

Особливості впливу нікотинової кислоти на стан фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію

Мета роботи — вивчення впливу терапії зі застосуванням нікотинової кислоти на клініко-лабораторні показники та рівні FGF23, кальцію і фосфору в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію (ДН).

Матеріали та методи. У динаміці лікування було обстежено 54 хворих на цукровий діабет 2 типу з вираженими клінічними проявами нефропатії — протеїнурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації у віці від 46 до 78 років.

Усі хворі приймали стандартну базову цукрознижувальну та нефропротекторну терапію. Пацієнти з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну були розподілені на наступні групи: хворі, які отримували базову терапію, та ті, яким додатково до базової терапії призначали нікотинінову кислоту. Вміст FGF23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом. Концентрація кальцію та фосфору в сироватці крові вивчалась із використанням набору реагентів фірми Cotman (Польща).

Результати та обговорення. Встановлено, що у хворих на ДН порушення фосфорно-кальцієвого обміну характеризуються збільшенням вмісту FGF23 у сироватці крові та гіперфосфатемією. Комплексна терапія із застосуванням нікотинової кислоти, як і базова терапія, сприяла достовірному зменшенню вмісту FGF23 у сироватці крові хворих. Додаткове призначення нікотинової кислоти, на відміну від базової терапії, призводило до суттєвого зниження рівнів фосфору — на 30% ($p < 0,05$).

У динаміці лікування хворих на ДН з використанням базової терапії було виявлено достовірне зниження загального холестерину на 25,1%, тригліцеридів — на 42,7%. У групі хворих, які додатково отримували нікотинінову кислоту, було виявлено більш суттєве зниження цих показників, рівень загального холестерину знизився на 32,3%, тригліцеридів — на 51,4%.

Висновки. Отримані дані свідчать про безпосередній вплив нефропротекторної терапії на вміст циркулюючого FGF23 та рівень фосфору в сироватці крові, а також про доцільність використання нікотинової кислоти для вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії при лікуванні хворих на ДН.

Ключові слова:

фактор росту фібробластів, діабетична нефропатія, нікотинінова кислота, мінеральний обмін.

У міру прогресування діабетичної нефропатії (ДН) у механізм формування патології серцево-судинної системи включаються нові чинники. До нетрадиційних факторів ризику відносять порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму [12]. Збільшення концентрації фосфору в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) [8]. На сьогодні актуальним є дослідження фактора росту фібробластів 23 (FGF23) — нового ендокринного регулятора ниркового метаболізму фосфору та кальцію. За даними останніх публікацій, FGF23 є найбільш раннім маркером прогресування мінеральної кісткової хвороби при ХХН [14].



**І.І. Топчій,
Ю.С. Якименко,
В.Ю. Гальчинська,
П.С. Семенових,
А.В. Тумка**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Топчій Іван Іванович
д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (057) 373-90-90
E-mail: itopchii@ukr.net,
therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
4 вересня 2018 р.

Крім того, результати численних досліджень дозволяють говорити про тісний патолофізіологічний зв'язок між серцево-судинною патологією і FGF23 на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії та визначати FGF23 як новий незалежний фактор серцево-судинного ризику для пацієнтів з патологією нирок [1].

Нещодавно було отримано дані, які свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [10]. Одним з пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF23 може слугувати виявлена незалежна асоціація FGF23 з гіпертрофією лівого шлуночка [3].

Запобігання розвитку кардіоваскулярних ускладнень при ДН та пошук адекватних та високоєфективних методів їх лікування вимагає подальшого вивчення проблеми на різних стадіях захворювання, включаючи ранні. Незважаючи на інтенсивність досліджень FGF23, його роль в порушеннях мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ДН вивчена недостатньо.

Майже відсутні дані стосовно впливу медикаментозної терапії на FGF23 у контексті порушень мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень.

Мета роботи — вивчення впливу терапії із застосуванням нікотинової кислоти на клініко-лабораторні показники та рівні FGF23, кальцію і фосфору в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію на різних стадіях захворювання.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (сертифікована ліцензія № 009214 від 29.09.2011 р. МОЗ України). Лабораторні дослідження виконано на базі лабораторії біохімічних і імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією (атестаційний сертифікат № 100-256/2013).

Дослідження проведено відповідно до міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

У динаміці лікування було обстежено 54 хворих на цукровий діабет 2 типу з вираженими клінічними проявами нефропатії — протеїнурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73 м², у віці від 46 до 78 років. Групу контролю склали 12 здорових осіб.

З дослідження було виключено пацієнтів < 18 років, вагітних жінок, пацієнтів з декомпенсацією цукрового діабету, наявністю первинної

патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), тяжкими захворюваннями печінки, злюкисними захворюваннями, захворюваннями системи крові; пацієнтів, які приймали препарати вітаміну D, фосфатбіндери. Усі учасники дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усі хворі приймали стандартну базову терапію (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) раміприл у дозі 5–10 мг на добу, антагоніст кальцію амлодипін у дозі 5–10 мг на добу в залежності від рівня артеріального тиску, статини (аторвастатин у дозі 10–20 мг на добу) та цукрознижувальні препарати (метформін 500–2000 мг на добу).

Для оцінки ефективності додаткового застосування нікотинової кислоти в комплексному лікуванні хворих з підвищеним вмістом фосфору в крові пацієнти були розподілені на наступні групи: перша група — ті, що отримували базову терапію (n = 28); пацієнти другої групи отримували базову терапію з додатковим призначенням нікотинової кислоти 1 мл 1% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим застосуванням у дозі 100 мг 3 рази на добу перорально протягом 3 міс (n = 26).

Проводили ретельне клінічне обстеження хворих: вивчення анамнезу, об'єктивних даних, вимірювання артеріального тиску. Лабораторні дослідження включали: клінічні аналізи крові і сечі, визначення мікроальбумінурії, ліпідного спектра, рівнів загального білка та глюкози крові, а також вмісту креатиніну і сечовини в крові. Стан компенсації цукрового діабету оцінювали за концентрацією глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} методом іонообмінної хроматографії з використанням набору реагентів виробництва Human (Німеччина).

Ліпідний спектр крові — загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) визначали ферментативним методом.

Протеїнурію визначали методом Робертса—Стольнікова.

Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ.

Вміст FGF23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми Biomedica (Австрія).

Концентрація кальцію та фосфору в сироватці крові вивчалась із використанням набору реагентів фірми Sortau (Польща). Принцип методу полягає в тому, що іони кальцію в лужному середовищі утворюють фіолетовий комплекс із о-крезолфталейнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення утвореного комплексу,

Таблиця 1. Взаємозв'язки між рівнями FGF23 та основними клініко-лабораторними параметрами у хворих на ДН

Показник, що корелюється	FGF23	
	r	p
Тривалість ЦД	+0,63	< 0,01
HbA _{1c}	+ 0,56	< 0,01
Альбумінурія	+ 0,75	< 0,04
ШКФ базальна	-0,64	< 0,01
Креатинін	+0,57	< 0,03
p	+0,73	< 0,02

вимірювана при довжині хвилі 570–580 нм, пропорційна концентрації кальцію в пробі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS21 for Windows. Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Для оцінки достовірності відмінностей незв'язаних вибірок використовували критерій Стюдента. Відмінності порівнюваних величин вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Опис кількісних ознак проводили у вигляді середньої (M) її стандартної помилки (m). Для виявлення зв'язків між ознаками використовувався кореляційний аналіз. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати та обговорення

Аналіз результатів нашого дослідження показав, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну в обстеженій групі хворих на ДН характеризувались збільшенням вмісту FGF23 у сироватці крові та гіперфосфатемією. Зокрема, у хворих на ДН виявлено значне зростання концентрації FGF23 – у близько 7 разів порівняно з контро-

лем; $p < 0,01$. Рівень даного фактора у хворих становив у середньому $(6,06 \pm 0,54)$ пмоль/л, контроль – $(0,74 \pm 0,11)$ пмоль/л.

Концентрація фосфору в групі хворих на ДН підвищилась майже вдвічі відносно здорових осіб і становила $(2,35 \pm 0,24)$ ммоль/л, контроль – $(1,23 \pm 0,18)$ ммоль/л; $p < 0,05$. Вміст кальцію мав тенденцію до зниження у цих хворих і склав $(2,62 \pm 0,12)$ ммоль/л, контроль – $(2,88 \pm 0,12)$ ммоль/л.

У нашому дослідженні з метою корекції порушення мінерального обміну у хворих на ДН проводили комплексну нефропротекторну терапію з додатковим призначенням ніотинової кислоти. Отримані результати представлені в табл. 1.

З метою виявлення взаємозв'язків між рівнями FGF23 та основними клініко-лабораторними характеристиками у хворих на ДН нами був проведений кореляційний аналіз (див. табл. 1).

Виявлені кореляції свідчать про тісний взаємозв'язок показників функціонального стану нирок з рівнями FGF23. Підвищення показників креатиніну та альбумінурії супроводжувалось зростанням рівнів FGF23. Було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом FGF23 та ШКФ (див. табл. 1). Слід зазначити, що прогресивне підвищення рівня FGF23 у сироватці крові разом зі зниженням ШКФ відзначається і в інших дослідженнях.

Також прямий кореляційний зв'язок було виявлено між рівнями фосфору та FGF23, проте він був характерним лише для пізніх стадій ДН.

Досить сильні прямі кореляційні зв'язки були виявлені між тривалістю цукрового діабету та показником компенсації вуглеводного обміну HbA_{1c} (табл. 2).

Результати численних досліджень свідчать про тісний патофізіологічний зв'язок між FGF23 і кардіоваскулярною патологією при ХХН на всіх

Таблиця 2. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних параметрів хворих на ДН IV ступеня у динаміці лікування з додатковим застосуванням ніотинової кислоти (M ± m)

Показник	Базова терапія (n = 28)		Ніотинова кислота (n = 26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
HbA _{1c} , %	7,9 ± 1,12	7,1 ± 1,3	7,7 ± 1,24	7,0 ± 1,4
ЗХС, ммоль/л	6,73 ± 1,32	5,02 ± 1,21*	6,81 ± 1,03	4,69 ± 1,33*
ТГ, ммоль/л	2,61 ± 0,93	1,51 ± 1,78*	2,73 ± 0,42	1,35 ± 1,59*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,07 ± 1,03	2,94 ± 1,11*	4,12 ± 1,34	2,81 ± 1,17
Креатинін, мкмоль/л	171,13 ± 21,05	168,45 ± 15,11	168,26 ± 13,28	166,95 ± 17,67
ШКФ, мл/хв	28,12 ± 2,15	33,2 ± 11,4	29,21 ± 3,56	35,16 ± 9,76
Протеїнурія, мг/добу	689,3 ± 111,6	447,2 ± 72,1*	693,1 ± 123,8	411,2 ± 121,4*
Ca, ммоль/л	2,59 ± 0,31	2,46 ± 1,2	2,47 ± 0,28	2,44 ± 1,3
P, ммоль/л	2,37 ± 0,24	2,05 ± 0,11	2,42 ± 0,13	1,71 ± 0,18*
Ca · P, ммоль/л	6,1 ± 0,23	5,04 ± 0,12	5,9 ± 0,12	4,1 ± 0,33
FGF23, пмоль/л	6,1 ± 0,6	4,3 ± 0,12*	6,05 ± 0,4	4,4 ± 0,25*

Примітка. *Достовірно у порівнянні з показниками до лікування; $p < 0,05$.

етапах її розвитку і прогресування, закінчуючи трансплантацією нирки.

За даними літератури, навіть часткова втрата ниркових функцій, що призводить до порушення фосфорно-кальцієвого обміну, індукує розвиток патології кісткової тканини, морфологічно характеризується як ренальна остеодинтрофія і збільшує частоту серцево-судинних ускладнень [16].

Згідно з результатами нашого дослідження та даними літератури, при високому рівні фосфору в крові спостерігається і високий рівень FGF23. У хворих з термінальною стадією ХХН цей факт мав би відображати вторинність впливу FGF23 на летальність. Однак нещодавно отримані дані свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [4]. Одним з пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF23 може слугувати виявлена незалежна асоціація FGF23 з гіпертрофією лівого шлуночка [10].

У нашому дослідженні з метою корекції порушень мінерального обміну у хворих на ДН проводили комплексну терапію з додатковим призначенням нікотинової кислоти (див. табл. 2).

У порівнянні з базовою терапією, додаткове призначення нікотинової кислоти призводило до достовірного зниження рівня фосфору на 30% ($p < 0,05$). Комплексна терапія із застосуванням нікотинової кислоти, як і базова нефропротекторна терапія, достовірно ($p < 0,05$) зменшувала вміст FGF23 у сироватці крові хворих на ДН до ($4,4 \pm 0,25$) і ($4,3 \pm 0,12$) пмоль/л відповідно.

В усіх хворих після проведення лікування спостерігалось покращення показників ліпідного обміну. Застосування базової нефропротекторної терапії сприяло достовірному зниженню ЗХС — на 25,1%, ТГ — на 42,7%, ЛПНЩ — на 28,0%. При аналізі ліпідного обміну в групі хворих, які додатково отримували нікотинову кислоту, було виявлено більш суттєве зниження цих показників. Так, ЗХС знизився на 32,3%, ТГ — на 51,4%, ЛПНЩ — на 32,5%. Також при додатковому призначенні нікотинової кислоти спостерігалось більш суттєве зменшення протеїнурії. Під впливом базової терапії показник знижувався на 35,2%, додаткове призначення нікотинової кислоти знижувало рівень протеїнурії на 40,7%.

Отримані нами дані певною мірою узгоджуються з роботою М.А. De Jong та співавт., в якій показано, що введення рекомбінантного FGF23 мишам з модельованим фіброзом нирок знижує ефективність лікування із застосуванням блокатора рецепторів ангіотензину [2]. Рекомбінантний FGF23 нівелював протизапальну дію блокади рецепторів ангіотензину стосовно експресії

генів цитокінів та факторів росту. Автори дійшли висновку, що FGF23 бере безпосередню участь у фізіологічній реакції на блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), перешкоджаючи індукції експресії мРНК рецепторів реніну, АПФ, АПФ2 та ангіотензину 1.

За останніми даними, більш високий рівень FGF23 асоціюється з порушенням реакції на інтенсивну антипротеїнуричну терапію на основі блокади РААС у хворих на ХХН [18]. Це узгоджується з результатами дослідження REIN, в якому показано, що більш високий вміст фосфатів у сироватці крові асоціюється із зниженою ренопротекторною ефективністю інгібіторів АПФ [13].

У пацієнтів з ХХН патологічний цикл обміну фосфору, осі FGF23/Клото та РААС, ймовірно, активується навіть коли фосфати у сироватці крові перебувають у межах норми. Дієтичне обмеження фосфату може суттєво знизити рівні FGF23 [5, 15] і бути більш ефективним, якщо воно починається до збільшення рівня фосфату в сироватці. Разом з тим, недавнє дослідження показало кальцифікацію судин, пов'язану з підвищеним ризиком смертності у щурів після нейтралізації FGF23 шляхом хронічної терапії антитілами до FGF23, що свідчить про важливість підтримки фізіологічного рівня циркулюючого FGF23.

Аналіз отриманих результатів та літературних даних свідчить, що високий рівень циркулюючої FGF23 пов'язаний з порушенням реакції на терапію блокаторами РААС. Таким чином, наявність комплексної взаємодії між різними механізмами прогресування ХХН дозволяє пояснити, чому специфічні ренопротективні ефекти блокади РААС пригнічуються високими рівнями фосфату та FGF23 у сироватці. Це є однією з найважливіших проблем, оскільки на сьогодні фармакологічна блокада РААС є стандартною терапією нефропатій.

Корекція порушень мінерального обміну, пов'язаних з прискореним прогресуванням захворювання нирок та підвищеним серцево-судинним ризиком, має суттєве значення в терапії хворих на ДН, а стратегії, спрямовані на зниження рівня фосфатів, можуть бути використані в майбутньому, щоб максимізувати ренопротекторний ефект препаратів, що блокують РААС.

Основою лікування гіперфосфатемії на сьогодні є фосфатбіндери — проведені раніше дослідження показали зниження ризику серцево-судинних захворювань при корекції вмісту фосфатів у хворих на ХХН, що дозволило T.J. Ellam ще в 2012 р. висловити припущення, що фосфатбіндери могли б стати новими стати-

нами. Однак їх ефективність є недостатньо високою, і в даний час проводяться міжнародні багатоцентрові дослідження з вивчення впливу низки препаратів на зміни фосфорно-кальцієвого обміну. Так, у дослідженні COMBINE нині вивчається вплив комбінованої терапії із застосуванням лантануму карбонату і нікотинамід у фосфорний обмін. Наприкінці 2015 р. у США було ініційовано дослідження III фази щодо застосування тенапанору в лікуванні гіперфосфатемії у пацієнтів на діалізі.

Безперечно, спроба призначити фосфатбіндери пацієнтам з порушеною функцією нирок, але ще нормальним рівнем фосфату в крові виглядає цілком логічною. Однак на думку деяких авторів, призначення фосфатбіндерів хворим з нормо- або помірною гіперфосфатемією навіть у короткостроковому дослідженні може сприяти кальцифікації коронарних судин і аорти у хворих [17]. Автори не рекомендують до проведення додаткових досліджень застосування фосфатбіндерів у хворих з додіалізними стадіями ХНН.

Одночасна дія системи FGF23/Клото на нирки полягає в пригніченні проксимальної реабсорбції фосфору і зменшенні його вмісту в крові внаслідок зниження експресії натрій-фосфатних котранспортерів [6]. Подібні ефекти відзначають при застосуванні нікотинової кислоти (нікотинамід, ніацин, вітамін В₃). Нікотинамід-опосередкована модуляція процесів транспортування фосфатів у нирках і/або кишечнику являє собою новий підхід до контролю рівня фосфатів у сироватці крові порівняно з більшістю фосфатбіндерів та може бути їх фармакологічною альтернативою. Застосування нікотинової кислоти сприяє корекції рівнів фосфату в профілактиці гіперпаратиреозу, ниркової остеодистрофії, судинної кальцифікації і серцево-судинних ускладнень [9].

Нечисленні клінічні дослідження вказують на потенційну цінність нікотинамідів у фосфатному контролі, а також їх вплив на рівні ліпідів у пацієнтів на діалізі. Показано, що нікотинамова кислота пригнічує ліполіз адипоцитів через специфічні рецептори та знижує рівні ЛПНЩ і ЗХС,

сприяє зростанню ліпопротеїдів високої щільності [7, 11].

Таким чином, аналіз отриманих нами результатів та літературних даних свідчить про безпосередній вплив циркулюючого FGF23 та гіперфосфатемії на ефективність нефропротекторної терапії, а також про доцільність використання нікотинової кислоти для вдосконалення кардіо-нефропротекторної стратегії при лікуванні хворих на ДН.

Висновки

У хворих на ДН порушення фосфорно-кальцієвого обміну характеризуються збільшенням вмісту FGF23 у сироватці крові та гіперфосфатемією.

Комплексна терапія із застосуванням нікотинової кислоти, як і базова терапія, зменшувала вміст FGF23 у сироватці крові хворих на ДН.

Додаткове призначення нікотинової кислоти на відміну від базової терапії призводило до суттєвого зниження рівнів фосфору — на 30% ($p < 0,05$).

У динаміці лікування хворих на ДН IV ступеня із використанням базової терапії було виявлено достовірне зниження загального холестерину на 25,1%, тригліцеридів — на 42,7%, ЛПНЩ — на 28,0%, в групі хворих, які додатково отримували нікотинамову кислоту, було виявлено більш суттєве зниження цих показників. Так, рівень загального холестерину знизився на 32,3%, тригліцеридів — на 51,4%.

Отримані дані свідчать про безпосередній вплив нефропротекторної терапії на вміст циркулюючого FGF23 та рівень фосфору в сироватці крові, а також про доцільність використання нікотинової кислоти для вдосконалення кардіо-нефропротекторної стратегії при лікуванні хворих на ДН.

У зв'язку із значною поширеністю цукрового діабету, частим розвитком кардіоваскулярної патології при ДН, безперечно, перспективним є подальше дослідження патофізіологічних механізмів формування серцево-судинних ускладнень у даній категорії хворих та пошук нових ефективних методів їх корекції.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — І.І. Топчій; аналіз отриманих даних, статистична обробка результатів — Ю.С. Якименко; визначення вмісту нікотинової кислоти в сироватці крові, аналіз отриманих даних — В.Ю. Гальчинська; формування висновків, оформлення тексту роботи — П.С. Семенових; оформлення тексту роботи — А.В. Тумка.

Список літератури

1. Cozzolino M., Gentile G., Mazzaferro S. The fibroblast growth factor 23 (F.GF23) is an important regulator Blood Pressure, Proteinuria, and Phosphate as Risk Factors for Progressive Kidney Disease: A Hypothesis // *Am. J. Kidney Dis.*— 2013.— Vol. 62.— P. 984—992. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.379.
2. De Jong M.A., Mirkovic K., Mencke R. Fibroblast growth factor 23 modifies the pharmacological effects of angiotensin receptor blockade in experimental renal fibrosis // *Nephrol. Dial. Transpl.*— 2017.— Vol. 32.— P. 73—80. doi: 10.1093/N.DT/gfw105.
3. Faul C., Amaral A., Oskouei B. et al. F.GF23 induces left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.*— 2011.— Vol. 121 (11).— P. 4393—4408. doi: 10.1172/JCI46122.
4. Isakova T., Ix J.H., Sprague S.M. et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2015.— Vol. 26.— P. 2328—2339. doi: 10.1681/A.SN.2015020117.
5. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // *Kidney Int.*— 2011.— Vol. 79.— P. 1370—1378. doi: 10.1038/ki.2011.47.
6. Kuro O.M. Phosphate and Klotho // *Kidney Int.*— 2011.— Vol. 121.— P. 20—23. doi: 10.1038/ki.2011.26.
7. Lenglet A., Liabeuf S., Guffroy P. et al. Use of Nicotinamide to Treat Hyperphosphatemia in Dialysis Patients // *Drugs RD.* 2013.— Vol. 13.— P. 165—173. doi: 10.1007/s40268-013-0024-6.
8. Milovanova L.Y., Milovanov Y.S., Plotnicova A.A. et al. Ectopic mineralization in patients with chronic kidney disease, modern possibilities of prevention and treatment (Rus) // *Modern Med. Sci. J.*— 2012.— Vol. 1— P. 16—33. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19404664>.
9. Rennick A., Kalakeche R., Seel L. et al. Nicotinic acid and nicotinamide: a review of their use for hyperphosphatemia in dialysis patients // *Pharmacother.*— 2013.— Vol. 33 (6).— P. 683—690. doi: 10.1002/phar.1258.
10. Semenovykh P.S., Topchii I.I., Shcherban T.D. et al. Left ventricle structural and functional peculiarities in patients with diabetic nephropathy (Ukr) // *Ukr. J. Med. Biol. Sport.*— 2018.— Vol. 3(7).— P. 154—158. doi:10.26693/jmbs03.07.154.
11. Sooyoung S., Sukhyang L. Niacin as a drug repositioning candidate for hyperphosphatemia management in dialysis patients // *Ther. Clin. Risk Manag.*— 2014.— Vol. 10.— P. 875—883. doi: 10.2147/T.CR.M.S71559.
12. Topchii I.I., Semenovykh P.S., Galchinskaya V. et al. Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes mellitus (Ukr) // *Exper. Clin. Med.*— 2018.— Vol. 2—3 (79—80).— P. 88—93. http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2018_2-3_15.
13. Vervloet M.G., Hillebrands J.L. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) retards progression of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2017.— Vol. 32.— P. 73—80. doi: 10.1093/N.DT/gfw105.
14. Walf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.*— 2012.— Vol. 82.— P. 3737—3747. doi:10.1038/ki.2012.176.
15. Yilmaz M.I., Sonmez A., Saglam M. et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in C.KD patients: a randomized clinical trial // *Am. J. Kidney Dis.*— 2012.— Vol. 59.— P. 177—185. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.007.
16. Zanchi C., Locatelli M., Benigni A. et al. Renal expression of F.GF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ace inhibitor // *PLoS One.* 2013.— Vol. 8 (8).— P. 707—775. doi: 10.1371/journal.pone.0070775.
17. Zoccali C., Mallamaci F. Moderator's view: Phosphate binders in chronic kidney disease patients: a clear 'No' at the moment, but stay tuned // *Nephrol. Dial. Transpl.*— 2016.— Vol. 31.— P. 196—199. doi: 10.1093/ndt/gfv404.
18. Zoccali C., Ruggenenti P., Perna A. et al. Phosphate may promote C.KD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2011.— Vol. 22.— P. 1923—1930. doi: 10.1681/A.SN.2011020175.

И.И. Топчий, Ю.С. Якименко, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых, А.В. Тумка

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Особенности влияния никотиновой кислоты на состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных диабетической нефропатией

Цель работы — изучение влияния терапии с применением никотиновой кислоты на клинико-лабораторные показатели и уровни FGF23, кальция и фосфора в сыворотке крови больных диабетической нефропатией (ДН).

Материалы и методы. В динамике лечения были обследованы 54 больных сахарным диабетом 2 типа с выраженными клиническими проявлениями нефропатии — протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации, в возрасте от 46 до 78 лет. Все больные принимали стандартную базовую сахароснижающую и нефропротекторную терапию. Пациенты с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена были распределены на следующие группы: получавшие базовую терапию и пациенты, которым дополнительно к базовой терапии назначали никотиновую кислоту. Уровни FGF23 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Концентрацию кальция и фосфора в сыворотке крови изучали с использованием набора реагентов фирмы Сogma (Польша).

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных ДН нарушение фосфорно-кальциевого обмена характеризуется увеличением содержания FGF23 в сыворотке крови и гиперфосфатемией. Комплексная терапия с применением никотиновой кислоты, как и базовая терапия, способствовала достоверному уменьшению содержания FGF23 в сыворотке крови больных. Дополнительное назначение никотиновой кислоты, в отличие от базовой терапии, приводило к существенному снижению уровней фосфора — на 30% ($p < 0,05$).

В динамике лечения больных ДН с использованием базовой терапии было выявлено достоверное снижение общего холестерина на 25,1%, триглицеридов — на 42,7%. В группе больных, дополнительно получавших никотиновую кислоту, было обнаружено более существенное снижение этих показателей, уровень общего холестерина снизился на 32,3%, триглицеридов — на 51,4%.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о непосредственном влиянии нефропротекторной терапии на содержание циркулирующего FGF23 и уровень фосфора в сыворотке крови, а также о целесообразности использования никотиновой кислоты для совершенствования кардионефропротекторной стратегии при лечении больных ДН.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов, диабетическая нефропатия, никотиновая кислота, минеральный обмен.

I.I. Topchii, Yu.S. Yakimenko, V.Yu. Galchinska, P.S. Semenovykh, A.V. Tumka

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Effects of nicotinic acid on phosphoruscalcium metabolism in patients with diabetic nephropathy

Objective – to study the effects of therapy with the use of nicotinic acid on the clinical and laboratory parameters and the levels of FGF23, calcium and phosphorus in the serum of patients with diabetic nephropathy (DN).

Materials and methods. In the dynamics of treatment, the examinations have been performed on 54 patients with type 2 diabetes mellitus, aged 46 to 78 years, with clinically significant nephropathy – proteinuria and decrease of the glomerular filtration rate. All patients received standard basic hypoglycemic and nephroprotective therapy. Patients with impaired calciumphosphorus metabolism were divided into the following groups: patients who received basic therapy and patients who were prescribed nicotinic acid in addition to basic therapy. The FGF23 levels in serum were determined by ELISA. Calcium and phosphorus serum concentrations were studied using a reagent kit from Cormay (Poland).

Results and discussion. In patients with DN, impaired phosphoruscalcium metabolism is characterized by an increase in serum FGF23 and hyperphosphatemia. Combined therapy using nicotinic acid, as well as basic therapy, contributed to a significant decrease in the serum FGF23 content in patients. The additional administration of nicotinic acid, in contrast to the basic therapy, led to a significant decrease in phosphorus levels by 30 % ($p < 0.05$).

Patients with DN which use basic therapy, a significant decrease in total cholesterol by 25.1 %, triglycerides by 42.7 % was found, in the group of patients, nicotinic acid was additionally obtained, a more significant decrease in these indicators was found, the level of total cholesterol decreased by 32.3 %, triglycerides by 51.4 %.

Conclusions. Our findings suggest that direct effect of nephroprotective therapy on the content of circulating FGF23 and phosphorus levels in the blood serum and on the feasibility of using nicotinic acid to improve the cardioneuroprotective strategy in the treatment of patients with DN.

Key words: fibroblast growth factor, diabetic nephropathy, nicotinic acid, mineral metabolism.