповідно. Прогресування діастолічної жорсткості міокарда ($R_s = 0,41$; $R_s = 0,47$) та систолічної дисфункції ЛШ ($R_s = 0,60$; $R_s = 0,50$) у другій групі ГД-пацієнтів тісно корелювали з накопиченням десквамованих ендотеліоцитів та ФНП- α . Наявність ЛГ у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, також були вірогідно асоційованими зі збільшенням вмісту ЦЕК ($R_s = 0,39$) та ФНП- α ($R_s = 0,33$),

Патогенетичний зв'язок прозапальних медіаторів із ГЛШ, його систолічною та діастолічною дисфункцією, ЛГ, пошкодженням центральних і периферичних артерій у хворих на ХХН VD стадії продемонстровано у багатьох [52, 71], але не в усіх [155] дослідженнях. Під впливом провокуючих чинників відбувається мікросудинне запалення ендотеліоцитів, знижується біодоступність NO, у т.ч. числі й в кардіоміоцитах, що веде до їх гіпертрофії, розвитку інтерстиціального фіброзу [171]. Можливо, в умовах гіперглікемії та IP складний процес ремоделювання серця в умовах ГД регулюється

чисельними генами, які відповідають за функціональну активність ендотелію, накопичення атерогенних ліпопротеїнів, розвиток запальних реакцій, перебудову екстрацелюлярного матриксу, васкулогенез та ектопічну кальцифікацію. Збільшення вмісту ЦЕК, дефіцит NO, недостатня ЕЗВД, активація ФНП- α , посилена продукція СРБ та ФГ, очевидно, є факторами несприятливого прогнозу (через формування дуже високого кардіоваскулярного ризику) у ГД-пацієнтів із ДН, що поглиблює наші уявлення та підтверджує висновки інших дослідників [262, 265, 289].

Важливим висновком дослідження було те, що у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, хронічне запалення та ЕД були вірогідно ($R_s = -0,68$ — $+0,49$) асоційовані з дефіцитом магнію. Так, визначались достовірні кореляційні зв'язки вмісту Mg із концентрацією ФНП- α ($R_s = -0,68$) та кількістю ЦЕК ($R_s = -0,63$). Більше того, нами встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між вмістом Mg та діаметром Ао ($R_s = -0,40$), ЛП ($R_s = -0,42$), товщиною МШП ($R_s = -0,42$), ЗСЛШ ($R_s = -0,47$), КДР ($R_s = -0,48$) та ІММЛШ ($R_s = -0,42$), показниками Е/А ($R_s = -0,41$), DT ($R_s = 0,44$), IVRT ($R_s = 0,46$), ФВ ($R_s = 0,40$), тиском у ЛА ($R_s = -0,46$) у ГД-пацієнтів із ДН.

Тісний взаємозв'язок дефіциту Mg із структурно-функціональними порушеннями серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, підтверджують беззаперечну роль цього катіону в процесах ремоделювання міокарда при ДН шляхом прямих та опосередкованих ефектів. По-перше, негативний магнієвий баланс може викликати зміни клітинного транспорту глюкози, порушення пострецепторної передачі сигналів інсуліну та/або зміни взаємодії інсулін-інсуліновий рецептор, таким чином провокуючи ІР [62]. Гіперглікемія та ІР призводять до генерації АФК та O_2 мітохондріями клітин, що запускає формування КПП та пов'язаних з ними вільних радикалів [63]. Накопичення КПП шляхом реалізації низки механізмів [44, 47, 63], у т.ч. через активацію транскрипційного шляху NF- κ B, веде до пошкодження/дисфункції ендотелію судин та ендокарду [212]. Такий стан активує макрофаги, які за цих умов посилено продукують прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, ФНП- α), водночас підсилюється агрегація та адгезія тромбоцитів внаслідок пригнічення

простацикліну. Депресія eNOS призводить до зниженого синтезу та біодоступності NO, що зумовлює вазоконстрикцію, у т.ч. й вінцевих судин, викликаючи гіпоксію міокарда. Показано [62], що дефіцит Mg сприяє запаленню через зміни в концентраціях проатерогенних ліпідів, тобто зниження рівня аполіпропротеїну супроводжується накопиченням ТГ у плазмі та зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ, яким притаманні антиатерогенні властивості [13]. Таким чином, ще на етапі маніфестації ЦД виникає прозапальний, протромботичний, проатерогенний стан, який за умови ДН та ТНН поглиблює прояви ДКМП, а саме: ГЛШ, його дилатацію, діастолічну дисфункцію ЛШ тощо [176, 280].

По-друге, Mg є природнім антагоністом Ca, впливає на більшість кальцієвих каналів в гладеньком'язових клітинах судин, у т.ч. у міокарді. Дефіцит Mg, особливо в поєднанні з підвищеним синтезом катехоламінів може призводити до посиленого надходження позаклітинного Ca в гладеньком'язові клітини судин, що зумовлює підвищення тонуусу артеріол, артерій і спазм коронарних судин. При надмірній кількості Ca в саркоплазмі кардіоміоцита може виникати пошкодження клітини, яке реалізується у так званій «кальцієвій тріаді» – пошкодження структур клітини (необоротні пошкодження міофібрил) надлишком Ca, порушення функції мітохондрій, перевантажених Ca, активація міофібрилярних протеаз та мітохондріальних фосфоліпаз. Більше того, активація ліпаз, фосфоліпаз збільшує інтенсивність ПОЛ, в результаті чого в клітині підвищується вміст вільних ЖК. Усе це може призводити до порушення функції кардіоміоцитів і навіть до їх загибелі та розвитку вогнищевих некрозів міокарда [62, 246].

По-третє, дефіцит Mg опосередковано (через механізми ККС та судинної кальцифікації) може впливати на характер структурно-функціональної перебудови серця В умовах ХХН недостатність Mg, паралельно з дефіцитом кальцитріолу, індукує підвищення FGF-23, сприяє розвитку та прогресуванню ВГПТ, ЕД, атеросклеротичного пошкодження, кардіоваскулярної кальцифікації [114]. КАК, КМК чи їх поєднана ККС призводять до клапанних вад (стенозу чи недостатності), що зумовлює порушення внутрішньосерцевої

гемодинаміки з подальшим ремоделюванням як лівих, так і правих відділів серця та розвитком регіонарної та глобальної дисфункції міокарда [85, 87, 115, 184, 198, 203, 310]. Доказова база щодо участі Mg як у активних, так і пасивних шляхах формування ектопічної кальцифікації при ХХН неухильно збільшується [34, 57, 124].

Результати даного дослідження вперше довели ефективність поєданого застосування магнію аспартату та L-карнітину у хворих на ЦД 2 типу, які лікуються ГД, щодо покращення процесів ремоделювання серця, попередження прогресування ККС, атеросклеротичного пошкодження, редукції запального процесу, оптимізації метаболізму NO та регенерації ендотелію. Модифіковане патогенетичне лікування забезпечило кращу виживаність ГД-пацієнтів із ДН, зменшило частоту кардіоваскулярних ускладнень.

Структурно-функціональні зміни серця у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, супроводжуються порушенням мікроциркуляції міокарда, що призводить до його гіпоксії та енергетичної недостатності [330]. Саме тому нашу увагу привернув L-карнітин – потужний антиоксидант, цитопротектор, який володіє протиатеросклеротичними, протиішемічними, метаболічними властивостями, вміст якого в організмі суттєво знижується після процедури ГД, що підтверджено низкою досліджень [93, 142, 191, 192]. Відомо, що карнітин відіграє важливу роль у комплексній регуляції енергетичного обміну в серцевому м'язі. Основним ресурсом для утворення АТФ у міокарді є ЖК. В умовах ішемії та перевантаженні ЖК введення L-карнітину призводить до пропорційного збільшення молекул АТФ, утворених в результаті піруватного окиснення в мітохондріях [326]. Відомо [49], що для синтезу АТФ із ЖК потрібно менше кисню, тому підсилення піруватного окиснення є енергетично вигідним для міокарда, який знаходиться в стані гіпоксії чи ішемії.

Покращення показників ремоделювання міокарда, функції серця як у хворих на ХХН VD стадії [75, 142, 187], так і в загальній популяції [219, 301, 326] під впливом міокардіального цитопротектора L-карнітину продемонстровано у багатьох дослідженнях. Доведено ефективність і

безпеку застосування L-карнітину щодо корекції ліпідного обміну, анемічного синдрому, синдрому недостатності харчування, зниження прозапальної активності у загальній когорті ГД-пацієнтів [7, 51, 59, 187]. Разом з тим деякі дослідники демонструють протилежні результати [96].

Повідомлення про позитивний вплив препаратів магнію на хронічне запалення, ліпідний та глікемічний профілі, прогресування атеросклерозу, серцево-судинний ризик у хворих на ХХН VD стадії діабетичного походження небагаточисельні [46, 217], а даних щодо ефективності корекції магнієвого дисбалансу для сповільнення прогресування ККС у доступній літературі взагалі немає.

Враховуючи наявність дефіциту магнію та L-карнітину у хворих на ХХН VD стадії, багатофакторний механізм серцево-судинної патології при ДН, спираючись на настанови KDIGO [101] щодо розробки нових шляхів (ендотеліопротекторна, протизапальна, регенеративна терапія) лікування і профілактики ремоделювання серця й судин, ми розробили новий метод лікування хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД. Включення магнію аспартату та L-карнітину у наше дослідження є патогенетично обґрунтованим, базується на значному досвіді щодо застосування останніх для попередження та лікуванні серцево-судинних захворювань [7, 114, 142, 191, 217, 224].

Тривале (протягом 12 місяців) поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексної терапії у хворих на ЦД 2 типу, які лікувались ГД, позитивно впливало на структурно-функціональний стан лівих та правих відділів серця. Нами вперше встановлено достовірні відмінності практично за всіма ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ показниками у хворих основної групи, водночас динаміка зазначених показників (за виключенням ЗСЛШ, IVRT, DT) у групі порівняння була незначною або відсутньою. Так, через 12 місяців терапії у хворих, яким до базисного лікування було включено комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, встановлено зменшення діаметра ЛП на 6,1 % ($p=0,008$), КДР ЛШ – на 5,8 % ($p=0,004$), товщини МШП – на 5,6 % ($p=0,006$), ЗСЛШ – на 6,7 % ($p=0,043$), зниження ІММЛШ на 17,1 % ($p=0,005$), збільшення показників ФВ на 5,4 % ($p=0,004$), IVRT – на 23,5 %

($p=0,005$), DT – на 16,2 % ($p=0,008$) та зменшення E/A на 21,4 % ($p=0,030$). Більше того, до кінця періоду спостереження у хворих основної групи, на відміну від групи порівняння, частота реєстрації псевдонормального та рестриктивного типів діастолічної дисфункції ЛШ була значуще (31,8 vs. 68,2 %, $p=0,026$) меншою, ніж до лікування, а кількість осіб з нормальною функцією – більшою (18,2 vs. 0,0 %, $p=0,036$). Через рік від початку лікування у хворих, які на тлі стандартного лікування, отримували магнію аспартат та L-карнітин встановлено зменшення діаметра ПШ на 3,9 % ($p=0,019$), діаметра ЛА – на 3,8 % ($p=0,003$), тиску в ЛА – на 13,4 % ($p=0,009$), чого не відбулось у осіб групи порівняння.

Варто відзначити, що позитивні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих, які отримували модифіковане лікування, ми реєстрували уже через 6 місяців обсервації: ЛП ($p=0,010$), КДР ЛШ ($p=0,011$), ЗСЛШ ($p=0,044$), ІММЛШ ($p=0,021$), ФВ ($p=0,039$), E/A ($p=0,046$), IVRT ($p=0,042$), DT ($p=0,031$), діаметр ЛА ($p=0,028$) та тиск у ЛА ($p=0,023$)

Ступінь зниження гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ за рік у хворих основної групи відносно хворих групи порівняння була вірогідною ($(-31,6 \pm 8,9)$ vs. $(-9,1 \pm 7,1)$ г/м², $p=0,039$). У третій термін спостереження величини діаметра Ао ($p=0,026$) ЛП ($p=0,015$), КДР ЛШ ($p=0,007$), ФВ ЛШ ($p=0,044$), DT ($p=0,064$), тиску в ЛА ($p=0,011$) досліджуваних груп відрізнялись.

Вірогідне зменшення ІММЛШ, покращення показників ремоделювання міокарда, функції серця у хворих на ХХН VД стадії, які отримували ГД, під впливом тривалого 6-12 місячного лікування міокардіальним цитопротектором L-карнітином продемонстровано у дослідженнях [75, 142]. Зазначені позитивні ефекти L-карнітину пояснюються серед іншого підвищенням запасів L-карнітину в серцевому м'язі після корекції [142, 290].

Частота появи нових випадків як КМК, так і КАК у хворих на ЦД 2 типу, які перебували на базисному лікуванні, склала 10 % на рік, водночас поширеність клапанної кальцифікації у хворих, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину, через 12 місяців обсервації не змінилась. Отримані нами дані вказують на ефективність

комплексної патогенетичної терапії щодо сповільнення прогресування ККС у зазначеній категорії ГД-пацієнтів. Згідно з даними літератури [143, 227, 252, 320], щорічна реєстрація нових випадків, зокрема, КАК у хворих на ХХН VD стадії становить 8 %.

Особливо цікавими, на наш погляд були результати порівняльної оцінки впливу різних програм лікування на динаміку ТІМ ЗСА у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД. Так, у хворих групи порівняння до кінця періоду спостереження встановлено вірогідне збільшення середнього значення ТІМ на 9,1 % ($p=0,023$), чого не відбулось у хворих основної групи ($p=0,925$). Більше того, через рік від початку дослідження групи за показником ТІМ ЗСА відрізнялись ($p=0,006$).

Можливо, безпосередній інгібіторний вплив магнію на активні механізми кальцифікації та *serum calcification propensity* забезпечив попередження прогресування ККС та атеросклерозу в умовах ДН [167, 217].

До кінця 12-місячного періоду спостереження цільовий рівень АТ у хворих на ЦД 2 типу, які отримували комбіновану терапію, досягнуто у 63,6 %, водночас у ГД-пацієнтів із ДН, які перебували на базисному лікуванні, – у 45 %; зниження САТ та ПАТ у основній групі становило 12,4 ($p<0,001$) та 19,3 % ($p<0,001$), а в групі порівняння – 8,4 ($p=0,008$) та 10,8 % ($p=0,041$) відповідно. Можливо, застосування магнію аспартату сприяє адекватній відповіді судинної стінки до впливу антигіпертензивних засобів – інгібіторів АПФ та БКК [57].

Тривале поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексного лікування, на відміну від стандартної терапії, у хворих на ЦД 2 типу вірогідно покращило вуглеводний обмін та сприяло зменшенню ІР. Так, у ГД-пацієнтів основної групи зниження вмісту інсуліну (на 17,9 %, $p=0,006$) та індексу НОМА-ІР (на 19,2 %, $p=0,004$) спостерігали вже через 6 місяців обсервації, причому через рік від початку лікування динаміка зазначених показників була ще більш значущою (на 40,0 %, $p=0,002$ та на 38,8 %, $p=0,003$, відповідно), що узгоджується з [207, 217]. Варто відзначити, що середні значення інсулінемії зменшувались завдяки нормалізації показників, які

первищували референтні величини. До кінця спостереження рівень глікемії та вміст HbA1c на тлі модифікованого лікування достовірно не змінився, хоча відмічалась тенденція до їх зниження. Сприятливий вплив Mg на глікемічний контроль може бути пов'язаний зі стимулюванням регуляції АТФ-чутливих калієвих каналів і потенціал-залежних кальцієвих каналів, які беруть участь у фізіологічній секреції інсуліну [53, 62, 207].

Суттєве покращення метаболічного профілю у ГД-пацієнтів із ДН стосувалось і показників ліпідного спектру під впливом комбінованої терапії з включенням магнію аспартату та L-карнітину. Так, вміст ХС ЛПВЩ у хворих основної групи через 12 місяців лікування зріс на 22,7 % ($p < 0,001$), а концентрація ТГ, навпаки, знизилась – на 13,9 % ($p = 0,014$). У хворих групи порівняння достовірних змін ліпідного обміну нами встановлено не було. Подібні результати отримали [7, 60].

Вплив магнію аспартату та L-карнітину на механізми запалення та пошкодження ендотелію у хворих на ЦД 2 типу, які отримували ГД, супроводжувалось більш виразною порівняно з стандартним лікуванням позитивною динамікою біомаркерів запалення та показників структурно-функціонального стану ендотелію. Через рік від початку терапії у пацієнтів основної групи встановлено вірогідне зменшення середнього значення ЦЕК (у 2,08 раза), ФНП-а (у 2,24 раза), СРБ (у 1,77 раза), ФГ (у 1,28 раза), збільшення NO_2^- (у 1,55 раза), ЕЗВД ПА (у 3,37 раза), водночас у хворих групи порівняння – у 1,41, 1,42, 1,29, 1,13, 1,23, 2,21 раза, відповідно. Вміст альбуміну до кінця спостереження зріс на 7,9 % ($p = 0,007$) лише у ГД-пацієнтів із ДН, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію магнію аспартату та L-карнітину.

У хворих на ЦД 2 типу, які отримували модифіковану терапію, динаміка індексу TuG як показника виразності ЕД – інтегрованого синдрому ІР – мала спрямованість, аналогічну до індексу НОМА-ІР, відтак – підтвердила ефективність поєднаного застосування магнію аспартату та L-карнітину для підвищення чутливості компетентних клітин до інсуліну. Так, індекс TuG у основній групі визначався зниженим через 6 ($p = 0,011$) та 12 ($p = 0,003$) місяців обсервації, чого не відбулось у групі порівняння.

Характерним було те, що через рік від початку комплексного лікування з включенням магнію аспартату та L-карнітину у хворих на ЦД 2 типу встановлено зростання вмісту Mg на 13,5 % ($p < 0,001$), що перекликається з [217].

Важливо, що модифікована терапія сприяла кращій 3-річній виживаності ГД-пацієнтів із ДН (75 vs. 45,8 %, $p = 0,038$), забезпечила редукцію серцево-судинних ускладнень, зокрема ІМ (4,2 vs. 29,2 %, $p = 0,020$), інсульту (4,2 vs. 33,3 %, $p = 0,014$) чи прогресування СН (12,5 vs. 50 %, $p = 0,005$).

Очевидно, гемодинамічні та негемодинамічні (метаболічні) ефекти магнію аспартату та L-карнітину, їх синергізм, вплив на механізми покращення функції ендотелію, зниження активності хронічного запалення, процесів ПОЛ, дисліпідемії, мітохондріальної дисфункції, усунення магнієвого дисбалансу сприяють позитивній динаміці структурно-функціональних показників серця, перешкоджають прогресуванню клапанної кальцифікації та маніфестації атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД [34, 75, 103, 142, 207, 217]. Важливим є те, що комплексна терапія з включенням магнію аспартату та L-карнітину, наймовірніше, сприяє зменшенню постнавантаження на міокард через зниження периферичного опору судин, покращення їх еластичності, відтак – регресу гіпертрофованого міокарда. Пошук нових ефективних способів лікування при ДН повинен бути спрямований не стільки на ліквідацію діастолічної дисфункції ЛШ, як на покращення скоротливої здатності міокарда.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення й запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікування та оптимізації діагностики дезадаптивного ремоделювання серця при хронічній хворобі нирок VД стадії діабетичного походження, та визначено необхідність поєданого застосування магнію аспартату та міокардіального цитопротектора L-карнітину в комплексному патогенетичному лікуванні гемодіалізних хворих на діабетичну нефропатію, що забезпечило позитивну динаміку структурно-функціональних показників міокарда, попередження прогресування кальцифікації клапанів серця, ефективну редукцію системних проявів запалення, відновлення ендотелію, а також їх кращу виживаність, зменшення частоти серцево-судинних ускладнень.

1. Хворі на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, старші за віком ($p < 0,001$), мають меншу тривалість нирково-замісної терапії ($p = 0,037$) та додіалізної стадії хронічної хвороби нирок ($p = 0,010$) порівняно з пацієнтами без діабету; у них вірогідно частіше діагностується ішемічна хвороба серця (у 1,50 раз), серцева недостатність (у 1,54 раз), аритмії (у 1,75 раз), реєструються вищі середні значення систолічного ($p = 0,004$) та пульсового ($p < 0,001$) артеріального тиску. Товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії у гемодіалізних хворих на діабетичну нефропатію достовірно (на 14,8 %) переважає таку в осіб без цукрового діабету.

2. Особливістю порушеного мінерального метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, є дефіцит магнію ($p < 0,001$) та розвиток вторинного гіперпаратиреозу, причому активність інтактного паратиреоїдного гормону вища ($p = 0,023$) у хворих без діабету. Дисліпідемія при цукровому діабеті 2 типу характеризується накопиченням у сироватці крові триацилгліцеролів ($p = 0,009$) та зниженням холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ($p = 0,001$), які, у свою чергу, тісно корелюють із вмістом магнію ($R_s = -$

0,47; $R_s=0,42$, відповідно). У групі пацієнтів із діабетичною нефропатією визначено вірогідну залежність низької концентрації магнію зі зростанням пульсового артеріального тиску ($R_s=-0,40$) та потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії ($R_s=-0,70$).

3. Діабетична нефропатія при хронічній хворобі нирок VД стадії поєднується з активацією хронічного запалення та пошкодженням/дисфункцією ендотелію, що проявляється достовірним збільшенням сироваткового вмісту фактора некрозу пухлин- α (на 58,8 %), С-реактивного білка (на 40,6 %), фібриногену (на 14,4 %), плазмової кількості циркулюючих ендотеліальних клітин (у 1,57 раза), триацилгліцерол-глюкозного індексу ($p<0,001$), зниженням концентрації нітрит-аніону (у 2,17 раза) та зменшенням потікзалежної дилатації плечової артерії (у 2,26 раза). Біомаркери запалення та ендотеліальної дисфункції при діабетичній нефропатії між собою тісно ($R_s=-0,29$ – $+0,73$) пов'язані та корелюють із вмістом магнію ($R_s=-0,68$ – $+0,49$).

4. Для хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, характерним є формування ексцентричної (47,9 %) та концентричної (45,8 %) гіпертрофії лівого шлуночка, прогресування діастолічної дисфункції з переважанням псевдонормального (41,7 %) та рестриктивного (20,8 %) варіантів, систолічної дисфункції (27,1 %), збільшення діаметрів правого шлуночка та легеневої артерії, висока поширеність легеневої гіпертензії (64,6 %). Структурно-функціональні зміни міокарда при діабетичній нефропатії тісно асоційовані з показниками пошкодження/дисфункції ендотелію ($R_s=-0,67$ – $+0,63$), хронічного запалення ($R_s=-0,57$ – $+0,59$) та магнію ($R_s=-0,48$ – $+0,46$); збільшення вмісту десквамованих ендотеліоцитів ($R_s=0,41$; $R_s=0,60$), накопичення фактора некрозу пухлин- α ($R_s=0,47$; $R_s=0,50$) та зниження концентрації магнію ($R_s=-0,38$; $R_s=-0,28$) супроводжується частою вірогідною реєстрацією прогностично несприятливих типів діастолічної дисфункції та випадків зниження фракції викиду лівого шлуночка, відповідно.

5. Кальцифікація клапанів серця визначається у 66,6 та 38,6 % хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які відрізняються наявністю діабетичної

нефропатії; поєднана кальцифікація аортального та мітрального клапанів (35,4 vs. 13,6 %, $p=0,003$) домінує у хворих на цукровий діабет 2 типу, призводить до достовірно частого формування вад серця, сприяє прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда ($p=0,003$), систолічної дисфункції лівого шлуночка ($p=0,002$) та розвитку легеневої гіпертензії ($p=0,005$). Прогресування клапанної кальцифікації та атеросклеротичного пошкодження при діабетичній нефропатії тісно ($R_s=0,48$) асоційовані. Формування кальцифікації клапанів серця вірогідно залежить від дефіциту магнію ($R_s=-0,57$), високої активності фактора некрозу пухлин- α ($R_s=0,51$) та деструкції ендотелію ($R_s=0,63$).

6. Тривале (протягом року) поєднане застосування магнію аспартату та L-карнітину у складі комплексного лікування у хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, позитивно впливає на структурно-функціональний стан лівих та правих відділів міокарда (зменшується діаметр лівого передсердя, лівого шлуночка, товщина його стінок, індекс маси міокарда лівого шлуночка (на 17,1%, $p=0,005$), покращується систолічна та діастолічна функція серця, зменшується порожнина правого шлуночка, легенева гіпертензія), перешкоджає прогресуванню кальцифікації клапанів серця та атеросклеротичного пошкодження. Базисне (протокольне) лікування попереджує прогресування гіпертрофії лівого шлуночка, його функціональні порушення, призупиняє патологічне ремоделювання правого шлуночка, проте не запобігає прогресуванню кальцифікації аортального та мітрального клапанів, збільшенню (на 9,1 %, $p=0,023$) товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

7. Включення до комплексної терапії комбінації магнію аспартату та L-карнітину у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, дозволяє більшою мірою від базисного лікування досягнути цільових рівнів (63,6 %) артеріального тиску, вірогідно покращити ліпідний (знижується вміст триацилгліцеролів, підвищується концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності) та глікемічний (зменшуються вміст інсуліну, індекс НОМА-IR) профілі, ефективно відновити структурно-функціональний стан ендотелію (зменшуються кількість десквамованих ендотеліоцитів, триацилгліцерол-

глюкозний індекс, збільшується вміст нітрит-аніону), послабити активність хронічного запалення (знижуються концентрації фактора некрозу пухлин- α , С-реактивного білка, фібриногену). Модифіковане патогенетичне лікування сприяє кращій від стандартної терапії 3-річній виживаності хворих на цукровий діабет 2 типу (75,0 vs. 45,8 %, $p=0,038$), забезпечує зниження частоти розвитку серцево-судинних подій, а саме: інфаркту міокарда ($p=0,020$), інсульту ($p=0,014$) чи прогресування серцевої недостатності ($p=0,005$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи складний і дезадаптивний характер ремоделювання серця при діабетичній нефропатії усім хворим на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, обов'язково з періодичністю один раз на рік проводити (за даними ехокардіографії та доплер-ехокардіографії) ідентифікацію типів геометрії лівого шлуночка, варіантів його діастолічної дисфункції, оцінку стану аортального та мітрального клапанів, ступеня їх кальцифікації, клапанного стенозу та/або недостатності, а також підрахунок тиску в легеневій артерії з метою стратифікації серцево-судинного ризику, ранньої діагностики, вчасної профілактики зазначених порушень. Для встановлення виразності атеросклеротичного пошкодження необхідно визначати (за допомогою ультразвуку) товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

2. У діагностичний алгоритм хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, окрім загальноприйнятих (протокольних) лабораторних тестів доцільно включати визначення сироваткового вмісту магнію, концентрації фактора некрозу пухлин- α та плазмової кількості десквамованих ендотеліальних клітин як додаткових критеріїв патологічного ремоделювання серця, та для корекції лікувальної тактики – усунення дефіциту магнію, редукції хронічного запалення, зменшення виразності пошкодження/дисфункції ендотелію, покращення глікемічного профілю.

3. Усіх хворим на хронічну хворобу нирок VД стадії діабетичного та недіабетичного походжень обов'язково запровадити рутинне визначення триацилгліцерол-глюкозного індексу в якості біомаркера інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції.

4. З метою лікування та профілактики патологічного ремоделювання серця, зменшення частоти кардіоваскулярних ускладнень, покращення виживаності гемодіалітичних хворих на діабетичну нефропатію доцільно включати до стандартної (протокольної) терапії комбінацію магнію аспартату (0,5 г/д (по 1 таблетці 1 раз на день протягом 2 місяців тричі на рік) перорально)

та L-карнітину (1 г/д (по 5 мл 20 % розчину для ін'єкцій 3 рази на тиждень після сеансу гемодіалізу безперервно протягом року) парентерально). Повторний курс поєднаного застосування магнію аспартату та L-карнітину рекомендується проводити через один рік після завершення первинного циклу модифікованого лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
2. Abdallah E, Waked E, Nabil M, Abdel-Khalek A, Metwally A. Carotid intima media thickness, left ventricular hypertrophy and weekly averaged blood pressure in hemodialysis patients. *J Egypt Soc Parasitol*, 2011;41(1):141-54. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21634250/>
3. Al-Hajji AA, Alsubaie HA, Albaqshi HT, Al-Hajji HI, AlEssa FM, Abu-Ali BM. Cardiovascular disease-related mortality risk in end stage renal disease and type 2 diabetes: A systematic review. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(7):3195-3199. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_244_20
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
5. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *JASN.* 2013;24 (12):1934-1943. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060632>
6. Almeida A, Lourenço O, Fonseca A. Haemodialysis in diabetic patients modulates inflammatory cytokine profile and T cell activation status. *Scand J Immunol*, 2015;82(2):135-141. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12309>
7. Argani H, Rahbaninoubar M, Ghorbanihagjo A, Golmohammadi Z, Rashtchizadeh N. Effect of L-carnitine on the serum lipoproteins and HDL-C subclasses in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2005;101:c174–c179. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087411>
8. Assa S, Hummel YM, Voors A, Kuipers J, Westerhuis R, Groen H, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction and

inflammation: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):265-273. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.11.010>

9. Assa S, Hummel YM, Voors AA, Kuipers J, Westerhuis R, Franssen C, et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1615-1623. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00850112>

10. Assa S, Kuipers J, Ettema E, Gaillard C, Krijnen W, Hummelet Y, et al. Effect of isolated ultrafiltration and isovolemic dialysis on myocardial perfusion and left ventricular function assessed with $^{13}\text{N-NH}_3$ positron emission tomography and echocardiography. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314(3):F445-F452. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00368.2017>

11. Avcı E, Çakır E, Cevher S, Yaman H, Agilli M, Bilgi C. Determination of oxidative stress and cellular inflammation in patients with diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy being administered hemodialysis treatment due to chronic renal failure. *Ren Fail.* 2014;36(5):767-73. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.890841>

12. Barberato SH, Buchares SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R. Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):457-462. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010005000016>

13. Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications. *Rev Diabet Stud.* 2012;9(2-3):82-93. DOI: <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.82>

14. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BE, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4343–4410. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01922>

15. Bashir H, Bhat S, Majid S, Hamid R, Koul R, Rehman M, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India. *Med J Islam Repub Iran*, 2020;34:5. DOI: <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.5>
16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr*, 2009;22(1):1-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.029>
17. Bazyluk A, Malyszko J, Zbroch E. Cardiovascular risk in chronic kidney disease: what is new in the pathogenesis and treatment? *Postgrad Med*. 2018;130(5):461-469. DOI: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1481714>
18. Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH, Beladi-Mousavi M. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis A multicenter study in Iran. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(6):452–456. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23146984>
19. Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Cheraghian B. Outcome of patients on hemodialysis in Khuzestan, Iran. *NDT Plus*. 2011;4(2):143–144. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq207>
20. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2012;25(2):211-218. DOI: <https://doi.org/10.5301/JN.2011.8446>
21. Biesenbach G. Highest mortality during the last year before and the first year after start of dialysis treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy *Curr Diabetes Rev*. 2007;3(2):123-126. DOI: <https://doi.org/10.2174/157339907780598234>
22. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe A, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-733. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)

23. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-820. DOI: <https://doi.org/10.1038/414813a>

24. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>

25. Burton JO, Korsheed S, Grundy BJ, McIntyre Ch. Hemodialysis-induced left ventricular dysfunction is associated with an increase in ventricular arrhythmias. *Ren Fail*. 2008;30(7):701-709. DOI: <https://doi.org/10.1080/08860220802212908>

26. Carlsson A, Östgren C, Nystrom F, Länne T, Jennersjö P, Larsson A, et al. Association of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 with nephropathy, cardiovascular events, and total mortality in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;29(2):15-40. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0359-8>

27. Carmona A, Agüera M, Luna-Ruiz C, Buendía P, Calleros L, García-Jerez A, et al. Markers of endothelial damage in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(4):F673-F681. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00013.2016>

28. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):251. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0268-7>

29. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*, 1992;340(7):1111-1115. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f)

30. Chang Ch, Chien M, Yang K, Yu Ch, Hsu J, Wang I, et al. Nitric oxide production and blood pressure reduction during haemodialysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2014;19(9):562-567. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.12280>

31. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;11(6):151-160. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S30968>

32. Chen H, Wang DG, Yuan L. Clinical characteristics of patients with diabetic nephropathy on maintenance hemodialysis: a multicenter cross-sectional survey in Anhui province, Eastern China. *Chin Med J (Engl.)*. 2016;129(11):1291-1297. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.182832>

33. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Lai CF, Yang JY, et al. Elevated C-reactive protein level in hemodialysis patients with moderate/severe uremic pruritus: a potential mediator of high overall mortality. *QJM.* 2010;103(11):837-846. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq036>

34. Chen W, Fitzpatrick J, Monroy-Trujillo JM, Melamed ML, Parekh RS, Bushinsky DA. Diabetes mellitus modifies the associations of serum magnesium concentration with arterial calcification and stiffness in incident hemodialysis patients. *Kidney International Reports.* 2019;4:806–813. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.03.003>

35. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367(26). – P. 2482-2494. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>

36. Chin CY, Matsumura M, Maehara A, Zhang W, Lee ChT, Yamamoto M, et al. Coronary plaque characteristics in hemodialysis-dependent patients as assessed by optical coherence tomography. *Am. J Cardiol.* 2017;119(9):1313-1319. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.022>

37. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension.* 2000;35(1):507-511. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.507>

38. Cohen-Hagai K, Rashid G, Einbinder Y, Ohana M, Benchetrit S, Zitman-Gal T. Effect of vitamin D status on von Willebrand factor and

ADAMTS13 in diabetic patients on chronic hemodialysis. *Ann Lab Med.* 2017;37(2):155-158. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.2.155>

39. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen Sh-Ch. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;5(1):2–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2015.2>

40. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable disease. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-1270. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>

41. Cowie CC, Casagrande SS, Geiss LS. Prevalence and incidence of type 2 diabetes and prediabetes. *Diabetes in America.* 2018;3:3-25. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568004/>

42. Daugirdas J. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *JASN.* 1993;4(5):1205-1213. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.V451205>

43. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu Ch, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-2701. DOI: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

44. Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs. *Amino Acids.* 2017;49(9):1535–1541. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2464-8>

45. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000;101(19):2271-2276. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.19.2271>

46. Dewitte K, Dhondt A, Giri M. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic

patients: a cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2503-2505. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2503>

47. Doron A. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens*. 2003;21(1):3-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004872-200301000-00002>

48. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(8):444-452. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0894>

49. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications. *Current heart failure reports*. 2013;(10):109-121. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11897-013-0133-0>

50. Drueke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. 2010;6(12):723-725. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.143>

51. Duranay M, Akay H, Yilmaz FM, Senes M, Tekeli N, Yucel D. Effects of L-carnitine infusions on inflammatory and nutritional markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3211-3214. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl356>

52. Erten Y, Tulmac M, Derici U, Pasaoglu H, Altok Reis K, Bali M, et al. An association between inflammatory state and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2005;27(5):581-589. DOI: <https://doi.org/10.1080/08860220500200072>

53. Fang L, Tang B, Hou D, Meng M, Xiong M, Yang J. Effect of parathyroid hormone on serum magnesium levels: the neglected relationship in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2016;38(1):50-56. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1106847>

54. Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):100-104. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.006>

55. Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5695-5703. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612811319320005>

56. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(4):1560-1567. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00389.x>

57. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J Nephrol.* 2015;15:269-277. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0140-6>

58. From AM, Scott CG, Chen HH. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(10):1463-1466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.358>

59. Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Kaida Y, Adachi T, Ando R, et al. Potential Inhibitory effects of l-carnitine supplementation on tissue advanced glycation end products in patients with hemodialysis. *Rejuvenation Res.* 2013;16(6): 460–466. DOI: <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1459>

60. Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Nasu M, Okuda S. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of l-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):470-474. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu082>

61. Gardano S, Wallbach K, Proença de Moraes T, Pecoits-Filho R. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *J Bras Nefrol.* 2019;41(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0155>

62. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J.* 2012;5(1):i25-i38. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>

63. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>

64. Głowińska I, Grochowski J, Małyszko J. Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(7-8):404-412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18714735/>

65. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007;262:157–172. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x>

66. Green L, Wagner D, Glogowski J, Skipper P, Wishnok J, Tannenbaum S. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126(1):131-138. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-x)

67. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SCh, Chien LCh, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1245-1254. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33398>

68. Hadi AR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853–876. PMID: 18200806

69. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61(1):S9-S18. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(03\)00122-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(03)00122-0)

70. Hamano N, Komaba H, Fukagawa M. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? *Kidney Int.* 2017;92(5):1034-1036. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.032>

71. Hassan M, Duarte R, Dix-Peek T, Vachiat A, Naidoo S, Dickens C, et al. Correlation between volume overload, chronic inflammation, and left ventricular dysfunction in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.* 2016;86(13):131-135. DOI: <https://doi.org/10.5414/CNP86S127>

72. He Y, Wang Y, Luo X, Ke J, Du Y, Li M. Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1889-1897. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1119-5>

73. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-2678. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>

74. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(6):572-588. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.223>

75. Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, Okawa E, Ando H, Hotta S, et al. Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):260-270. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.010>

76. Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):206-209. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0880-y>

77. Hladovec J, Prerovsky I, Stanek V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr*. 1978;56(20):1033-1036. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01476669>

78. Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999;245(6):621-625. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00490.x>

79. Hsu HJ, Yen ChH, Wu IW, Hsu KH, Chen ChK, Sun ChY, et al. The association of uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients. *Plos One*. 2014;9(7):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102691>

80. Hung KCh, Lee ChH, Chen ChCh, Chu ChM, Wang ChY, Hsieh I-Ch, et al. Advanced left ventricular diastolic dysfunction in uremic patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Circ J*. 2012;76(10):2380-2385. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-0471>

81. Hwang HS, Cho JS, Hong YA, Chang YK, Kim SY, Shin SJ, et al. Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients:

interrelationship and clinical impacts. *Int J Med Sci.* 2018;15(6):557-563. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.23700>

82. Ikee R. Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: growing interest in magnesium-related interventions. *Renal Replacement Therapy.* 2018;4(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0142-7>

83. Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Otoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, et al. Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):S139-S142. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27423>

84. Inoue T, Ogawa T, Iwabuchi Y, Otsuka K, Nitta K. Left ventricular end-diastolic diameter is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(2):134-141. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01048.x>

85. Iyer H, Abraham G, Reddy YN. Risk factors of chronic kidney disease influencing cardiac calcification. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013;24(6):189-1194. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.121279>

86. Jakuszcwski P, Czerwiewska B, Chudek J, Wiecek A. Which components of malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome are more common in haemodialysis patients with diabetic nephropathy? *Nephrology (Carlton, Vic.).* 2009;14(7):643-649. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01096.x>

87. Jara A, Mezzano S. Vascular damage in chronic kidney disease. *Rev Med Chil.* 2008;136(11):1476-1484. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872008001100016>

88. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):324–332. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.324>

89. Joki N, Tokumoto M, Takahashi N, Nishimura M. Current perspectives on sudden cardiac death in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2018;196:5-12. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485690>
90. Joussen A, Doehmen S, Le M, Koizumi K, Radetzky S, Krohne T, et al. TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol Vis.* 2009;15:1418–1428. PMID: 19641635
91. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4): 473-481. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI10842>
92. Kalantar-Zadeh, K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*2003;63(3):793–808. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x>
93. Kamei Y, Kamei D, Tsuchiya K, Mineshima M, Nitta K. Association between 4-year all-cause mortality and carnitine profile in maintenance hemodialysis patients. *Plos One.* 2018;13(8):e0201591. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201591>
94. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Blood Purif.* 2010;29:280–292. DOI: <https://doi.org/10.1159/000276665>
95. Karakitsos D, De Groot E, Patrianakos AP, Parthenakis F, Boletis J, Karabinis A, et al. Adiponectin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease and co-morbid diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):340-347. DOI: <https://doi.org/10.1159/000094403>
96. Katalinic L, Krtalic B, Jelakovic B, Basic-Jukic N. The unexpected effects of L-carnitine supplementation on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1113-1120. DOI: <https://doi.org/10.1159/000491807>
97. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and

bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017;7(1):1-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>

98. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279-335. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.41>

99. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>

100. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter.* 2012;2:1-138.

101. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3(1):1-150.

102. Kikuchi K, Tanaka H, Gima M, Kashiwagi Y, Shida H, Kawamura Y, et al. Abnormalities of magnesium (Mg) metabolism and therapeutic significance of Mg administration in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes, heart failure and chronic hemodialysis. *Clin Calcium.* 2012;22(8):1217-1226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846358/>

103. King DE. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res.* 2009;22(2):57-59. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19658273>

104. Kitada M, Zhang Z, Mima A, King GL. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *J Diabetes Investig.* 2010;1(3):77-89. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00018.x>

105. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA.* 2002;287:1548-1555. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.287.12.1548>

106. Kobayashi Sh. Cardiovascular events in hemodialysis patients: challenging against vascular calcification. *Ann Vasc Dis.* 2017;10(1):1–7. DOI: <https://doi.org/10.3400/avd.ra.17-00006>
107. Kocinaj D, Gashi M, Berisa M, Korça H, Berisha M, Ramadani N. Echocardiographic assesment of left atrial size in patients with end-stage renal disease. *Cardiovascular J Afr.* 2009;20(3):183-186. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721427/>
108. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1724. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19061724>
109. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121-132. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>
110. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol.* 2014;6(3):143-155. DOI: <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.143>
111. Kuwahara M, Ishigami J, Shikuma S, Akita W, Mori Y, Asai T, et al. Type II diabetes mellitus is a risk factor for heart failure in pre-dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(6):541-547. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01090.x>
112. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):244-53. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.037>
113. Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong, A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J*

- Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
114. Lee Sh, Ryu J-H, Kim S-J, Ryu D-R, Kang D-H, Choi KB. The relationship between magnesium and endothelial function in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1446-1453. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1446>
115. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):429-438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19852148>
116. Leung WK, Gao L, Siu PM, Lai CW. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study. *Life Sci.* 2016;166:121-130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.10.015>
117. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Blackwell S, Talwar DK, Liebman B, et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):217-225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.045>
118. Lima LM, Cruz T, Rodrigues L. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome--evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):257-262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.019>
119. Lin Y-Ch, Lin J-W, Wu M-S, Chen K-Ch, Peng Ch-C, Kang Y-N. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(12): e0188975. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188975>

120. Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ. Heart Fail.* 2011;4(3):286-292. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960039>
121. Litovkina Z, Susla O, Mysula I, Susla B. Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(3):iii1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030>
122. Litovkina ZI, Susla OB. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(10):144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
123. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997;4(3):194-211. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1073-4449\(97\)70029-3](https://doi.org/10.1016/s1073-4449(97)70029-3)
124. Louvet L, Büchel J, Steppan S, Passlick-Deetjen J, Massy ZA. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013;28(4):869–878. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs520>
125. Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(4):389-395. DOI: <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5115>
126. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(4):C719-41. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.C719>
127. Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiishi H, Ito T, et al/ Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *J Diabetes Complications.* 2001;15(3):135-143. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00144-1](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00144-1)

128. Maiello M, Zito A, Carbonara S, Ciccone MM, Palmiero P. Left ventricular mass, geometry and function in diabetic patients affected by coronary artery disease. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1533-1537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.06.014>
129. Maier J, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1689(1):13-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.01.002>
130. Maier JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond.)*. 2012;122(9):397-407. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20110506>
131. Major RW, Cheng MR, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2018;3(3):e0192895. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895>
132. Makar MS, Pun PH. Sudden cardiac death among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):684-695. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.006>
133. Makino N, Maeda T, Sugano M, Satoh S, Watanabe R, Abe N. High serum TNF-alpha level in type 2 diabetic patients with microangiopathy is associated with eNOS down-regulation and apoptosis in endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 2005;19(6):347-355. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.04.002>
134. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(19-20):1412-1420. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>
135. Mancia G, Grassi G. The new European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) Guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(1):5-12. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944707087409>

136. Mano Y, Anzai T, Kaneko H, Nagatomo Y, Nagai T, Anzai A, et al. Overexpression of human C-reactive protein exacerbates left ventricular remodeling in diabetic cardiomyopathy. *Circ J*. 2011;75(7):1717-1727. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-1199>
137. Marcinkiewicz A, Ostrowski S, Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;4(9):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0219-z>
138. Martens CR, Edwards DG. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:267257. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/267257>
139. Maruyama N, Abe M. Targets and Therapeutics for Glycemic Control in Diabetes Patients on Hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 2018;196:37-43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485695>
140. Massy ZA, de Zeeuw D. LDL cholesterol in CKD – to treat or not to treat? *Kidney Int*. 2013;84(3):451-456. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.181>
141. Matias JP, Azevedo A, Laranjinha I, Navarro D, Mendes M, Ferreira C, et al. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. *Blood Purif*. 2014;38:244-252. DOI: <https://doi.org/10.1159/000366124>
142. Matsumoto Y, Sato M, Ohashi H, Araki H, Tadokoro M, Osumi Y, et al. Effects of L-carnitine supplementation on cardiac morbidity in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol*. 2000;20:201–207. DOI: <https://doi.org/10.1159/000013584>
143. Matsuo H, Dohi K, Machida H, Takeuchi H, Aoki T, Nishimura H, et al. Echocardiographic assessment of cardiac structural and functional abnormalities in patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis. *Circ J*. 2018;82(2):586-595. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0393>

144. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller Ch, Damman K, Murray PT, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:82-98. DOI: <https://doi.org/10.1159/000349966>
145. Menon V, Gul A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:1413-1418. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x>
146. Mishra S, Padmanaban P, Deepti GN, Sarkar G, Sumathi S, Toora BD. Serum magnesium and dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus. *Biomedical Research.* 2012;23(2):295-300. Available from: <https://www.alliedacademies.org/articles/serum-magnesium-and-dyslipidemia-in-type2-diabetes-mellitus.html>
147. Mitsopoulos E, Griveas I, Zanos S, Anagnostopoulos K, Giannakou A, Pavlitou A, et al. Increase in serum magnesium level in haemodialysis patients receiving sevelamer hydrochloride. *Int Urol Nephrol.* 2005;37(2):321-328. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-004-7135-5>
148. Modak MA, Parab PB, Ghaskadbi SS. Tissue specific oxidative stress profile in relation to glycaemic regulation in mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1):31-41. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2460>
149. Moe SM, Chen NX. Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif.* 2005;23(1):64-71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000082013>
150. Molitch ME, Adler MI, Flyvbjerg A, Wheeler DC, de Zeeuw D, Mogensen CE, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2015;87(1):20-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.128>
151. Moradi H, Streja E, Kashyap ML, Vaziri ND, Fonarow GC, Kalantar-Zadeh K. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1554-1562. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu022>

152. Morse S, Dang A, Thakur V, Zhang R, Reisin E. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am. J Med Sci.* 2003;325(4):194-201. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000441-200304000-00005>
153. Mortazavi M, Moeinzadeh F, Saadatnia M. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neurol.* 2013;69(5):309-316. DOI: <https://doi.org/10.1159/000346427>
154. Morton BC, Nair RC, Smith FM, McKibbin TG, Poznanski WJ. Magnesium therapy in acute myocardial infarction—a double-blind study. *Magnesium.* 1984;3(4-6):346–352. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6399346/>
155. Mostovaya I, Bots M, van den Dorpel M, Goldschmeding R, den Hoed C, Kamp O, et al. Left ventricular mass in dialysis patients, determinants and relation with outcome. results from the CONvective TRANsport STudy (CONTRAST). *Plos One.* 2014;9(2). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084587>
156. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
157. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2011;25(3):144-151. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.96>
158. Nasri H, Kheiri S. Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(4):608-613. PMID: 18580021

159. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan J, Heerspink H, Hurst C, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):385-394. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5938>
160. Neumann P, Gertzberg N, Johnson A. TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286(2):L452-L459. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00378.2002>
161. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2532-2538. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh361>
162. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukukda T, Okino K, Yamamoto N, et al. Possible involvement of TNF-alpha in left ventricular remodeling in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2003;16(5):641-649. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733409>
163. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukukda T, Okino K, Yamamoto N, et al. Different remodelling against left ventricular overload between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30(10):786-792. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2003.03914.x>
164. Nishimura M, Tokoro T, Takatani T, Sato N, Nishida M, Hashimoto T, et al. Effects of intravenous L-carnitine on myocardial fatty acid imaging in hemodialysis patients: responders or non-responders to L-carnitine. *SpringerPlus.* 2015;4(353). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1119-z>
165. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):S76-S79. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50090>
166. Nubé MJ, Hoekstra T, Doganer V, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel M, et al. Left ventricular geometric patterns in end-stage kidney

disease: determinants and course over time. *Hemodial Int.* 2018;22(3):359-368.

DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12644>

167. Ogawa Ch, Tsuchiya K, Maeda K. High serum magnesium levels are associated with favorable prognoses in diabetic hemodialysis patients, retrospective observational study. *PloS One*, 2020;9. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238763>

168. Okpechi ID, Bello AK, Ameh OI, Swanepoel ChR. Integration of Care in Management of CKD in resource-limited settings. *Seminars in Nephrology*. 2017;37(3):260-272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.02.006>

169. Owens CD, Wake N, Kim JM, Hentschel D, Conte MS, Schanzer A. Endothelial function predicts positive arterial-venous fistula remodeling in subjects with stage IV and V chronic kidney disease. *J Vasc Access*. 2010;11(4):329-334. DOI: <https://doi.org/10.5301/jva.2010.5833>

170. Papademetriou V. Geometric patterns of left ventricular hypertrophy: Is geometry alone to be blamed? *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(2):143-145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.05.010>

171. Paulus W, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>

172. Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(1):54-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000045>

173. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem*. 1998;182(1-2):169-175. PMID: 9609126

174. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century:

Anemia and bone disease. *Kidney Int.* 2003;64(87):S32-S39. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.64.s87.6.x>

175. Petrović D, Stojimirović B. Left ventricular hypertrophy in patients treated with regular hemodialyses. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):369-374. DOI: <https://doi.org/10.2298/MPNS0808369P>

176. Pham I, Cosson E, Nguyen MT. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiography study in 656 asymptomatic type2 diabetic patients. *Internat. Journal of Endocrinology.* 2015;7:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/743503>

177. Pinter J, Chazot C, Stuard S, Moissl U, Canaud B. Sodium, volume and pressure control in haemodialysis patients for improved cardiovascular outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(2):ii23–ii30. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa017>

178. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. Вплив L-карнітину на зниження маси тіла в дорослих: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних випробувань *Ендокринологія.* 2018;23(1):83-90. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2018_23_1_12

179. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4):1327-1339. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq725>

180. Ramseyer V, Garvin J. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(10):F1231–F1242. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00557.2012>

181. Rawshani Ad, Rawshani Ar, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-644. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>

182. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Clin Invest*. 2014;124(6):2333-2340. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI72271>
183. Romeo R, Scalisi C, Tafuri L, Romeo A, Maugeri D, Sorace R. Different characteristics of chronic heart failure (CHF) in elderly diabetics and non-diabetics. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(1):101-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.02.008>
184. Rong Sh, Qiu X, Jin X. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9804. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009804>
185. Rossi A, Targher G, Zoppini G, Ciccoira M, Bonapace S, Negri C, et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1781–1786. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-0134>
186. Sacks F, Hermans M, Fioretto P. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation*. 2014;129(9):999-1008. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002529>
187. Sada H, Kato A, Sumimoto R, Ohmori H, Ohdan H. Effects of L-carnitine supplementation on nutritional, immunological, and cardiac parameters in hemodialysis patients: a pilot study. *Renal Replacement Therapy*. 2015;1(3). DOI: <https://doi.org/10.1186/s41100-015-0004-0>
188. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Bright D, Williams R, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;11(157):107843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
189. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, Suzuki A, Shimizu M, Mitsumoto K, et al. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel

predictor of end-stage renal disease. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1591-1597. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-0226>

190. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji N. Hypomagnesemia is significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;85:174-181. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.327>

191. Sakurabayashi T, Miyazaki S, Yuasa Y, Sakai S, Suzuki M, Takahashi S, et al. L-carnitine supplementation decreases the left ventricular mass in patients undergoing hemodialysis. *Circ J*. 2008;72:926–931. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.72.926>

192. Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, Takeda T, Aoike I, Miyazaki S, et al. Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1999;19(4):480-484. DOI: <https://doi.org/10.1159/000013502>

193. Salazar J, Bermudez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the assessment of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.3>

194. Santoro GM, Antonucci D, Bolognese L, Valenti R, Buonamici P, Trapani M, et al. A randomized study of intravenous magnesium in acute myocardial infarction treated with direct coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2000;140(6):891–897. DOI: <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.110767>

195. Saran AM, DuBose TD. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(6):425-434. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753944708096379>

196. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):A7-A8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001>

197. Satirapoj B, Adler SG. Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2014;33(3):121-131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2014.08.001>
198. Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Coskun Y, Nacar AB, et al. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(2):129-134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485537/>
199. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
200. Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract* 2005;20(2):218–243. DOI: <https://doi.org/10.1177/0115426505020002218>
201. Schroijen MA, van de Luijngaarden MW, Noordzij M, Ravani P, Jarraya F, Collart F. et al. Survival in dialysis patients is different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *Diabetologia.* 2013;56:1949–57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2966-1>
202. Selim GS, Spasovski G, Tozija L, Georgievska-Ismail L, Zafirova-Ivanovska B, Masin-Spasovska J, et al. Hypomagnesemia and cause-specific mortality in hemodialysis patients: 5-year follow-up analysis. *Int J Artif Organs.* 2017;40(10):542-549. DOI: <https://doi.org/10.5301/ijao.5000611>
203. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streater CP, et al. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):348-354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.033>
204. Sharp PS, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med.* 2003;20(7):575-579. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00973.x>

205. Shechter M, Hod H, Kaplinsky E, Rabinowitz B. The rationale of magnesium as alternative therapy for patients with acute myocardial infarction without thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 1996;132:483–186. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(96\)90340-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(96)90340-3)
206. Shishehbor MH, Oliveira LP, Lauer MS, Sprecher DL, Wolski K, Cho L, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1741-1746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.060>
207. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res.* 2016;111:272-282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.019>
208. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):682-692. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.186>
209. Spiegel DM, Farmer B, Smits G, Chonchol M. Magnesium carbonate is an effective phosphate binder for chronic hemodialysis patients: a pilot study. *Ren Nutr.* 2007;17(6):416-422. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.08.005>
210. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 1994;94(3):1172-1179. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI117433>
211. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1):S4-S6. <https://doi.org/10.2337/dc19-Srev01>
212. Suryavanshi SV, Kulkarni YK. NF- κ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol.* 2017;8:798. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00798>

213. Susla O, Litovkina Z, Gozhenko A, Shved M, Danyliv S. Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Abstract. Cardioneurology; 2019 March 12-14; Rome, Italy. Rome; 2019. <https://fenicia-events.eu/cardioneuro/en/abstract-2/>
214. Susla O, Litovkina Z, Yakubyshyna I. Experience of Magnesium and L-Carnitine Combine Use for Correction of Structural and Functional Heart Changes in Type 2 Diabetic Patients with End-Stage Kidney Disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(12):286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>
215. Susla O, Shved M, Litovkina Z, Danyliv S, Gozhenko A. The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35(3):iii1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1274>
216. Takenaka T, Okayama M, Kojima E, Nodaira Y, Arai J, Uchida K, et al. Aliskiren reduces morning blood pressure in hypertensive patients with diabetic nephropathy on hemodialysis. Clin Exp Hypertens. 2013;35(4):244-249. DOI: <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.780066>
217. Talari HR, Zakizade M, Soleimani A, Bahmani F, Ghaderi A, Mirhosseini N, et al. Effects of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic profiles in diabetic haemodialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Nutr, 2019;121(7):809-817. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519000163>
218. Taniyama Y. Management of hypertension for patients undergoing dialysis therapy. Renal Replacement Therapy. 2016;2(21). DOI: <https://doi.org/10.1186/s41100-016-0034-2>
219. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Illiceto S. Метаболическая терапия L-карнитином при переднем остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: рандомизированное клиническое исследование. РКЖ. 2011;4(90):77-84.

220. Taslipinar A, Yaman H, Yilmaz M, Demirbas S, Saglam M, Taslipinar M, et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(7):606-612. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.598944>
221. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-H12. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>
222. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73-81. DOI <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
223. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-296. DOI: <https://doi.org/10.1159/000343145>
224. Turgut F, Kanbay M, Metin MR, Uz E, Akcay A, Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9410-3>
225. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014; 37(10): 2864-2883. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
226. Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int*

Urol Nephrol. 2014;46(11):2199-2205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0751-9>

227. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, García-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2046-2053. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz133>

228. Usvyat LA, Barth C, Bayh I, Ietter M, von Gersdorff GD, Grassmann A. Interdialytic weight gain, systolic blood pressure, serum albumin, and C-reactive protein levels change in chronic dialysis patients prior to death. *Kidney Int*. 2013;84(1):149-157. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.73>

229. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IS, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):805-812. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.07130810>

230. Wang C, Jiang L, Feng S, Shi Y, Shen H, Shi X, et al. Risk factor analysis of calcification in aortic and mitral valves in maintenance peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(4-5):488-495. DOI: <https://doi.org/10.1159/000355729>

231. Wanner Ch, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *The Lancet*. 2016;388(10041):276-284 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30508-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30508-6)

232. Watson RT, Pessin JE. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT-4 translocation. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:175-193. DOI: <https://doi.org/10.1210/rp.56.1.175>

233. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

234. Woods KL, Fletcher R, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet*. 1992;339(8809):1553–1558. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91828-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91828-v)
235. Yen TH, Lin JaL, Lin-Tan DT, Hsu KH. Cardiothoracic ratio, inflammation, malnutrition, and mortality in diabetes patients on maintenance hemodialysis. *Am J Med Sci*. 2009;337(6):421-428. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31819bbecl>
236. Yilmaz R, Altun B, Kahraman S, Ozer N, Akinci D, Turgan C. Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2010;32(8):903-12. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.502276>
237. Yu TM, Chen YH, Hsu JY, Sun CS, Chuang YW, Chen CH, et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. 2009;24(6):1946-1951. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn751>
238. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci*. 2005;330(5):227-232. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000441-200511000-00005>
239. Zaoui P, Hannedouche T, Combe C. Cardiovascular protection of diabetic patient with chronic renal disease and particular case of end-stage renal disease in elderly patients. *Nephrol Ther*. 2017;13(6):6S16-6S24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1769-7255\(18\)30036-1](https://doi.org/10.1016/S1769-7255(18)30036-1)
240. Zaslavsky LM, Pinotti AF, Gross JL. Diastolic dysfunction and mortality in diabetic patients on hemodialysis: a 4.25-year controlled prospective study. *J Diabetes Complications*. 2005;19(4):194-200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.12.001>
241. Zuijdewijn CM, Hansildaar R, Bots ML, Blankestijn PJ, Dorpel MA, Grooteman MP, et al. Eccentric left ventricular hypertrophy and sudden

- death in patients with end-stage kidney disease. *Am J Nephrol* 2015;42:126-133.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000439447>
242. Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 704 с.
243. Бабенко З. В. Епідеміологічні аспекти хронічної хвороби нирок (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2019;2(83):135-140.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267508>
244. Бахтияров РЗ. Современные методы исследования функции эндотелия. *РКЖ* 2004;2:76-79.
245. Бельчина ЮБ, Соколова ЛК. L-аргинин в лечении пациентов с сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией. *Эндокринологія*. 2018;1(23):60-64. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2018_23_1_9
246. Боярчук ОД. Біохімія стресу. Навчальний посібник. Луганськ: Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка»; 2013. 177 с.
247. Бурчинський СГ. Проблема дефіциту магнію в кардіоневрології: можливості фармакологічної корекції. *Здоров'я України*. 2019;11(456):1-3.
248. Вацеба МО. Ендотеліальна дисфункція як маркер синдрому раннього судинного старіння на фоні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, подагри та ожиріння. *Лікарська справа*. 2013;6:10-16.
249. Веснина ЖВ, Арсеньєва ЮА. Кардиоренальный синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина*. 2012;7:8-13
250. Визир ВА, Садомов АС, Овская ЕГ. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы. *Артеріальна гіпертензія*. 2011;3(17):1-8.
251. Вилкенсхоф У, Крук И. Справочник по эхокардиографии М.: Мед Лит; 2008. 240 с.

252. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек. Клиническая медицина. 2009;5:31-35.
253. Воробьева ЕН, Шумахер ГИ, Осипова ИВ, Хорева МА, Воробьев РИ. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(6):129-136.
254. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Український кардіологічний журнал. 2018;3:11-59. Доступно: <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/39/23>
255. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН, Сусла АБ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. Эндокринологія. 2017;22(2):171-181. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2017_22_2_12
256. Гольдіс ІВ. Особливості порушень структури і функції лівого шлуночка серця у хворих на цукровий діабет 2 типу із діабетичною нефропатією та шляхи їх корекції [автореферат]. Донецьк: Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького; 2008. 18 с.
257. Даминов БТ, Абдуллаев ШС, Эгамбердиева ДА. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии. Буковинський медичний вісник. 2013;4(68):2013.
258. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство"; 2012. 480 с.
259. Демидова ТЮ. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. Сахарный диабет. 2010;3:111-116. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5498>

260. Денисенко ВП, Мазій ВВ. Особливості ремоделювання серця у хворих із діабетичною нефропатією в динаміці лікування. Український терапевтичний журнал. 2007;4:24-27.

261. Дидушко ОН. Некоторые вопросы ведения пациентов с диабетической нефропатией. Международный эндокринологический журнал. 2014;8(64):35-37. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2014_8_8

262. Дріяньська ВЄ, Король ЛВ, Дудар ІО, Мигаль ЛЯ, Гончар ЮІ, Шіфріс ІМ та ін. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , ФНО- α) та оксидантно-антиоксидантний баланс крові хворих на хронічну хворобу нирок V д стадії з різним станом коморбідності. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2014;1:26-30. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ita_2014_1_5

263. Дудар ІО, Дріяньська ВЄ, Григор'єва ЄМ, Гончар ЮІ, Красюк ЕК. Інтерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;4(40):30-33. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2013_4_7

264. Дудар ІО, Паламар БІ, Красюк ЕК. Поширеність хронічної хвороби нирок VД стадії у світі та в Україні. Здоров'я України. 2015;3(4):10-12.

265. Дудар ІО. Системне хронічне запалення у хворих на хронічну хворобу нирок та можливі лікувальні підходи. Український журнал нефрології та діалізу. 2020;2(66):52-61. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(66\).2020.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(66).2020.08)

266. Ежов АВ, Чураков АН, Шипицин АН, Пименов ЛТ. Применение магния при сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническом коронарном синдроме, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности). РКЖ. 2003;2(40):87-91.

267. Журавлева ЛВ, Шеховцова ЮА. Роль С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α в системе иммунорегуляции у больных с

сочетанным течением хронического панкреатита и сахарного диабета типа 2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;130(6):33-36.

268. Журавльова ЛВ, Пильов ДІ. Значення співвідношення фактору некрозу пухлин- α та васпіну в розвитку інсулінорезистентності. Проблеми ендокринної патології. 2019;3:113-120.

269. Зелтын-Абрамов ЕМ, Потешкина НГ, Андрусев АМ, Белавина НИ, Соколова НВ. Гемодиализ и сердце: Вопросы больше, чем ответов. Нефрология и диализ. 2016;18(1):69-75.

270. Зелтын-Абрамов ЕМ, Земченков АЮ. Гипертония и хроническая болезнь почек: от начальной до запущенной стадии. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заместительная почечная терапия (поддерживающий гемодиализ). Нефрология и диализ. 2020;22(2):237-251. DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-237-251>

271. Зелтын-Абрамов ЕМ, Фролова НФ. Гипертония и хроническая болезнь почек: от начальной до запущенной стадии. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 1. Гипертоническая болезнь при хронической болезни почек 1-4 стадии. Нефрология и диализ. 2020;22(2):221-236. DOI: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-2-221-236>

272. Ильин АП, Богоявленский ВФ, Газизов РМ, Полетаев ИВ. Дисфункция миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в возрасте старше 55 лет, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2001;3(3).

273. Ильин АП, Богоявленский ВФ, Смурякова ЕЕ. Особенности течения хронической почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, находившихся на гемодиализе. Проблемы Эндокринологии. 2004;50(1).

274. Иртюга ОБ, Жидулева ЕВ, Дубровская ОБ, Моисеева ОМ. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции κB в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом. Кардиология. 2014;6:44-48.

275. Іванов ДД. Діабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування. Ліки України. 2002;6:6-8.
276. Казимирко ВК. Унітарна теорія патогенезу атеросклерозу. Український ревматологічний журнал. 2018;72(2):65-70
277. Камышникова ЛА, Ефремова ОА, Пивовар РС. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы. Актуальные проблемы медицины. 2017;5(254):13-21.
278. Катеренчук ПІ. Особливості антигіпертензивної терапії в пацієнтів, що перебувають на програмному гемодіалізі (огляд літератури). Практикуючий лікар. 2020;9(2):49-55.
279. Киреева ВВ, Кох НВ, Лифшиц ГИ, Апарцин КА. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. РКЖ. 2014;10:64-67. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68>
280. Кияк ЮГ, Кияк ГЮ, Барнетт ОЮ. Специфічність діабетичної кардіоміопатії за наявності коморбідних серцево-судинних захворювань: клініко-ультраструктурні дослідження. Міжнар. Ендокр. Журнал. 2016;5:33-38. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751>
281. Кіхтяк ОП. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності за цукрового діабету 2-го типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2010;2(31):58-63.
282. Коваль СМ, Резнік ЛА, Юшко КО. Вплив сучасної гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії на ремоделювання сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію. Артериальная гипертензия. 2013;5:72-78.
283. Козлюк НІ, Разважаєва ОО, укладачі, Колесник МО, головний редактор. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2019 рік. Київ: Державна установа „Інститут нефрології НАМН України”; 2020. 179 с.

284. Короткий ДВ, Герасимчук РП, Макеева ТИ. Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2011;13(2):89-95.

285. Кравченко ВВ, Колесник МО, Ліщишина ОМ, Гончар ЮІ, Дудар ІО, Законь КМ, та ін. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу. Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року. 2016. Доступно: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236

286. Кравченко ВВ, Колесник МО, Ліщишина ОМ, Гончар ЮІ, Дудар ІО, Законь КМ, та ін. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань. Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року. 2016. Доступно: http://inephrology.kiev.ua/?page_id=1236

287. Кравчун ПГ, Крапивко СА, Лесовая МА. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и ее коррекция магния оротатом. Медицина сьогодні і завтра. 2009;3-4:48-52.

288. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Савельева СА, Швецов МЮ, Васильева МП. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2013;85(9):69-76.

289. Лапчинская ИИ, Кишко РМ, Семенец ЕЛ. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе. Український журнал нефрології та діалізу. 2009;1(21):52-59. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2009_1_11

290. Лашутин СВ, Киабия СТ. Карнитин и хронический гемодиализ. Диализный альманах. 2006;2:179-201.

291. Літовкіна ЗІ, Сусла ОБ, Данилів СВ. Особливості патогенезу ремоделювання серця у хворих із діабетичною хворобою нирок. Бюлетень XVI читань ім. В. В. Підвисоцького; 2017 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2017;1:196-198.

292. Літовкіна ЗІ. Динаміка ехокардіографічних показників лівого шлуночка під впливом тривалого модифікованого лікування у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ.конф. (Галицькі читання II) Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О.; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 66-67.

293. Літовкіна ЗІ. Хронічне запалення як механізм прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали щорічної підсумкової LXIII наук.-практ.конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 22-23.

294. Лобода ОМ, Красюк ІВ, Алексеева ВВ, Король ЛВ, Дріянська ВЄ, Дудар ІО. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів та хронічного запалення з атеросклеротичними змінами судин та показниками ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН II-IV стадій. Український журнал нефрології та діалізу. 2015;1(45):13-20. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzhn_2015_1_4

295. Лутай МІ, Голикова ІП. Кальциноз венечних артерій, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, статификация риска. Український кардіологічний журнал. 2015;2:99-112.

296. Максимець ТА, Бондаренко ОО, Склярів ЄЯ. Тригліцерид-глюкозний індекс як опосередкований маркер інсулінорезистентності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ожирінням. Здобутки клінічної і

- експериментальної медицини. 2018;3:81-85. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8985>
297. Маслова ОВ, Сунцов ЮИ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2001;3:6-11.
298. Милованова ЛЮ, Милованов ЮС, Козловская ЛВ, Мухин НА. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2013;6:17-24.
299. Милютин ОВ, Чичерина ЕН. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. РКЖ. 2011;1(87):71-73.
300. Михайлова НА, Тишкина СВ, Ермоленко ВМ, Керцев АМ, Пушкина АВ, Тишкина АВ. Особенности нутритивного статуса больных сахарным диабетом, находящихся на поддерживающем гемодиализе. Нефрология и диализ. 2020;22(2).
301. Молчанов Д. L-карнитин в лечении острого инфаркта миокарда. Здоров'я України. 2017;1(50):44-45.
302. Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):47-55.
303. Сапатий АЛ, Купновицька ІГ. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2008;6(122):82-86.
304. Сергиенко ВА, Сергиенко АА. Диабетическая кардиомиопатия: эпидемиология, этиология и патогенез. Международный журнал эндокринологии. 2020;16(4):337-348. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208488>
305. Сівак ВВ, Тимофієва НВ, Динник ОБ, Мишанич, ОМ, Мостовий СС. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові. Патент України № 25012. 2007 Лип 25.

306. Сікора ВЗ, Ярмоленко ОС. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників (огляд літератури). Журн. клін. та експерим. мед. дослідж. 2013;1(3):263-274.

307. Сташкевич ДС, Филиппова ЮЮ, Бурмистрова АЛ. Актуальные вопросы иммунологии: биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие. Челябинск: Цицеро; 2016. 82 с.

308. Сусла АБ, Литовкина ЗИ, Сусла БА, Даныливі СВ. Гипомагниемия и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с диабетической нефропатией на программном гемодиализе. Материалы VI Конгресса Ассоциации Нефрологов Новых Независимых Государств; 2020 дек. 7-8; Минск. Минск; 2020, С. 84-85.

309. Сусла АБ, Мисула ІР, Гоженко АІ. Влияние гемодиализа на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Клиническая медицина. 2017;95(10):935-939. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-935-939>

310. Сусла ОБ, Гоженко АІ, Бергер Й, Мисула ІР, Швед МІ, Лиходід ОМ. Кальцифікація серця і судин при хронічній хворобі нирок: проблемні питання етіології і патогенезу. Фізіол. журн. 2017;63(5):80-93.

311. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали VI Наукового симпозиуму. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2018 верес. 20-22; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 72-73.

312. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан мінерального метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Щорічні терапевтичні читання). Профілактика

неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики; 2018 квіт. 20; Харків. Харків; 2018, С. 221.

313. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Український журнал нефрології та діалізу. 2019;4:39-48. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(64\).2019.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06)

314. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Говда ОО. Характер артеріальної гіпертензії у хворих на діабетичну хворобу нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом. Збірник наук. праць Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 бер 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 122-123.

315. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Якубишина ІГ, Цибульська ЛС, Марків НБ. Гендерні особливості кальцифікації клапанів серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом. Збірник матеріалів Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 70-71.

316. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі. Вісник наукових досліджень. 2018;4:55-60. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9813>

317. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали Всеукр. наук.-практ.конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 жовт. 8–9; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 35-37.

318. Сусла ОБ. Активність плазмової і тромбоцитарної ланок системи гемостазу у хворих із кальцифікацією сонних артерій на програмному гемодіалізі. Клінічна та експериментальна патологія. 2010;9(3):101-104.

319. Сусла ОБ. Активність хронічного запалення і пошкодження ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця при діаліз-залежній хронічній хворобі нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2014;4(44):59-64.

320. Сусла ОБ. Клініко-патогенетичне обґрунтування шляхів оптимізації діагностики, лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок [автореф. дис... д-ра мед. наук]. Тернопіль: Терн. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського; 2016. 44 с.

321. Сулова ОА, Зубеева ГН, Кузьменко ЮН, Харламова ОВ, Сулова АА, Монахова ИВ та ін. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой программным гемодиализом. СТМ. 2014;6(4):160-166.

322. Таран ОІ. Кардіоваскулярні ускладнення (захворювання) при хронічній нирковій недостатності та їх лікування. Новини медицини та фармації. 2016;2:17-32.

323. Титов ВН. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин. РКЖ. 2008;1(69):71-85.

324. Топчий ИИ, Кириенко АН, Щенявская ЕН, Ефимова НВ, Бондарь ТН, Лесовая АВ. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина. Сімейна медицина. 2010;3:35-39.

325. Топчий П, Денисенко ВП, Кириенко ОМ, Семенових ПС, Якименко ЮС, Мазій ВВ, та ін. Зв'язок стану міокарду з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію. Український журнал нефрології та діалізу. 2017;2(54):27-32. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(54\).2017.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(54).2017.06)

326. Ханюков, О.О, Смольянова, О.В. Роль карнітину в регуляції енергетичного обміну й модулюванні перебігу серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. Артеріальна гіпертензія. 2020;13(2-3):11-20. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205334>
327. Цыпленкова ВГ. Дедифференцировка кардиомиоцитов, «гибернация» и апоптоз – возможные факторы прогрессирующей диабетической кардиомиопатии. Арх. Патоол. 2009;71(4):30-33.
328. Чайковська МІ, Мартинюк ЛП. Зв'язок фактора росту фібробластів 23 та ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок. Український журнал нефрології та діалізу. 2018(2):34-40. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2\(58\).2018.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(58).2018.06)
329. Чернишов ВА, Несен АО, Валентинова ІА, Єрмакович П. Взаємозв'язок порушень ліпідного й пуринового обміну в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю. Кардиология: от науки к практике. 2019;(37):56-68. DOI: <https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.08.037/0295668>
330. Чернявский АМ, Левичева ЕН, Логинова ИЮ, Каменская ОВ, Окунева ГН, Волков АМ, Кливер ЕЭ. Сердечная недостаточность и дисбаланс химических элементов в миокарде больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;8(51):15-21.
331. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома. РМЖ. 2001;2:88.
332. Шіфріс ІМ, Дудар ІО, Гончар ЮІ, Крот ВФ, Красюк ЕК, Алексеева НГ та ін. Аналіз структури смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;1(37):14-20.
333. Шіфріс ІМ, Крот ВФ, Гончар ЮІ, Красюк ЕК, Дудар ІО. Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. Український журнал нефрології та діалізу. 2014;4(44):31-40

334. Шоріков ЄІ, Шорікова ДВ, Андрусак ОВ. Вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту на ехокардіографічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу: терапевтична та фармакоекономічна ефективність. Буковинський медичний вісник. 2013;(67):209-212.
335. Шуляренко ЛВ. Хронічна діабетична хвороба нирок: сучасний погляд на проблему. Ендокринологія. 2013;18(1)73-82. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/enkrl_2013_1_16
336. Шутов ЕВ. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008;10(3-4):199-207.
337. Щичкин ВП. Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии. Иммунология. 1998;2:9-13.
338. Юзвизи́на ОВ, Іванов ВП, Головка ЛЛ. Характер структурного ремоделювання сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу і кальциноз клапанів серця. Вісник наукових досліджень. 2012;2:37-41.
339. Юзвизи́на ОВ. Функціональний стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу із кальцинозом клапанів серця. Буковинський медичний вісник. 2012;16(2):132-138.
340. Яцишин РІ, Салижин ТІ. Особливості ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію та у хворих із хронічною хворобою нирок V стадії, яка корегована програмним гемодіалізом. Галицький лікарський вісник. 2015;22(2):117-119.

ДОДАТОК А**Список публікацій здобувача**

1. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі. Вісник наукових досліджень. 2018;4:55-60. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9813>
2. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Український журнал нефрології та діалізу. 2019;4:39-48. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4\(64\).2019.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06)
3. Litovkina ZI, Susla OB. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
4. Susla O, Litovkina Z, Yakubyshyna I. Experience of Magnesium and L-Carnitine Combine Use for Correction of Structural and Functional Heart Changes in Type 2 Diabetic Patients with End-Stage Kidney Disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(12):286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>
5. Літовкіна ЗІ, Сусла ОБ, Данилів СВ. Особливості патогенезу ремоделювання серця у хворих із діабетичною хворобою нирок. Бюлетень XVI читань ім. В. В. Підвисоцького; 2017 трав. 18-19; Одеса. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2017;1:196-198.
6. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Говда ОО. Характер артеріальної гіпертензії у хворих на діабетичну хворобу нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом. Збірник наук. праць Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 бер 1-2; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 122-123.

7. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан мінерального метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Щорічні терапевтичні читання). Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики; 2018 квіт. 20; Харків. Харків; 2018, С. 221.

8. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Буштинська ОВ, Данилів СВ. Стан ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Матеріали VI Наукового симпозиуму. Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа; 2018 верес. 20-22; Тернопіль. Тернопіль; 2018, С. 72-73.

9. Susla O, Litovkina Z, Gozhenko A, Shved M, Danyliv S. Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. Abstract. Cardioneurology; 2019 March 12-14; Rome, Italy. Rome; 2019. <https://fenicia-events.eu/cardioneuro/en/abstract-2/>

10. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ, Якубишина ІГ, Цибульська ЛС, Марків НБ. Гендерні особливості кальцифікації клапанів серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом. Збірник матеріалів Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 70-71.

11. Susla O, Shved M, Litovkina Z, Danyliv S, Gozhenko A. The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(3):iii1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1274>

12. Litovkina Z, Susla O, Mysula I, Susla B. Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing

chronic hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(3):iii1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030>

13. Літовкіна ЗІ. Хронічне запалення як механізм прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали щорічної підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 2020 черв. 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 22-23.

14. Сусла ОБ, Літовкіна ЗІ. Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2020 жовт. 8–9; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 35-37.

15. Літовкіна ЗІ. Динаміка ехокардіографічних показників лівого шлуночка під впливом тривалого модифікованого лікування у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз. Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. (Галицькі читання II) Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О.; 2020 жовт. 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020, С. 66-67.

16. Сусла АБ, Литовкина ЗИ, Сусла БА, Данылив СВ. Гипомагниемия и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с диабетической нефропатией на программном гемодиализе. Материалы VI Конгресса Ассоциации Нефрологов Новых Независимых Государств; 2020 дек. 7-8; Минск. Минск; 2020, С. 84-85.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

–наукова конференція «XVI читання ім. В. В. Підвисоцького» (м. Одеса, 18-19 травня 2017 р.) *(публікація)*;

–Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 1-2 березня 2018 р., 27-28 лютого 2020 р.) *(публікації)*;

–науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) *(публікація)*;

–VI науковий симпозіум «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 20-22 вересня 2018 р.) *(публікація)*;

–науковий симпозіум «CardioNephrology 2019» (м. Рим, 12-14 березня 2019 р.) *(публікація, стендова доповідь)*;

– 57-ий з'їзд ERA–EDTA (Європейська Ниркова Асоціація – Європейська Асоціація Діалізу та Трансплантації) (м. Мілан, 6-9 червня 2020 р.) *(публікація, стендова доповідь)*;

–щорічна підсумкова LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(публікація)*;

–Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 8-9 жовтня 2020 р.) *(публікація)*;

– XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.) *(публікація)*;

–VI Конгрес асоціації нефрологів нових незалежних держав (м. Мінськ, 7-8 грудня 2020 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор (головний лікар)
КНП «Тернопільська
університетська лікарня»
Тернопільської обласної ради



Бліхар В.Є.

" 20 / 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Метод ранньої діагностики атеросклеротичного пошкодження судин у хворих із діабетичною хворобою нирок на хронічному гемодіалізі.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Автори: 1) Сусла Олександр Богданович; 2) Літовкіна Зоряна Іванівна. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, З. І Літовкіна // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 55-60; 2) Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. [Електронний ресурс] / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // CardioNephrology 2019, March 12-14, 2019 : Abstract. – Rome, Italy, 2019. – Режим доступу : <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, відділення гемодіалізу.
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** оптимізація ранньої діагностики атеросклеротичного ураження сонних артерій (81 %) у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення гемодіалізу

Данилів С. В.

ДОДАТОК В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор (головний лікар)

КНП «Тернопільська
університетська лікарня»
Тернопільської обласної ради

Бліхар В. Є.



"18 жовтня" 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на діабетичну хворобу нирок, які лікуються програмним гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** 1) Літовкіна Зоряна Іванівна; 2) Сусла Олександр Богданович. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Літовкіна З. І. Динаміка ехокардіографічних показників лівого шлуночка під впливом тривалого модифікованого лікування у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз / З. І. Літовкіна // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : XII Всеукраїнська наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ФОП Осадца Ю.В., 2020. – 66-67. 2) Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 144-157. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, відділення гемодіалізу.
5. **Термін впровадження:** 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 42.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** підвищення ефективності лікування хворих на 78 % шляхом впливу на патогенетичні ланки (хронічне запалення і ендотеліальна дисфункція) ремоделювання лівого шлуночка у разі діабетичної нефропатії.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення гемодіалізу

Данилів С. В.

ДОДАТОК В 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор (головний лікар)
 КНП «Тернопільська
 університетська лікарня»
 Тернопільської обласної ради
 Бліхар В. Є.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин і судинорухової функції ендотелію у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** 1) Сусла Олександр Богданович; 2) Літовкіна Зоряна Іванівна. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla, I. Mysula, B. Susla // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1353. doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030; 2) матеріали стажування/навчання на СМЕ курсі ERA-EDTA «EUROD European Renal Osteodystrophy Winter meeting» (16-18.01.2020 р., Левен, Бельгія).
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, відділення гемодіалізу.
5. **Термін впровадження:** 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 48.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** оптимізація діагностики кальцифікації клапанів серця (підвищення плазмової кількості десквамованих ендотеліоцитів і порушення потікзалежної дилатації плечової артерії встановлено у 85 і 81 % обстежених відповідно.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення гемодіалізу

Данилів С. В.

ДОДАТОК В 4



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пирогова
ВОР»

Жушанов О.Б.

«10» січня 2020р.
М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Метод ранньої діагностики атеросклеротичного пошкодження судин у хворих із діабетичною хворобою нирок на хронічному гемодіалізі.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Автори: 1) Сусла Олександр Богданович; 2) Літовкіна Зоряна Іванівна. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево- судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі /О. Б. Сусла, З. І Літовкіна // Вісник наукових досліджень. 2018. - № 4. - С. 55-60; 2) Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease.. [Електронний ресурс] / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // CardioNephrology 2019, March' 12-14, 2019 : Abstract. - Rome, Italy, 2019. - Режим доступу: <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І.Пирогова Вінницької обласної ради», центр нефрології та гемодіалізу.
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** оптимізація ранньої діагностики атеросклеротичного ураження сонних артерій (81 %) у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач центром нефрології та гемодіалізу

Н.Пивоварова

ДОДАТОК В 5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «ВОКЛ ім. М.І.Пирогова
 ВОР»
 Жупанов О.Б.
 18 листопада 2020р.
 М.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на діабетичну хворобу нирок, які лікуються програмним гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** 1) Літовкіна Зоряна Іванівна; 2) Сусла Олександр Богданович. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Літовкіна З. І. Динаміка ехокардіографічних показників лівого шлуночка під впливом тривалого модифікованого лікування у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз / З. І. Літовкіна // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : XII Всеукраїнська наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. : матеріали конф. - Тернопіль : ФОП Осадца Ю.В., 2020. - 66-67. 2) Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // Journal of Education, Health and Sport. - 2020. - Vol. 10, № 10. - P. 144-157. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
1. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І.Пирогова Вінницької обласної ради», центр нефрології та гемодіалізу.
4. **Термін впровадження:** 2020 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 42.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** підвищення ефективності лікування хворих на 78 % шляхом впливу на патогенетичні ланки (хронічне запалення і ендотеліальна дисфункція) ремоделювання лівого шлуночка у разі діабетичної нефропатії.
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач центром нефрології та гемодіалізу



Н.Пивоварова

ДОДАТОК В 6



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пирогова
ВОР»

Жупанов О.Б.

М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин і судинорухової функції ендотелію у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються хронічним гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** 1) Сусла Олександр Богданович; 2) Літовкіна Зоряна Іванівна. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla, I. Mysula, B. Susla // Nephrol. Dial. Transplant. - 2020. - Vol. 35 (Suppl. 3). - P. iii1353. doi.org/10.1093/ndt/gfaal42.P1030; 2) матеріали стажування/навчання на СМЕ курсі ERA-EDTA «EUROD European Renal Osteodystrophy Winter meeting» (16-18.01.2020 р., Левен, Бельгія).
1. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І.Пирогова Вінницької обласної ради», центр нефрології та гемодіалізу.
4. **Термін впровадження:** 2020 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 48.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** оптимізація діагностики кальцифікації клапанів серця (підвищення плазмової кількості десквамованих ендотеліоцитів і порушення потікзалежної дилатації плечової артерії встановлено у 85 і 81 % обстежених відповідно.
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Завідувач центром нефрології та гемодіалізу

Н.Пивоварова

ДОДАТОК В 7

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Генеральний директор
 КНП «Обласна клінічна лікарня
 Івано-Франківської обласної ради»
 Грищук О.І.

17 березня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб корекції структурно-функціональних змін серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіаліз, шляхом включення до комплексного лікування комбінації магнію аспартату та L-карнітину.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: Susla O. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease / O. Susla , Z. Litovkina, I. Yakubyshyna // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>.

4. Назва організації, що впроваджує: КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», відділення хроніодіалізу.

5. Термін впровадження: 2020-2021 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 22.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації: підвищення ефективності (на 73%) лікування хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз, шляхом впливу на патогенетичні ланки прогресування гіпертрофії лівого шлуночка, його функціональних порушень, кальцифікації клапанів серця.

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач центру нефрології та діалізу,
 відділення амбулаторного діалізу



Легун О.М.

ДОДАТОК В 8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП «Обласна клінічна лікарня

Івано-Франківської

обласної ради»

Гришук О. І.

17 " березня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб ранньої діагностики прогностично несприятливих типів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують гемодіаліз.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>; 2) Літовкіна З. І. Хронічне запалення як механізм прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом / З. І. Літовкіна // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. : матеріали конф., Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. – С. 22-23.
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», відділення амбулаторного гемодіалізу.
5. **Термін впровадження:** 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, які закладені в джерело інформації:** підвищення плазмової кількості десквамованих ендотеліоцитів та сироваткового вмісту фактора некрозу пухлин- α виявлено у 84 та 81 % хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікуються гемодіалізом, з рестриктивними і псевдонормальними варіантами діастолічної дисфункції відповідно.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
завідувач центру нефрології і діалізу

Легун О. М.

ДОДАТОК В 9

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського
національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
професор А. Г. Шульгай




_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості мінерального та ліпідного метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують ниркову замісну терапію хронічним гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, З. І Літовкіна // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 55-60; 2) Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // CardioNephrology 2019, March 12-14, 2019 : Abstract. – Rome, Italy, 2019. <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 3.
5. **Термін впровадження:** 2020-2021 н.р.
6. **Форма впровадження:** впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність» та «Ведення хворих з хронічною нирковою недостатністю. Ведення хворих, які знаходяться на гемодіалізі».
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3
д-р мед. наук, професор



Л. П. Мартинюк

ДОДАТОК В 10

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор



науково-педагогічної роботи

Тернопільського

національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

професор А. Г. Шульгай

07 вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіалізне лікування.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** 1) Сусла О. Б. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом / О. Б. Сусла, З. І. Літовкіна, О. В. Буштинська // Український журнал нефрології та діалізу. – 2019. – № 4. – С. 39-48; 2) The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end stage renal disease / O. Susla, M. Shved, Z. Litovkina, S. Danyliv, A. Gozhenko // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1274>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги.
5. **Термін впровадження:** 2020-2021 н.р.
6. **Форма впровадження:** впровадження в освітній процес для PhD студентів при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок. Діагностика. Лікування. Профілактика» та під час проведення практичних занять на тему «Хронічна хвороба нирок. Хронічна ниркова недостатність. Класифікація. Діагностика. Тактика. Лікування. Ниркова замісна терапія».
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри невідкладної та

екстреної медичної допомоги

д-р мед. наук, професор

М. І. Швед

ДОДАТОК В 11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор



научно-педагогічної роботи

Тернопільського

національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

професор А. Г. Шульгай

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Роль хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції в механізмах формування підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії діабетичного походження.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: 1) Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>; 2) Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla, I. Mysula, B. Susla // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги.

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для PhD студентів при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок. Діагностика. Лікування. Профілактика» та під час проведення практичних занять на тему «Хронічна хвороба нирок. Хронічна ниркова недостатність. Класифікація. Діагностика. Тактика. Лікування. Ниркова замісна терапія».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги
д-р мед. наук, професор

М. І. Швед

ДОДАТОК В 12

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

науково-педагогічної роботи
Тернопільського
національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
професор А. Г. Шульгай



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Ефективність поєданого застосування магнію аспартату та L-карнітину для корекції структурно-функціональних змін серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Susla O. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease / O. Susla , Z. Litovkina, I. Yakubushyna // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №3.
5. **Термін впровадження:** 2020-2021 н.р.
6. **Форма впровадження:** впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність» та «Ведення хворих з хронічною нирковою недостатністю. Ведення хворих, які знаходяться на гемодіалізі».
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3
д-р мед. наук, професор

Л. П. Мартинюк

ДОДАТОК В 13



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
професор Олег Власенко

" 08 " вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості ремоделювання серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримують гемодіалізне лікування.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: 1) Сусла О. Б. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом / О. Б. Сусла, З. І. Літовкіна, О. В. Буштинська // Український журнал нефрології та діалізу. – 2019. – № 4. – С. 39-48; 2) The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end stage renal disease / O. Susla, M. Shved, Z. Litovkina, S. Danyliv, A. Gozhenko // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1274>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність» та «Ведення хворих з хронічною нирковою недостатністю. Ведення хворих, які знаходяться на гемодіалізі».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д-р мед. наук, професор


Микола Станіславчук

ДОДАТОК В 14

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
професор Олег Власенко
"08" вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості мінерального та ліпідного метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують ниркову замісну терапію хронічним гемодіалізом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: 1) Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, З. І. Літовкіна // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 55-60; 2) Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // CardioNephrology 2019, March 12-14, 2019 : Abstract. – Rome, Italy, 2019. <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність» та «Ведення хворих з хронічною нирковою недостатністю. Ведення хворих, які знаходяться на гемодіалізі».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

д-р мед. наук, професор


Микола Станіславчук

ДОДАТОК В 15

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського
 національного медичного університету
 професор Вакалюк І.П.



_____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Ефективність поєданого застосування магнію аспартату та L-карнітину для корекції структурно-функціональних змін серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: Susla O. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease / O. Susla , Z. Litovkina, I. Yakubyshyna // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 286-303. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.12.029>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка.

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність. Трансплантація нирок» та «Ведення хворого з хронічною хворобою нирок».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальна за впровадження:

завідувач кафедри
 внутрішньої медицини №1,
 клінічної імунології та алергології
 д-р мед. наук, професор



Н.В. Чернюк

ДОДАТОК В 16

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського
національного медичного університету
професор Вакалюк І.П.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості мінерального та ліпідного метаболізму у хворих на діабетичну нефропатію, які отримують ниркову замісну терапію хронічним гемодіалізом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: 1) Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, З. І Літовкіна // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 55-60; 2) Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // CardioNephrology 2019, March 12-14, 2019: Abstract. – Rome, Italy, 2019. <https://fenicia-events.eu/cardioneфро/en/abstract-2/>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка.

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність. Трансплантація нирок» та «Ведення хворого з хронічною хворобою нирок».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальна за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології
д-р мед. наук, професор

Н.В. Чернюк

ДОДАТОК В 17

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського
 національного медичного університету
 професор Вакалюк І.П.

“ 12 ” січня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Роль хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції в механізмах формування підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії діабетичного походження.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Літовкіна Зоряна Іванівна, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

3. Джерело інформації: 1) Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 144-157. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>; 2) Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla, I. Mysula, B. Susla // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1030>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка.

5. Термін впровадження: 2020-2021 н.р.

6. Форма впровадження: впровадження в освітній процес для студентів медичного факультету при читанні лекцій на тему «Хронічна хвороба нирок» та під час проведення практичних занять із тем «Гостра та хронічна ниркова недостатність. Трансплантація нирок» та «Ведення хворого з хронічною хворобою нирок».

7. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано до впровадження.

Відповідальна за впровадження:
 завідувач кафедри
 внутрішньої медицини №1,
 клінічної імунології та алергології
 д-р мед. наук, професор



Н.В. Чернюк