

МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

Резюме. На сучасному етапі важливою є комплексна оцінка факторів, що формують дуже високий серцево-судинний ризик у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії (ХХН VД) діабетичного походження.

Мета дослідження – визначити клініко-метаболичні фактори, пов'язані з діабетичною нефропатією (ДН), у хворих на хронічному гемодіалізі (ГД), а також з'ясувати за цих умов кардіоваскулярні особливості порушеного мінерального та ліпідного обміну.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 121 хворого (чоловіків – 71 віком, $(53,2 \pm 1,1)$ року тривалістю ГД $(52,2 \pm 4,8)$ місяця), яких лікували програмним ГД. Переважали пацієнти з хронічним гломерулонефритом (34,7 %). Залежно від наявності/відсутності цукрового діабету (ЦД) 2 типу з ураженням нирок їх поділили на дві групи: перша – ДН немає ($n=86$); друга – наявна ДН ($n=35$). Комплекс клініко-лабораторних обстежень передбачав оцінку антропометричних, гендерних ознак, показників артеріального тиску, дослідження ліпідного спектра, фосфорно-кальцієвого метаболізму, аналіз частоти серцево-судинних ускладнень.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що хворі на ДН були старшого віку ($p < 0,001$), мали меншу тривалість ГД ($p=0,040$), додіалізної стадії ХХН ($p=0,011$); у них значуще частіше діагностували артеріальну гіпертензію (у 97,1 %), ішемічну хворобу серця (в 77,1 %), серцеву недостатність (у 77,1 %) та аритмії (в 48,6 %). Концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у пацієнтів другої групи була нижчою ($p < 0,001$), а вміст тригліцеринів (ТГ) – вищим ($p=0,036$), ніж у першій відповідно. Вперше при ХХН VД стадії визначено сироваткове зниження вмісту магнію (Mg) у хворих на ДН ($0,86 \pm 0,02$) vs. $(1,01 \pm 0,02)$ ммоль/л; $p < 0,001$, порівняно з такими без ДН, причому в другій групі показники Mg і ХС ЛПВЩ ($R_s=0,39$, $p=0,022$), так само як і Mg і ТГ ($R_s=-0,47$, $p=0,005$) тісно корелювали.

Висновки. Порушення ліпідного обміну, дисбаланс мінерального метаболізму з розвитком дефіциту Mg, гіпертригліцеринемію та зниженням ХС ЛПВЩ, очевидно, є одними з факторів прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярного ремоделювання та високої частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ДН на хронічному ГД.

Ключові слова: діабетична нефропатія; гемодіаліз; кардіоваскулярні ускладнення; фактори ризику; дефіцит магнію; дисліпідемія.

ВСТУП Цукровий діабет (ЦД) є класичною моделлю ураження мікро- та макросудинного русла, проявляється розвитком таких типових ускладнень, як діабетична ретинопатія (у 80–90 % хворих), діабетична нефропатія (ДН) (у 30–40 %), атеросклероз магістральних і периферичних артерій (у 70 %), характеризується масштабністю і глибиною процесу. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, кількість хворих на ЦД у 2017 р. становила 425 млн, у близько 90 % з яких верифіковано ЦД 2 типу [1]. На сьогодні в усьому світі ЦД є головною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН); у структурі ниркової замісної терапії (НЗТ) ДН займає одне з провідних місць та асоціюється з дуже високим кардіоваскулярним ризиком [2, 3]. Тому подальша розробка проблеми серцево-судинних ускладнень (захворювань), зумовлених як маніфестацією ЦД, так і нирковою недостатністю та діалізісним лікуванням, зв'язку ДН з традиційними і нетрадиційними факторами ризику, зокрема метаболічної природи, у хворих на ХХН VД стадії є актуальним завданням у сучасній нефрології.

Неминучим наслідком прогресування ДН є розвиток складних порушень усіх ланок мінерального та ліпідного обміну – формування синдрому мінеральних і кісткових порушень при ХХН (ХХН-МКП) та дисліпідемії [4, 5]. Доведено, що порушення ліпідного гомеостазу, фосфорно-кальцієвий дисбаланс через різні механізми беруть участь у ремоделюванні серцево-судинної системи, розвитку атеросклеротичного ушкодження, ектопічної кальцифікації, ендотеліальної дисфункції (ЕД) [6–9]. У доступній літературі повідомлень щодо зв'язку порушеного мінерального метаболізму та ЦД в умовах лікування гемодіалізом (ГД) багато [3, 10], проте стосуються вони здебільшого обміну фосфату і кальцію, його регуляції, і є неоднозначними. В останні роки збільшується інтерес

дослідників до ролі магнію (Mg) у ХХН-МКП [11–13]; показано позитивний вплив магнієвмісних фосфатбіндерів на процеси судинної кальцифікації [14]. На клінічних та експериментальних моделях встановлено, що гіпомігніємія у хворих на ЦД 2 типу без/з ДН асоціюється із зростанням кардіоваскулярної захворюваності та смертності [11]. Водночас, не вдається, за винятком окремих робіт [10], відстежити характер порушень магнієвого балансу в пацієнтів із ХХН VД стадії діабетичного і недіабетичного походження; залишається не встановленим при ДН взаємозв'язок між вмістом Mg та показниками ліпідного профілю. Варто відзначити, що, на відміну від загальної популяції, при ХХН немає спільної концепції щодо ролі дисліпідемії у предикції атеросклерозу та прогресуванні серцево-судинних захворювань [5, 15].

Метою дослідження було визначити клініко-метаболичні фактори, пов'язані з діабетичною нефропатією, у хворих на хронічному гемодіалізі, а також з'ясувати за цих умов кардіоваскулярні особливості порушеного мінерального та ліпідного обміну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження було включено 121 хворого (чоловіки–жінки віком 71–50) на ХХН VД стадії, яких лікували хронічним ГД. Середній вік пацієнтів становив $(53,2 \pm 1,1)$ року (18–71), тривалість ГД – $(52,2 \pm 4,8)$ місяця (6–288). Хворих на хронічний гломерулонефрит було 34,7 %, на хронічний пієлонефрит – 15,7 %, із ДН – 28,9 %, із полікістозом нирок – 5,8 %, із гіпертензивною нефропатією – 5,0 %, з іншими – 9,9 %. Залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу з ураженням нирок їх поділили на дві групи: перша група – ДН немає ($n=86$); друга – наявна ДН ($n=35$). Тривалість ЦД у хворих другої групи становила $(176,0 \pm 8,1)$ місяця.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування,

затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН. ГД хворим виконували за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечену дозу діалізу (коефіцієнт Kt/V) розраховували за формулою натурального логарифму (J. T. Daugirdas, 1993), що складала не менше 1,25.

З метою вивчення мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст іонізованого кальцію (Ca^{++}), кальцію (Ca), фосфату (P), Mg, концентрацію інтактного паратгормону (іПТГ). Дослідження вмісту Ca, P, Mg проводили на автоматизованому комп'ютеризованому хімічному аналізаторі Integra 400 Plus компанії "Roche" (Швейцарія) за допомогою наборів фірми "Roche" (Швейцарія). Визначення вмісту Ca^{++} проводили іоноселективним методом на аналізаторі електролітів крові АЭК-01 компанії "Квертимед" (Росія). Досліджували концентрацію іПТГ на імуноферментному аналізаторі "Stat Fax" (США) за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментнопідсиленний "двоступеневий" сендвіч-тип імуноаналізу. Вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеринів (ТГ) у сироватці крові визначали колориметрично за допомогою ферментативних методів, застосовуючи набори реактивів фірми "Human GmbH" (Німеччина). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,2$.

Дослідження виконано з дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA® Version 10.0 компанії "StatSoft, Inc." (США). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна–Уїтні для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах, χ^2 -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні помилки ($M \pm m$), якісних бінарних – відсотки (%). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні груп пацієнтів за клініко-демографічними характеристиками, які відрізняються наявністю ЦД 2 ти-

пу, встановлено, що хворі з ДН були старші за віком ($59,9 \pm 0,8$) vs. ($50,5 \pm 1,3$) року; $Z=4,01$, $p < 0,001$), мали меншу тривалість ГД ($37,9 \pm 6,5$) vs. ($58,0 \pm 6,1$) місяця; $Z=2,05$, $p=0,040$), додіалізої стадії ХХН ($115,9 \pm 14,1$) vs. ($190,0 \pm 15,1$) місяця; $Z=2,53$, $p=0,011$); у них частіше реєстрували артеріальну гіпертензію (АГ) ($97,1$ vs. $77,9$ %; $\chi^2=6,67$, $p=0,010$), вищий систолічний ($160,0 \pm 2,2$) vs. ($149,0 \pm 2,7$) мм рт. ст.; $Z=2,52$, $p=0,012$) та пульсовий ($79,1 \pm 2,1$) vs. ($64,9 \pm 1,7$) мм рт. ст.; $Z=4,54$, $p < 0,001$) артеріальний тиск (ПАТ). Водночас, за індексом маси тіла ($23,5 \pm 0,1$) vs. ($22,0 \pm 0,4$) $\text{кг}/\text{м}^2$; $Z=1,11$, $p=0,268$) та гендерною ознакою ($62,9$ vs. $57,0$ % чоловіків; $\chi^2=0,35$, $p=0,551$) особи першої і другої груп не відрізнялись. Характерним було те, що у хворих на ДН частіше, ніж у таких без діабету, діагностували ішемічну хворобу серця (ІХС) (у 1,54 раза), серцеву недостатність (СН) (у 1,58 раза), аритмії (у 1,82 раза) (рис.). Отримані результати, головним чином, узгоджуються з [10, 16] та вказують на суттєву роль віку, АГ у формуванні дуже високого серцево-судинного ризику у хворих на ДН на програмному ГД. Деякі відмінності у частоті реєстрації кардіоваскулярних ускладнень [3] в умовах ДН можуть бути пов'язані з особливостями досліджуваних популяцій, а саме, регіональними і расовими характеристиками, віком пацієнтів, тривалістю ГД та ЦД.

Характер порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму, виявлений у даному дослідженні, вказує на розвиток вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) [4] у хворих на ХХН ВД стадії, більшою мірою у пацієнтів без діабету (табл. 1). Отримали подібні результати [3, 10, 16]. Враховуючи динаміку показників Ca^{++} , Ca, P, найімовірніше, що в генезі ВГПТ за цих умов важливу роль відіграють порушення в обміні P та, можливо, дефіцит кальцитріолу внаслідок ефектів фактора росту фібробластів-23 (ФРФ-23) – кісткового морфогенетичного білка, який згідно з даними [8, 17], 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 кальційчутливих рецепторів, відтак сприяє прогресуванню гіперпаратиреозу.

Відомо, що при ХХН надмірність іПТГ через механізми активації експресії остеогенних та атерогенних факторів, фібробластів, прогресування атеросклерозу, ЕД, прямого ушкоджувального впливу на міокард, підвищення навантаження клітин Ca призводять до міокардіаль-

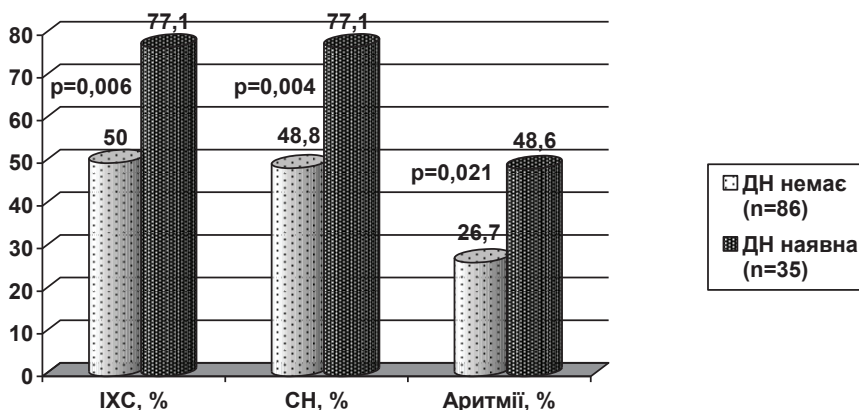


Рис. Частота серцево-судинних ускладнень у хворих на гемодіалізі, які відрізняються наявністю діабетичної нефропатії.

Таблиця 1. Показники мінерального обміну у хворих на гемодіалізі, які відрізняються наявністю діабетичної нефропатії (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=86)	наявна (n=35)		
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,08±0,01	1,04±0,02	1,85	0,064
Ca (ммоль/л)	2,37±0,02	2,31±0,04	1,25	0,211
P (ммоль/л)	1,95±0,06	1,76±0,07	1,91	0,056
iПТГ (нг/л)	526,5±56,0	279,9±41,4	2,00	0,046
Mg (ммоль/л)	1,00±0,02	0,86±0,02	4,64	<0,001

ного фіброзу, ектопічної кальцифікації, порушення коронарної перфузії, розвитку серцево-судинних ускладнень [18]. Очевидно, що менш виражені прояви ВГПТ у хворих на ДН на хронічному ГД можуть бути зумовлені як гіперглікемією (через пригнічення синтезу iПТГ та виснаження запасів гормону в клітинах парацитоподібної залози), так і низкою інших причин – недостатністю харчування, гіпоальбумінемією, фосфатемією, віком пацієнтів, акумуляцією уремічних токсинів, неадекватним застосуванням агоністів рецепторів вітаміну D [3, 10]. Натомість, інші дослідники [19] вважають, що відносний гіпопаратиреоїдизм не пов'язаний із ЦД, а залежить від віку, тривалості лікування ГД, рівня Ca⁺⁺, P, альбуміну та Mg.

Ми вперше встановили значуще (на 14 %) зниження сироваткового вмісту Mg у хворих на ДН на програмному ГД порівняно з такими без діабету (табл. 1). Аналогічну динаміку щодо гіпомагніємії діабетичного походження спостерігали [20], але на додіалізованому етапі. Разом з тим [10], не знайшли зв'язку між магнієвим балансом та ЦД 2 типу у пацієнтів із ХХН VД стадії. Роль Mg в ХХН-МКП переоцінити тяжко: дефіцит Mg індукує синтез ФФ-23; високі концентрації Mg активують кальційчутливі рецептори парацитоподібних залоз, модулюючи секрецію iПТГ, та підвищують сироватковий вміст кальцитріолу; доведено пряму протективну роль Mg в процесах судинної кальцифікації; Mg оптимізує гомеостаз кістки [11, 13]. Нещодавно встановлено, що гіпомагніємія є значущим предиктором загальної і кардіоваскулярної смертності у хворих на хронічному ГД [12]. Дефіцит Mg тісно пов'язаний з атеросклерозом, ЕД, АГ, запаленням, інсулінорезистентністю (ІР) та дисліпідемією [11, 21]. Гіпомагніємія, асоційована з ЦД 2 типу, є важливим чинником прогресування ХХН, предиктором термінальної ниркової недостатності [22], погіршує вуглеводний обмін, утилізацію глюкози, глікемічний статус, скоротливість міокарда, сприяє виникненню шлуночкових аритмій, інтрадіалісної гемодинамічної нестабільності [11].

Порівняльний аналіз показників ліпідного профілю у пацієнтів обох груп визначив ключову роль нагромадження ТГ та дефіциту ХС ЛПВЩ у механізмах дисліпідемії у хворих на ДН на хронічному ГД (табл. 2). Отримані результати знаходять підтвердження у публікації даних

широкомасштабного дослідження [23], проведеного у 13 країнах, в якому виявлено залежність між низьким рівнем ХС ЛПВЩ, підвищеним вмістом ТГ та розвитком і прогресуванням мікросудинних уражень при ЦД 2 типу.

Взагалі, порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу, які характеризуються так званою ліпідною триадою – гіпертригліцеридемією, зниженням рівня ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня ХС ЛПНЩ (відсоткового вмісту холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ)), неминуче сприяють розвитку і прогресуванню атеросклерозу [24]. При наявності ІР, яку спостерігають у 90 % хворих на ЦД 2 типу, ліпопротеїніліпаза є стійкою до впливу інсуліну, відтак сповільнюється елімінація жирних кислот. Очевидно, що у даному дослідженні прогресування ІР та гіперінсулінемії у пацієнтів із ДН супроводжується розвитком дисліпідемії, що поглиблюється внаслідок лікування ГД. Можливо, зростання синтезу і зменшення елімінації жирних кислот призводять до нагромадження ТГ у плазмі крові, які є субстратом для утворення ХС ЛПДНЩ. Ослаблення активності ліпопротеїніліпази супроводжується зниженням вмісту ХС ЛПВЩ, які утворюються в організмі шляхом гідролізу ХС ЛПДНЩ [17]. Крім того, гіперінсулінемія може безпосередньо сприяти катаболізму ХС ЛПВЩ у таких пацієнтів. Відомо, що в умовах ЦД 2 типу ТГ ушкоджують ендотелій, порушують систему гомеостазу, пригнічують фібриноліз, стимулюють коагуляцію, а частинки ХС ЛПВЩ демонструють антиатерогенні властивості – антиоксидантні (шляхом модуляції ферментативної активності параоксоназ, кофакторної дії глутатіону), протизапальні (шляхом блокування активності прозапальних цитокінів, експресії молекул адгезії та сироваткового амілоїду А), антитромботичні (шляхом пригнічення агрегації тромбоцитів), судинорозширювальні (шляхом посилення експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту) [24]. З іншого боку, встановлено, що, на відміну від загальної популяції, у хворих на ГД збільшення співвідношення ЗХС до ХС ЛПВЩ асоціюється із зростанням серцево-судинної смертності [25].

Безумовно, характер дисліпідемії при ХХН надто складний, перебуває на стадії вивчення, може залежати від інтенсивності запалення, окисного стресу, недостат-

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у хворих на гемодіалізі, які відрізняються наявністю діабетичної нефропатії (M±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=86)	наявна (n=35)		
ЗХС, ммоль/л	4,81±0,12	4,50±0,18	1,35	0,175
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,98±0,10	2,65±0,15	1,33	0,184
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,04	0,85±0,05	3,30	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,66±0,08	2,24±0,21	2,10	0,036

ності харчування, порушень мінерального метаболізму та НЗТ [15, 17]. У групі хворих на ХХН VД стадії із ДН (n=35) ми вперше встановили позитивний кореляційний взаємозв'язок між вмістом Mg та концентрацією ХС ЛПВЩ (Rs=0,39, p=0,022) та негативний – між рівнями Mg та ТГ (Rs=-0,47, p=0,005). Показано [26], що у хворих із метаболічним синдромом дефіцит Mg поєднується з низькими значеннями ХС ЛПВЩ, але у загальній популяції. Можливо, за умов ЦД 2 типу з ураженням нирок гіпомagneмія через прямі та непрямі механізми індукує проатерогенний ліпідний профіль, сприяє розвитку і прогресуванню атеросклеротичного uszkodження. Продемонстрована ефективність тривалого перорального прийому Mg щодо регресії атеросклерозу шляхом оцінки товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій у хворих на ГД підтверджує цю тезу [27].

Найімовірніше, що порушення ліпідного обміну, дисбаланс мінерального метаболізму з розвитком дефіциту Mg, гіпертригліцеридемія та зниженням ХС ЛПВЩ, поєднуючись з ІР та ЕД, у хворих на ХХН VД стадії діабетичного походження, 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.

ВИСНОВКИ 1. Хворі на ДН на програмному ГД характеризуються значним поширенням кардіоваскулярних ускладнень – ІХС, СН, аритміями, асоціюються з віком, АГ, високим ПАТ, меншою тривалістю ГД, додіалізної стадії ХХН.

2. ХХН VД стадії діабетичного походження поєднуються з дисліпідемією, що проявляється накопиченням ТГ та дефіцитом ХС ЛПВЩ.

3. Характерними проявами порушеного мінерального метаболізму у хворих на ДН є дефіцит Mg та розвиток ВГПТ, причому активність іПТГ вища у пацієнтів без діабету.

4. У хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, яких лікують ГД, вміст Mg демонструє значущий позитивний зв'язок із концентрацією ХС ЛПВЩ та негативний – із вмістом ТГ.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку ефективних технологій щодо корекції гіпомagneмії та дисліпідемії у хворих на ДН на хронічному ГД з виходом на позитивні показники довготривалого прогнозу, зменшенні частоти серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bazyluk A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease: what is new in the pathogenesis and treatment? / A. Bazyluk, J. Malyszko, E. Zbroch // *Postgrad. Med.* – 2018. – Vol. 130, No. 5. – P. 461–469.
2. Zaoui P. Cardiovascular protection of diabetic patient with chronic renal disease and particular case of end-stage renal disease in elderly patients / P. Zaoui, T. Hannedouche, C. Combe // *Nephrol. Ther.* – 2017. – Vol. 13, No. 6S. P. – 6S16–6S24.
3. Clinical characteristics of patients with diabetic nephropathy on maintenance hemodialysis: A multicenter cross-sectional survey in Anhui province, Eastern China / H. Chen, D. G. Wang, L. Yuan [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2016. – Vol. 129, No. 11. – P. 1291–1297.
4. 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. – Vol. 7, No. 1 – P. 1–59.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3, No. 3 – P. 259–305.
6. Літовкіна З. І. Особливості патогенезу ремоделювання серця у хворих із діабетичною хворобою нирок / З. І. Літовкіна, О. Б. Сусла, С. В. Данилів // XVI чтення им. В. В. Подвысоцкого : бюлл. материалов научной конференции, 18–19 мая 2017 г., г. Одесса. – Одеса : УкрНИИ медицины транспорта, 2017. – С. 196–198.
7. Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy / T. Hirano // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2014. – Vol. 18, No. 2. – P. 206–209.
8. Зв'язок стану міокарду з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію / І. І. Толпій, В. П. Денисенко, О. М. Кірієнко [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 2. – С. 27–32.
9. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложненной сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики / А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова [и др.] // *Эндокринология*. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 171–181.
10. Nasri H. Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients / H. Nasri, S. Kheiri // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2008. – Vol. 19, No. 4. – P. 608–613.
11. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? / J. Floege // *J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 269–277.
12. Hypomagnesemia is significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis / Y. Sakaguchi, N. Fujii, T. Shoji [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – P. 174–181.
13. Hamono N. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? / N. Hamono, H. Komaba, M. Fukagawa // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1034–1036.
14. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study / I. P. Tzanakis, E. E. Stamataki, A. N. Papadaki [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, No. 11. – P. 2199–2205.
15. Peev V. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease / V. Peev, A. Nayer, G. Contreas // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 25, No. 1. – P. 54–60.
16. Głowińska I. Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy / I. Głowińska, J. Grochowski, J. Małyszko // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol. 118, No. 7–8. – P. 404–412.
17. Чайковська М. І. Зв'язок фактора росту фібробластів-23 та ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок / М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк // Український журнал нефрології та діалізу. – 2018. – № 2. – С. 34–40.
18. Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии / Д. В. Короткий, Р. П. Герасимчук, Т. И. Макеева [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 89–95.
19. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients / J. Y. Guh, H. C. Chen, H. Y. Chuang [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, No. 6. – P. 1245–1254.
20. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study / K. Dewitte, A. Dhondt, M. Giri // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, No. 10. – P. 2503–2505.
21. Maier J. A. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis / J. A. Maier // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2012. – Vol. 122, No. 9. – P. 397–407.
22. Sakaguchi Y. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease / Y. Sakaguchi, T. Shoji, T. Hayashi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, No. 7. – P. 1591–1597.

23. 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 / F. Sacks, M. Hermans, P. Fioretto [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, No. 9. – P. 999–1008.

24. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications / G. Bordini, C. M. Rotella, S. Giannini // *Rev. Diabet. Stud.* – 2012. – Vol. 9, No. 2–3. – P. 82–93.

25. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients / H. Moradi,

E. Streja, M. L. Kashyap [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1554–1562.

26. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome—evidences for its relation to insulin resistance / L. Mde Lima., T. Cruz, L. Rodrigues [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 83, No. 2. – P. 257–262.

27. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / M. Mortazavi, F. Moeinzadeh, M. Saadatian [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2013. – Vol. 69, No. 5. – P. 309–316.

Отримано 17.10.18

Електронна адреса для листування: suslaob@tdmu.edu.ua

©O. B. Susla, Z. I. Litovkina

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

METABOLIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY WHO UNDERGO PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Summary. At the present stage, it is important to have a comprehensive assessment of factors that form a very high cardiovascular risk, in patients with chronic kidney disease of the VD stage (CKD VD) of diabetic origin.

The aim of the study – to determine the clinical and metabolic factors associated with diabetic nephropathy (DN) in patients who undergo chronic hemodialysis (HD), and to find out in these conditions the cardiovascular features of impaired mineral and lipid metabolism.

Materials and Methods. The study included 121 patients (71 men, age (53.2±1.1) years, duration of HD, (52.2±4.8) months), who were treated by the programmed HD. Patients with chronic glomerulonephritis predominated (34.7 %). Depending on the presence or absence of the second type of diabetes, all subjects were divided into two groups: group 1 – without DN (n = 86); 2 – with DN (n = 35). The complex of clinical and laboratory examinations provided estimation of anthropometric, gender characteristics, indicators of blood pressure, research of lipid spectrum, phosphate-calcium metabolism, analysis of the frequency of cardiovascular complications.

Results and Discussion. It was established that patients with DN were older (p<0.001), had shorter duration of HD (p=0.040), predialysis stage of CKD (p=0.011); they were significantly more often diagnosed with arterial hypertension (97.1 %), coronary heart disease (77.1 %), heart failure (77.1 %) and arrhythmia (48.6 %). Concentration of high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) in patients of the group 2 was lower (p<0.001) and the content of triglycerides (TG) – higher (p=0.036) than in patients of the group 1, respectively. For the first time at CKD VD was determined the serum decrease of magnesium content (Mg) in patients with DN ((0.86±0.02) vs. (1.01±0.02) mmol/l, p<0.001) compared with those without DN, while in the group 2, the Mg and HDL cholesterol indices (Rs = 0.39, p = 0.022), as well as Mg and TG (Rs = -0.47, p = 0.005) closely correlated.

Conclusions. Violation of lipid metabolism, mineral metabolism imbalance with the development of Mg deficiency, hypertriglyceridemia and decreased HDL cholesterol are obviously one of the factors of progression of atherosclerosis, cardiovascular remodeling and high frequency of cardiovascular complications in patients with DN in chronic HD.

Key words: diabetic nephropathy; hemodialysis; cardiovascular complications; risk factors; magnesium deficiency; dyslipidemia.

©А. Б. Сусла, З. И. Литовкина

ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского”

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Резюме. На современном этапе важна комплексная оценка факторов, формирующих очень высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с хронической болезнью почек VD стадии (ХБП VD) диабетического происхождения.

Цель исследования – определить клинико-метаболические факторы, связанные с диабетической нефропатией (ДН) у больных на хроническом гемодиализе (ГД), а также выяснить при этих условиях кардиоваскулярные особенности нарушенного минерального и липидного обменов.

Материалы и методы. В исследование было включено 121 больного (мужчин – 71 возрастом (53,2±1,1) лет продолжительностью ГД (52,2±4,8) месяца), которых лечили программным ГД. Преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (34,7 %). В зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета (СД) 2 типа всех разделили на две группы: первая – ДН нет (n=86); вторая – ДН есть (n=35). Комплекс клинико-лабораторных обследований предусматривал оценку антропометрических, гендерных признаков, показателей артериального давления, исследование липидного спектра, фосфорно-кальциевого метаболизма, анализ частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что больные ДН были старше (p<0,001), имели меньшую продолжительность ГД (p=0,040), додиализной стадии ХБП (p=0,011); у них значимо чаще диагностировали артериальную гипертензию (в 97,1 %), ишемическую болезнь сердца (в 77,1 %), сердечную недостаточность (в 77,1 %) и аритмии (в 48,6 %). Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов второй группы была ниже (p<0,001),

а содержание триглицеринов (ТГ) – выше ($p=0,036$), чем в первой, соответственно. Впервые при ХБП Vд стадии определено сывороточное снижение содержания магния (Mg) у больных ДН ($0,86\pm 0,02$) vs. ($1,01\pm 0,02$) ммоль/л; $p<0,001$), по сравнению с таковыми без ДН, причем во второй группе показатели Mg и ХС ЛПВП ($R_s=0,39$, $p=0,022$), так же как и Mg и ТГ ($R_s=-0,47$, $p=0,005$) тесно коррелировали.

Выводы. Нарушения липидного обмена, дисбаланс минерального метаболизма с развитием дефицита Mg, гипертриглицеринемией и снижением ХС ЛПВП, очевидно, являются одними из факторов прогрессирования атеросклероза, кардиоваскулярного ремоделирования и высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ДН на хроническом ГД.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия; гемодиализ; кардиоваскулярные осложнения; факторы риска; дефицит магния; дислипидемия.