

АНОТАЦІЯ

Петрова А.С. **Ефективність мелатоніну в складі комплексної терапії хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертаційній роботі запропоновано підвищення ефективності терапії хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) 5 стадії, що лікуються гемодіалізом шляхом застосування препарату мелатоніну на підставі дослідження мелатонінотворювальної функції епіфіза (МФЕ) та її зв'язку з віком, статтю, стажем діалізоної терапії, клініко-анамнестичними та лабораторними показниками, параметрами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), якістю життя, виразністю порушень сну.

Актуальність теми. Актуальність поставленої мети обумовлена тим, що кількість хворих на ХХН, що потребують лікування нирково-замісною терапією (НЗТ) невідомо зростає з кожним роком.

Розвиток та прогресування хронічної ХХН асоціюється з несприятливими змінами у всіх сферах життя пацієнтів та як наслідок призводять до значних медико–соціальних витрат. Завдяки залученню більш досконалих технологій НЗТ вдається подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує покращення якості життя та зменшення ускладнень пов'язаних з прогресуванням захворювання, що є актуальним питанням сучасної медицини.

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

серцево-судинною перебудовою, якістю життя, виразністю порушень сну, підвищити ефективність терапії шляхом застосування мелатоніну.

Задачі дослідження:

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

Об'єкти дослідження: хронічна хвороба нирок 5 стадії в поєднанні з артеріальною гіпертензією, порушенням кальцієво – фосфорного обміну, ліпідного обміну, обміну заліза, порушеннями сну та дисфункцією епіфізу.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-лабораторні, імунологічні (імуноферментне визначення концентрації мелатоніну в слині), інструментальні, анкетування, статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

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

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

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

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

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

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

Доповнені наукові дані щодо ролі порушення МФЕ в погіршенні перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються ГД.

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

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами II та III курсів) на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини

№ 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу».

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

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

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, зокрема 8 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 1 стаття у періодичних наукових виданнях іншої держави, яке входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 4 тез доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів. Зазначено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій.

Основний зміст та результати. У дослідження включено 130 (чоловіків – 65, жінок – 65) хворих з діагнозом ХХН 5 стадії, що перебувають на амбулаторному лікуванні сеансами гемодіалізу у комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський центр нефрології та діалізу» та 20 практично здорових осіб. Дослідження затверджено Комісією з

питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Для вирішення поставлених у роботі завдань, було сформовано чотири групи дослідження. І група (основна) – хворі на ХХН 5 Д стадії, з порушеною мелатонінутворювальною функцією епіфізу (МФЕ), що до стандартної терапії отримували препарат МТ ($n = 70$), Іа група (порівняння) – хворі на ХХН 5 Д стадії, з порушеною МФЕ, що отримували стандартну терапію ($n = 40$), Іб група (група порівняння) – хворі на ХХН 5 Д стадії, з нормальною МФЕ ($n = 20$), що отримували стандартну терапію. В групу контролю (група ІV) було включено 20 практично здорових осіб відповідної вікової категорії.

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

Результати проведеного дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважної більшості хворих на ХХН 5 ст., що лікуються ГД. Аналіз частоти порушення МФЕ у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД та практично здорових осіб, виявив більш значні порушення МФЕ у хворих на НЗТ. Так, за денний період доби у хворих на НЗТ рівень МТ становив $1,9 [1,5; 2,9]$ пг/мл, проти $3,85 [3,55; 4,15]$ пг/мл практично здорових осіб ($p < 0,001$), у нічний період доби у хворих на ХХН 5 стадії значення МТ в слині визначалися на рівні $20,1 [18,2; 37,5]$ пг/мл проти $126,85 [102,15; 135,85]$ групи контролю ($p < 0,001$).

Слід зазначити, що під час дослідження порушення МФЕ у хворих на ХХН 5 Д стадії виявлено у 84,6% пацієнтів.

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у хворих на ХХН 5 Д стадії, нами проведений аналіз взаємозв'язків між частотою, виразністю зниження рівня МТ в слині з клініко-демографічними показниками. Аналіз кореляцій показує, що рівень МТ у слині знижується з віком пацієнтів на ГД, як в нічний ($r = -0,42; p < 0,001$), так і денний період доби ($r = -0,40; p < 0,001$), що свідчить про вік-залежний характер порушення МФЕ, та підтверджується дослідженнями Touitou and Haus, 2000.

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

Аналіз результату анемії у хворих на ХХН 5 Д стадії продемонстрував низькі показники рівню гемоглобіну та обміну заліза, проте глибші ці зміни у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з прогресуванням анемії у хворих на НЗТ. Достовірна різниця між основною та групою порівняння спостерігалась за значенням %TSAT.

Подальший аналіз даних продемонстрував статистично значущу різницю між результатами хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД та контрольної групи за рівнем С-реактивного білка, феритину та альбуміну. Більш виражені прояви запалення спостерігалися у хворих з більш глибокими порушення МФЕ. Хворі з порушеною МФЕ в порівнянні з хворими зі збереженою МФЕ мали статистично значущо вищі показники СРБ, а саме на 69,4% ($p < 0,001$) та нижчі рівні альбуміну на 6% ($p = 0,01$). Визначені негативні кореляційні зв'язки С-реактивного білка з рівнем денного МТ ($r = -0,267, p < 0,05$) та більш тісні зв'язки з рівнем нічного МТ ($r = -0,518, p < 0,05$). Визначені позитивні зв'язки альбуміну з рівнем денного МТ ($r = 0,231, p < 0,05$) та більш тісні з рівнем нічного МТ ($r = 0,303, p < 0,05$).

Проведене дослідження демонструє значне поширення ГУ у хворих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, та становить 74,6%. Аналіз результату дослідження ГУ продемонстрував більш значні її прояви у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з порушенням пуринового обміну. ГУ у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД має вік-залежний характер та детермінується тривалістю НЗТ, стажем АГ та ступенем порушень МФЕ за денним та нічним рівнем. Слід зазначити, що пацієнти з найнижчими рівнями МТ мали найвищі рівні СК.

Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму показав наявність підвищеної концентрації ЗХ та всіх його фракцій у пацієнтів на

ХХН 5 Д стадії. Проте глибшими ці порушення були у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на НЗТ.

Так, рівень ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з порушеною МФЕ вищий на 26,4% ($p < 0,05$), 16,7% ($p < 0,05$) та 22,6% ($p = 0,03$) відповідно за результат пацієнтів групи порівняння. Рівень ЛПВЩ основної групи нижчий на 11,8% за аналогічний показник групи зі збереженою МФЕ.

Подальші результати дослідження демонструють, що у пацієнтів на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД наявність АГ є поширеним явищем та реєструється у 78 % хворих, більшу частину яких склали пацієнти з дисфункцією епіфізу. Аналіз результатів значень офісного АТ виявив більш високі їх значення у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок порушеного функціонування епіфізу з АГ у хворих на НЗТ. Аналіз результатів ДМАТ виявив вірогідно вищі показники основної групи в порівнянні з групою порівняння за добовим середнім САТ та ДАТ на 13 % та 19 % відповідно. В денний період доби значення основної групи за середнім САТ та ДАТ на 12 % та 17 % відповідно перевищували отриманий результат групи порівняння. В пасивний період доби середній САТ хворих з порушеною МФЕ на 16 % перевищував значення групи порівняння та на 15 % перевищував отриманий результат за середнім ДАТ.

При дослідженні добового профілю серед хворих основної групи та групи порівняння найбільшу кількість, як за САТ так і за ДАТ, становили «нон-діппери» та «найт-пікери»

В основній групі хворих за ДІ САТ превалювали «найт-пікери», що становило 46 %, кількість «нон-діпперів» склала 45,5 %, частка «діпперів» становила 9 %. В групі порівняння 45 % становили «нон-діппери», 30 % - «діппери» та 25 % «найт-пікери». «Овер-діппери» за САТ в обох групах при проведенні ДМАТ не зареєстровані.

З метою більш детального розгляду механізмів розвитку АГ та несприятливих добових профілей, проведено аналіз зв'язків між рівнями МТ та показниками ДМАТ, який продемонстрував, що зниження рівня МТ в сні асоціюється з підвищенням деяких показників добового моніторингу. У хворих на ГД зниження денних рівнів МТ асоціюється зі зростанням середнього нічного САТ ($r = -0,277$; $p < 0,05$) та середнього нічного ДАТ ($r = -0,175$; $p < 0,05$). Більш тісний зворотній зв'язок визначався між рівнями нічного МТ та середніми нічними значеннями САТ ($r = -0,479$; $p < 0,001$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

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

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

Нами проведена характеристика структури інсомнії у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються гемодіалізом за даними опитувальника якості сну PSQI, котра демонструє проблеми засинання у 96,2 % обстежених, відчуття жару у 56,8 % хворих, часті прокидання зафіксовані у 52,9 % хворих, денна дисфункція турбувала 40,8 %, на проблеми з диханням скаржилося 40,5 %, проблеми зі сном через кашель або хропіння визначалося у 37,8 % пацієнтів, погані сни турбували 18,9 % хворих на ХХН 5 стадії, снодійні препарати використовувало 8 % хворих.

Аналіз загального результуючого рахунку PSQI у хворих з порушеною МФЕ на 71,4 % ($p < 0,001$) вищий за отриманий показник групи зі збереженою функцією епіфізу, що є свідченням впливу МФЕ на якість сну.

Нами проведено визначення зворотного кореляційного зв'язку між рівнями денного МТ та компонентами опитувальника PSQI «порушення сну» ($r = - 0,41$; $p < 0,05$) та «ефективність сну» ($r = - 0,34$; $p < 0,05$). Встановлені зворотні кореляційні зв'язки між рівнями нічного МТ та компонентом «порушення сну» ($r = - 0,81$; $p < 0,001$). Подальший аналіз виявив наявність зв'язків між рівнями нічного МТ та компонентами опитувальника PSQI «ефективність сну» ($r = 0,51$; $p < 0,05$), «суб'єктивна якість сну» ($r = 0,33$; $p < 0,05$), «денна дисфункція» ($r = 0,26$; $p < 0,05$), та загальним результуючим рахунком PSQI ($r = 0,75$; $p < 0,001$),

Також, результати проведеного дослідження демонструють значне погіршення ЯЖ у хворих на ХХН 5 ст., що лікуються гемодіалізом, що детермінується прогресуванням анемії, високим значеннями ДМАТ, офісного САТ, ДАТ та ПАТ й глибиною порушення МФЕ, що більш виражено за рівнем нічного МТ.

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

«психічним сумарним компонентом» на 32,3 % ($p < 0,001$) менша за отриманий результат хворих зі збереженою МФЕ.

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

Згідно дизайну дослідження, хворі після 2-х місячного курсу лікування були повторно обстежені. В нашому дослідженні терапія МТ призвела до змін показників АТ, підвищення гемоглобіну, покращення ліпідного та пуринового обміну, зменшення проявів запалення, покращення якості сну та якості життя.

Оцінку показників ДМАТ в динаміці проводили у хворих основної та груп порівняння через 2 місяці в міждіалізний період на тлі індивідуальної програми ГД та стандартної медикаментозної терапії. Під час повторного проведення ДМАТ обстежуваних груп, звертає на себе увагу достовірне зниження показників моніторингу АТ у хворих на ХХН 5 стадії з порушеною МФЕ, котрі до стандартної антигіпертензивної терапії додатково отримували препарат мелатонін. Так, середній добовий САТ основної групи достовірно зменшився на 10,6 % в порівняння з групою Іа (хворі на ХХН 5 стадії з порушеною МФЕ, котрі отримували стандартну антигіпертензивну терапію), де значення знизилася лише на 3,2 %, в групі Іб (хворі на ХХН 5 стадії зі збереженою МФЕ, що отримували стандартну антигіпертензивну терапію) САТ зменшився на 5,7 %. Середній добовий ДАТ основної групи знизився на 14%, в групі Іа на 0,6 % та на 1,3 % у групі Іб.

На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни показників ІЧ САТ та ДАТ в обстежуваних групах. Так, добовий ІЧ САТ основної групи знизився на 33,7 %, групи Іа на 12,6 %, групи Іб на 21,4 %. Значення

добового ІЧ ДАТ основної групи достовірно зменшився на 40,9 %, групи Па на 1,3 %, групи Пб на 5,6 %.

Динаміка показника величини ранішнього підйому АТ демонструє зменшення кількості хворих основної групи з ВРП >15 на 30,4 % та збільшення хворих з показником ВРП < 15 на 58,3 %. В групі порівняння Па показник ВРП >15 знизився на 10 %, а в групі порівняння Пб на 28,5 %. ВРП < 15 в групі порівняння зі береженою МФЕ збільшилася на 15,4 %, в групі з порушеною МФЕ на 12,2 %.

Порівняльний аналіз показників ДМАТ в динаміці виявив позитивні зміни серед типів добових профілей АТ у хворих, які отримували МТ. На фоні проведеного лікування спостерігаються зміни добового ритму за показником ДІ САТ в обстежених групах. Так, в основній групі частка «найт-пікерів» скоротилася на 81,1 %, частка «нон-діпперів» знизилась на 28,5 %, кількість «діпперів» зросла на 77,2 %. «Овер-діппери» в основній групі та групі порівняння Па не визначалися.

Аналіз анемії основної групи після проведеного лікування демонструє достовірне підвищення рівня гемоглобіну на 14,3 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 54,1 % ($p < 0,001$), трансферину на 12 % ($p < 0,001$), %TSAT на 7,8 % ($p < 0,001$).

Достовірне зменшення проявів запалення спостерігалось в основній групі хворих, що до стандартного лікування отримували препарат МТ. Так, рівень С-реактивного білка зменшився на 44,4 % ($p < 0,001$), рівень феритину на 30,5 % ($p < 0,001$), рівень альбуміну підвищився на 5,9 % ($p < 0,001$). В групах порівняння достовірних змін за рівнем альбуміну не спостерігалось, а значення С-реактивного білка та феритину зменшилися, проте незначно.

Аналізуючи компоненти опитувальника PSQI на фоні проведеного лікування достовірне покращення якості сну за усіма компонентами визначається лише в основній групі хворих, що до стандартної терапії

отримували препарат мелатоніну. Так на фоні проведеного лікування, загальний результуючий рахунок PSQI основної групи знизився на 71,4 %, в групах порівняння цей показник залишився без змін.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, притаманне часте порушення МФЕ, що складає - 84,6 % та більш виражено у нічний період. Порушення МФЕ визначається найбільш часто у хворих на гіпертензивну нефропатію, має вік-залежний характер (найбільш виразна в похилому віці), пов'язана зі статтю (найбільш виразна у жінок) та детермінується тривалістю ГД.
2. Висока частота порушення МФЕ асоціюється зі значною поширеністю анемії у хворих на ХХН 5 стадії, які знаходяться на лікуванні ГД. У хворих на НЗТ встановлений взаємозв'язок між ступенем дисфункції епіфізу та тяжкістю анемії, адже найнижчі рівні анемії та найглибші прояви залізодефіциту визначалися у хворих з найглибшими порушеннями МФЕ.
3. Для хворих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, притаманна значна поширеність ГУ (гіперурикемії), що складає - 74,6% та більш значні її прояви є у пацієнтів з порушеною МФЕ. ГУ у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД має вік-залежний характер та детермінується тривалістю нирково-замісної терапії (НЗТ), стажем АГ та ступенем порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.
4. У хворих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД визначаються значні прояви системного запалення, що супроводжується підвищенням феритину, С-реактивного білка. Аналіз маркерів запалення продемонстрував більш високе їх наростання у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з проявами запалення у хворих на НЗТ. У хворих, що отримують терапію ГД вираженість запалення детермінується

тривалістю НЗТ, стажем артеріальної гіпертензії (АГ) та глибиною порушень МФЕ за денним та нічним рівнем.

5. Для хворих на ХХН 5 стадії, що знаходяться на лікуванні ГД, притаманні значні порушення ліпідного обміну, що проявляється збільшенням концентрації атерогенних (до 58%) і зниженням антиатерогенних (до 62%) фракцій. Аналіз результату дослідження ліпідного метаболізму продемонстрував більш глибокі його порушення у вигляді підвищеної концентрації загального холестерину (ЗХ) у пацієнтів з порушеною МФЕ, що може свідчити про зв'язок дисфункції епіфізу з ліпідним обміном у хворих на НЗТ.
6. Результати дослідження демонструють, що у пацієнтів на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД наявність АГ є поширеним явищем та реєструється у 78% хворих. Вивчення показників АТ за допомогою ДМАТ показало, що підвищення АТ асоціюється з розвитком дисфункції епіфізу та проявляється у хворих з порушеною МФЕ збільшенням середніх показників САТ, ДАТ та середньодобових, денних та особливо нічних показників серСАТ та серДАТ. Індекс часу гіпертензії у пацієнтів з низькими рівнями МТ значно перевищувала допустимі границі, що відносить даних хворих до групи високого ризику розвитку кардіоваскулярних подій.

Аналіз отриманих результатів добового профілю свідчить про превалювання неблагоприємних профілей АТ у хворих з порушеною МФЕ. Так кількість «найт-пікерів» складала 46 %, «нон-діппери» становили - 45,5 %.

Проведене дослідження демонструє значні фактори ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з порушеною МФЕ в порівнянні з практично здоровими особами та хворими на ХХН 5 стадії зі збереженою МФЕ за рахунок високих показників навантаженням АТ, величини ранішнього підйому АТ та більш значного порушення добового профілю АТ.

7. Аналіз показників якості сну за опитувальником PSQI у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД продемонстрував високий показник загальної суми балів, що становив 14 [11; 15] балів, при бажаному нормальному значенні < 5 балів, що свідчить про низьку якість сну за компонентами опитувальника у даної когорти пацієнтів. Результати обстеження демонструються погіршення якості сну у 86,2 % хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД. Аналіз загальної суми балів PSQI у хворих з порушеною МФЕ на 71,4 % ($p < 0,001$) вищий за отриманий показник групи зі збереженою функцією епіфізу, що є свідченням впливу МФЕ на якість сну.
8. Аналіз показників якості життя (ЯЖ) у хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД демонструє невдоволеність загальним станом свого здоров'я. Аналіз сумарного показника ЯЖ у хворих з порушеною МФЕ на 22,2 % ($p < 0,001$) нижче за отриманий показник групи порівняння. Результат шкали «обтяжливість захворювання» та SF-12 групи з дисфункцією епіфізу на 57 % ($p < 0,001$) та 44,5 % ($p < 0,001$) відповідно, нижча за отриманий результат групи зі збереженою МФЕ. Параметр «симптоми захворювання нирок» хворих з дисфункцією епіфізу на 3 % нижчий за аналогічний показник хворих зі збереженою МФЕ. Параметр оцінки ЯЖ «вплив захворювання на життя» хворих з порушеною МФЕ на 2,6 % нижчий за результат групи хворих на ГД зі збереженою МФЕ. Результат «фізичного сумарного компонента» групи з порушеною МФЕ на 58,4 % ($p < 0,001$) нижчий за аналогічний компонент групи нормальним функціонуванням епіфізу. Сума балів хворих з дисфункцією епіфізу за «психічним сумарним компонентом» на 32,3 % ($p < 0,001$) менша за отриманий результат хворих зі збереженою МФЕ.

Так, результати дослідження демонструють зниження балів по параметрам шкали оцінки ЯЖ більшою мірою за рахунок групи пацієнтів з дисфункцією

епіфізу, що свідчить про більш виражений ступінь розладів ЯЖ у цій групі хворих.

9. У хворих на ХХН 5 стадії, що лікуються ГД, додаткове додавання МТ до стандартної терапії сприяло досягненню цільових цифр АТ за даними 24-годинного моніторування у 48,0 % хворих та покращенню добового профілю АТ за рахунок зменшення частки «найт-пікерів» на 81,1 % ($p < 0,001$), частки «нон-діпперів» на 28,5 % ($p < 0,001$) та збільшенню кількості «діпперів» на 77,2 % ($p < 0,001$).
10. Аналіз комплексного лікування анемії шляхом додавання МТ демонструє достовірне підвищення рівня гемоглобіну на 14,3 % ($p < 0,001$), сироваткового заліза на 54,1 % ($p < 0,001$), трансферину на 12 % ($p < 0,001$), %TSAT на 7,8 % ($p < 0,001$).
11. На тлі проведеного лікування спостерігалось достовірне зменшення проявів запалення в основній групі хворих, що до стандартного лікування отримували препарат МТ, що представлено зменшенням рівня С-реактивного білка на 44,4 % ($p < 0,001$), феритину на 30,5 % ($p < 0,001$), що з найбільшою вірогідністю реалізується через антиоксиданті та імуномодельючі ефекти МТ.
12. Завдяки комплексному лікуванню з додаванням МТ вдалось досягнути покращення пуринового обміну в основній групі пацієнтів, де рівень сечової кислоти знизився на 5,4 %.
13. Аналіз компонентів опитувальника PSQI на фоні проведеного лікування демонструє достовірне покращення якості сну за усіма компонентами лише в основній групі хворих, що до стандартної терапії отримували препарат МТ. Так на фоні проведеного лікування, загальний результуючий рахунок PSQI основної групи знизився на 71,4 %, в групах порівняння цей показник залишився без змін. Також відзначається покращення ЯЖ в групі пацієнтів, що до стандартного лікування отримували препарат МТ за усіма компонентами опитувальника SF -36.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevskaya T., Krasiuk E. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Med News*. 2020; (299):87-93. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку)
2. Kondratiuk V., Petrova A., Karpenko O. The role of melatonin deficiency in systemic inflammation in patients with terminal renal failure treated with hemodialysis. *The scientific heritage*. 2020. (44): 53-59. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку)
3. Petrova A., Karpenko O., Krasiuk E., Hryhorieva Y. Relationship between melatonin-forming function of epiphysis with hyperuricemia in patients with chronic kidney disease 5 stages. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020; 1 (155): 183-187. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
4. Kondratiuk V., Petrova A. Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 1 (65): 36-47. (Автор провела збір матеріалу, аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

5. Кондратюк В.Е., Петрова А.С., Карпенко Е.В., Осташевська Т.Г., Красюк Е.К. Взаимосвязь нарушения мелатонинобразовательной функции эпифиза и дислипидемии у больных хронической болезнью почек V стадии, которые лечатся гемодиализом. Семейная медицина. 2020. (1-2): 103-111. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
6. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Клінічна оцінка порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу та анемії у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії, що лікуються гемодіалізом. Нирки. 2020. 9(1): 20-28. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
7. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В., Григор'єва Є.М. Особливості мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу 5 Д стадії. Актуальні питання нефрології. 2019. 25(1-2): - 35-40. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
8. Кондратюк В.Є., Петрова А.С., Карпенко О.В. Характеристика мелатонінутворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019. (4): 94-102. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
9. Кондратюк В.Є., Петрова А.С. Оцінка якості сну та життя у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, що знаходяться на лікуванні методом гемодіалізу. Актуальні проблеми нефрології. 2018. (24): 37-40. (Здобувачем

проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

10. Кондратюк В.Є., Петрова А.С. Антигіпертензивна дія мелатоніну у хворих на хронічну хворобу нирок. Актуальні проблеми нефрології. 2017. (24): 94-101. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

11. Петрова А. С. Роль мелатоніну при порушенні ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 164-165. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

12. Петрова А. С. Стан серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії. В.: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб». Харків. 2019: 163-164.

13. Петрова А. С., Шишук К.О. Анемія та порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали XVII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів "Актуальні питання сучасної медицини", присвяченій 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Харків. 2020: 191-2. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних).

14. Петрова А. С. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок 5 стадії. В.: Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». Івано-Франківськ. 2018: 40-42.