

**КАРДІОВАСКУЛЯРНА
КАЛЬЦИФІКАЦІЯ
ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ
НИРОК**

Тернопіль
ТНМУ
«Укрмедкнига»
2022

УДК 616.61
К21

Автори:

О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, М. М. Корда, М. І. Швед

Рецензенти:

завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України *Д. Д. Іванов*;

професор кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету доктор медичних наук, професор *І. П. Вакалюк*;

професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України доктор медичних наук, професор *І. Я. Криницька*.

Рекомендовано до друку вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 5 від 26.04.2022 р.)

К21 Кардіоваскулярна кальцифікація при хронічній хворобі нирок :
монографія / [О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, І. Р. Мисула та ін.]. – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 396 с.
ISBN 978-966-673-445-0

У монографії узагальнено дані світового досвіду та наведено матеріали власних клінічних досліджень щодо факторів ризику, шляхів формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок, визначено важливу роль у цих процесах ушкодження ендотелію і хронічного запалення. Показано можливості ранньої діагностики ектопічної кальцифікації та стратифікації серцево-судинного ризику в пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок.

Запропоновано перспективні терапевтичні стратегії, пов'язані з новим розумінням механізмів кардіоваскулярної кальцифікації в умовах хронічної хвороби нирок.

Наукове видання розраховано на фахівців із клінічної та експериментальної нефрології, кардіології, лікарів-інтерністів, студентів закладів вищої освіти зі спеціальності «Медицина».

УДК 616.61

ISBN 978-966-673-445-0

©О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, І. Р. Мисула,
М. М. Корда, М. І. Швед, 2022
©ТНМУ, «Укрмедкнига», 2022

Зміст

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	8
<i>Розділ 1. Проблема серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок</i>	11
<i>Розділ 2. Феномен кардіоваскулярної кальцифікації у пацієнтів із хронічною хворобою нирок</i>	28
2.1. Кальцифікація клапанів серця.....	31
2.2. Судинна кальцифікація. Кальцифікація сонних артерій	39
<i>Розділ 3. Фактори ризику формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок.....</i>	47
3.1. Традиційні фактори ризику	48
3.2. Нетрадиційні фактори ризику.....	60
3.2.1. Зниження функції нирок та діалізний стаж.....	60
3.2.2. Порушення мінерального метаболізму та остеогенні фактори	63
3.2.3. Запалення та окисний стрес.....	72
3.2.4. Накопичення уремічних токсинів.....	81
<i>Розділ 4. Нові механізми кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок</i>	86
4.1. Роль ушкодження/дисфункції ендотелію. Альтерація метаболізму в системі оксиду азоту	86
4.2. Передчасне старіння серцево-судинної системи.....	118
4.3. Роль вітамінів К і D	123
4.4. Дефіцит магнію.....	132
4.5. Інші потенційні механізми	138
<i>Розділ 5. Ремодельовання серця й судин у пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією при хронічній хворобі нирок.....</i>	152

5.1. Характер структурно-функціональних змін серця	153
5.2. Ремодельовання сонних артерій.....	169
5.3. Артеріальна жорсткість.....	177
5.4. Зв'язок ектопічної кальцифікації із клінічною симптоматикою... 182	
Розділ 6. Ендотеліальна дисфункція як ключовий компонент серцево-судинного континууму в пацієнтів із хронічною хворобою нирок	191
Розділ 7. Діагностика кальцифікації серцево-судинної системи у пацієнтів із хронічною хворобою нирок.....	212
7.1. Неінвазивні методи візуалізації.....	212
7.2. Нові діагностичні тести	224
Розділ 8. Сучасні стратегії лікування і профілактики кардіоваскулярної кальцифікації та зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із хронічною хворобою нирок.....	232
8.1. Фосфатбіндери та антипаратиреоїдні засоби.....	233
8.2. Усунення дефіциту вітаміну К.....	238
8.3. Вплив на гомеостаз магнію та інші терапевтичні програми	243
8.4. Ефективність модуляції системи L-аргінін–оксид азоту	252
8.4.1. Динаміка клінічних симптомів, артеріальної гіпертензії та швидкості поширення пульсової хвилі.....	264
8.4.2. Зміни показників ремодельовання серця.....	273
8.4.3. Оцінка прогресування кальцифікації клапанів серця та атеросклеротичного ушкодження сонних артерій	280
8.4.4. Зміни структурно-функціонального стану ендотелію та активності хронічного запалення.....	292
8.4.5. Вплив комбінації аргініну глютамату і мельдонію на показники довготривалого прогнозу.....	300
8.5. Нові діалізні технології та інвазивні втручання	310
Підсумок.....	316
Список літератури.....	318

Перелік умовних скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія
АК – аортальний клапан
АОС – антиоксидантна система
АТ – артеріальний тиск
АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час
ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз
ВРОЛ – вільнорадикальне окиснення ліпідів
ГД – гемодіаліз
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДН – діабетична нефропатія
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація
ЗСА – загальна сонна артерія
ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка
ЗХС – загальний холестерин
ІМ – інфаркт міокарда
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС – ішемічна хвороба серця
КАК – кальцифікація аортального клапана
КДР – кінцево-діастолічний розмір
ККС – кальцифікація клапанів серця
КМК – кальцифікація мітрального клапана
КСА – кальцифікація сонних артерій
КАТ – каталаза
ЛА – легенева артерія
ЛГ – легенева гіпертензія
ЛП – ліве передсердя
ЛФ – лужна фосфатаза
ЛШ – лівий шлуночок

МДА – малоновий діальдегід
МК – мітральний клапан
МШП – міжшлуночкова перегородка
МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
НЗТ – ниркова замісна терапія
ОС – окисний стрес
ПА – плечова артерія
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
ПД – перитонеальний діаліз
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
ПП – праве передсердя
ПТГ – паратиреоїдний гормон
ПШ – правий шлуночок
РГ – реактивна гіперемія
САТ – систолічний артеріальний тиск
СА – сонні артерії
СМ/254 – середні молекули при довжині хвилі 254 нм
СМ/280 – середні молекули при довжині хвилі 280 нм
СН – серцева недостатність
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С-реактивний білок
ТГ – тригліцериди
ТІМ – товщина комплексу інтима-медіа
ТНН – термінальна ниркова недостатність
ФВ – фракція викиду
ФГ – фібриноген
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХХН – хронічна хвороба нирок
ХХН-МКП – порушення мінерального і кісткового обміну при ХХН
ФА – фібринолітична активність
ЦД – цукровий діабет
ЦЕК – циркулюючі ендотеліальні клітини
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЦП – церулоплазмін

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі
%АТ – відсоток адгезивних тромбоцитів
%САТ – відсоток спонтанно агрегованих тромбоцитів
ADMA – асиметричний диметиларгінін
AGEs – кінцеві продукти глікування
Е/А – співвідношення трасмітральних потоків у ранню і пізню діастолу
FGF-23 – фактор росту фібробластів-23
К – чутливість плечової артерії до напруження зсуву
MGP – матриксний Gla-протеїн
NF- κ B – ядерний фактор транскрипції каппа- β
NO – оксид азоту
NO₂⁻ – нітрит-аніон
NO₃⁻ – нітрат-аніон
NOS – синтаза оксиду азоту
TGF- β – трансформуючий фактор росту- β
TNF- α – фактор некрозу пухлин- α
 τ – напруження зсуву на ендотелії

Вступ

Досягнення у клінічній медицині, фармакології та удосконалення медичних технологій щодо екстракорпоральної детоксикації привели до суттєвого подовження життя пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) як на додіалізній, так і на діалізній стадіях, а також до зміни структури причин смерті у таких хворих. Згідно з даними ниркових реєстрів України, Європи, Північної Америки, Японії та Австралії, смертність хворих на ХХН від серцево-судинних ускладнень значуще перевищує число випадків смерті від усіх хвороб нирок, включаючи термінальну ниркову недостатність (ТНН). Більше того, кардіоваскулярна смертність діалізних пацієнтів у десятки разів вища, ніж у відповідних вікових категоріях у загальній популяції, і складає не менше 40 % усіх причин смерті. На даний час стає очевидним, що навіть легка дисфункція нирок у хворих на ранніх стадіях ХХН може збільшити ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ), тромботичних ускладнень й інших серцево-судинних подій, суттєво знижуючи якість життя та прогноз таких пацієнтів. Тому з'ясування причин формування і прогресування кардіоваскулярних порушень за цих умов важливо не лише для визначення ролі ХХН у серцево-судинному континуумі, але й розробки нових підходів до сучасної превентивної нефрології.

Головною причиною надвисокої частоти кардіоваскулярної захворюваності й смертності у хворих на ХХН є патологічне ремоделювання серця й судин, що наростає з кожною наступною стадією, досягає максимуму при ТНН, та є наслідком пришвидшеного розвитку атеро- й артеріосклеротичного ушкодження, складних метаболічних і гемодинамічних порушень. У цьому зв'язку важливе й особливе місце відводиться кальцифікації серцево-судинної системи – складової синдрому мінеральних і кісткових порушень при ХХН (ХХН-МКП), що характеризується значним поширенням та асоці-

юється з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Згідно з сучасними уявленнями, у хворих на ХХН реалізація як традиційних, так і асоційованих із нирковою недостатністю та далізним лікуванням, серцево-судинних факторів ризику ініціює процеси кардіоваскулярної кальцифікації за активними (більшою мірою) і пасивними механізмами.

На сьогодні прогрес світової науки не забезпечує повного розуміння феномену кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, недостатньо визначеним є її патогенез, зв'язок із факторами ризику, ускладненнями, процесами ремоделювання серцево-судинної системи; наявні в літературі дані часто розрізнені, несистематизовані, неоднозначні у висновках при діалізалезній і небагаточисельні – при недіалізній стадіях ХХН, та не враховують багатьох аспектів вирішуваної проблеми. Більшість наукових досліджень сфокусована на патофізіології та клінічній значущості судинної кальцифікації, водночас, питанню кальцифікації клапанів серця (ККС) при ХХН приділено несправедливо менше уваги. Крім того, вивчення процесів кардіоваскулярної кальцифікації без урахування додіалізної та діалізної стадій ХХН, на нашу думку, не завжди є методологічно виправданим і вимагає розробки з позиції концепції кардіоренального континууму.

Нові перспективи щодо визначення шляхів формування і прогресування кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН відкриває дослідження активності хронічного запалення, окисного стресу (ОС), уремичної інтоксикації, ушкодження/дисфункції ендотелію з порушеннями в системі метаболізму оксиду азоту (NO) та дефіциту вітамінів К і D. Не менш важливим за цих умов є ґрунтовне вивчення змін мінерального метаболізму, зокрема вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), гіперфосфатемії, дисбалансу магнієвого гомеостазу в реалізації зазначених ушкоджень серця й судин. У наукових колах широко дискутуються чимало інших цікавих механізмів кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН.

На сучасному етапі відсутні чіткі ефективні шляхи попередження прогресування кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН; ціленаправлений медикаментозний вплив на порушений фосфорно-кальцієвий обмін чи його регуляцію не забезпечує прийнят-

них показників довготривалого прогнозу в пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок. Тому дослідження нових напрямків у лікуванні й профілактиці кардіоваскулярної кальцифікації, а саме модуляції системи L-аргінін–NO, спрямоване на урахування усіх ланок, інтегративних і пускових механізмів патологічного процесу, індивідуальний підхід до окремого пацієнта, а не окремої патології, є актуальною у нирково-кістково-судинному континуумі.

Ця книга узагальнює світовий та власний науковий досвід із проблеми кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, покликана, насамперед, для оптимізації програм її ранньої діагностики, впровадження нових ефективних терапевтичних стратегій, стратифікації серцево-судинного ризику. Сподіваємось, що наукові положення, факти, висновки, викладені в монографії, спонукатимуть фахівців клінічної та експериментальної медицини до подальшого глибокого і всебічного дослідження процесів кальцифікації серцево-судинної системи в умовах ХХН.

Розділ 1

Проблема серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок

Кількість хворих на ХХН у світі, що прогресивно збільшується, на сьогодні розцінюють як пандемію. Згідно з даними великих популяційних реєстрів, поширеність ХХН у загальній популяції складає 7–16 % із тенденцією до щорічного приросту на 5–8 % [1–3]. Вважають, що у структурі ХХН провідне місце займають цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ) і гломерулонефрит, причому судинним ушкодженням, атеросклерозу та старінню популяції відводять важливе значення [4–6]. Кожних 7–10 років кількість пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) буде стрімко збільшуватись [2, 7]; щорічний приріст діалізних програм складає близько 8 %, причому найвищі показники демонструють країни Східної Європи та України [8–10]. За 17 років (2003–2020 рр.) в Україні кількість хворих, які отримували ниркову замісну терапію (НЗТ), зросла у 5,6 раза; розповсюдження НЗТ у 2020 р. склала 268 на 1 млн населення [10].

Недивлячись на значний прогрес НЗТ та удосконалення діалізних технологій, довготривалий прогноз хворих, яких лікують хронічним гемодіалізом (ГД), на сьогодні усе ще є незадовільним. П'ятирічна виживаність ГД-пацієнтів у Європейському Союзі складає 40,5 %, у США – 55,2 %, в Україні – від 47,5 до 54,3 % [8, 11–14], а 60-місячна виживаність хворих на ХХН 5Д стадії діабетичного походження у світі є катастрофічно низькою і перебуває на рівні 30 % [15]. Згідно з даними реєстру ERA [16], середня очікувана тривалість життя у пацієнтів віком 40–44 роки, які розпочинають діалізне лікування, складатиме 10,7 року, в осіб віком 60–64 роки – 5,6 року.

Упродовж останніх двадцяти років смертність хворих на ХХН у світі зросла на 82,3 %, займаючи третє місце за швидкістю приросту летальності серед 25 основних причин смерті після ВІЛ/СНІДу (396 %) та ЦД (93 %) [7]. Річний показник смертності серед ГД-пацієнтів у різних регіонах світу знаходиться в межах 10–20 % [4, 12], причому пальму першості у структурі смертності стабільно займають серцево-судинні захворювання [17–21]. Зокрема, за підсумками 2020 р., головною причиною смертності ГД-популяції в Україні (56,1 %) були кардіоваскулярні ускладнення [22]. Частота серцево-судинної захворюваності й смертності в пацієнтів із ХХН, які отримують діалізне лікування, аж до 30 разів може перевищувати аналогічні показники у загальній популяції [21], що негативним чином визначає динаміку госпіталізацій і середній термін перебування таких хворих у стаціонарі [23].

Результати епідеміологічних досліджень дозволяють сьогодні розглядати ХХН, навіть на ранніх її стадіях, як незалежний предиктор формування і прогресування серцево-судинних порушень, зокрема гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), ІХС, АГ, серцевої недостатності (СН), аритмій та кардіоваскулярної кальцифікації [17, 18, 21, 24–30]. На усіх стадіях ХХН реєструють підвищений серцево-судинний ризик, що у декілька разів перевищує вірогідність розвитку ТНН; хворий на ХХН швидше (у 20 разів) може померти від патології серця, ніж від кінцевої стадії хронічної дисфункції нирок [31]. Близько 25 % пацієнтів із ранніми стадіями ХХН не доживають до початку НЗТ [32]. Ризик смерті від усіх причин при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 45–59 мл/хв на 1,73 м² зростає на 17 %, при ШКФ менше 15 мл/хв на 1,73 м² – на 600 %, а при збільшенні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень останній зростає на 43 і 343 % відповідно [18]. Ризик розвитку ІХС у 2–4 рази вищий при ШКФ у межах 30–59 мл/хв на 1,73 м², в 4–10 разів – при ШКФ у межах 15–29 мл/хв на 1,73 м² та в 10–50 разів – при ШКФ нижче 15 мл/хв на 1,73 м² або застосуванні ГД-терапії [33]. Частота виникнення СН складає 5,7; 5,9, та 17,7 на 1000 пацієнто-років у осіб із ШКФ \geq 90, 60–89 та $<$ 60 мл/хв на 1,73 м² [34]. За підсумками тривалого (10-річного) спостереження встановлено, що зниження ШКФ $<$ 60 мл/хв на 1,73 м² подвоює ризик розвитку СН порівняно з пацієнтами із нормальною

функцією нирок [35]. Загалом, хворих на ХХН відносять до категорії осіб високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику [21, 23].

Виділяють чотири групи факторів, що призводять до структурно-функціональної перебудови серця при ХХН [36]. До першої групи відносять причини, які зумовлюють збільшення перед- і післянавантаження на міокард, такі, як АГ, гіперволемія, анемія, шунтування кровоплину внаслідок функціонування артеріовенозної фістули; до другої – чинники, що зменшують кисневе забезпечення міокарда, а саме, атеросклероз, кальцифікація вінцевих артерій і міокардіального матриксу, уремичний перикардит, анемія; третю групу складають фактори, які справляють негативний вплив на скоротливу здатність міокарда та пов'язані з порушеннями водно-електролітного балансу, зокрема обміну К, Mg, Ca та розвитком метаболічного ацидозу; нарешті до четвертої групи відносять причини, що пригнічують метаболізм міокарда – катехоламіни, уремичні токсини, низькомолекулярні сполуки, недостатність вітаміну D.

Гіпертрофія ЛШ є основним елементом кардіального ремоделювання у хворих на ХХН та структурною основою ішемії міокарда, аритмій і СН [25, 35, 36]. Поширеність гіпертрофії ЛШ складає у середньому 50–70 % при недіалізній стадії ХХН, досягаючи аж до 90 % у пацієнтів із ТНН [37]. Вважають [38], що гіпертрофія ЛШ є маркером і патогенетичним фактором прогресування ХХН; її розглядають як незалежний предиктор кардіоваскулярної і загальної смертності при діаліззалежній стадії ХХН [21, 39, 40]. Процеси геометричного ремоделювання ЛШ, визначені як такі, що впливають на прогноз [36], у хворих як на додіалізній [28, 41–43], так і діалізній [25, 44–47] стадіях ХХН вивчено достатньо добре, проте повідомлення носять суперечливий характер. Зокрема, в одних дослідженнях [25, 45] у ГД-пацієнтів частіше реєструють концентричну гіпертрофію ЛШ, в інших [44, 46] – ексцентричну; дані про переважаючий тип геометрії ЛШ в осіб із недіалізною стадією ХХН також відрізняються [42, 43]. Відомо, що з прогресуванням ХХН частка пацієнтів із ексцентричною гіпертрофією ЛШ збільшується [18, 42].

Згідно з даними когортного дослідження [48], яке ми провели, у ГД-пацієнтів гіпертрофію ЛШ діагностували частіше (на 22,2 %; $\chi^2=9,70$, $p=0,002$), ніж у недіалізних хворих (рис. 1.1).

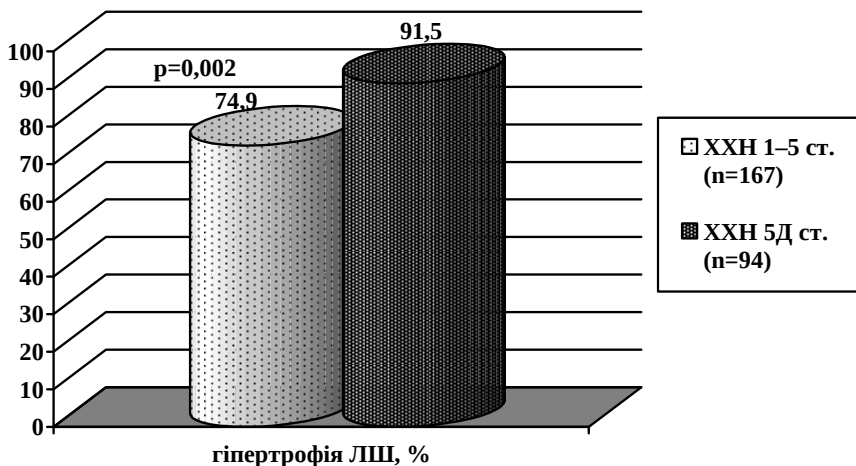


Рис. 1.1. Частота гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

Домінуючим типом геометрії ЛШ (понад 55 %), незалежно від стадії ХХН, була концентрична гіпертрофія (рис. 1.2, 1.3). Характерним було те, що у третини ГД-хворих реєстрували ексцентричну гіпертрофію ЛШ, що перевищувала (29,8 vs. 19,2 %; $\chi^2=3,84$, $p=0,050$) поширеність такої у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН.

Концентрична гіпертрофія ЛШ як наслідок переважно пресорного перевантаження, згідно з даними Фремінгемського дослідження [36], має найгірший прогноз, що пов'язано із змінами коронарного кровообігу, що виникають, діастолічною дисфункцією, електричною нестабільністю міокарда. Більше того, згідно з даними великого популяційного дослідження MESA [49], концентрична гіпертрофія ЛШ є значущим незалежним предиктором нових випадків клапанної кальцифікації, а гіпертрофія ЛШ асоційована з поширенням і вираженням ККС незалежно від АГ й інших факторів ризику.

У патогенезі гіпертрофії ЛШ при ХХН поряд із добре відомими на сьогодні факторами ризику, такими, як вік, АГ, ЦД, артеріальна жорсткість, анемія, дисліпідемія, відіграє певну роль ряд інших механізмів, в основі яких лежать регуляторні й метаболічні порушення, зумовлені ХНН [18, 36, 37, 46]. Активно обговорюється роль

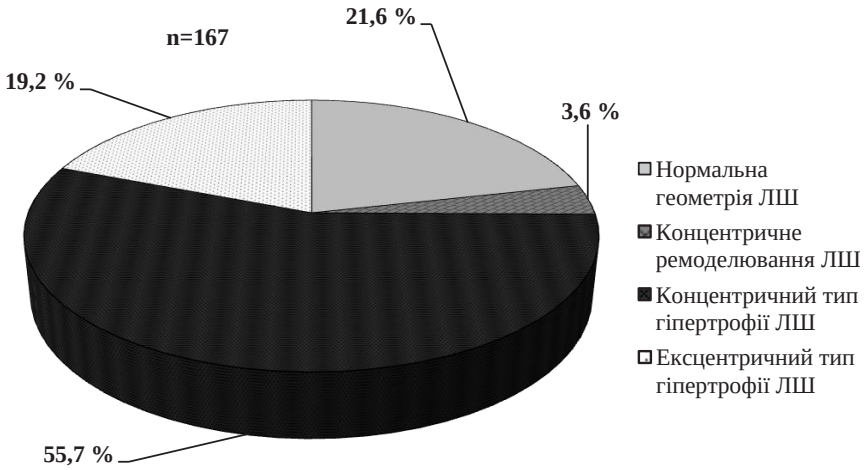


Рис. 1.2. Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок.

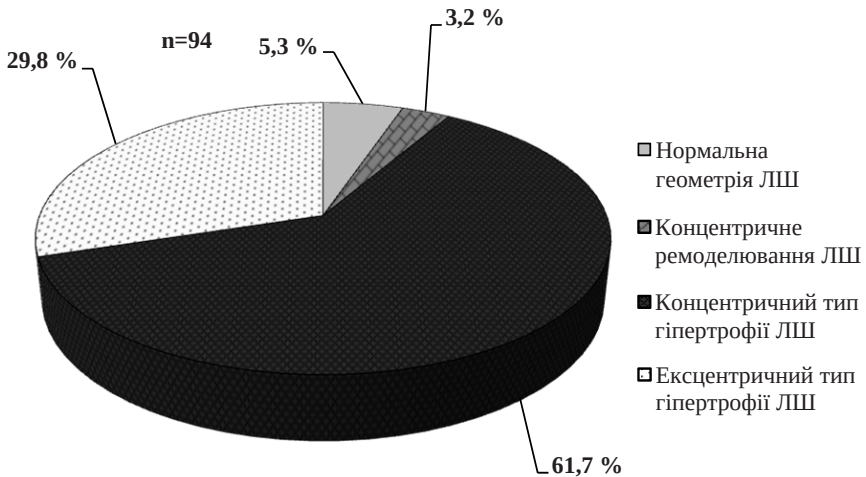


Рис. 1.3. Типи геометрії лівого шлуночка у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок.

хронічного запалення, окисного стресу (ОС), ендотеліальної дисфункції (ЕД), активації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатичної нервової систем, накопичення асиметричного диметиларгініну (ADMA), ендотеліну-1 (ЕТ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), гомоцистеїну, сечової кислоти, кінцевих продуктів глікування (AGEs), Е-селектину, а також порушення мінерального метаболізму і його регуляції, зокрема гіперфосфатемії, гіперкальціємії, гіперпаратиреозу, надлишку фактора росту фібробластів-23 (FGF-23), дефіциту вітаміну D [18, 46, 50–59].

Гіпертрофія і ремоделювання ЛШ у хворих на ХХН асоційовані з ростом функціональної неоднорідності міокарда [18] та визначають характер його діастолічної дисфункції, вираження систолічної дисфункції, які в кінцевому підсумку призводять до розвитку і прогресування застійної СН [28, 35, 36, 60]. Згідно з даними Дядька та співавт. [35], на додіалізованому етапі прояви СН діагностують у 16–18 % пацієнтів, у іншій праці [61] – у 39 %. Поширеність СН у діалізній популяції складає 40–50 % [61, 62], в окремих дослідженнях [63] – 73 %, причому остання зумовлює до 37 % загальної смертності таких хворих [35]. СН реєструють у 40 % осіб, яким розпочинають лікування хронічним ГД [64]; частота розвитку застійної СН *de novo* досягає 26 % протягом 41 місяця і 7,6 % на рік [18].

Вважають [59], що ЕД є обов'язковим компонентом патогенезу СН; на сьогодні СН розглядають як складний синдром, який включає порушення нейрогуморальної і адренергічної регуляції, запальні зміни й ЕД [65].

Результати численних клінічних досліджень [18, 41, 46, 48, 60, 61] показали, що релаксаційний тип діастолічної дисфункції ЛШ є домінуючим у формуванні СН при ХХН. Діастолічна дисфункція ЛШ прогресує із ранніх стадій ХХН, буває за різними даними [35, 66] від 53 до 83 % випадків; прогресування ниркової дисфункції та наявність ЦД асоціюються з більшою частотою реєстрації несприятливих типів діастолічної дисфункції – псевдонормального та рестриктивного [60, 66]. Варто відзначити, що у ГД-хворих ознаки діастолічної дисфункції можуть визначатися без супутньої гіпертрофії ЛШ, які пов'язані, насамперед, із гіпергідратацією, віком пацієнтів і якістю діалізної терапії [36]. У дослідженні Barberato та співавт.

[67] зазначено незалежні предиктори розвитку тяжкої діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХХН – наявність ЦД, систолічний артеріальний тиск (САТ) і маса міокарда ЛШ (ММЛШ).

Ми показали, що частота реєстрації діастолічної дисфункції ЛШ, визначеної за співвідношенням трансмітральних потоків у ранню (Е) та пізню (А) діастолу (Е/А), у пацієнтів із недіалізною (n=167) та діаліззалежною (n=94) стадіями ХХН була подібною [28, 47]. Показник Е/А <1 спостерігали в 46,7 і 52,1 % випадків у недіалізних та ГД-хворих відповідно. Отримані результати вказували на те, що в основі діастолічної дисфункції ЛШ при ХХН, головним чином, лежать порушення процесів релаксації, що прогресують уже з додіалізного етапу.

Дані щодо частоти систолічної дисфункції ЛШ незалежно від стадії ХХН надто неоднозначні [18, 35, 43, 68] та, очевидно, зумовлені різними методичними прийомами і критеріями її оцінки, так само як і категоріями обстежених пацієнтів. Так, у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН систолічну дисфункцію ЛШ реєструють у 8–67 % [18, 43], в осіб із діаліззалежною стадією ХХН – в 8–62 % випадків [35, 69].

Ми встановили, що групи пацієнтів із недіалізною (n=167) та діаліззалежною (n=94) стадіями ХХН за поширеністю систолічної дисфункції ЛШ, визначеної за фракцією викиду (ФВ), не відрізнялись [48]. Частота реєстрації ФВ <45 % у хворих, незалежно від стадії ХХН, склала у середньому 9 %.

Поширеність ІХС у додіалізній популяції висока і складає 26–44 %, її частота зростає з прогресуванням ХНН і є найвищою у хворих на ТНН [18, 35, 63, 70], причому в процесі ГД-лікування *de novo* ІХС реєструють у 12 % спостережень [71]. Варто відзначити, що при ХХН у 27 % пацієнтів виявляють ішемічне ушкодження неатеросклеротичної природи, зумовлене патологією дрібних коронарних судин, зниженням щільності капілярної сітки, спотворенням біоенергетики кардіоміоцитів [18].

Відомо, що при ХХН аритмії є головною причиною раптової серцевої смерті, їх наявність погіршує перебіг ІХС і маніфестує серцеву слабкість [18, 20, 21]. Згідно з даними різних джерел [35, 63], у близько 10–25 % хворих на ХХН реєструють постійну чи пароксиз-

мальну форму фібриляції передсердь, а у 18–56 % – шлуночкові порушення ритму серця, загрозливі для життя [35]. Аритмії у ГД-пацієнтів можуть бути опосередковані розвитком гіпертрофії ЛШ, дилатацією і фіброзом лівого передсердя (ЛП), стенозами аортального (АК) і мітрального (МК) клапанів, частим поєднанням ККС і ІХС, водно-електролітними порушеннями [18, 20, 72, 73].

Дилатація ЛП, що характерна для ХНН [74], відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні надшлуночкових аритмій високих градацій, а також є фактором, що поглиблює прояви СН [73]. Дисперсія інтервалу Q-T у хворих, які перебувають на хронічному ГД, є незалежним предиктором фатальних шлуночкових аритмій [18, 73]. В основі порушення процесів реполяризації ЛШ, передсердно-шлуночкової і внутрішньошлуночкової провідності лежить структурна неоднорідність міокарда та провідної системи серця, яка може бути пов'язана з ектопічною кальцифікацією [18, 27].

Результати, наведені на рисунку 1.4, демонструють вірогідну залежність поширеності основних серцево-судинних ускладнень та діаліззалежної стадії ХНН. Ми встановили, що у хворих на ХНН 5Д

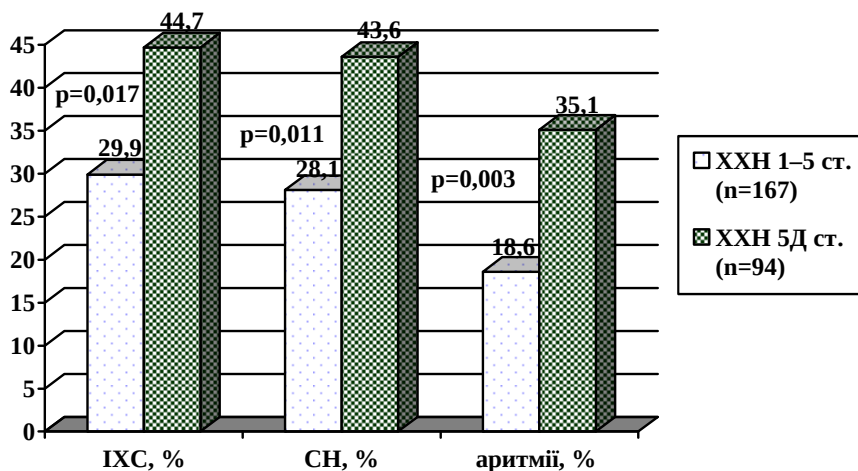


Рис. 1.4. Частота ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності й аритмій у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

стадії ІХС (на 49,5 %), СН (на 55,8 %), аритмії (на 88,7 %) діагностували частіше, ніж у хворих на ХХН 1–5 стадій [75]. ІМ й інсульт в анамнезі були у 3,6 і 3,6 % недіалізних та у 9,6 і 10,6 % ГД-хворих відповідно.

Гіпертрофія ЛШ, дисфункція лівих відділів міокарда роблять суттєвий внесок у формування і прогресування легеневої гіпертензії (ЛГ), яка у ГД-пацієнтів характеризується значним поширенням – у середньому 30–50 % [76–79]. Варіабельність ЛГ при недіалізній стадії ХХН складає 9–39 % [28, 61, 78] і є менш вивченою. Наведено окремі дані [80], що у хворих на ХХН 3 стадії збільшення діаметра правого шлуночка (ПШ) понад 26 мм зареєстровано у 53 % випадків; ГД-лікування понад 5 років супроводжується збільшенням розмірів нижньої порожнистої вени і систолічної екскурсії трикуспідального клапана [81]. Гіперволемія, анемія, артеріовенозна фістула є факторами підвищеного серцевого викиду і розвитку ЛГ [76, 77]. Проте ключовим моментом ініціації і маніфестації ЛГ при ХХН, згідно з даними [76, 79], є ЕД, в основі якої лежить дисбаланс вазоконстрикторних і вазодилаторних механізмів, зокрема дефіцит базального NO, простацикліну з одного боку і накопичення ЕТ-1, ADMA і тромбоксану – з іншого. Більше того, дозрівання й адекватне функціонування артеріовенозної фістули у ГД-хворих асоційоване з непорушеним метаболізмом у системі NO [82]. Певну роль у розгортанні ЛГ при ХХН можуть відігравати ремоделювання і кальцифікація легневих судин, ектопічна кальцифікація легень [76, 78], надлишок паратиреоїдного гормону (ПТГ) [83] та висока активність запалення [84]. ЛГ у ГД-хворих є незалежним предиктором смертності й серцевих подій [76, 85].

Дані, які ми отримали, (рис. 1.5) вказували на значну поширеність при ХХН ЛГ, визначену за середнім тиском у легеневій артерії (ЛА), – 18,9 і 38,2 % у недіалізних і ГД-пацієнтів відповідно, достовірно частіше (у 2,06 раза; $\chi^2=12,28$, $p<0,001$) у хворих із діалізо-залежною стадією ХХН та визначали важливу роль ЛГ у формуванні серцево-судинного ризику [48].

Процеси кардіального ремоделювання у хворих на ХХН тісно асоційовані з судинним ремоделюванням [18, 29, 40, 48, 55, 61, 86], яке характеризується гіпертрофією і дилатацією артерій, артеріаль-

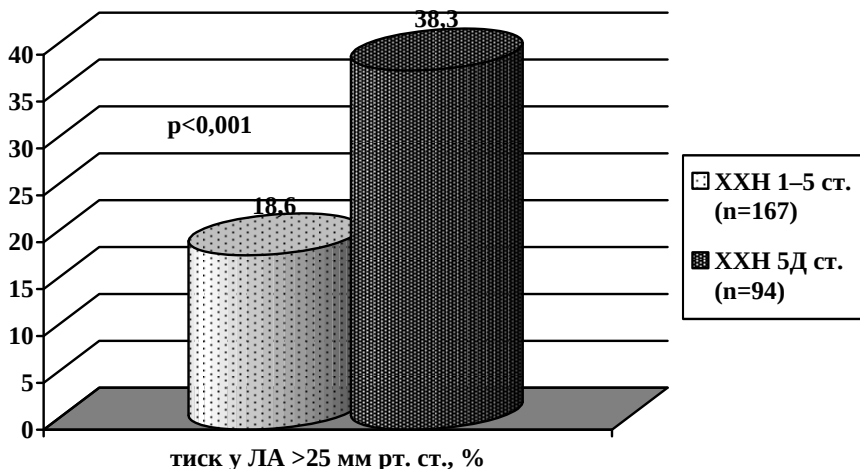


Рис. 1.5. Частота легеневої гіпертензії у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

ною жорсткістю, кальцифікацією та ЕД [18, 87–89]. Прогресуюча зміна демпферної функції аорти й інших великих судин призводить до несприятливих гемодинамічних порушень, зокрема росту центрального САТ і збільшення післянавантаження на міокард, що не лише сприяють гіпертрофії і декомпенсації ЛШ, але й знижують коронарну перфузію з ініціюванням чи прогресуванням ІХС [88, 89]. Порушення провідної функції магістральних артерій характеризується розвитком їх стенозів і оклюзій [88, 90].

Підвищення пульсового АТ (ПАТ) і швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), як наслідок атеро- й артеріосклерозу з кальцифікацією інтими і медії артерій, є предиктором летальних наслідків у хворих, які отримують ГД-лікування [88]. Вважають [89], що ПАТ ≥ 60 мм рт. ст. в осіб похилого віку та ШППХ на каротидно-стегновому відрізку >10 м/с, так само як і гіпертрофія ЛШ, збільшення товщини комплексу інтима-медія (ТІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) чи зниження ШКФ до 30–60 мл/хв на $1,73$ м² є субклінічними маркерами ураження органів-мішеней, зокрема серцево-судинної системи. Зменшення ШППХ на 1 м/с призводить до зниження загальної смертності на 29 % [91], а підвищення рівня ПАТ понад 50 мм рт. ст.

асоціюється із зростанням серцево-судинної смертності на 40 % у нормотензивних осіб і на 48 % – у хворих на АГ [92].

Відповідно до наших даних [93], ШППХ по аорті у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН (n=94) склала в середньому (11,1±0,4) м/с, що підкреслює дуже високий серцево-судинний ризик у ГД-осіб.

АТ є важливою детермінантою артеріальної жорсткості й ЕД при ХХН [21, 90]. Виділяють три типи структурно-функціональних змін мікросудин при АГ: 1) порушення регуляції судинного тонуусу з відносною перевагою вазоконстрикторних механізмів; 2) порушення структури резистивних судин, збільшення співвідношення товщина стінки/діаметр просвіту артерії, застій у венулах; 3) рарефікація або зменшення щільності мікросудинної сітки [90]. На функціональній стадії рарефікації у капілярній сітці, що функціонує, відзначається перевага судинозвужувальних нейрогуморальних стимулів; під впливом вазодилатуючих факторів можливе збільшення й нормалізація кількості капілярів, які функціонують. Друга (органічна) стадія є морфологічною редукцією мікросудин із атрофією гладком'язових клітин судин, апоптозом і дистрофією ендотеліальних клітин; розрідження мікроциркуляторного руслу є наслідком дисбалансу між факторами ангіо- й антиангіогенезу з домінуванням останніх. Наголошують на ролі взаємозв'язку порушень пружно-еластичних властивостей артеріальних судин і мікроциркуляторних розладів як універсальних патогенетичних механізмів становлення, розвитку та прогресування АГ [90]. Посилена експресія матриксних металопротеїназ-2 та -9 (ММП) корелює з артеріальною жорсткістю, погіршенням ангіогенезу і порушенням вазореактивності, а також зі зменшенням мікросудинної щільності, особливо у хворих на ХХН діабетичного походження [94].

Розвиток ХНН збільшує частоту реєстрації АГ, що сягає аж до 90 % у пацієнтів, яким розпочинають НЗТ [35]. Саме АГ замикає «зачароване коло» прогресування ХХН: згідно з даними дослідження MRFIT [18], поширеність ТНН зростає паралельно до частоти підвищення САТ. Результати багатоцентрового дослідження SHEP [18] показали, що у хворих похилого віку підвищення САТ є основною детермінантою погіршення функції нирок. Ще до розвитку ХНН частота АГ у пацієнтів із ХХН перевищує таку в загальній популяції

та перебуває в межах від 34 до 85 % у хворих із різними морфологічними формами гломерулонефриту, 70–84 % – у пацієнтів із діабетичною нефропатією (ДН) [55, 71]. Поширеність АГ у діалізній популяції складає близько 60–80 % [21, 55, 95].

Результати, представлені на рисунку 1.6, ще раз підтверджують важливу роль АГ у формуванні серцево-судинного ризику; частка хворих на АГ на діалізній стадії ХХН перевищувала (у 1,17 раза; $\chi^2=6,22$, $p=0,013$) таку в осіб на додіалізній [96]. Ми встановили, що у ГД-пацієнтів вірогідно частіше визначали вищі середні значення САТ і ПАТ, у них була більшою тривалість додіалізної АГ (табл. 1.1).

АГ ускладнює клінічний перебіг ХНН, може пришвидшити зниження функції нирок; з іншого боку, АГ при ХНН є одним із найчастіших серцево-судинних порушень, одним із провідних чинників кардіоваскулярного ремоделювання, що призводить до розвитку гіпертрофії ЛШ, ішемії міокарда, аритмій, артеріосклеротичного ушкодження та смерті [18, 21, 35]. АГ, часто тяжка, є незалежним предиктором кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок [18]. Синдром АГ при ХНН може зумовлювати ціла низка факторів: 1) ретенція Na і води; 2) стимуляція РААС;

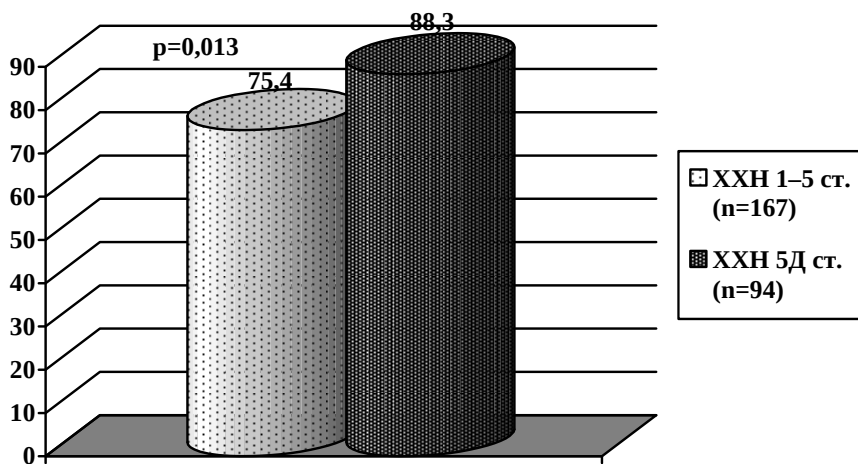


Рис. 1.6. Частота артеріальної гіпертензії у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика показників артеріального тиску та тривалості артеріальної гіпертензії у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
САТ, мм рт. ст.	148,0±1,8	158,6±2,3	3,63	<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	94,3±1,1	94,4±1,1	0,07	0,940
ПАТ, мм рт. ст.	54,2±1,4	64,1±2,0	4,09	<0,001
Тривалість АГ, місяці	72,2±6,4	103,2±8,5	3,58	<0,001

3) підвищення симпатичної активності; 4) вплив ендогенних дигіталісподібних факторів; 5) ЕД; 6) ефекти еритропоезстимулювальних засобів; 7) зменшення маси функціонуючих нефронів; 8) реалізація ВГПТ і судинної кальцифікації; 9) погіршення перебігу есенціальної АГ [18].

Загалом, поділ хворих на ХХН 1–5 та 5Д стадій за ступенем АГ, яких ми обстежили, показано на рисунках 1.7, 1.8 [48].

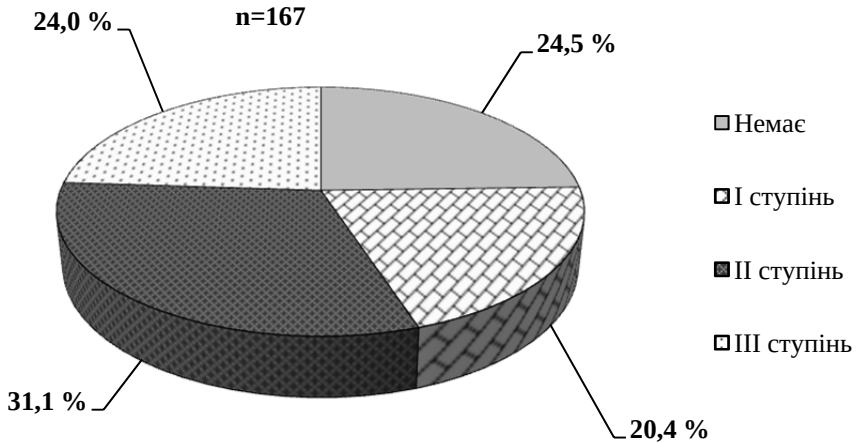


Рис. 1.7. Частота ступенів артеріальної гіпертензії у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок.

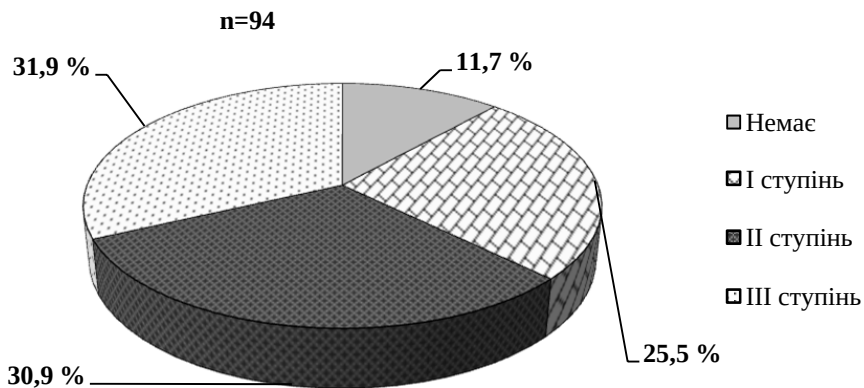


Рис. 1.8. Частота ступенів артеріальної гіпертензії у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок.

Зниження ниркової функції супроводжується прогресуванням атеро- й артеріосклерозу, кальцифікацією центральних і периферійних артерій [18]; частота судинної кальцифікації у хворих на ТНН складає 40–92 %, значуще випереджаючи темпи кальцифікації в осіб понад 65 років без порушення функції нирок [29, 97–99]. Згідно з результатами великого дослідження NEFRONA [100], атеросклеротичні бляшки у сонних артеріях (СА) при ХХН рееструють у 69,4 % спостережень, що підтверджують наші дані [93], згідно з якими, каротидні бляшки було діагностовано у понад 65 % пацієнтів незалежно від стадії ХХН. Водночас, інші дослідники вказують на значну варіабельність поширеності атеросклеротичного ушкодження СА як при недіалізній [101, 102], так і діаліззалежній стадіях ХХН [103, 104].

Саме до дослідження процесів ремоделювання СА при ХХН прикута увага наукової спільноти упродовж останніх двадцяти років, оскільки патологічна структурно-функціональна перебудова екстракраніальних артерій асоціюється з дуже високим серцево-судинним ризиком [93, 98, 100, 105–119].

Структурною основою судинного ремоделювання є ТІМ, яку визначають сьогодні як показник ушкодження судинної стінки, її гіпертрофії та прогресування атеросклерозу [120, 121]. ТІМ ЗСА є незалежним предиктором ІМ та інсульту в загальній популяції

[121]; збільшення ТІМ ЗСА на 0,1 мм у ГД-пацієнтів супроводжується зростанням кардіоваскулярної і загальної смертності – на 41 і 31 % відповідно [122]. Варто відзначити, що погляди науковців на прогностичне значення величини ТІМ ЗСА при ХХН неоднозначні, але більшість досліджень вказує на позитивний взаємозв'язок між збільшенням показників ТІМ каротидних судин і драматичними серцево-судинними подіями [110, 111, 117, 118].

Бляшки являють собою локальну зміну судинної стінки, виникають на пізніх стадіях атеросклеротичного ушкодження, часто кальцифіковані, та призводять до звуження просвіту артерій [123]. В одних дослідженнях [124] ХНН асоціюється із підвищенням ступеня кальцифікації каротидних бляшок, в інших [107] – ні, але максимальна ТІМ ЗСА негативно корелює із ШКФ. Наведено дані про зв'язок зниження ниркової функції та поширеності кальцифікації коронарних артерій [125].

Вплив кальцифікації на стабільність атеросклеротичних бляшок при ХХН контрверсійний; одні автори [126] вказують на вразливість м'яких бляшок, інші дослідники [110] – на нестабільність кальцифікованих бляшок. Очевидно, що розрив бляшок із тромбозом судин може залежати від стану ліпідного і некротичного ядра, ступеня кальцифікації і кількості колагенових волокон, неоваскуляризації, крововиливів і тромбозів, активності клітинних процесів усередині бляшки та товщини фіброзної покривки або ерозії самої бляшки [120, 126, 127]. Вважають [120], що пусковим механізмом тромбоутворення є порушення цілості ендотелію у ділянці виразкування та/або деструкції сполучнотканинної покривки нестабільної бляшки.

Згідно з даними великого проспективного дослідження [128], наявність кальцифікованих каротидних бляшок є незалежним предиктором кардіоваскулярних подій – ішемічного інсульту, ІМ та судинної смерті – в осіб загальної популяції. Збільшення ТІМ і наявність бляшок у СА використовують як сурогатні наслідки коронарного атеросклерозу та ушкодження інших судинних басейнів; оцінка ремоделювання екстракраніальних артерій є надійним критерієм діагностики системного (мультифокального) атеросклерозу [129]. Більше того, Wang та співавт. встановили [130], що збільшення на

1 мм ТІМ ЗСА при ТНН незалежно асоційоване з 6,51-разовим ризиком клапанної кальцифікації, а наявність каротидних бляшок – із 5-кратним.

В останні роки процеси ремоделювання судин при ХХН все частіше пов'язують із маніфестацією так званих нетрадиційних факторів ризику атеро- й артеріосклерозу, зокрема з активацією цитокінів і запаленням [106, 109, 116], порушеннями вільнорадикального гомеостазу [106, 131], ендотеліновою агресією та ЕД [105, 106, 115, 132, 133], накопиченням ADMA, гомоцистеїну, NO-опосередкованими ефектами [59, 134–137]. Потовщення судинної стінки, лейкоцитарна інфільтрація, механічне (надмірним тиском крові) ушкодження запускають механізми апоптозу ендотеліальних клітин і стають фактором розвитку і прогресування атеросклеротичного ушкодження [138]. Вважають [18, 139], що ремоделювання судин і ЕД – це дві сторони одного процесу, які тісно пов'язані між собою. Наведено дані [140] про те, що у хворих на ТНН діаметр, еластичність і ТІМ ЗСА, а також ММЛШ обернено пропорційно корелюють з ендотеліальною вазодилатацією (ЕЗВД) передпліччя. Крім того, у ГД-пацієнтів та реципієнтів ниркового алотрансплантата, згідно з результатами [141], ЕД поєднується із тривалістю АГ, зниженням ШКФ, порушеннями в системі гемостазу та розвитком структурно-функціональних змін міокарда.

Анемія може реалізувати несприятливий вплив на процеси кардіоваскулярного ремоделювання при ХХН через формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ, підвищення швидкості кровоплину у великих артеріях і потовщення їх стінки, розвиток артеріальної жорсткості й пришвидшення механізмів атеросклерозу [18, 21].

Надлишок ПТГ порушує біоенергетику кардіоміоцитів, призводить до розвитку фібротичних і кальцифікуючих змін міокардіального матриксу, сприяє клапанній кальцифікації і ремоделюванню СА, пришвидшує дисліпідемію і гіпертрофію міокарда, впливає на формування порушень ритму і провідності [18, 97, 142, 143]. Гіперфосфатемія збільшує ризик судинної кальцифікації, що пов'язана з підвищенням АТ, гіперкінетичною циркуляцією, збільшенням роботи серця, високим стресом артеріальної стінки і кардіоваскулярною смертністю [54, 97, 144, 145].

Таким чином, прогресування ХХН асоціюється із надвисокою частотою серцево-судинної патології і кардіоваскулярної смертності, відтак із низькою виживаністю, зокрема ГД-пацієнтів. На сьогодні ХХН розглядають як модель пришвидшеного старіння серцево-судинної системи. Це зумовлено одночасним комплексним впливом і взаємодією сукупності традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань та процесів, що неминуче виникають унаслідок прогресуючої втрати функцій нирок або їх заміщення, і порушень гомеостазу, метаболізму та гемодинаміки, пов'язаних із ними.

Яка роль кардіоваскулярної кальцифікації у механізмах формування і прогресування серцево-судинних порушень при ХХН? Як впливає ектопічна кальцифікація на процеси дезадаптивного ремоделювання серцево-судинної системи? Який характер зв'язку кардіоваскулярної кальцифікації із прогресуванням фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, виживаністю та частотою госпіталізацій у хворих на ХХН? Відповіді на ці та інші запитання ми представили в наступних розділах монографії.

Розділ 2

Феномен кардіоваскулярної кальцифікації у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Кардіоваскулярна кальцифікація є серйозним ускладненням ХХН, незалежним предиктором загальної і серцево-судинної смертності та важливим компонентом синдрому ХХН-МКП [146–155]. Частота, вираження, розповсюдження кальцифікації серця й судин у хворих на ХХН у 5–10 разів є вищою, ніж у загальній популяції, буває в осіб молодого віку, асоціюється зі зниженням ниркової функції та тривалістю діалізного лікування [146–155].

Кальцифікація серцево-судинної системи як результат метаболічних, гемодинамічних, судинних, коагуляційних, генетичних й інших чинників у хворих на ХХН реалізує свої фатальні ефекти через процеси кардіоваскулярного ремодельовання, тромбоемболічні та стенотичні ушкодження, електричну нестабільність міокарда [146–155].

Виділяють дві основні форми судинної кальцифікації при ХХН: кальцифікація інтими (пов'язана з атеросклеротичними бляшками) та кальцифікація медії (склероз Менкеберга) [97, 147, 150, 151]. Окремо визначають ККС та кальцифікуючу уремичну артеріолопатію [97, 149, 151, 155, 156], причому перша має переважно атеросклеротичну природу, а друга – артеріосклеротичну [147, 148, 157]. Вважають [97, 143, 147, 151, 158], що у більшості хворих на ХХН одночасно наявні перші три типи зазначених ушкоджень, а одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку кардіоваскулярної кальцифікації є маніфестація запалення, порушення в системі мета-

болізму NO та прогресування атеросклерозу з трансформацією компетентних клітин до остеогенного фенотипу [154]. Разом з тим, при ХХН кальцифікація медії артерій може відбуватись незалежно від механізмів кальцифікації інтими [97, 150, 159].

На сьогодні до тригерів кардіоваскулярної кальцифікації відносять остеокальцин, транскрипційні фактори *Cbfa/Runx2*, *osterix*, *Msx2*, кісткові морфогенетичні білки BMP-2, 4 і 8, гіперфосфатемію, гіперкальціємію, лужну фосфатазу (ЛФ), ОС і прозапальні цитокіни, модифіковані ліпопротеїни, AGEs і гіперглікемію, уремичні токсини, підвищений сироватковий вміст альдостерону, вікасоційоване клітинне старіння, везикули матриксу, матриксні металопротеїнази MMP-2, -3 і -7, апоптоз і апоптичні тільця. Відомі такі медикаментозні засоби, що впливають на кальцифікацію серця й судин, як високі дози вітаміну D, кальцієвмісні фосфатбіндери та деривати кумарину. До основних інгібіторів кардіоваскулярної кальцифікації належать матриксний Gla-протеїн (MGP), фетуїн А, пірофосфат, остеопонтин, остеопротегерин, Klotho, BMP-7, вітамін К, Mg, натрію тіосульфат [146–155].

Порушення рівноваги між промоторами та інгібіторами, очевидно, є відправною точкою на шляху до ектопічної кальцифікації при ХХН, причому зазначені чинники можуть працювати диференційовано у різних ділянках серцево-судинної системи [143, 147, 152, 160].

Історія розвитку вчення про кардіоваскулярну кальцифікацію бере свій початок із середини XVII ст., коли у 1679 р. швейцарський патолог Bonet вперше описав морфологічну картину ККС, зокрема звапненого АК, отриманого у постраждалого, який раптово помер [151]. У 1903 р. німецький прозектор Monckeberg вперше виділив особливу форму ушкодження судин – кальцифікацію середньої оболонки артерій – і відмежував останню з групи артеріосклерозу в самостійний, відмінний від атеросклерозу патологічний процес, з невідомими етіологією та патогенезом [151]. У наступному році він у журналі «*Archive of Pathological Anatomy*» узагальнив матеріали секції двох чоловіків похилого віку з діагностованою масивною кальцифікацією і стенозом АК [151], відтак висунув теорію «wear and tear» як головну причину формування кальцифікуючого аорталь-

ного стенозу. Кальцифікацію кільця МК вперше у 1908 р. описав Bonninger [151].

Результати досліджень Аронова [161] дали змогу в 1963 р. припустити, що дифузна кальцифікація медії артерій не є окремою нозологічною одиницею, а проявом загального атеросклеротичного ушкодження. Група науковців під керівництвом Вихерта вважали [162], що основою кальцифікації атеросклеротичних бляшок, як і медіального шару артерій, є порушення еластики і накопичення мукopolісахаридів, розпад жирових речовин із вивільненням жирних кислот, які, у свою чергу, зв'язують солі Са з утворенням нерозчинних жиро-кальцієвих комплексів, фосфорнокислого і вуглекислого Са. Роль кальцієвих мил у механізмах судинної кальцифікації висвітлив Virchow ще у середині ХІХ ст. – відомий німецький патологоанатом, засновник запально-дегенеративної теорії атеросклерозу [147, 151]. Він уперше вказав на наявність в атеросклеротично змінених артеріях кісткової тканини, остеобластних клітин і гемопоетичних елементів.

У монографії Базарної «Кальциноз артерій при атеросклерозе» [163] висунуто теорію проникності як доповнення до інфільтративної теорії атерогенезу, причому порушення в обміні Са і фосфату (Р) та депозицію солей Са встановлено вже на ранніх етапах атеросклеротичного ушкодження, де підвищенню проникності й ураженню ендотелію відводиться суттєва роль.

Відомий учений і кардіолог Кушаківський на початку 90-х років минулого століття притримувався дистрофічної (незапальної) природи ККС [164].

Проблема патогенезу кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН давно цікавила дослідників, проте як і у загальній популяції майже до кінця ХХ ст. розглядалась із позиції пасивного, нерегульованого та дегенеративного процесу. Поворотним моментом у подальшому дослідженні механізмів кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН стала публікація статті Block та співавт. в 1998 р. [165], у якій наведено дані двох великих, проведених у США, рандомізованих, поперечних досліджень щодо прогностичної оцінки вмісту Р у пацієнтів, які перебували на хронічному ГД. Показано, що протягом року виживаність таких пацієнтів із наявністю переддіаліз-

ного вмісту Р понад 2,1 ммоль/л була на 27 % нижчою відносно осіб із значеннями цього показника від 0,8 до 2,1 ммоль/л.

2.1. Кальцифікація клапанів серця

Важливість дослідження процесів ККС у хворих на ХХН зумовлена її клінічною значущістю [97, 149, 151]. Так, кальцифікація АК (КАК) може призводити до формування клапанного стенозу, ремоделювання ЛШ, його гіпертрофії, дилатації і дисфункції [149, 155]. Кальцифікація МК (КМК) часто асоціюється з мітральною недостатністю чи стенозом, аритміями серця, інфекційним ендокардитом, тромбозами, СН й інсультом [97, 148].

Накопичена інформація вказує на значну поширеність ККС як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН, проте повідомлення носять суперечливий характер. У хворих із недіалізною стадією ХХН частота реєстрації КАК складає 8–36 % [149, 155, 166], КМК – 13–36 % [166–168], причому в одних роботах переважає мітральна кальцифікація [168], в інших – аортальна [166]. У ГД-пацієнтів КАК визначають у 26–78 %, КМК – в 26–79 % випадках [25, 61, 72, 169, 170]; дані про переважання КАК чи КМК при ТНН відрізняються [72, 169]. У хворих на ХХН частіше одночасно діагностують КМК і КАК [48, 61, 171–173]; поєднану мітрально-аортальну кальцифікацію [172] встановили аж у 84,5 і 100 % недіалізних і ГД-хворих відповідно.

Результати досліджень, які ми провели [28, 47], ще раз підтвердили високу частоту ККС при ХХН (рис. 2.1). ККС діагностували достовірно частіше у хворих на ХХН 5Д стадії (44,7 %) порівняно з пацієнтами із ХХН 1–5 стадій (28,7 %); незалежно від стадії ХХН переважала кальцифікація обох клапанів над ізольованою КАК чи КМК, хоча останній варіант визначався частіше у хворих, які перебували на хронічному ГД. Так, у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН частота реєстрації КМК+КАК була вищою від поширеності як КАК (на 116 %; $\chi^2=5,82$, $p=0,016$), так і КМК (на 160 %; $\chi^2=7,97$, $p=0,005$), водночас, в осіб із діаліззалежною стадією ХХН частота КМК+КАК вірогідно не відрізнялась від КМК, але перевищувала частоту КАК (у 3,81 раза; $\chi^2=8,07$, $p=0,005$).

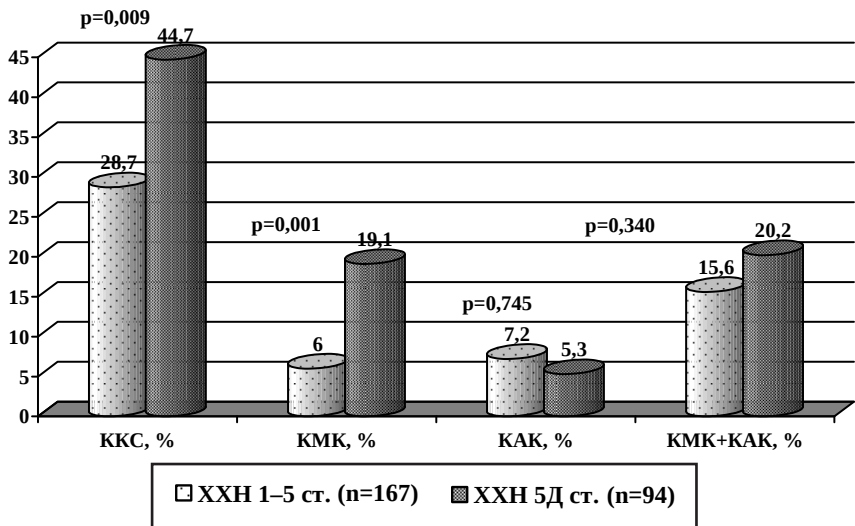


Рис. 2.1. Частота кальцифікації клапанів серця у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

Абсолютну динаміку показників, що характеризують інтенсивність КМК, КАК чи КМК+КАК у хворих загальної когорти залежно від стадії ХХН, представлено у таблиці 2.1. Результати, які встановили, вказують на істотний зв'язок діаліззалежної стадії ХХН із прогресуванням клапанного ушкодження, що виявлялося у накопиченні балів кальцифікації [48]. Середній ступінь вираження КАК у хворих на ХХН 1–5 стадій перевищував аналогічний показник КМК ((0,93±0,07) vs. (0,76±0,08) бала; $\chi^2=13,82$, $p=0,008$), водночас, тяжкість кальцифікації зазначених клапанів у хворих на ХХН 5Д стадії достовірно не відрізнялась ((1,17±0,12) vs. (1,43±0,14) балів; $\chi^2=6,58$, $p=0,160$).

У хворих на ХХН 1–5 стадій переважав легкий ступінь КМК і КАК, у пацієнтів із ХХН 5Д стадії – помірний, причому частка ГД-пацієнтів із тяжкою і помірною клапанною кальцифікацією була більшою від такої у недіалізних (рис. 2.2, 2.3). Важливим було те, що середній ступінь вираження КМК і КАК в осіб із діаліззалежною стадією ХХН був вірогідно більшим, ніж у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН. Так, інтенсивність КМК у ГД-хворих (n=37) склала 124,3 % ((2,97±0,12) vs. (2,39±0,10) бала; $\chi^2=12,49$, $p=0,002$), КАК (n=24) –

Таблиця 2.1

Порівняльна характеристика ступеня вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів та їх поєднання у пацієнтів із недіалізною та діалізоалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Клапан	Стадія ХХН		χ^2	p
	недіалізна (n=167)	діалізоалежна (n=94)		
КМК, бали	0,76±0,08	1,43±0,14	24,90	<0,001
КАК, бали	0,93±0,07	1,17±0,12	16,04	0,003
КМК+КАК, бали	1,69±0,13	2,60±0,23	21,59	0,003

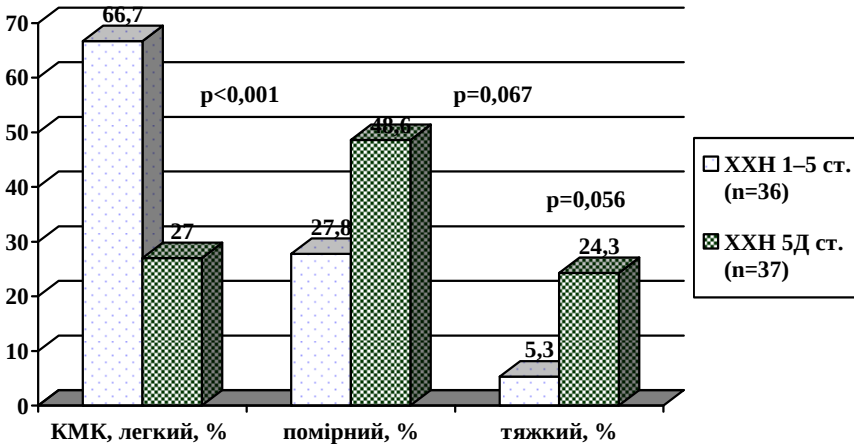


Рис. 2.2. Частота ступенів вираження кальцифікації мітрального клапана у пацієнтів із недіалізною та діалізоалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

125,8 % ((2,96±0,14) vs. (2,29±0,08) бала; $\chi^2=15,25$, $p<0,001$) від аналогічних показників у недіалізних пацієнтів із КМК (n=36) і КАК (n=38).

Дані, наведені на рисунках 2.4, 2.5, вказують на те, що частка ГД-хворих із КМК (n=37) була більшою (у 1,82 раза; $\chi^2=9,46$, $p=0,002$) від такої у недіалізних пацієнтів із КМК (n=36), водночас,

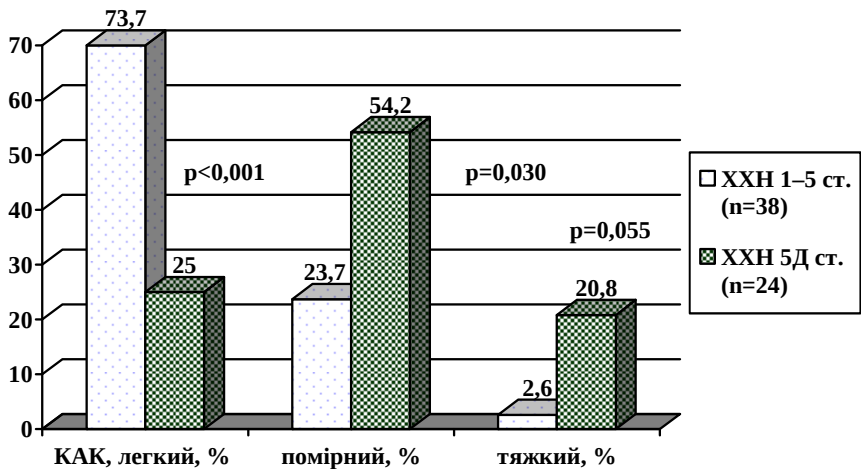


Рис. 2.3. Частота ступенів вираження кальцифікації аортального клапана у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

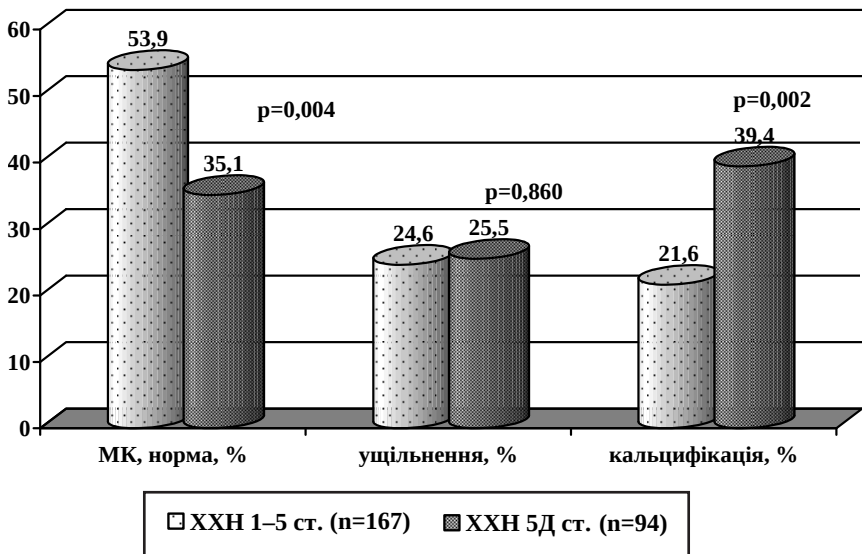


Рис. 2.4. Стан мітрального клапана у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

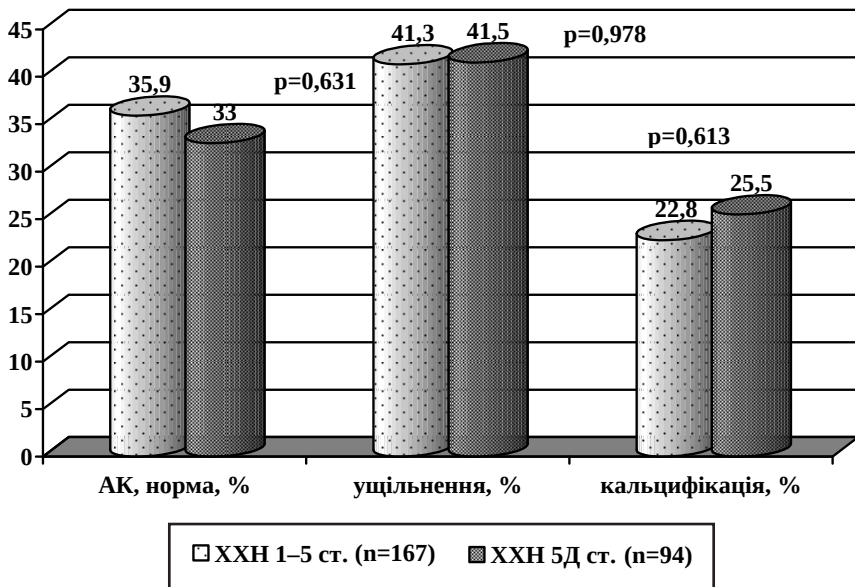


Рис. 2.5. Стан аортального клапана у пацієнтів із недіалізною та діалізоалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

КАК з однаковою частотою визначали як на додіалізованому (n=38), так і діалізованому (n=24) етапах. У хворих на ХХН 1-5 стадій поширеність КМК і КАК не відрізнялась (21,6 vs. 22,8 %; $\chi^2=0,07$, $p=0,792$), разом з тим, ущільнення АК достовірно (у 1,67 раза) перевищувало аналогічний показник МК (41,3 vs. 24,6 %; $\chi^2=10,63$, $p=0,001$). При ХХН 5Д стадії хворих з ущільненням АК було більше, ніж із ущільненням МК (41,9 vs. 25,5 %; $\chi^2=5,37$, $p=0,021$), проте у ГД-пацієнтів КМК діагностували частіше (у 1,54 раза) порівняно з КАК (39,4 vs. 25,5 %; $\chi^2=4,10$, $p=0,043$).

Ми встановили [48, 96], що при ККС сумарний ступінь вираження КМК і КАК в осіб із діалізоалежною стадією ХХН перевищував зазначену величину в пацієнтів із недіалізною стадією ХХН (рис. 2.6), що вказує на тяжчий характер клапанної кальцифікації у ГД-популяції. Показник КМК+КАК у хворих на ХХН 5Д стадії із ККС склав 119,7 % ((4,86±0,18) vs. (4,06±0,13) бала; $\chi^2=13,77$, $p=0,008$) від такого в пацієнтів із ХХН 1-5 стадій із клапанною кальцифікацією.

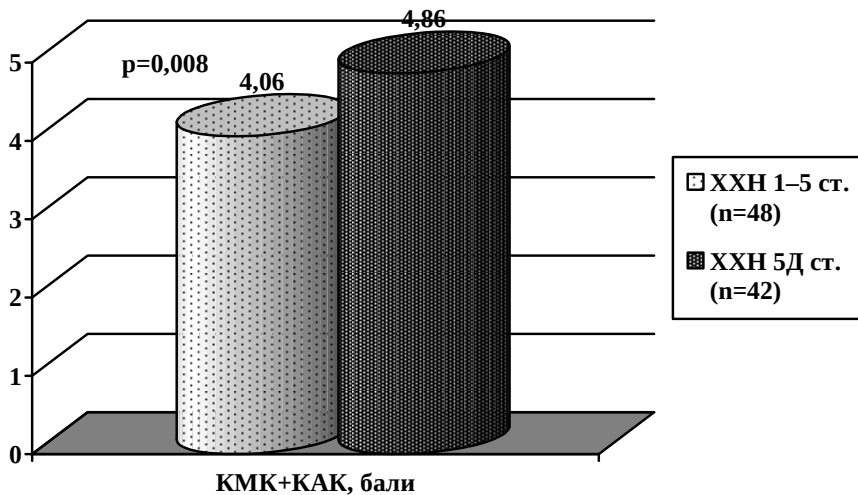


Рис. 2.6. Ступінь вираження кальцифікації мітрального й аортального клапанів у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

Загалом, різницю результатів щодо поширеності ККС при ХХН, очевидно, можна пояснити особливостями досліджуваних популяцій, а саме: віком хворих, нозологічною структурою ХХН, ступенем зниження функції нирок, тривалістю ГД-лікування та іншими факторами.

Драматичний прогноз у хворих на ХХН зумовлений частою асоціацією ККС із розвитком серцево-судинних ускладнень, що продемонстровано в багатьох дослідженнях [18, 25, 27, 29, 48, 49, 60, 61, 63, 72, 97, 130, 146, 148, 149, 151, 155, 169, 171, 173]. На сьогодні внесок ККС у маніфестацію ІХС, СН, порушень ритму і провідності є неузгодженим і суперечливим при діалізо залежній стадії ХХН та маловизначеним у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН. У поодиноких працях дані щодо поширеності ІХС у хворих із ККС на додіалізованому етапі надто суперечливі; в одних дослідженнях ІХС діагностують у 9 % спостережень [155], в інших – у 58 % [61]. СН у ГД-пацієнтів із клапанною кальцифікацією [173] діагностують у 27 % випадків, водночас [174], реєструють останню у 61 %, що вказує

на неоднозначність результатів. Згідно з даними Волгиной та співавт. [72], поєднана мітрально-аортальна кальцифікація у хворих на ХХН 5Д стадії асоціюється з виникненням різноманітних аритмічних ушкоджень, водночас, інші автори [174] такого зв'язку не знаходять. За підсумками добового моніторингу ЕКГ у хворих із ККС на діалізі стадії ХХН реєструють як надшлуночкові, так і шлуночкові екстрасистоли [175], проте такі праці поодинокі. Частота розвитку порушень провідності й миготливої аритмії при ККС у загальній популяції складає 10 і 8 % відповідно [176].

Ми визначили вірогідний зв'язок ККС із поширеністю основних серцево-судинних ускладнень як при недіалізі, так і діалізоалежній стадії ХХН (рис. 2.7, 2.8); частота ІХС, СН, аритмій у ГД-хворих із ККС склала не менше 50 % [48, 70, 75]. Отримані дані вказують на те, що хворі на ХХН із ККС асоціюються з дуже високим серцево-судинним ризиком та підкреслюють актуальність даної книги.

Не менш важливими були результати, які ми отримали при аналізі частоти кардіоваскулярних ускладнень у хворих із ККС залежно від

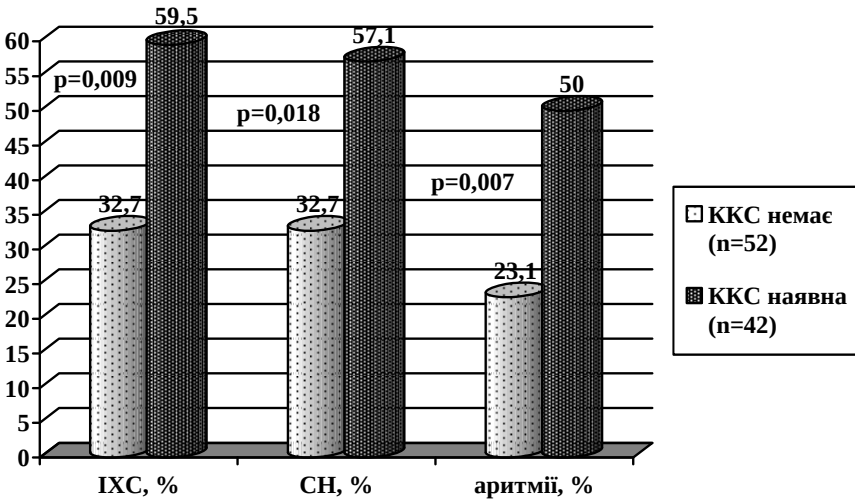


Рис. 2.7. Частота ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

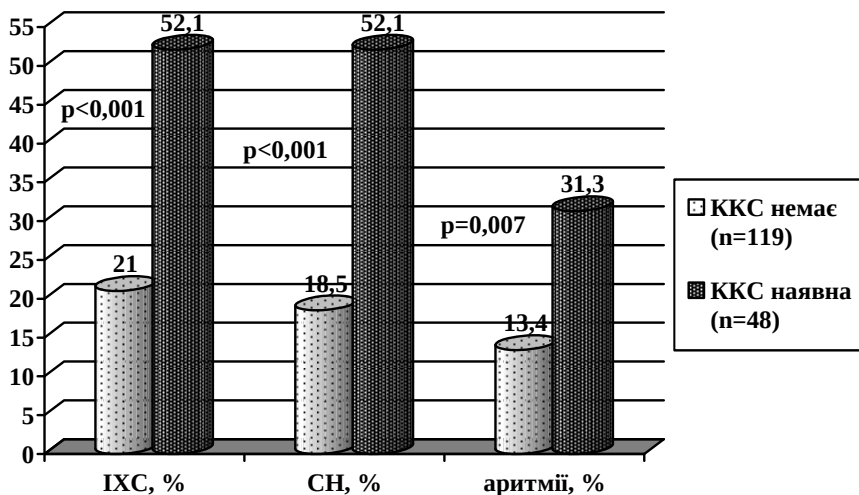


Рис. 2.8. Частота ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів із недіалізовою стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

додіалісної і діалісної стадій ХХН (табл. 2.2). У хворих на ХХН 5Д стадії із клапанною кальцифікацією частіше реєстрували аритмії (фібриляцію передсердь та/або порушення атріовентрикулярної чи внутрішньощлуночкової провідності), проте клінічні прояви СН, ІХС з великою частотою діагностували вже у недіалізних пацієнтів із ККС [48].

Таблиця 2.2

Порівняльна характеристика частоти кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалісної та діаліззалежної стадій хронічної хвороби нирок

Показник	Стадія ХХН		χ^2	p
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
ІХС, n/%	25/52,1	25/59,5	0,50	0,479
СН, n/%	25/52,1	24/57,1	0,23	0,631
Аритмії, n/%	15/31,3	21/50,0	3,28	0,070

Таким чином, згідно з літературними даними та результатами наших спостережень, ХХН поєднується зі значним поширенням та вираженням ККС більшою мірою у хворих, які отримують діалізне лікування. Незалежно від стадії ХХН переважає поєднана КМК і КАК, ніж ізольоване ушкодження відповідного клапана. ККС в умовах ХХН асоціюється з частим розвитком серцево-судинних ускладнень (ІХС, СН, аритмій), що прогресують із додіалізного етапу.

2.2. Судинна кальцифікація. Кальцифікація сонних артерій

Клінічну значущість судинної кальцифікації при ХХН доведено у багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях, проспективних когортних дослідженнях [18, 40, 48, 97, 137, 146, 147, 150, 151, 154, 156]. Кальцифікації інтими артерій як складова пришвидшеного розвитку атеросклеротичного процесу може призводити до ішемічних та тромбоемболічних ушкоджень, стенокардії, інфарктів, а також до порушення мозкового кровообігу. Натомість кальцифікація медії артерій як вираження артеріосклерозу індукує артеріальну жорсткість, зростання ШППХ, що в кінцевому підсумку спричиняє розвиток гіпертрофії ЛШ і СН [89, 159]. Крім того, ригідність артерій в умовах ХХН може стати критичним фактором коронарної недостатності [88], а усталене уявлення про те, що кальцифікація стабілізує атеросклеротичну бляшку на сьогодні активно дискутується [150, 154].

Кальцифілаксія – рідкісна форма судинної кальцифікації, буває у 1–4 % дорослих хворих із ТНН, характеризується ураженням шкіри і підшкірної основи, кальцинозом, тромбозом і фіброзом дрібних судин і артеріол із розвитком тяжких септичних ускладнень, поліорганної недостатності та смерті [97, 143, 156, 177].

Судинна кальцифікація не є новим феноменом, ексклюзивним для ХХН, її зі значною частотою виявляють у хворих на ЦД, що чітко пов'язана з віком [154, 178–181]. Проте навіть на ранніх стадіях ХХН як розповсюдження, так і вираження кальцифікації артерій надто

високе, його діагностують також у дітей і підлітків [97, 125, 143, 151, 182]. Дані популяційних реєстрів інформують про значну варіабельність частоти (47–93 %) судинної кальцифікації при ХХН [143, 147, 150], визначеною різними прийомами та у різних ділянках. У хворих із помірною ХХН поширеність кальцифікації коронарних артерій складає 50–60 %, прогресує зі зниженням ШКФ та є максимальною (понад 90 %) у хворих, яких лікують хронічним ГД [97, 154].

Прогресування атеросклеротичного ушкодження СА при ХХН тісно корелює з кальцифікацією вінцевих, магістральних і периферійних артерій, що підтверджено у низці досліджень [29, 63, 88, 98, 100, 107, 117, 158]. Збільшення ТІМ ЗСА є сурогатним маркером коронарного та системного атеросклерозу і кальцифікації [117, 120, 129]. Доведено [111], що наявність бляшок у СА при ТНН потроєно ризик смерті від будь-яких кардіоваскулярних причин і є незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності у ГД-хворих [117, 128].

Дані літератури щодо поширеності каротидних бляшок при ХХН достатньо суперечливі: на діалізізному етапі їх реєструють у 28–71 % пацієнтів [101, 102], на діалізізному – у 25–81 % хворих [103, 104]. У поодиноких працях [107] зазначено, що бляшки і кальцифіковані бляшки у СА діагностують у 65 і 35 % пацієнтів, які розпочинають ГД-лікування, водночас, Savage та співавт. [184] визначають лише кальцифіковані каротидні бляшки (71 %) при діалізізалежній стадії ХХН. Варто вказати на недостатню увагу з боку дослідників щодо диференційованого виявлення м'яких (гіпоехогенних) і кальцифікованих (гіперехогенних) бляшок у СА, а також їх зв'язку з серцево-судинними ускладненнями, особливо в осіб із недіалізізною стадією ХХН. Не вдається, за винятком окремих повідомлень [29, 48, 173], відстежити характер паралелізму кальцифікації СА (КСА) і ККС в умовах хронічної дисфункції нирок.

Саме з'ясуванню особливостей прогресування атеросклеротичного ушкодження СА залежно від діалізізної та діалізізної стадій ХХН, присвячено цей фрагмент наших досліджень.

Результати, представлені на рисунку 2.9, продемонстрували значну поширеність каротидних бляшок, визначених за допомогою ультразвуку (УЗ), при ХХН: ушкодження СА діагностовано у 65,9 і

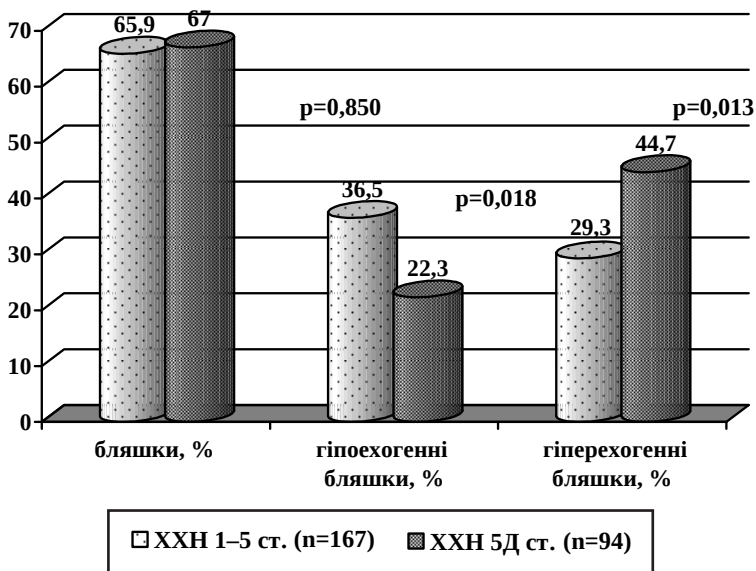


Рис. 2.9. Характер атеросклеротичного ушкодження сонних артерій у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

67 % недіалізних і ГД-хворих відповідно [93, 116, 185, 186]. Характерним було те, що у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН кальцифіковані бляшки були достовірно частіше (на 52,6 %), а м'які – рідше (на 38,9 %), ніж в осіб із недіалізною стадією ХХН. Крім того, частка ГД-хворих із гіперехогенними бляшками була більшою (у 2,00 рази; $\chi^2=10,53$, $p=0,001$) відносно осіб із гіпоехогенними, водночас, у недіалізних пацієнтів, навпаки, меншою (у 1,25 рази), проте зміни були не вірогідними.

Результати нашого дослідження показали тісну асоціацію КСА з ККС незалежно від стадії ХХН (табл. 2.3, 2.4). Так, частота реєстрації гіперехогенних каротидних бляшок у недіалізних і ГД-хворих із ККС достовірно (у 5,62 і 2,48 рази, відповідно) перевищувала таку в осіб без кальцифікації. Водночас, поширеність м'яких бляшок у хворих на ХХН 1-5 стадій із ККС була меншою (у 2,66 рази) порівняно з особами без кальцифікації [187].

Таблиця 2.3

Характер ушкодження сонних артерій у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС		χ^2	р
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Бляшки, n/%	68/57,1	42/87,5	12,70	<0,001
Гіпоехогенні бляшки, n/%	53/44,5	8/16,7	10,29	0,001
Гіперехогенні бляшки, n/%	15/12,6	34/70,8	55,94	<0,001

Таблиця 2.4

Характер ушкодження сонних артерій у пацієнтів із діалізузалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС		χ^2	р
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Бляшки, n/%	27/51,9	36/85,7	10,52	0,001
Гіпоехогенні бляшки, n/%	13/25,0	8/19,0	0,19	0,660
Гіперехогенні бляшки, n/%	14/26,9	28/66,7	14,85	<0,001

Ми не встановили зв'язку реєстрації загальної кількості каротидних бляшок чи бляшок із різним УЗ-фенотипом у хворих із ККС залежно від стадії ХХН (табл. 2.5), що вказує на виражене прогресування атеросклеротичного ушкодження вже з додіалізного етапу.

Провели також визначення поширеності ККС у хворих на ХХН залежно від УЗ-морфології каротидних бляшок (табл. 2.6). Так, частота КМК+КАК у пацієнтів із ХХН 1–5 стадій з гіперехогенними бляшками була більшою як порівняно з пацієнтами без бляшок ($\chi^2=12,40$, $p<0,001$), так і з гіпоехогенними бляшками ($\chi^2=13,64$, $p<0,001$), а ізольована КАК в групі хворих із кальцифікованими

Таблиця 2.5

Характер ушкодження сонних артерій у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діаліззалежної стадій хронічної хвороби нирок

Показник	Стадія ХХН		χ^2	Р
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
Бляшки, n/%	42/87,5	36/85,7	0,00	0,950
Гіпоехогенні бляшки, n/%	8/16,7	8/19,0	0,00	0,985
Гіперехогенні бляшки, n/%	34/70,8	28/66,7	0,18	0,670

Таблиця 2.6

Частота ізольованих кальцифікацій мітрального й аортального клапанів та їх поєднання у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ККС немає, n/%	51/89,5	53/86,9	15/30,6	
КМК, n/%	0/0	3/4,9	7/14,3	
КАК, n/%	2/3,5	1/1,6	9/18,4	
КМК+КАК, n/%	4/7,0	4/6,6	18/36,7	
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
ККС немає, n/%	25/80,6	13/61,9	14/33,3	
КМК, n/%	5/16,1	2/9,5	11/26,2	
КАК, n/%	0/0	1/4,8	4/9,5	
КМК+КАК, n/%	1/3,2	5/23,8	13/31,0	

бляшками перевищувала ($\chi^2=7,29$, $p=0,007$) таку в групі з м'якими [48]. Частка ГД-хворих із кальцифікованими бляшками і КМК+КАК була більшою відносно такої в осіб без бляшок і КМК+КАК ($\chi^2=7,15$, $p=0,008$), але особливим було те, що кальцифікація обох клапанів у хворих із м'якими бляшками була частіше ($\chi^2=3,38$, $p=0,066$), ніж у пацієнтів без бляшок.

Результати, які ми отримали, можуть вказувати на подібність патогенетичних механізмів формування ККС і КСА при ХХН, реалізація яких зумовлена впливом традиційних і нетрадиційних факторів ризику.

Більше того, ми також довели, що прогресування атеросклеротичного ушкодження СА, незалежно від стадії ХХН, супроводжувалось збільшенням сумарного ступеня вираження КМК і КАК (табл. 2.7) [48].

Таблиця 2.7

Ступінь вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
КМК+КАК, бали	0,77±0,16	1,34±0,15#	3,20±0,25 ^{^^}	88,57/ <0,001
Діалізалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
КМК+КАК, бали	1,23±0,27	2,33±0,51	3,74±0,33 ^{^**}	37,20/ <0,001

Примітки: 1. # – $p < 0,01$, ^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Інтенсивність КМК+КАК у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН і наявністю кальцифікованих каротидних бляшок перевищувала (у 1,61 раза; $\chi^2=14,44$, $p=0,044$) таку у хворих із гіпоехогенними бляшками, так само як і в осіб із недіалізною стадією ХХН, відповідно (у 2,39 раза; $\chi^2=38,77$, $p<0,001$). Варто відзначити, що збільшення ступеня тяжкості КМК+КАК у хворих на ХХН 1–5 стадій зареєстровано вже на стадії формування гіпоехогенних бляшок.

Проведення тесту χ^2 дозволило нам встановити вірогідні відмінності за поширеністю основних серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН та різною УЗ-морфологією каротидних бляшок (табл. 2.8). Зокрема, при недіалізній стадії ХХН у пацієнтів із наявністю гіперехогенних бляшок відносно осіб із гіпоехогенними бляшками частіше діагностували ІХС (у 1,73 раза; $\chi^2=5,28$, $p=0,022$), СН (у 1,99 раза; $\chi^2=7,06$, $p=0,008$) та аритмії (у 2,12 раза; $\chi^2=4,91$, $p=0,027$). Динаміка зазначених кардіоваскулярних порушень в осіб із діаліззалежною стадією ХХН мала аналогічну спрямованість. Характерним було те, що у недіалізних пацієнтів із м'якими бляшками частота ІХС була достовірно ($p=0,039$) більшою порівняно з особами без бляшок [116]. Отримані дані вказують на те, що формування високого серцево-судинного ризику в пацієнтів із ХХН чітко асоційоване з прогресуванням атеросклерозу і розвитком судинної кальцифікації.

Таким чином, на основі наших даних і накопиченого світового досвіду можна вважати, що прогресування ХХН поєднується зі значною поширеністю судинної кальцифікації, зокрема КСА, більшою мірою у ГД-пацієнтів. Внесок прогресування атеросклерозу в розвиток серцево-судинних ускладнень при ХХН суттєвий. Формування і прогресування ККС та КСА незалежно від стадії ХХН тісно пов'язані.

Вивчення процесів, що лежать в основі кардіоваскулярної кальцифікації при недіалізній та діаліззалежній стадіях ХХН, визначення їх пускових механізмів і патогенетичних ланок має принципове значення не лише для подальшого прогресу нефрології, кардіології, патофізіології, але й для розвитку сучасних уявлень про природу і молекулярні механізми кальцифікації, дослідження нових адекватних діагностичних і лікувальних стратегій.

Таблиця 2.8

Частота ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та аритмій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ІХС, n/%	7/12,3	18/29,5*	25/51,0 [^] **	18,86/ <0,001
СН, n/%	8/14,0	15/24,6	24/49,0 [^] ##	16,51/ <0,001
Аритмії, n/%	4/7,0	10/16,4	17/34,7 [^] **	13,65/ 0,001
Діаліза залежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
ІХС, n/%	5/16,1	8/38,1	29/69,0 [^] **	20,68/ <0,001
СН, n/%	8/25,8	7/33,3	26/61,9#	10,61/ 0,005
Аритмії, n/%	4/12,9	5/23,8	24/57,1 [^] **	16,84/ <0,001

Примітки: 1. * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, [^] – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Розділ 3

Фактори ризику формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок

На сьогодні кальцифікацію серцево-судинної системи при ХХН [143, 146–155] розглядають як активний регуляторний процес, у якому беруть участь генетичні чинники, здатні як активувати, так і пригнічувати цей процес. Водночас, певна роль у формуванні ектопічної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок належить пасивним механізмам [150, 153, 188].

У 2009 р. Giachelli [189] виділила шість основних механізмів регуляції ініціювання та/або прогресування судинної кальцифікації при ХХН: 1) неефективність інгібіторів кальцифікації; 2) індукція остеохондрогенезу; 3) апоптоз; 4) порушення фосфорно-кальцієвого гомеостазу; 5) циркулюючі нуклеарні комплекси і паракринні фактори, отримані з кістки; 6) матрична деградація.

У світлі досягнутих знань із проблеми ХХН-МКП встановлено, що ушкодження судинної стінки як наслідок впливу недостатньо з'ясованих тригерних механізмів, з одного боку, та зниження продукції чи порушення функції місцевих і циркулюючих інгібіторів кальцифікації, з іншого, викликають апоптоз та/або трансформацію (під впливом транскрипційних факторів, зокрема *Cbfa/Runx2*, *osterix*, *Msx2*) гладком'язових клітин і перицитів до остеобластоподібних, здатних до утворення остеїду, а також вивільнення везикул з наступною мінеральною преципітацією і відкладанням гідроксиапати-

ту [146–155]. Доведено, що в умовах ХХН відбувається пригнічення трансформації моноцитів і макрофагів до остеокластоподібних клітин [190, 191].

Власне синдром ХХН-МКП характеризується наявністю однієї або комбінацією наступних ознак: 1) відхилення показників метаболізму Са, Р, ПТГ або вітаміну D; 2) аномалії швидкості кісткового обміну, мінералізації чи об'єму кістки, росту кістки або її щільності; 3) кальцифікація судин або інших м'яких тканин [146].

В останні роки зусилля світової наукової спільноти при вивченні синдрому ХХН-МКП були спрямовані як на подальше визначення ролі порушень мінерального метаболізму в реалізації механізмів кардіоваскулярної кальцифікації, так й інтенсифікації досліджень у галузях запалення, вільнорадикального гомеостазу, уремичної інтоксикації тощо, пошуку нових інтегративних субстратно-клітинних і сигнальних механізмів [48, 57, 59, 97, 137, 143, 146–155, 188, 192–196].

Таким чином, мультифакторність тригерних механізмів, варіабельність і синергізм традиційних і нетрадиційних факторів ризику та складність патогенезу визначають подальшу розробку проблеми кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН-МКП.

3.1. Традиційні фактори ризику

Згідно з сучасними уявленнями [97, 154, 190], до традиційних факторів ризику розвитку кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН відносять: 1) вік; 2) ЦД; 3) АГ; 4) дисліпідемію; 5) куріння. Проте на сьогодні немає однозначної позиції науковців щодо ролі цих чинників, за винятком, можливо, вікової константи [154, 171, 190], у предикції кальцифікації, особливо в пацієнтів із діалізолежною стадією ХХН.

Так, результати досліджень 4D та AURORA [197] продемонстрували, що статинотерапія у хворих, які отримують хронічний ГД, не супроводжується зниженням частоти кардіоваскулярних ускладнень. Інше дослідження SHARP [198], яке охоплювало 9270

хворих на ХХН 3–5Д стадій, встановило, що ліпідознижувальна стратегія (симвастатин+езетиміб) є ефективним інструментом зменшення частоти головних атеросклеротичних подій, але на додіалізованому етапі. Більше того, згідно з настановами KDIGO із дисліпідемій [199], первинне призначення статинів та езетимібу чи їх комбінації не рекомендують для ГД-пацієнтів, а також не застосовують у хворих на ХХН із МІА-синдромом (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) [197]. Крім того, результати дослідження SHARP констатували відсутність позитивного впливу статинотерапії на прогресування ХХН і розвиток ТНН [198]. З іншого боку, ефективність інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), сартанів чи блокаторів кальцієвих каналів (БКК) щодо прогресування ККС, кращої виживаності хворих із стенозом АК, редукції серцево-судинних подій доведено в нечисленних проспективних обсерваційних дослідженнях, але у загальній популяції [149, 155, 176, 200–202]. Варто відзначити, що АГ при ХХН через ЕД призводить до розвитку атеро- й артеріосклерозу [203], а в умовах кальцифікуючого стенозу АК локально посилюється експресія ангіотензину II (АТ II), зростає активність АПФ, знижується генерація NO з індукцією механізму нуклеарного фактора каппа-β (NF-κβ) [200, 204, 205].

Аналіз базових клініко-демографічних характеристик, що визначають кардіоваскулярний ризик, який ми провели, ще раз підтвердив вагоме значення віку в розвитку і прогресуванні судинної та клапанної кальцифікації незалежно від стадії ХХН (табл. 3.1, 3.2) [70, 75, 93, 116]. Ступінь вираження КМК+КАК та ступінь атеросклеротичного ушкодження СА тісно корелювали з віком як у недіалізних ($R_s=0,61$, $p<0,001$; $R_s=0,56$, $p<0,001$), так і ГД-пацієнтів ($R_s=0,46$, $p<0,001$; $R_s=0,53$, $p<0,001$). Важливим було те, що ККС і КСА поєднувались із наявністю ЦД у хворих на ХХН 1–5 стадій, що може вказувати на важливу роль зазначеного традиційного фактора ризику в процесах ектопічної кальцифікації лише на додіалізованому етапі [48].

Дані, представлені на рисунках 3.1, 3.2, демонструють вірогідну залежність АГ, абсолютних значень АТ із формуванням клапанної кальцифікації при ХХН [70, 75].

Таблиця 3.1

Клініко-демографічні показники у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Вік, роки	45,3±1,2	57,1±1,2	Z=5,41	<0,001
Чоловіки, n/%	52/43,7	26/54,2	$\chi^2=1,51$	0,220
ІМТ, кг/м ²	26,2±0,5	25,7±0,6	Z=0,41	0,680
ЦД, n/%	15/12,6	15/31,3	$\chi^2=8,07$	0,005
Діалізолізна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Вік, роки	43,1±1,6	50,5±1,5	Z=3,08	0,002
Чоловіки, n/%	28/53,9	24/57,1	$\chi^2=0,10$	0,749
ІМТ, кг/м ²	25,9±0,8	25,8±0,7	Z=0,16	0,873
ЦД, n/%	8/15,4	10/23,8	$\chi^2=0,59$	0,442

Таблиця 3.2

Клініко-демографічні показники у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/ χ^2 /p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
Вік, роки	39,7±1,7	49,2±1,3 [^]	58,5±1,3 ^{^ ^}	H=52,93/ <0,001
Чоловіки, n/%	24/42,1	33/54,1	21/42,9	$\chi^2=2,12/$ 0,347
ІМТ, кг/м ²	25,6±0,6	26,5±0,6	26,2±0,7	H=2,31/ 0,315
ЦД, n/%	5/8,8	7/11,5	18/36,7# ##	$\chi^2=16,73/$ <0,001

Діалізна залежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/ χ^2 /p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Вік, роки	38,3±1,9	46,7±2,1#	52,1±1,3 ^{^^}	H=26,03/ <0,001
Чоловіки, п/%	20/64,5	10/47,6	22/52,4	$\chi^2=1,71/$ 0,425
ІМТ, кг/м ²	24,8±1,1	27,7±1,2	25,7±0,7	H=3,51/ 0,173
ЦД, п/%	5/16,1	4/19,0	9/21,4	$\chi^2=0,32/$ 0,851

Примітки: 1. # – p<0,01, ^ – p<0,001 – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – p<0,05, ## – p<0,01, ^^ – p<0,001 – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

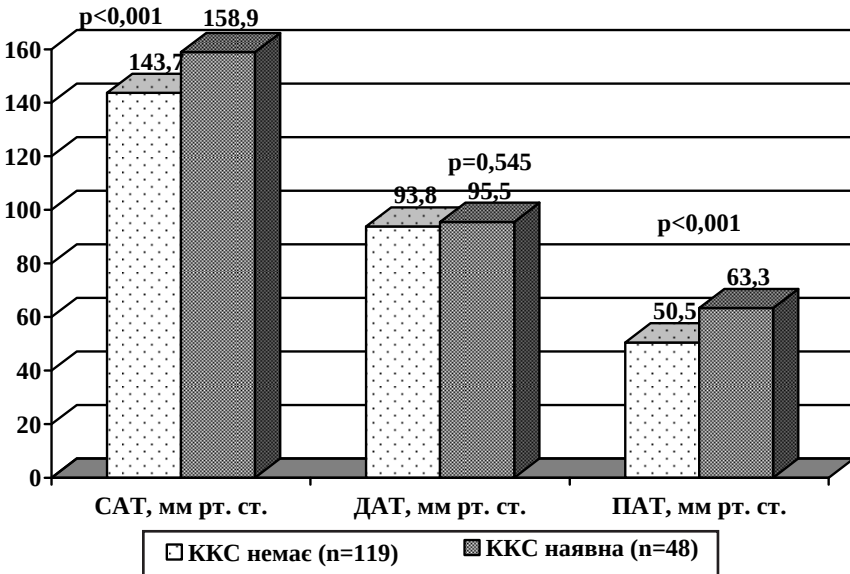


Рис. 3.1. Середні значення артеріального тиску в пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

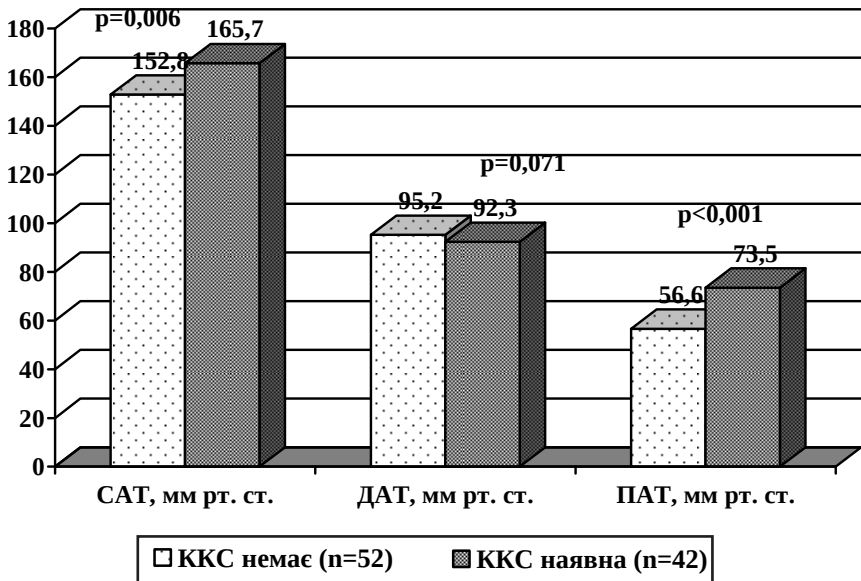


Рис. 3.2. Середні значення артеріального тиску в пацієнтів із діалізуальною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

Зокрема, у ГД-пацієнтів із ККС показники як САТ ((165,7±3,2) vs. (152,8±3,0) мм рт. ст.; $Z=2,76$, $p=0,006$), так і ПАТ ((73,5±2,9) vs. (56,6±2,4) мм рт. ст.; $Z=4,21$, $p<0,001$) були вищими, а середнє значення ДАТ, навпаки, було нижчим ((92,3±1,4) vs. (96,2±1,5) мм рт. ст.; $Z=1,81$, $p=0,071$) від таких у осіб без кальцифікації.

Тривалість додіалізуної АГ у пацієнтів із діалізуальною стадією ХХН ((131,4±13,5) vs. (80,3±9,7) місяця; $Z=3,06$, $p=0,002$) та тривалість АГ в осіб із недіалізуною стадією ХХН ((99,3±11,8) vs. (61,3±7,4) місяця; $Z=3,69$, $p<0,001$) при ККС була більшою у 1,64 та 1,62 рази відповідно.

Характер АГ в умовах прогресування ушкодження каротидних судин незалежно від стадії ХХН мав спрямованість, подібну до динаміки ККС (табл. 3.3), причому достовірні зміни середніх значень САТ і ПАТ були на додіалізуному етапі, які ми встановили вже на стадії формування м'яких каротидних бляшок [93, 116].

Таблиця 3.3

Характер артеріальної гіпертензії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
САТ, мм рт. ст.	139,1±2,8	147,5±2,7*	159,1±3,5^##	19,45/ <0,001
ДАТ, мм рт. ст.	92,3±1,8	94,9±1,8	95,9±2,4	1,56/ 0,459
ПАТ, мм рт. ст.	47,5±2,0	53,2±2,0*	63,2±2,7^##	20,07/ <0,001
Тривалість АГ, місяці	51,3±9,1	67,6±9,7	102,3±13,9#**	9,47/ 0,009
Діалізалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
САТ, мм рт. ст.	150,3±2,6	155,2±4,3	166,3±3,9^**	15,15/ <0,001
ДАТ, мм рт. ст.	96,0±2,2	94,5±1,9	93,2±1,5	1,18/ 0,555
ПАТ, мм рт. ст.	54,4±2,6	60,7±3,5	73,1±3,2^##	19,07/ <0,001
Тривалість додіалізної АГ, місяці	82,3±11,3	88,5±18,2	126,0±13,8*	5,77/ 0,056

Примітки: 1. * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, ^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Важливим є те, що ми вперше визначили прями середньої сили асоціативні взаємозв'язки між сумарним ступенем тяжкості КМК

і КАК та рівнем ПАТ як у хворих на ХХН 1–5 стадій ($R_s=0,39$, $p<0,001$), так і в пацієнтів із ХХН 5Д стадії ($R_s=0,45$, $p<0,001$). Аналогічну кореляційну залежність встановлено також щодо величин КСА і ПАТ для недіалізних ($R_s=0,34$, $p<0,001$) і ГД-хворих ($R_s=0,45$, $p<0,001$) відповідно.

Порівняльний аналіз показників, що визначають залежність ККС із вираженням АГ, показав, що частота реєстрації ступенів АГ у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН, які відрізнялись наявністю ККС, була подібною. Натомість при недіалізній стадії ХХН поширеність АГ I (у 1,74 раза; $\chi^2=3,22$, $p=0,073$) та III ступенів (у 1,65 раза; $\chi^2=3,25$, $p=0,071$) у хворих із клапанною кальцифікацією мала тенденцію до збільшення, порівняно з такими без ККС, а осіб із нормальним АТ, навпаки, було менше (у 2,36 раза; $\chi^2=4,41$, $p=0,036$) відповідно (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Поділ пацієнтів із хронічною хворобою нирок за ступенем артеріальної гіпертензії залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Недіалізна стадія ХХН (n=167)		
Показник	ККС	
	немає (n=119)	наявна (n=48)
Немає, n/%	35/29,4	6/12,5
I ступінь, n/%	20/16,8	14/29,2
II ступінь, n/%	40/33,6	12/25,0
III ступінь, n/%	24/20,2	16/33,3
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)		
Показник	ККС	
	немає (n=52)	наявна (n=42)
Немає, n/%	8/15,4	3/7,1
I ступінь, n/%	15/28,8	9/21,4
II ступінь, n/%	14/26,9	15/35,7
III ступінь, n/%	15/28,8	15/35,7

Частка недіалізних пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками і АГ III ступеня була вірогідно (у 2,20 раз; $\chi^2=4,12$, $p=0,043$) більшою від такої у хворих без бляшок (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Поділ пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок за ступенем артеріальної гіпертензії залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки		
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)
Немає, п/%	16/28,1	15/24,6	10/20,4
I ступінь, п/%	14/24,6	14/23,0	6/12,2
II ступінь, п/%	18/31,6	18/29,5	16/32,7
III ступінь, п/%	9/15,8	14/23,0	17/34,7

Дані, представлені у таблиці 3.6, констатували більше розповсюдження АГ III ступеня ($p=0,080$) у ГД-пацієнтів із кальцифікованими бляшками відносно хворих без бляшок, водночас, частота АГ I ступеня, навпаки, була меншою ($p<0,001$) відповідно.

Таблиця 3.6

Поділ пацієнтів із діалізналежною стадією хронічної хвороби нирок за ступенем артеріальної гіпертензії залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки		
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)
Немає, п/%	3/9,7	2/9,5	6/14,3
I ступінь, п/%	14/45,2	7/33,3	3/7,1
II ступінь, п/%	7/22,6	8/38,1	14/33,3
III ступінь, п/%	7/22,6	4/19,0	19/45,2

Особливо цікавими, на наш погляд, були результати дослідження ліпідного спектра у пацієнтів із недіалізною та діаліздеальною стадіями ХХН, які відрізнялись наявністю ККС/КСА [48, 206, 207]. Ми не встановили достовірного зв'язку при ХХН між процесами кардіоваскулярної кальцифікації і порушеним ліпідним обміном як традиційним фактором ризику, за винятком окремих показників ліпідограми (ЗХС і ХС ЛПНЩ), які у групі ГД-хворих із ККС були нижчими, ніж у пацієнтів без кальцифікації (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із діаліздеальною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (М±m)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
ЗХС, ммоль/л	4,95±0,13	4,62±0,14	1,72	0,085
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,12	2,84±0,14	2,08	0,037
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,02	1,15±0,02	1,04	0,299
ТГ, ммоль/л	1,30±0,07	1,21±0,06	0,67	0,501

Характерним було те, що, на відміну від ККС, у хворих на ХХН 5Д стадії із різною УЗ-морфологією каротидних бляшок, ми не виявили відмінностей між дослідними групами за жодним із параметрів ліпідного профілю (табл. 3.8).

Відсутність динаміки показників ліпідного обміну в пацієнтів з ХХН 1–5 стадій із ККС/КСА продемонстровано у таблицях 3.9, 3.10.

Відповідно до сучасних тенденцій [56, 208], не кількісний, а якісний характер змін ліпопротеїнів і/чи зміна співвідношення окремих їх фракцій/субфракцій крові відіграє суттєву роль у механізмах атерогенезу, а значить кальцифікації. Саме модифікованим/окисненим ліпопротеїнам надають особливого значення в ініціації і розгортанні ендотеліального ушкодження, а провідним фактором трансформації останніх за цих умов є розвиток системного ОС [137, 209].

Зниження загального пулу ліпідів характерне для хворих, які отримують хронічний ГД, найімовірніше, є проявом недостат-

Таблиця 3.8

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із діалізу залежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
ЗХС, ммоль/л	4,81±0,16	4,91±0,21	4,74±0,15	0,61/ 0,737
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,11±0,15	3,23±0,21	2,92±0,14	1,54/ 0,464
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,03	1,13±0,04	1,14±0,02	0,67/ 0,717
ТГ, ммоль/л	1,24±0,09	1,19±0,09	1,31±0,07	0,43/ 0,808

Таблиця 3.9

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із недіалізуною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
ЗХС, ммоль/л	5,57±0,13	5,19±0,22	1,11	0,266
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,57±0,13	3,20±0,20	1,16	0,247
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,03	1,27±0,04	1,05	0,295
ТГ, ммоль/л	1,73±0,08	1,58±0,11	0,84	0,399

ності харчування, розвитку МІА-синдрому, який, у свою чергу, може сприяти формуванню і прогресуванню кальцифікації серцево-судинної системи [210]. Порівняльний аналіз ліпідного профілю у хворих загальної когорти та при ККС залежно від стадії ХХН (табл. 3.11, 3.12), який ми провели, підтвердив це положення [48].

Таблиця 3.10

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ЗХС, ммоль/л	5,54±0,18	5,45±0,21	5,38±0,22	0,54/ 0,762
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,60±0,17	3,42±0,21	3,36±0,20	1,67/ 0,435
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,04	1,21±0,04	1,28±0,04	1,05/ 0,593
ТГ, ммоль/л	1,60±0,10	1,81±0,12	1,64±0,10	0,97/ 0,615

Таблиця 3.11

Порівняльна характеристика показників ліпідного профілю у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
ЗХС, ммоль/л	5,46±0,12	4,80±0,10	3,45	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,11	3,05±0,09	1,85	0,064
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,02	1,14±0,02	1,74	0,081
ТГ, ммоль/л	1,69±0,06	1,26±0,05	4,10	<0,001

Підсумовуючи матеріал, викладений у цьому підрозділі монографії, можна стверджувати про важливу роль окремих традиційних факторів ризику в предикції кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН.

Отже, кальцифікація серцево-судинної системи, незалежно від стадії ХХН, поєднується із віком хворих, АГ, її тривалістю,

Таблиця 3.12

Порівняльна характеристика показників ліпідного профілю у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діалізалежна (n=42)		
ЗХС, ммоль/л	5,19±0,22	4,62±0,14	2,46	0,014
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,20±0,20	2,84±0,14	1,43	0,152
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,04	1,15±0,02	1,66	0,096
ТГ, ммоль/л	1,58±0,11	1,21±0,06	2,02	0,043

причому ПАТ є ключовою детермінантою формування і прогресування ККС і КСА. Розвиток кардіоваскулярної кальцифікації у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН тісно асоційований з наявністю ЦД. Кальцифікація серцево-судинної системи в умовах хронічної дисфункції нирок не залежить від гендерних і антропометричних характеристик. Вплив порушень ліпідного гомеостазу на формування і прогресування ектопічної кальцифікації при ХХН неоднозначний.

Підкреслюючи важливість АГ як модифікованого фактора ризику кардіоваскулярної кальцифікації, ми додатково визначили, що у хворих із ККС при діалізалежній стадії ХХН тривалість АГ ((131,4±13,5) vs. (99,3±11,8) місяця; Z=1,98, p=0,048) була більшою, а рівень ПАТ ((73,5±2,9) vs. (63,3±2,5) місяця; Z=2,62, p=0,009) – вищим порівняно з пацієнтами із клапанною кальцифікацією при недіалізній ХХН [96].

Яке значення нетрадиційних, асоційованих зі зниженням ниркової функції і діалізним лікуванням, факторів ризику кальцифікації серцево-судинної системи, знайомтесь у наступному підрозділі книги.

3.2. Нетрадиційні фактори ризику

Прогресуюча втрата кількості функціонуючих нефронів при ХХН неминує призводити до складних порушень гомеостазу, водно-електролітних розладів, метаболічного ацидозу, розвитку уремічної інтоксикації, порушень фосфорно-кальцієвого обміну, дисбалансу коагуляційної рівноваги, білково-енергетичної недостатності, анемічних ушкоджень, маніфестації запалення й ОС, накопичення гомоцистеїну, ADMA, розгортання ЕД [17, 18, 56, 59, 64, 112, 140, 209–211]. Усі ці фактори, які поглиблюються на ГД, можуть бути визначальними у формуванні кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із прогресуючою ХХН, відігравати важливу роль у механізмах атеро- й артеріосклерозу.

Порушення мінерального метаболізму у хворих на ХХН починається задовго до початку НЗТ. Вміст фосфатуричного гормону FGF-23 значуще збільшується вже на ранніх стадіях ХХН, що призводить до зниження продукції кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) та сприяє розвитку ВГПТ [52]. У пацієнтів із діалізалежною стадією ХХН сироватковий рівень FGF-23 є прогностичною ознакою ВГПТ, рефрактерного до терапії кальцитріолом [212]. На момент початку ГД-лікування підвищений вміст FGF-23 у хворих на ХХН асоціюється із загальною смертністю та судинною кальцифікацією незалежно від доведених факторів ризику, рівня Р і ПТГ у сироватці крові [147, 213]. Водночас, згідно з даними *CRIC study*, зв'язок FGF-23 із кальцифікацією коронарних артерій і грудної аорти при ХХН відсутній [214]. Експресія білка Klotho як потенційного регулятора фосфорно-кальцієвого обміну в пацієнтів із ХХН знижена, що обмежує його кардіо- і ренопротективні ефекти [147, 213].

Цілком зрозуміло, що з'ясування патогенетичної ролі нетрадиційних факторів ризику в розвитку кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН є актуальним завданням сучасної нефрології.

3.2.1. Зниження функції нирок та діалізний стаж

Незалежно від стадії хронічної дисфункції нирок, ми встановили вірогідну залежність тривалості ХХН і ХНН із наявністю клапан-

ної кальцифікації, причому на формування ККС у хворих на ХХН 1–5 стадій суттєвий вплив справляло зниження ШКФ, водночас, при ХХН 5Д стадії – тривалість ГД-лікування (табл. 3.13) [70, 75].

Таблиця 3.13

Базові клінічні показники у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
ШКФ, мл/хв на 1,73 м ²	55,2±2,7	40,8±3,2	2,85	0,004
Тривалість ХХН, місяці	114,5±9,4	156,1±14,6	3,02	0,003
Тривалість ХНН, місяці	27,1±2,5	36,9±4,0	2,65	0,008
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Тривалість ГД, місяці	21,0±3,0	38,7±6,3	2,32	0,020
Тривалість додіалізної стадії ХХН, місяці	117,6±12,6	170,0±17,1	2,68	0,007
Тривалість додіалізної стадії ХНН, місяці	27,0±2,4	37,9±3,5	2,46	0,014

Проведення тестів Краскела – Уолліса дозволило нам при ХХН також визначити відмінності за усіма базовими клінічними показниками, які характеризують функцію нирок чи її заміщення залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (табл. 3.14). При недіалізній стадії ХХН хворі з наявністю гіперехогенних бляшок, відносно осіб із гіпоехогенними бляшками, мали меншу ШКФ (у 1,27 раза; Z=2,11, p=0,035), більшу тривалість ХХН (в 1,29 раза; Z=1,96, p=0,050), ХНН (у 1,40 раза; Z=2,36, p=0,018). У пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН і кальцифікованими бляшками тривалість ГД-лікування була більшою як порівняно з особами без бляшок (у 1,90 раза; Z=2,44, p=0,015), так і з м'якими бляшками (у 1,88 раза; Z=1,76,

$p=0,078$). У недіалізних осіб зміни окремих показників, зокрема ШКФ ($p=0,012$), тривалості ХНН ($p=0,059$), ми реєстрували уже на стадії гіпоехогенних бляшок [93, 116].

Таблиця 3.14

Базові клінічні показники у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок ($M \pm m$)

Недіалізна стадія ХНН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ШКФ, мл/хв на 1,73 м ²	63,6±3,9	49,3±3,3*	38,7±3,5 [^] **	18,20/ <0,001
Тривалість ХНН, місяці	103,6±12,0	122,7±13,3	157,8±15,9#	8,09/ 0,018
Тривалість ХНН, місяці	21,6±2,9	29,0±3,4	40,5±4,6 [^] **	15,74/ <0,001
Діалізна стадія ХНН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Тривалість ГД, місяці	20,6±4,2	20,8±5,1	39,2±6,0*	7,06/ 0,029
Тривалість додіалізної стадії ХНН, місяці	117,1±16,9	133,1±23,1	162,6±16,4*	5,09/ 0,079
Тривалість додіалізної ХНН, місяці	27,3±3,7	29,4±4,6	36,4±3,0*	6,64/ 0,036

Примітки: 1. * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, [^] – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – $p < 0,05$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

З'язок ектопічної кальцифікації із тривалістю ХНН, тривалістю ГД та зниженням ШКФ продемонстровано в [61, 72, 98, 173, 183].

Таким чином, на сьогодні можна вважати, що роль таких додаткових факторів ризику, як зниження функції нирок та діалізний стаж у механізмах розвитку клапанної кальцифікації і прогресування атеросклеротичного ушкодження СА при ХХН є доведеною.

3.2.2. Порушення мінерального метаболізму та остеогенні фактори

Інтенсифікація наукових досліджень щодо кардіоваскулярних аспектів порушеного мінерального метаболізму впродовж останніх двадцяти років ХХІ ст. сприяла трансформації знань від пасивної ролі надмірних концентрацій Р і кальцій-фосфатного (СахР) продукту до активних сигнальних шляхів гіперфосфатемії, гіперкальціємії чи дуального значення вітаміну D і ПТГ тощо в патогенезі ектопічної кальцифікації при ХХН [18, 35, 48, 52, 54, 61, 95, 97, 119, 142–160, 166, 172, 215–221]. У рамках синдрому ХХН-МКП активно досліджували процеси кісткового ремоделювання [48, 183, 222], у небагатьох працях встановлено зв'язок між кістковою демінералізацією і кардіоваскулярною кальцифікацією [181, 183, 223]. Узагальнення світового та вітчизняного досвіду, настанови К/DOQI щодо метаболізму кістки і патології скелета та KDIGO щодо діагностики, оцінки, попередження і лікування ХХН-МКП лягли в основу національних рекомендацій із діагностики стану та корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну та позакісткової кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії [224].

Накопичено низку клінічних і експериментальних даних щодо можливого значення морфогенетичних білків – FGF-23 і Klotho – в патогенезі кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, їх зв'язку з метаболізмом вітаміну D [52, 59, 142, 147, 149, 155, 212, 215, 225–228], показано значення аутофагії [229, 230], нанокристалів [150, 152], активації Wnt/ β шляху [147, 217, 231] в реалізації фосфатіндукованих ефектів кальцифікації, порушення в системі остеопротегерин/ліганд рецептора активатора фактора транскрипції κ B (RANKL)/рецептор активатора фактора транскрипції κ B (RANK) [97, 147, 155, 190, 218, 228], участь у цих процесах ПТГ [142], склеростину [216] і кісткового ізоферменту ЛФ [143]. Тривають активні дослідження

щодо ролі вітамін-К-залежних білків, пірофосфату, Mg у протективних механізмах судинної кальцифікації при ХХН-МКП [143, 147, 152].

Вважають [232], що при ХХН підвищений вміст P відіграє домінуючу роль у остегенній/остеохондрогенній диференціації гладком'язових клітин судинної стінки, водночас, надлишок Ca – в індукції апоптозу зазначених клітин та вивільненні везикул і апоптованих тілець. Важливим елементом судинної кальцифікації є інтенсифікація натрій-фосфатного котранспортера PiT-1 у реалізації негативних ефектів надмірних концентрацій P і Ca на функцію клітин [143, 147, 150].

Варто відзначити, що повідомлення про зв'язок основних мікроелементів і факторів регуляції фосфорно-кальцієвого обміну та кардіоваскулярної кальцифікації стосуються здебільшого діалізолежної стадії ХХН і є достатньо суперечливими. Зокрема, Torun та співавт. [233] встановили, що ККС у ГД-пацієнтів поєднується із гіперфосфатемією, підвищеним значенням СахР, у праці Волкова [61] – з гіперкальціємією і ВГПТ, нарешті Короткий та співавт. [172] не знаходять залежності клапанної кальцифікації із середніми концентраціями загального Са, неорганічного P, значеннями СахР та вмістом інтактного ПТГ. Подібну динаміку до останньої [234] зареєстрували у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, які відрізнялися наявністю кальцифікації коронарних артерій.

Згідно з нашими даними [70, 75], дослідження стану фосфорно-кальцієвого метаболізму у хворих на ХХН, які відрізнялись наявністю ККС, не визначило достовірних відмінностей за показниками – іонізованого Са (Ca^{2+}), Са, P та СахР, хоча сироватковий вміст P при кальцифікації на додіалізному етапі був дещо більшим (табл. 3.15).

Прогресування атеросклеротичного ушкодження СА супроводжувалось вірогідними змінами абсолютних значень Ca^{2+} та P у хворих на ХХН 1–5 стадій при відсутності динаміки цих показників у пацієнтів із ХХН 5Д стадії (табл. 3.16). Характерним було те, що у недіалізних осіб із гіперехогенними каротидними бляшками відносно хворих без бляшок вміст Ca^{2+} був нижчим (на 9,6 %; $Z=2,36$, $p=0,018$), а концентрація P – вищою (на 18,2 %; $Z=2,46$, $p=0,014$), так само як середні значення СахР (на 13,1 %; $Z=1,99$, $p=0,047$). Показник P у групі хворих із кальцифікованими каротидними бляшками, порівняно з групою з м'якими бляшками при недіалізній стадії ХХН, мав тенденцію до збільшення ($p=0,058$) [93, 116].

Таблиця 3.15

Показники фосфату і кальцію у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,92±0,02	0,86±0,03	1,57	0,116
Ca, ммоль/л	2,18±0,02	2,13±0,03	1,30	0,194
P, ммоль/л	1,39±0,04	1,49±0,07	1,78	0,076
СахР, ммоль ² /л ²	3,01±0,09	3,17±0,15	1,26	0,208
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,04±0,02 (n=41)	0,99±0,03 (n=34)	1,21	0,227
Ca, ммоль/л	2,21±0,01	2,20±0,01	0,56	0,576
P, ммоль/л	2,11±0,07	2,06±0,08	0,11	0,915
СахР, ммоль ² /л ²	4,66±0,16	4,50±0,18	0,24	0,814

Таблиця 3.16

Показники фосфату і кальцію у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
1	2	3	4	5
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,94±0,03	0,91±0,03	0,85±0,03*	5,05/ 0,080
Ca, ммоль/л	2,19±0,02	2,18±0,02	2,12±0,03	2,45/ 0,294
P, ммоль/л	1,32±0,05	1,39±0,06	1,56±0,08*	6,69/ 0,035

1	2	3	4	5
СахР, ммоль ² /л ²	2,89±0,12	3,03±0,13	3,27±0,15*	4,11/ 0,128
Діалізабельна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Са ²⁺ , ммоль/л	1,04±0,02 (n=23)	1,00±0,03 (n=14)	1,01±0,02 (n=38)	1,34/ 0,511
Са, ммоль/л	2,22±0,02	2,20±0,01	2,19±0,02	1,36/ 0,508
Р, ммоль/л	2,08±0,10	2,18±0,13	2,05±0,07	0,56/ 0,755
СахР, ммоль ² /л ²	4,61±0,22	4,76±0,30	4,49±0,15	0,54/ 0,763

Примітка. * – $p < 0,05$ – порівняно з групою без бляшок.

Зміни концентрації інтактного ПТГ у хворих на ХХН залежно від наявності/відсутності ККС представлено на рисунках 3.3, 3.4.

У групах пацієнтів із ККС вміст інтактного ПТГ як на додіалізній ((158,1±24,7) vs. (123,8±12,5) нг/л; $Z=2,53$, $p=0,011$), так і діалізній ((684,5±101,0) vs. (381,4±56,3) нг/л; $Z=2,76$, $p=0,006$) стадіях ХХН перевищував такий у хворих без кальцифікації. Активність ЛФ у недіалізних пацієнтів із ККС була більшою у 1,26 ((1,78±0,12) vs. (1,41±0,05) мккат/л; $Z=2,34$, $p=0,019$), у ГД-пацієнтів – у 1,41 ((2,89±0,29) vs. (2,05±0,13) мккат/л; $Z=2,92$, $p=0,003$) рази порівняно з особами без клапанної кальцифікації [70, 75].

Дані, наведені у таблицях 3.17, 3.18, визначили аналогічну щодо динаміки ККС спрямованість змін концентрації інтактного ПТГ та активності ЛФ у хворих із різною УЗ-морфологією каротидних бляшок незалежно від стадії ХХН [93, 116]. Надлишок ПТГ у процесі ушкодження СА поєднувався з паралельним зростанням активності ЛФ.

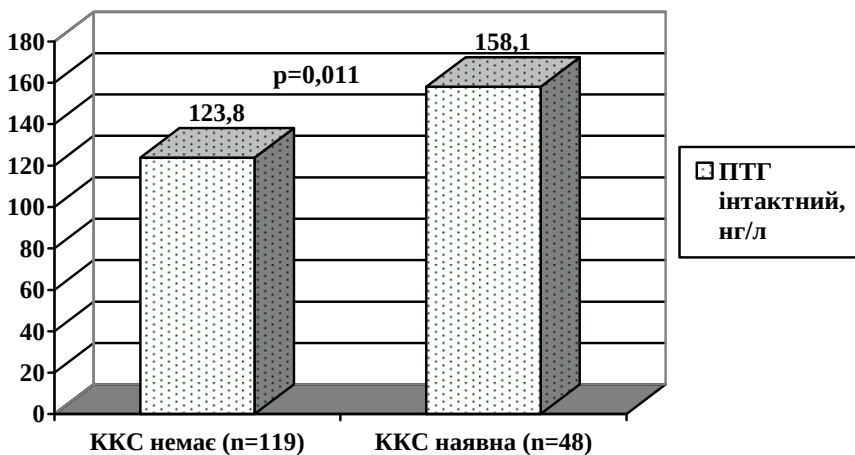


Рис. 3.3. Середня концентрація інтактного паратиреоїдного гормону в пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

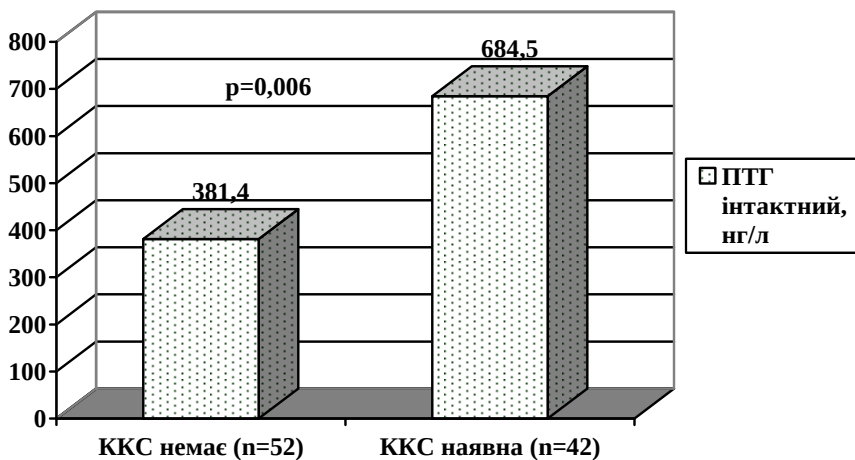


Рис. 3.4. Середня концентрація інтактного паратиреоїдного гормону в пацієнтів із діалізозалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

Таблиця 3.17

Концентрація інтактного паратиреоїдного гормону та активність лужної фосфатази у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ПТГ інтактний, нг/л	101,4±16,5	116,0±14,3*	193,4±27,3 [^] **	15,98/ <0,001
ЛФ, мккат/л	1,36±0,09	1,41±0,05	1,84±0,11# ##	12,66/ 0,002

Примітки: тут і в табл. 3.18, 3.20, 3.24, 3.25, 3.28, 3.31 та 3.32.

- * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, [^] – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;
- ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Таблиця 3.18

Концентрація інтактного паратиреоїдного гормону та активність лужної фосфатази у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
ПТГ інтактний, нг/л	339,9±109,7	400,9±81,1	705,3±81,5 [^] **	15,30/ <0,001
ЛФ, мккат/л	2,01±0,17	2,33±0,48	2,78±0,21# ##	12,08/ 0,002

Вміст інтактного ПТГ тісно корелював з активністю ЛФ у групах недіалізних ($R_s=0,42$, $p=0,003$; $R_s=0,39$, $p=0,006$) і ГД-пацієнтів ($R_s=0,51$, $p < 0,001$; $R_s=0,44$, $p=0,003$) із ККС і КСА відповідно.

Результати наших досліджень вказували на те, що формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН відбувається в умовах ВГПТ [48]. Враховуючи динаміку середніх значень Ca^{2+} ,

Ca, P, найімовірніше, що в генезі ВГПТ у хворих із ККС і КСА при недіалізній стадії ХХН важливу роль відіграють порушення в обміні Р та, можливо, дефіцит кальцитріолу внаслідок ефектів FGF-23, який є активним учасником процесів ремоделювання серцево-судинної системи [53, 145, 213, 225]. Гіперфосфатемія, крім прямого впливу на механізми кальцифікації, стимулює парацитоподібні залози, призводить до зниження в останніх експресії кальційчутливих рецепторів (CaSR), відтак сприяє прогресуванню гіперпаратиреозу [183, 224, 225].

У реалізації механізмів судинної/клапанної кальцифікації при діаліззалежній стадії ХХН, очевидно, мають значення безпосередні ефекти високих концентрацій ПТГ, а також тривалість і глибина ВГПТ у ГД-пацієнтів [48, 174]. Висока активність ЛФ як одного з остеобластних фенотипічних маркерів у пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією та її достовірний зв'язок із концентрацією інтактного ПТГ підтверджує розвиток ВГПТ при ХХН.

Варто відзначити, що в умовах ХХН надлишок ПТГ через механізми активації експресії остегенних та атерогенних факторів, фіброblastів, прогресування атеросклерозу, ЕД, прямого ушкоджувального впливу на міокард, підвищення навантаження клітин Ca призводять до міокардіального фіброзу, ектопічної кальцифікації, порушення коронарної перфузії, розвитку серцево-судинних ускладнень [18, 53, 95, 142, 147, 172, 236, 237]. Експериментально доведено [238] роль гіперпаратиреозу в формуванні КАК через механізм активації NF- κ B.

На активний перебіг процесів кальцифікації серцево-судинної системи вказувала також зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу зроста у хворих на ХХН 5Д стадії із ККС і КСА (табл. 3.19, 3.20). Зокрема, показники денситометрії – *BMD* (*Bone mineral density*) і *T-критерій* (*T-score*) – у ГД-хворих із гіперехогенними каротидними бляшками були меншими як відносно пацієнтів без бляшок (у 1,11 раза; $Z=2,38$, $p=0,017$; у 2,37 раза; $Z=2,39$, $p=0,020$), так і з гіпоехогенними бляшками (у 1,09 раза; $Z=1,65$, $p=0,098$; у 2,09 раза; $Z=1,83$, $p=0,067$) відповідно. Більше того, частка хворих із наявністю остеодефіцитних станів у групах ККС (69,7 vs. 48,7 %; $\chi^2=3,24$, $p=0,072$) і КСА (72,2 vs. 42,9 %; $\chi^2=3,67$, $p=0,056$) була більшою порівняно з особами без кальцифікації [75, 93, 223].

Таблиця 3.19

Показники денситометрії у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
BMD, г/см ²	1,11±0,03 (n=39)	1,04±0,03 (n=33)	1,65	0,099
T-score, ум. од.	-0,76±0,21 (n=39)	-1,35±0,25 (n=33)	1,80	0,072

Таблиця 3.20

Показники денситометрії у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
BMD, г/см ²	1,14±0,04 (n=21)	1,12±0,04 (n=15)	1,03±0,03* (n=36)	6,76/0,034
T-score, ум. од.	-0,60±0,30 (n=21)	-0,68±0,30 (n=15)	-1,42±0,23* (n=36)	6,83/0,033

Загалом, серед 72 хворих, яких ми обстежили, і які отримували хронічний ГД, нормальну МЩКТ діагностовано у 26 % випадках, остеопенію – в 33,3 %, остеопороз – у 25,0 %, остеосклероз – в 15,3 %.

Ми встановили вірогідний зв'язок між діаліззалежною стадією ХХН із прогресуванням порушень фосфорно-кальцієвого обміну та факторами його регуляції, що виявлялось у збільшенні вмісту Ca²⁺, P крові, значеннями СахР, активності ЛФ та концентрації інтактного ПТГ (табл. 3.21). Порівняльний аналіз показників мінерального метаболізму при ККС, залежно від стадії ХХН, підтвердив цю динаміку (табл. 3.22) [48].

Отже, розлади мінерального метаболізму можуть відігравати значущу роль у розвитку кардіоваскулярної кальцифікації у ГД-пацієнтів.

Таблиця 3.21

Порівняльна характеристика показників фосфорно-кальцієвого метаболізму в пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,90±0,21	1,02±0,13	4,05	<0,001
Ca, ммоль/л	2,16±0,20	2,20±0,09	0,87	0,386
P, ммоль/л	1,42±0,35	2,09±0,52	9,10	<0,001
СахР, ммоль ² /л ²	3,05±0,98	4,59±1,16	9,31	<0,001
ПТГ інтактний, нг/л	133,7±147,8	516,8±549,9	6,25	<0,001
ЛФ, мккат/л	1,52±0,68	2,43±1,50	6,66	<0,001

Таблиця 3.22

Порівняльна характеристика показників фосфорно-кальцієвого метаболізму в пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діалізузалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діалізузалежна (n=42) (n=34)		
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,86±0,03	0,99±0,03 (n=34)	2,86	0,004
Ca, ммоль/л	2,13±0,03	2,20±0,01	1,11	0,266
P, ммоль/л	1,49±0,07	2,06±0,08	4,69	<0,001
СахР, ммоль ² /л ²	3,17±0,15	4,50±0,18	4,83	<0,001
ПТГ інтактний, нг/л	158,1±24,7	684,5±101,0	4,41	<0,001
ЛФ, мккат/л	1,78±0,12	2,89±0,29	3,95	<0,001

Актуальним є те, що ще у 2013 р. експерти KDIGO [239], а в 2014 р. експерти робочої групи ХХН-МКП ERA [240] вказали на недосконалість синдрому ХХН-МКП, недостатню методологічну та доказову базу окремих тверджень основних складових синдрому та

необхідності оновлення чи перегляду останнього [241]. Компоненти синдрому ХХН-МКП не завжди одночасно наявні у хворих із хронічною дисфункцією нирок [240], не в усіх ГД-пацієнтів рееструють судинну кальцифікацію [150], а кальцифікація артерій молочної залози не є наслідком остеобластної трансформації чи апоптозу гладком'язових клітин [160]. Більше того, результати ізольованих терапевтичних втручань, зокрема корекції гіперфосфатемії чи ВГПТ, у хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією неоднозначні й такі, що недостатньо впливають на довготривалий сприятливий прогноз [154]. Роль гіперфосфатемії у незалежній предикції загальної смертності у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН не доведена [242].

3.2.3. Запалення та окисний стрес

На важливе значення цитокінової агресії та генерації активних форм кисню (АФК) у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації вказують дані проведених досліджень *in vivo*, *in vitro* та аналізу аутопсійного матеріалу [57, 59, 94, 137, 143, 147, 150-153, 196, 243-259]. Зокрема, продемонстровано запальноасоційовані механізми остеогенезу в атерогенезі через активацію макрофагального шляху з вивільненням цитокінів, а саме ІЛ-6, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) з подальшою індукцією остеогенних факторів і формуванням остеобластного фенотипу гладком'язових клітин і остеогенної диференціації поліпотентних судинних клітин-попередників [154]. Не менш важливим елементом формування судинної кальцифікації при запаленні є активація протеолітичних ферментів (ММП-2 і -9, катепсин С) з еластолізісом і деградацією екстрацелюлярного матриксу [147, 150-153]. Кальцифікація медії артерій, яка найхарактерніша для діалізної стадії ХХН, також може бути зумовлена низькоенергетичним запаленням, зокрема через активацію механізму NF- κ B [154], проте з цим твердженням погоджуються не усі дослідники [97]. Експериментально було доведено [260], що розвиток фосфатіндукованої судинної кальцифікації при аденіновій ХНН опосередкований розгортанням ОС, у т. ч. через роз'єднання NO-синтази (NOS), та активацією NF- κ B шляху. В іншій праці [261] активацію вільнорадикальних процесів із локальним накопиченням супероксидного

аніон-радикалу (O^{\cdot}_2), пероксиду водню (H_2O_2) і редукцією антиоксидантних механізмів (зниження активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КАТ) при КАК пов'язують, головним чином, із порушенням у метаболізмі NO, водночас, кальцифікацію атеросклеротичних бляшок – із генерацією АФК через НАДФ-Н-оксидазний механізм. Експозиція культури гладком'язових клітин судин і H_2O_2 призвела до зміни фенотипу зазначених структур із контрактильного до остеогенного [262], що вказує на патологічну роль ОС у реалізації механізмів судинної кальцифікації з експресією *Cbfa/Runx2* і матричної мінеральної депозиції. Крім того, наведено дані [194, 248] про безпосередню реалізацію надлишку АФК на механізми апоптозу гладком'язових, інтерстиціальних і ендотеліальних клітин. У процесі формування ККС, зокрема КАК [258], виділяють запальну стадію. Вважають [257], що стеноз АК є результатом тривалого запального процесу, що призводить до клапанної кальцифікації, а в механізмах прогресування ушкодження артерій виділяють дві фази, поєднаних із запаленням: рання активація макрофагів та запалення і кальцифікація у пізній стадії [159]. Більше того, розвиток запалення при ХХН індукує резорбцію кісткової тканини [263].

Проте яким чином реалізують свої негативні ефекти вільні радикали і прозапальні медіатори, активація яких асоційована з ХХН/ТНН, на прогресування клапанного і судинного ушкодження на сьогодні з'ясовано недостатньо.

Повідомлень щодо зв'язку кардіоваскулярної кальцифікації та процесів запалення у доступній літературі багато [57, 70, 93, 94, 104, 106, 127, 158, 174, 194, 215, 247, 255, 264, 265], проте більшість даних є фрагментарна, розрізнена, розглядається у контексті МІА-синдрому [173, 175, 179, 233, 265–267] і стосується, за винятком нечисленних праць [70, 106, 116, 175, 215], діаліззалежної стадії ХХН. Вивчення маркерів ОС як чинника прогресування атеросклерозу і кальцифікації [147] переважно проводили також у ГД-пацієнтів [93, 248, 268, 269].

Згідно з даними обсерваційного когортного поперечного дослідження [206, 207, 270], яке ми провели, плазмовий вміст малонового діальдегіду (МДА) як одного з прикінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у пацієнтів із недіалізною ((5,76±0,19) vs. (4,66±0,13) мкмоль/л; Z=4,65, p<0,001) та діаліззалежною стадіями

ХХН ($6,96 \pm 0,21$) vs. ($5,63 \pm 0,25$) мкмоль/л; $Z=3,64$, $p<0,001$) при ККС був достовірно більшим (рис. 3.5, 3.6).

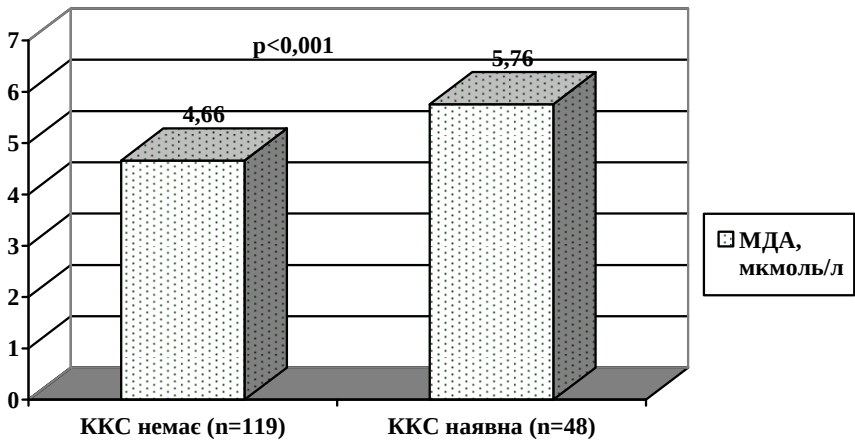


Рис. 3.5. Середній вміст малонового діальдегіду в пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

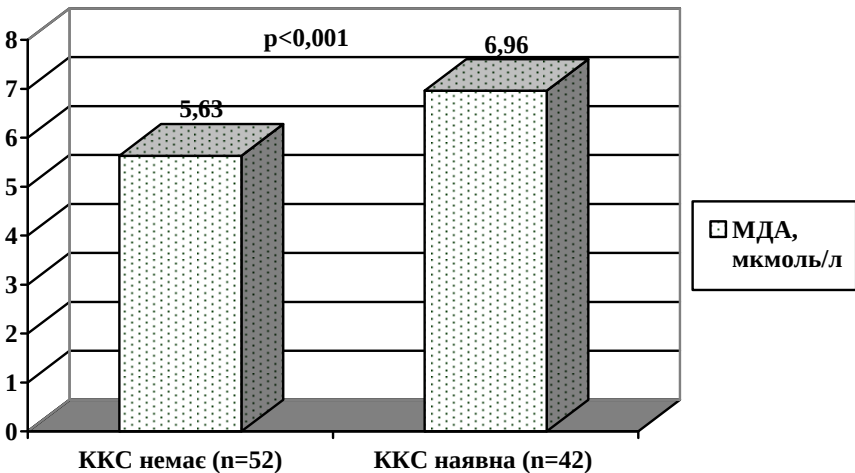


Рис. 3.6. Середній вміст малонового діальдегіду в пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

Динаміка показників антиоксидантної системи (АОС) у хворих із клапанною кальцифікацією, незалежно від стадії ХХН, була вірогідною. Так, у пацієнтів із ККС при ХХН 1–5 та ХХН 5Д стадіях активність СОД (на 11,9 і 20,2 %), концентрація SH-груп (на 7,3 і 13,3 %) були меншими, а вміст церулоплазміну (ЦП) (на 10,6 і 16,1 %) – більшим порівняно з особами без кальцифікації (табл. 3.23). Водночас, активність КАТ як у недіалізних, так і ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ККС, суттєво не різнилися.

Таблиця 3.23

Показники антиоксидантної системи у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
СОД, ум. од.	48,8±0,9	43,0±1,0	3,18	0,001
КАТ, %	60,6±0,7	57,3±1,4	1,87	0,061
ЦП, мг/л	434,4±8,3	480,5±13,1	3,08	0,002
SH-групи, ммоль/л	46,4±0,7	43,0±1,0	2,84	0,005
Діаліздежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
СОД, ум. од.	47,5±1,6	37,9±1,4	3,85	<0,001
КАТ, %	48,6±2,4	44,6±2,0	1,60	0,109
ЦП, мг/л	365,6±8,6	424,6±12,5	3,43	<0,001
SH-групи, ммоль/л	51,8±1,6	44,9±1,4	3,43	0,003

Можливо, нагромадження МДА, для якого характерні мембранотоксичні властивості, зумовлює ушкодження плазматичних і мітохондріальних мембран ендотеліальних та міокардіальних клітин, клітинних елементів клапанів серця й судин, знижує активність ліпідозалежних ферментативних реакцій, до яких належать ферменти іонного транспорту та дихального ланцюга мітохондрій, змінює

мембранорецепторні системи клітин із розвитком медіаторного дисбалансу, активує протеолітичні й лізосомальні ферменти [260, 271]. Відбувається пришвидшений апоптоз ендотеліоцитів [272], а інтенсивність ОС модулює остеобластну трансформацію клітин судинної стінки [268]. Гальмування активності СОД, яка каталізує процес дисмутації $O_2^{\cdot -}$, у хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією, очевидно, є наслідком незворотного відновлення міді в активному центрі ферменту або ж окиснення у ньому деяких функціональних груп, зокрема тіолових. Крім того, пригнічення ферменту може бути наслідком взаємодії активного центру СОД із гідропероксидами ненасичених жирних кислот, що є посередниками дієних кон'югат, підвищення рівня яких характерне для ХХН при інтенсифікації вільнорадикальних процесів [211, 273]. Від зниження активності СОД може залежати прогресування ЕД у пацієнтів із ураженням коронарних судин [209]. Цікаво, що зростання активності ЦП є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку ІХС [273]; підвищення цього мідьвмісного антиоксиданта як білка гострої фази може вказувати на маніфестацію запалення [274]; збільшення концентрації ЦП віддзеркалює феномен стресу, зумовленого СН і супутньою циркуляторною гіпоксією [275]. Найімовірніше, факт підвищення вмісту ЦП є сигналом аномально високого ОС у хворих із судинною/клапанною кальцифікацією при ХХН, де фероксидазі належить важлива роль у активації процесів ПОЛ. Зниження вмісту SH-груп як одного з найважливіших неферментних компонентів АОС за умов ектопічної кальцифікації при ХХН може призвести до зриву антирадикального/антипероксидного захисту і, як наслідок, спричинити зміни біомембран та структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи.

Дані, представлені у таблицях 3.24, 3.25, демонструють чіткий зв'язок процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) із атеросклеротичним ушкодженням СА у хворих на ХХН [93, 276, 277].

На основі даних, які ми отримали, можна вважати, що формування та прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН відбувається в умовах ОС. Виснаження антиоксидантних резервів, дезорганізація АОС, очевидно, сприяють ініціації ПОЛ і маніфестації ОС у хворих на ХХН із ККС і КСА. Варто відзначити, що при недіалізній стадії ХХН

Таблиця 3.24

Показники активності вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
МДА, мкмоль/л	4,42±0,19	4,98±0,17*	5,62±0,20^##	18,32/ <0,001
СОД, ум. од.	50,2±1,2	47,8±1,3	42,7±1,3^##	18,58/ <0,001
КАТ, %	61,3±0,9	60,2±1,0	57,0±1,4*	5,98/ 0,050
ЦП, мг/л	416,6±12,6	449,2±10,6	481,9±13,0^***	13,10/ 0,001
SH-групи, ммоль/л	48,4±1,0	45,5±0,9*	42,0±0,9^##	19,30/ <0,001

Таблиця 3.25

Показники активності вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
МДА, мкмоль/л	5,35±0,33	5,89±0,40	7,03±0,20^***	16,49/ <0,001
СОД, ум. од.	46,9±2,1	47,1±2,5	38,6±1,5# ##	11,77/ 0,003
КАТ, %	50,9±2,9	48,8±3,4	42,8±2,2*	6,50/ 0,039
ЦП, мг/л	352,1±11,9	382,1±17,8	426,3±10,2^	17,42/ <0,001
SH-групи, ммоль/л	53,5±1,7	50,9±2,7	44,2±1,5^***	15,66/ <0,001

зміни показників МДА (на 12,7 %, $p=0,043$), СОД (на 4,8 %, $p=0,079$), ЦП (на 7,8 %, $p=0,060$) та SH-групи (на 6,0 %, $p=0,036$) встановлено уже на стадії реєстрації гіпоехогенних каротидних бляшок.

Процеси ПОЛ і хронічного запалення при ХХН тісно асоційовані [273], взаємно підсилюють один одного [278], тому особливо актуальним є дослідження ролі запалення в реалізації механізмів кардіоваскулярної кальцифікації як у недіалізних, так і ГД-хворих.

Ми визначили [70, 270, 279, 280], що незалежно від стадії ХХН, клапанна кальцифікація поєднувалась із активацією системних проявів запалення – накопиченням С-реактивного білка (СРБ), фібриногену (ФГ), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (табл. 3.26, 3.27). Зокрема, у ГД-хворих із ККС показники СРБ, ФГ, ЦІК перевищували такі в осіб без кальцифікації на 44,2; 18,4 і 17,2 % відповідно.

Таблиця 3.26

Показники активності хронічного запалення у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця ($M \pm m$)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
СРБ, мг/л	7,0 \pm 0,7	12,7 \pm 1,4	4,69	<0,001
ФГ, г/л	4,99 \pm 0,12	5,85 \pm 0,27	2,79	0,005
ЦІК, ум. од.	211,6 \pm 8,7	244,0 \pm 12,3	2,57	0,010

Таблиця 3.27

Показники активності хронічного запалення у пацієнтів із діалізузалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця ($M \pm m$)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
СРБ, мг/л	12,9 \pm 1,5	18,6 \pm 2,2	2,60	0,009
ФГ, г/л	4,74 \pm 0,12	5,61 \pm 0,16	3,98	<0,001
ЦІК, ум. од.	247,6 \pm 7,6	290,1 \pm 10,6	3,04	0,002

Характер змін маркерів запалення у хворих із недіалізною та діаліззалежною стадіями ХХН, які відрізнялись УЗ-морфологією каротидних бляшок, мав спрямованість, аналогічну до динаміки ККС (табл. 3.28), та вказував на патогенетичне значення активності хронічного запалення у процесах атерогенезу [93, 116, 277, 281].

Таблиця 3.28

Показники активності хронічного запалення у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
СРБ, мг/л	5,2±0,4	8,6±1,1*	12,9±1,6 ^{^##}	25,71/ <0,001
ФГ, г/л	4,60±0,12	5,15±0,20	6,09±0,25 ^{^##}	23,25/ <0,001
ЦІК, ум. од.	181,6±7,9	232,2±14,2*	252,6±12,2 [^]	17,96/ <0,001
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
СРБ, мг/л	10,6±1,6	13,8±2,6	19,8±2,1 ^{^***}	13,62/ 0,001
ФГ, г/л	4,75±0,19	4,96±0,19	5,49±0,15 ^{^***}	11,07/ 0,004
ЦІК, ум. од.	235,4±10,5	259,4±11,0	293,1±10,1 ^{^***}	17,05/ <0,001

Зростання концентрації СРБ як найбільш специфічного та чутливого індикатора запалення і некрозу у хворих на ХХН із ККС і КСА, очевидно, є наслідком стимуляції печінки медіатором запалення ІЛ-6 та іншими цитокінами (ІЛ-1β, онкостатин М, тромбоцитарний фактор росту), які посилено секретуються ендотеліоцитами серцевих

клапанів і судин при активації вільнорадикальних процесів [194, 196, 245]. Крім того, СРБ може також продукуватись макрофагами та лімфоцитами, що містяться в альвеолах або в атеросклеротичних бляшках [256]. Базуючись на концентрації СРБ, опосередковано можна оцінювати активність цитокінової системи [282]. Вважають [245], що патогенетичне значення СРБ, як і більшості цитокінів, реалізується через механізм NF- κ B, який бере участь в активації специфічних прозапальних генів та процесах апоптозу клітин і є предметом посиленої уваги науковців з точки зору патогенезу серцево-судинної кальцифікації [158, 159, 182, 244, 260]. Крім того, СРБ знижує продукцію/експресію ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [245, 283]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцифікації, залишаються гіпотетичними та можуть бути пов'язані з запаленням, утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, посиленням агрегації тромбоцитів, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації гладком'язових клітин. Гіперфібриногенемія є предиктором ІХС [284] та вказує на підвищену тромбогенність крові [285], а пацієнти із високим рівнем ФГ та ушкодженням СА мають високий ризик розвитку гострої церебральної недостатності [282]. ЦІК, що утворюються в процесі імунного запалення, очевидно, містять в якості антигенної складової модифіковані ліпопротеїни [279], можуть активувати макрофагально-моноцитарний механізм коагуляції та асоціюються із високим кардіоваскулярним ризиком [283].

Активація транскрипційних факторів запалення за участі ендотелію при формуванні клапанної/судинної кальцифікації у хворих на ХХН, очевидно, може відбуватись як у системі остеопротегерин/RANKL/RANK [143, 147, 152, 155, 218], так і безпосередньо через механізми ОС, в маніфестації якого певну роль відіграє альтерація метаболізму в системі NO [154, 245, 260]. Важливо врахувати й те, що розвиток ектопічної кальцифікації у ГД-хворих відбувається при зниженій експресії інгібіторів цього процесу, зокрема MGP та фетуїну А, головним чином, через запальні механізми [196, 286].

Ми провели порівняльний аналіз показників активності запалення і ВРОЛ у хворих із ККС залежно від стадії ХХН (табл. 3.29, 3.30).

Таблиця 3.29

Порівняльна характеристика показників активності хронічного запалення у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок ($M \pm m$)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
СРБ, мг/л	12,7±1,4	18,6±2,2	2,32	0,020
ФГ, г/л	5,85±0,27	5,61±0,16	0,39	0,696
ЦК, ум. од.	244,0±12,3	290,1±10,6	2,39	0,017

Таблиця 3.30

Порівняльна характеристика показників активності вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок ($M \pm m$)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
МДА, мкмоль/л	5,76±0,19	6,96±0,21	3,92	<0,001
СОД, ум. од.	43,0±1,0	37,9±1,4	2,93	0,003
КАТ, %	57,3±1,4	44,6±2,0	4,68	<0,001
ЦП, мг/л	480,5±13,1	424,6±12,5	3,14	0,002
SH-групи, ммоль/л	43,0±1,0	44,9±1,4	0,66	0,509

Найімовірніше, висока активність хронічного запалення і розгортання ОС у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН [48] можуть у сукупності визначати характер кальцифікації серцево-судинної системи, впливати на її формування та прогресування.

3.2.4. Накопичення уремічних токсинів

Інтерес науковців до проблеми патогенезу кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН, що зростає, призвів до появи цілої низки праць [51, 54, 59, 142, 151, 153, 192, 194, 195, 237, 245,

246, 252, 287–293] щодо можливої участі у цих процесах уремічних токсинів, їх зв'язку з ОС і запаленням, ЕД, кардіоваскулярною і загальною смертністю. Встановлено, що токсинасоційовані ефекти пов'язані, головним чином, з ушкодженням лейкоцитів, ендотеліальних клітин, гладком'язових клітин і тромбоцитів [192, 287, 289]. Зокрема, лейкоцитарна активація супроводжується посиленням продукції TNF- α , синтезу молекул клітинної адгезії, інтенсифікацією ОС, активацією механізму NF- κ B, зростанням вмісту IL-6. Ушкодження ендотелію призводить до посилення судинної проникності, підвищення концентрації інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) і фактора Віллебранда, зниження тканинного активатора плазміногену (t-PA), надпродукції АФК, порушення вазореактивності з пригніченням синтезу NO та пришвидшеним клітинним старінням [59]. У разі впливу уремічних токсинів посилюється проліферація гладком'язових клітин із ремоделюванням і кальцифікацією артерій. Активуються тромбоцити, їх каспазна активність, що призводить до підвищеної тромбогенності [192, 287, 289]. Наведені порушення засвідчують значення уремії в ушкодженні серцево-судинної системи та у механізмах прогресування атеросклерозу.

Дані про зв'язок кардіоваскулярної кальцифікації із накопиченням протеїновмісних субстанцій та середніх молекул (СМ) при ХХН небагаточисельні [194, 195, 237, 265, 279, 290, 293]. Сульфат індоксили і сульфат р-крезилу знижують проліферацію і відновлення ендотелію *in vitro* [192, 287]. Надлишок СМ спричиняє ушкодження судин шляхом пригнічення NOS, сприяє зростанню внутрішньоклітинної концентрації іонів Са в ендотеліоцитах, що призводить до їх загибелі та ЕД [287]. Неабиякий вплив на ЕД справляють так звані серцево-судинні уремичні токсини, зокрема Р, ADMA, гомоцистеїн [54, 59, 237, 288].

Загалом, свої несприятливі ефекти уремичні токсини можуть реалізувати через лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, формування прозапального фенотипу, інсулінорезистентності, індукцію судинної кальцифікації, порушення цілості, функції і регенерації ендотелію та змін гемостазу, асоційованих з ушкодженням останнього [192, 287].

Ми вперше встановили [70, 93, 116, 279, 294], що у механізмах ККС і КСА, незалежно від стадії ХХН, певне значення має накопичення у сироватці крові хворих СМ, зокрема пулів СМ/254 (ланцюгових амінокислот) та СМ/280 (ароматичних амінокислот) (табл. 3.31, 3.32).

Таблиця 3.31

Концентрація середніх молекул у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
СМ/254, ум. од.	455,2±11,9	515,1±17,2	2,78	0,005
СМ/280, ум. од.	215,5±5,8	243,4±8,8	3,18	0,001
Діалізна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
СМ/254, ум. од.	511,8±15,1	582,9±15,4	3,03	0,002
СМ/280, ум. од.	252,8±8,3	298,5±10,6	3,60	<0,001

Підвищені концентрації СМ, можливо, справляють токсигенне навантаження на клапанний апарат серця і стінку судин, причому СМ/280 асоціюються з переважанням при ХХН катаболічних (більшою мірою у ГД-пацієнтів), спотворенням біосинтетичних процесів та, можливо, приєднанням аутоімунного компонента [295]. Очевидно, в умовах хронічної дисфункції нирок СМ здатні впливати на функції клітин імунної системи, спричиняти посилення синтезу прозапальних цитокінів, сприяти розвитку процесів запалення, ендотеліального ушкодження [59, 287, 288, 296] та є важливими додатковими маркерами активності запального процесу і кардіоваскулярної кальцифікації. Це припущення підтверджують дослідження Ікее та співавт. [265], де показано вірогідну залежність сироваткового вмісту β_2 -мікроглобуліну та КМК у хворих, які отримували хронічний ГД.

Таблиця 3.32

Концентрація середніх молекул у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
CM/254, ум. од.	435,8±15,9	464,1±16,7	525,4±17,4 ^{***}	12,74/ 0,002
CM/280, ум. од.	206,0±8,8	218,3±7,8	250,4±8,1 ^{###}	20,13/ <0,001
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
CM/254, ум. од.	508,4±17,8	525,2±19,5	578,7±18,4 ^{***}	8,86/ 0,012
CM/280, ум. од.	242,1±6,8	256,0±14,1	304,8±11,3 ^{###}	17,45/ <0,001

Ми довели [48], що при ККС кількісна динаміка вмісту уремічних токсинів із переважанням пулу CM/280 у хворих на ХХН 5Д стадії була більш вираженою відносно пацієнтів із ХХН 1–5 стадій (табл 3.33).

Таблиця 3.33

Концентрація середніх молекул у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діаліззалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
CM/254, ум. од.	515,1±17,2	582,9±15,4	3,16	0,002
CM/280, ум. од.	243,4±8,8	298,5±10,8	4,49	<0,001

Аналізуючи світові й власні наукові дані, наведені у цьому розділі монографії, можна вважати, що розвиток кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН значною мірою залежить від ізольованих чи швидше асоційованих ефектів гіперфосфатемії, ВГПТ, хронічного запалення, ОС, уремичної інтоксикації, які, у свою чергу, чітко пов'язані з ХНН та ГД-лікуванням.

В останні роки спостерігають зростаючий інтерес дослідників до визначення ролі ушкодження/дисфункції ендотелію в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН-МКП. На зв'язок ККС і КСА з ЕД у хворих на ХХН ми вказували ще з 2009 р., причому дані були опубліковані як в Україні, так і за її межами [185, 186, 297–304].

Розділ 4

Нові механізми кардіоваскулярної кальцифікації при хронічній хворобі нирок

Дослідження механізмів синдрому раннього судинного старіння, створення концепції «inflammaging», ґрунтовне вивчення метаболізму вітамінів К і D, магнієвого дисбалансу, з'ясування ролі позаклітинних везикул та частинок кальційпротеїну визначили сучасний прогрес науки щодо процесів кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН.

Особливе значення сьогодні відводиться ушкодженню/дисфункції ендотелію як медіаторному та інтегративному механізму кардіоваскулярної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок. Важливо чітко зрозуміти, коли ЕД імплементується в складні процеси ектопічної кальцифікації – на етапі ініціації, прогресування чи впливу на механізми регенерації?

4.1. Роль ушкодження/дисфункції ендотелію. Альтерація метаболізму в системі оксиду азоту

Висловлюють думку [288], що головним спільним механізмом пришвидшеного розвитку атеросклерозу й артеріосклерозу, а значить кальцифікації у хворих на ХХН, є ЕД – загальновизнаний нетрадиційний серцево-судинний фактор ризику [59, 305]. Вперше про можливу роль ушкодження ендотелію у механізмах судинної каль-

цифікації при ХХН було повідомлено у 2012 р. під час роботи наукового симпозіуму «Кістка та Нирка» – ISN Nexus Symposium 2012 «Bone and the Kidney», який відбувся у м. Копенгаген (Данія) [306]. У доповіді Shroff з Великої Британії [32] наведено дані декількох досліджень щодо можливої участі ендотелію в медіації формування кальцифікуючого фенотипу гладком'язових клітин, зокрема через альтерацію таких ангіогенних факторів, як судинний ендотеліальний фактор росту-А (VEGF-А) та ангіопоетини типу-1 (Ang1) і 2 (Ang2); збільшення співвідношення Ang2/Ang1 було залежним від стадії ХХН, а концентрація Ang2 у ГД-пацієнтів достовірно корелювала з TIM SA.

Порушення процесів регенерації ендотелію через зниження експресії анексину II та розвитку ендотеліальної жорсткості в умовах фосфатіндукованого судинного ушкодження при ХХН продемонстрували Di Marco та співавт. [307]. Втрата цього білка при деструкції ендотелію з виділенням ендотеліальних мікрочастинок може сприяти формуванню прокоагулянтного і прозапального фенотипу ендотеліоцитів з обмеженими можливостями ангіогенезу. У 2015 р. дослідники з Іспанії опублікували надзвичайно цікаві й переконливі результати [308] щодо безпосередньої участі при ХХН ендотеліальних мікрочастинок, навантажених BMP-2 і Ca, у механізмах індукції кальцифікації і остеогенної диференціації гладком'язових клітин судин. Встановлено [286, 309], що у хворих, яких лікують хронічним ГД, периферійна судинна кальцифікація, зокрема кальцифілаксія, поєднується з деструкцією ендотелію, звуженням і механічною обструкцією просвіту артерій злуценими ендотеліоцитами, розвитком тромбофілії і дефіцитом NO. *In vitro* ушкодження ендотеліальних і гладком'язових клітин із формуванням судинної кальцифікації є результатом зниження синтезу ендотелієм NO через залучення сигнального шляху трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) [310, 311]. Процесам апоптозу і загибелі клітин у механізмах судинної/клапанної кальцифікації при ХХН надається все більшого значення [59, 144, 155].

Безпосередній токсичний ефект Р на ендотелій полягає в апоптозі ендотеліальних клітин, продукції АФК та редукції синтезу NO [54, 59, 145, 312], у т. ч. через альтерацію експресії кіназ, які беруть

участь у регуляції функціональної активності eNOS [288]. Доведено, що ПТГ стимулює остеобластну диференціацію ендотеліоцитів шляхом активації протеїнкіназного 1/2 та NF- κ B сигнальних механізмів [142, 238]. Надлишок ПТГ в умовах експериментальної ХХН призводить до розвитку судинної кальцифікації через перетворення ендотеліальних клітин до хондроцитоподібних [313]. Збільшення сироваткового вмісту FGF-23 може впливати на розвиток ЕД при ХХН [225, 227].

Підвищені концентрації протеїновмісних субстанцій та СМ у хворих на ХХН безпосередньо ушкоджують ендотеліальні клітини шляхом (а) індукції в ендотелії реактивного ОС [314], (б) продукції мікрочастинок, які перешкоджають ефектам NO, вивільненого з ендотеліоцитів [315], альтерації кістковомозкових ендотеліальних клітин-попередників [316]. Ушкоджені ендотеліоцити призводять до проліферації та міграції гладком'язових клітин із медіального шару, так само як і порушення цілості ендотеліального шару. Ці процеси індукують при ХХН активні механізми кальцифікації ендотеліальних та гладком'язових клітин [188].

На поверхні ендотеліальних клітин *in vivo* експресуються RANKL, RANK і остеопротегерин [286], кісткові морфогенетичні білки, зокрема BMP-2 [194], молекули клітинної адгезії, E-селектин тощо [59]; ендотеліоцити мають здатність експресувати фермент 1- α -гідроксилазу, містять CaSR та рецептори до вітаміну D (VDR) [59, 317]. З іншого боку, кістковий протеїн BMP-4 промотує ендотеліальну проліферацію й ангиогенез, перешкоджаючи формуванню прозапального ендотеліального фенотипу [309]. Гіпергомоцистеїнемія і запалення при ХХН беруть участь у порушенні епігенетичної регуляції, зокрема ДНК-метилування як на ранніх, так і на пізніх стадіях атеросклеротичного ушкодження [318], а канонічний Wnt-сигнальний шлях – у регуляції ендотеліального запалення, судинної кальцифікації і диференціації мезенхімальних стовбурових клітин [217, 319]. У разі впливу атерогенних стимулів ендотелій може регулювати процеси кальцифікації через посилення експресії MGP [188, 286].

Зв'язки ЕД і прогресування атеросклеротичного ушкодження судин при ХХН продемонстровано у багатьох дослідженнях [104–

106, 134, 137, 194, 195, 246, 247, 255, 320, 321], проте вони не носять системного характеру. В більшості робіт вивчали показники, які дотично віддзеркалюють стан ендотелію (ліпопротеїн А, гомоцистеїн, ADMA, СРБ, ІЛ-6). Більше того, погляди науковців на роль зазначених факторів, зокрема надлишку ADMA [237, 322], у механізмах судинної кальцифікації при ХХН неоднозначні, а досліджень, що присвячені з'ясуванню залежності ККС із ушкодженням ендотелію та/або порушеннями метаболізму в NO-системі, недостатньо [149, 155, 279, 297, 299, 323]. Водночас, наведено окремі дані [48, 324] про зв'язок артеріальної жорсткості зі зміною вазореактивності у ГД-пацієнтів.

Наукові дослідження останніх років щодо патогенезу ККС у загальній популяції дали змогу в цілому визначити особливе значення ЕД у механізмах формування кальцифікуючого стенозу АК. Ушкодження/дисфункція ендотелію відіграє важливу роль як на етапі ініціації клапанної кальцифікації, так й індукції сигнальних шляхів диференціації міофібробластів у остеобласти [149, 155, 178, 257, 258]. Загибель ендотеліоцитів відбувається за механізмами апоптозу і тісно пов'язана з вираженням ендотеліального ушкодження [155, 325]. Втрата клапанного ендотелію може сприяти КАК [257]. Висунуто теорію [259], згідно з якою, формування останньої є відповіддю на ушкодження. *In vitro* у культурах ендотеліальних клітин посилена експресія Wnt-антагоніста пригнічує диференціацію ендотеліоцитів і розвиток мінералізуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК [326]. Кількість прогеніторних клітин і можливість поділу ендотеліальних клітин із віком знижуються, що зумовлює недостатність регенераторних механізмів й індукцію кальцифікуючого стенозу АК [258]. При формуванні кальцифікації і стенозу АК патологічний ангіогенез асоціюється з посиленою експресією ендотелієм таких профібротичних маркерів, як VEGF-A та TGF- β [149, 258]. Ендотелій АК може відігравати ключову роль у підтриманні нормального функціонування клапана [257]. Активацію процесів васкулогенезу у хворих на ХХН із коронарним атеросклерозом продемонстрували Nakano та співавт. [327].

Залучення системи L-аргінін–NO в патогенез кальцифікуючого стенозу АК може бути пов'язано з феноменом так званої

NO-резистентності, активацією тромбоцитів, накопиченням ADMA – ендогенного конкурентного інгібітора eNOS – і зниженням продукції NO, формуванням прокоагулянтного і проагрегантного середовища [155, 257]. Наведено експериментальні дані [328] про роль співвідношення L-аргінін/ADMA в модуляції кальцифікуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК та ефективність NO-донації у ранніх протективних механізмах КАК [329].

Доведено, що альдостерон знижує експресію eNOS, сприяє ушкодженню ендотеліальних і гладком'язових клітин [310]. Альдостеронзалежні ефекти судинної кальцифікації в умовах ХХН можуть бути пов'язані з дисрегуляцією котранспортера РіТ-1, активацією мінералокортикоїдних рецепторів на гладком'язових клітинах, генерацією ОС, запальними механізмами, індукцією остеогенних програм. Дискутується роль механічного, осциляторного, пульсуючого та циклічного стресу в реалізації механізмів ушкодження ендотеліальних та інтерстиціальних клітин АК, запалення, сигнальних шляхів формування і прогресування ККС [330]. Нещодавно встановлено, що NO-залежна активація фактора-1, індукованого гіпоксією (HIF-1), тісно асоційована з розвитком фосфатіндукованої кальцифікації медії артерій при ХХН [331]. Важливим є те, що ендотеліальні й гладком'язові клітини при ушкодженні для адекватного функціонування вимагають значних енергозатрат [59, 332].

На основі комплексної оцінки структурно-функціонального стану ендотелію ми вперше встановили, що формування і прогресування кальцифікації серцево-судинної системи, зокрема ККС і КСА, незалежно від стадії ХХН, поєднувались з ушкодженням ендотелію та дефіцитом NO, порушеннями вазореактивності, частим розвитком патологічних реакцій судинного ендотелію, а також зниженням механочутливості ендотелію [133, 151, 185, 186, 279, 297–304, 333–336].

Характер змін судинорухової функції плечової артерії (ПА) за результатами проби з реактивною гіперемією (РГ) залежно від наявності/відсутності ККС у пацієнтів із недіалізною та діалізо-залежною стадіями ХХН наведено в таблиці 4.1. Середнє значення ЕЗВД ПА у недіалізних (у 1,51 раза) та ГД-пацієнтів (у 2,27 раза) із ККС було достовірно нижчим відносно хворих без кальцифікації.

Частота реєстрації вазоконстрикторних (ЕЗВД<0 %) й інерційних (ЕЗВД=0 %) реакцій у хворих на ХХН 1–5 (25,0 vs. 9,2 %; $\chi^2=7,15$, $p=0,008$) та ХХН 5Д стадій (42,9 vs. 13,5 %; $\chi^2=8,83$, $p=0,003$) при клапанній кальцифікації була вищою. Водночас, адекватну вазодилатацію ПА у хворих із ККС на додіалізованому етапі діагностували рідше (10,4 vs. 26,1 %; $\chi^2=4,06$, $p=0,044$), ніж в осіб без кальцифікації.

Таблиця 4.1

Показники структури і функції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Діаметр артерії плеча вихідний, мм	4,29±0,06	4,47±0,09	1,59	0,112
Швидкість кровоплину вихідна, см/с	72,5±1,4	70,3±2,4	0,85	0,398
Потікзалежна дилатація, %	7,13±0,39	4,73±0,66	3,11	0,002
Гіперемія, % збільшення швидкості	231,2±6,0	241,3±8,4	1,30	0,194
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Діаметр артерії плеча вихідний, мм	4,34±0,08	4,60±0,11	1,56	0,119
Швидкість кровоплину вихідна, см/с	67,1±2,1	71,7±2,2	1,50	0,135
Потікзалежна дилатація, %	5,78±0,62	2,54±0,68	3,12	0,002
Гіперемія, % збільшення швидкості	241,7±11,3	242,6±12,6	0,15	0,879

Напевне, висока поширеність патологічних реакцій судинного ендотелію у пацієнтів із клапанною кальцифікацією при ХХН пояснюється виснаженням і спотворенням компенсаторної «дилатуючої» реактивності ендотелію на звичайні стимули, дисбалансом між синтезом судинорозширювальних і судинозвужувальних субстанцій на користь останніх або ж повною втратою регуляції діаметра артерії відносно напруження зсуву на ендотелії (τ) [48].

Результати аналізу чутливості ПА до τ у хворих на ХХН, які відрізнялись наявністю ККС, показали, що при зіставному збільшенні величин τ_1 (напруження зсуву на ендотелії при РГ) та $\Delta\tau$ (зміна напруження зсуву відносно вихідної (τ_0), механочутливість ендотелію при ККС була вірогідно меншою у недіалізних (на 47,9 %) та ГД-пацієнтів (на 70,5 %) (табл. 4.2). Зниження чутливості ПА до τ

Таблиця 4.2

Чутливість плечової артерії до τ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M \pm m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
τ_0 , дПа	34,6 \pm 0,9	32,0 \pm 1,2	1,20	0,229
τ_1 , дПа	73,3 \pm 2,1	71,8 \pm 2,7	0,33	0,738
$\Delta\tau$, дПа	38,7 \pm 1,8	39,8 \pm 2,2	0,74	0,459
ΔD , см	0,028 \pm 0,002	0,018 \pm 0,003	2,88	0,004
K, ум. од.	0,071 \pm 0,006	0,037 \pm 0,007	3,15	0,002
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
τ_0 , дПа	31,7 \pm 1,3	32,1 \pm 1,3	0,32	0,746
τ_1 , дПа	70,7 \pm 2,7	73,4 \pm 3,5	0,46	0,643
$\Delta\tau$, дПа	39,0 \pm 2,5	41,3 \pm 3,2	0,46	0,645
ΔD , см	0,022 \pm 0,003	0,008 \pm 0,003	3,01	0,003
K, ум. од.	0,044 \pm 0,008	0,013 \pm 0,007	3,22	0,001

(К) супроводжувалося зміною діаметра ПА (ΔD), виміряного протягом перших секунд декомпресії. Очевидно, гірша здатність ПА до вазодилатації опосередковано пов'язана з порушенням синтезу ендотелієм молекули NO та афекторного ланцюга регуляції тону судинної стінки [337].

Ми встановили чітку залежність порушень вазореактивності, зниження потікзалежної дилатації ПА та прогресування атеросклеротичного ушкодження СА у хворих як із недіалізною, так і діаліззалежною стадіями ХХН, проте зміни були більше вираженими у ГД-пацієнтів (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3

Показники структури і функції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок ($M \pm m$)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
Діаметр артерії плеча вихідний, мм	4,34±0,08	4,26±0,09	4,46±0,09	2,42/0,299
Швидкість кровоплину вихідна, см/с	72,8±1,9	73,2±2,1	69,1±2,2	2,44/0,295
Потікзалежна дилатація, %	8,58±0,52	6,54±0,52#	3,83±0,58 ^{^^}	33,99/<0,001
Гіперемія, % збільшення швидкості	230,0±8,5	229,5±7,8	244,6±9,3	2,01/0,366

Примітки: 1. [^] – $p < 0,001$, # – $p < 0,01$ – порівняно з групою без бляшок; 2. ^{^^} – $p < 0,001$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

У групі хворих на ХХН 5Д стадії із гіперехогенними каротидними бляшками показник ЕЗВД був нижчим, порівняно з па-

Показники структури і функції плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Діаметр артерії плеча вихідний, мм	4,33±0,10	4,56±0,16	4,49±0,10	1,43/0,489
Швидкість кровоплину вихідна, см/с	69,0±2,8	68,1±2,6	69,7±2,5	0,15/0,929
Потікзалежна дилатація, %	6,82±0,80	5,72±0,85	1,81±0,63 ^{^###}	21,76/<0,001
Гіперемія, % збільшення швидкості	262,2±15,4	251,1±17,3	222,8±11,7*	4,93/0,085

Примітки: 1. * – $p < 0,05$, ^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;
2. ## – $p < 0,01$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

ціентами без бляшок (у 3,77 раза; $Z=4,28$, $p < 0,001$), так і з гіпоехогенними бляшками (у 3,16 раза; $Z=3,20$, $p=0,001$), а у хворих на ХХН 1–5 стадій – у 2,24 ($Z=5,52$, $p < 0,001$) та 1,71 ($Z=3,55$, $p < 0,001$) раза відповідно. Характерним було те, що зміни потікзалежної дилатації ПА у недіалізних хворих визначали уже на стадії формування гіпоехогенних бляшок ($p=0,003$), а збільшення швидкості кровоплину при РГ у ГД-пацієнтів із кальцифікованими бляшками було меншим ($p=0,042$), ніж у хворих без бляшок.

Поширеність патологічних типів ЕЗВД ПА у хворих із різною УЗ-морфологією каротидних бляшок представлено у таблицях 4.5, 4.6.

Таблиця 4.5

Типи ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (за даними проби з реактивною гіперемією) у недіалізних пацієнтів залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки		
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)
ЕЗВД \geq 10 %, n/%	24/42,1	10/16,4	2/4,1
ЕЗВД<0 %, n/%	3/5,3	5/48,2	7/14,3
ЕЗВД=0 %, n/%	0/0	2/3,3	6/12,2
ЕЗВД=0,1–9,9 %, n/%	30/52,6	44/72,1	34/69,4

Таблиця 4.6

Типи ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (за даними проби з реактивною гіперемією) у ГД-пацієнтів залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки		
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)
ЕЗВД \geq 10 %, n/%	10/32,3	5/23,8	1/2,4
ЕЗВД<0 %, n/%	2/6,5	1/4,8	13/31,0
ЕЗВД=0 %, n/%	1/3,2	2/9,5	6/14,3
ЕЗВД=0,1–9,9 %, n/%	18/58,1	13/61,9	22/52,4

При діалізузалежній стадії ХХН частота виникнення вазоконстрикторних й інерційних реакцій у хворих із гіперехогенними бляшками була більшою не лише відносно пацієнтів без каротидних бляшок (45,2 vs. 9,7 %; $\chi^2=9,09$, $p=0,003$), але й із гіпоехогенними бляшками (45,2 vs. 14,3 %; $\chi^2=4,62$, $p=0,032$). Подібну спрямованість щодо динаміки реєстрації патологічних реакцій судинного ендотелію спостерігали також і при недіалізній стадії ХХН. Зокрема, реакції типу ЕЗВД<0 % і ЕЗВД=0 % у недіалізних хворих із гіперехогенними каротидними бляшками були частіше (26,5 vs. 5,3 %; $\chi^2=7,71$, $p=0,003$) таких в осіб без бляшок; сумарний тип ЕЗВД ПА у групах

із кальцифікованими і м'якими бляшками також відрізнявся (26,5 vs. 8,2 %; $\chi^2=3,19$, $p=0,074$).

Зміни механочутливості ендотелію у хворих на ХХН із різним УЗ-фенотипом каротидних бляшок наведено у таблицях 4.7, 4.8.

Таблиця 4.7

Чутливість плечової артерії до τ у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок ($M \pm m$)

Показник	Бляшки			К-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
τ_0 , дПа	32,8 \pm 1,8	30,4 \pm 1,3	31,9 \pm 1,5	0,56/ 0,756
τ_1 , дПа	76,9 \pm 3,6	73,1 \pm 5,2	67,6 \pm 2,9*	4,80/ 0,091
$\Delta\tau$, дПа	44,1 \pm 3,3	42,7 \pm 4,9	35,7 \pm 2,8*	4,98/ 0,083
ΔD , см	0,025 \pm 0,003	0,023 \pm 0,004	0,005 \pm 0,003 ^{##}	17,36/ <0,001
К, ум. од.	0,049 \pm 0,010	0,041 \pm 0,009	0,011 \pm 0,009 ^{##**}	11,31/ 0,004

Примітки: тут і в таблицях 4.8, 4.9, 4.12 та 4.13.

1. * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, ^ – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

На діалізній стадії ХХН у хворих із наявністю гіперехогенних бляшок показник К був нижчим від такого в осіб без бляшок (на 77,6 %; $Z=3,10$, $p=0,002$), так само як і величини τ_1 (на 12,1 %; $Z=2,07$, $p=0,038$) і $\Delta\tau$ (на 19,0 %; $Z=2,28$, $p=0,023$). Варто відзначити, що механочутливість ендотелію у групах ГД-хворих із кальцифікованими і м'якими бляшками достовірно ($p=0,017$) відрізнялась, водночас, відмінностей за параметрами τ_1 і $\Delta\tau$ у згаданих групах встановлено не було. Характер змін чутливості ПА до τ у процесі ушкодження

СА на додіалізній стадії ХХН мав тенденцію, аналогічну діалізу етапу, проте менш інтенсивну. Так, показник К у недіалізних хворих із гіперехогенними бляшками був нижчим (у 1,73 раза; $Z=2,61$, $p=0,009$) порівняно з особами із гіпоехогенними бляшками. Зазначений показник вазореактивності на додіалізному етапі був вірогідно нижчим (у 1,88 раза; $Z=3,61$, $p<0,001$) у групі хворих із м'якими бляшками відносно групи без бляшок.

Таблиця 4.8

Чутливість плечової артерії до τ у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок ($M \pm m$)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
τ_0 , дПа	34,3 \pm 1,2	35,3 \pm 1,3	31,5 \pm 1,2	3,41/ 0,18
τ_1 , дПа	71,3 \pm 2,9	75,3 \pm 3,0	71,6 \pm 2,5	1,79/ 0,408
$\Delta\tau$, дПа	37,0 \pm 2,5	40,0 \pm 2,4	40,1 \pm 2,2	2,48/ 0,289
ΔD , см	0,036 \pm 0,003	0,024 \pm 0,002	0,014 \pm 0,003 ^{^##}	32,45/ <0,001
K, ум. од.	0,098 \pm 0,009	0,052 \pm 0,008 [^]	0,030 \pm 0,006 ^{^##}	32,21/ <0,001

Зниження швидкісних характеристик, відтак τ_1 , $\Delta\tau$ при проведенні проби з РГ у ГД-пацієнтів із КСА може вказувати на розвиток у такої категорії осіб тяжких порушень гемоваскулярного гомеостазу, а саме, змін складу/властивостей крові та/або ушкодження/дисфункції ендотелію [338]. Доведено протекторні щодо судинної кальцифікації властивості τ [339].

На клітинному рівні ЕД пов'язана з ушкодженням і пришвидшеним апоптозом ендотеліоцитів [59, 272]. Про системність ушкодження ендотелію у хворих на ХХН із ектопічною кальцифікацією свідчило збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин

(ЦЕК), які ми встановили, що є показником кінцевого етапу життєдіяльності клітин ендотелію, і віддзеркалюють ступінь їхньої деструкції [340].

Так, показник ЦЕК у недіалізних хворих із ККС був більшим в 1,24 ((11,4±0,4) vs. (9,2±0,2) x10⁴/л; Z=4,47, p<0,001), а у ГД-пацієнтів – у 1,29 ((18,5±0,5) vs. (14,4±0,4) x10⁴/л; Z=2,92, p=0,003) раза порівняно з особами без кальцифікації відповідно. Плазмовий вміст десквामованих ендотеліоцитів у хворих на ХХН 1–5 стадій із гіперехогенними бляшками був більшим як порівняно з пацієнтами без бляшок ((11,5±0,4) vs. (8,5±0,3) x10⁴/л; Z=5,17, p<0,001), так і з гіпоехогенними бляшками ((11,5±0,4) vs. (9,7±0,3) x10⁴/л; Z=3,21, p=0,001), причому підвищення (на 14,1 %; Z=2,59, p=0,010) кількості ЦЕК відбувалось уже на стадії формування м'яких бляшок (рис. 4.1).

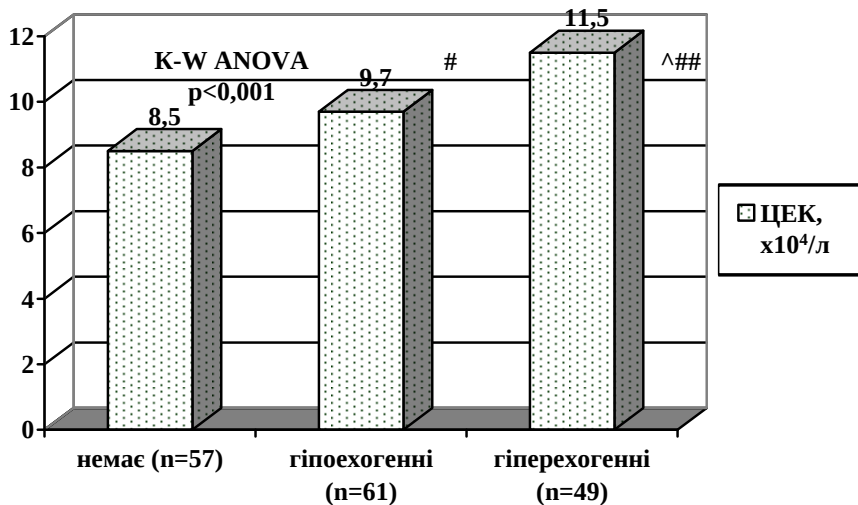


Рис. 4.1. Середній вміст циркулюючих ендотеліальних клітин у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок.

Примітки: 1. # – p<0,01, ^ – p<0,001 – порівняно з групою без бляшок;
2. ## – p<0,01 – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Кількість ЦЕК у хворих на ХХН 5Д стадії із кальцифікованими каротидними бляшками перевищувала на 25,7 % таку в пацієнтів без бляшок ((18,1±0,6) vs. (14,4±0,6) ×10⁴/л; Z=3,80, p<0,001), на 17,5 % – з гіпоехогенними бляшками ((18,1±0,6) vs. (15,4±0,6) ×10⁴/л; Z=2,72, p=0,007) відповідно (рис. 4.2).

Можливо, за умов пришвидшеного апоптозу клітин у хворих на ХХН із ектопічною кальцифікацією порушуються процеси регенерації та утилізації десквамованого ендотелію, що може бути однією з причин зниження вмісту стабільних метаболітів NO [59, 341].

Згідно з даними нашого дослідження, збільшення кількості ЦЕК в умовах прогресування атеросклеротичного ушкодження СА, незалежно від стадії ХХН, супроводжувалось дефіцитом NO, оціненим за сироватковим вмістом нітрит- (NO₂⁻) [342] і нітрат-аніонів (NO₃⁻) [343] (табл. 4.9).

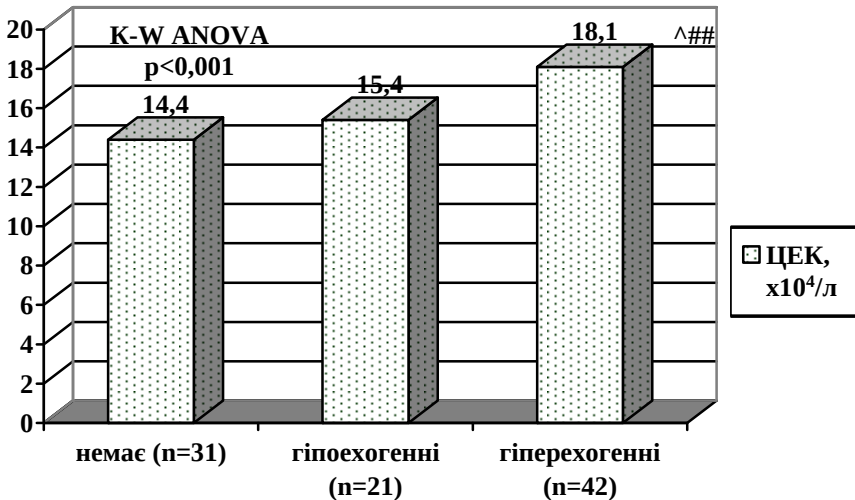


Рис. 4.2. Середній вміст циркулюючих ендотеліальних клітин у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок.

Примітки: 1. ^ – p<0,001 – порівняно з групою без бляшок;
2. ## – p<0,01 – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,072±0,002	0,066±0,002*	0,055±0,002^##	21,08/ <0,001
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,19±0,02	1,18±0,02	1,09±0,03^##	12,59/ 0,002
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,082±0,003	0,080±0,003	0,072±0,003###	11,77/ 0,003
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,26±0,04	1,31±0,06	1,24±0,03	0,79/ 0,675

Встановлено, що при недіалізній стадії ХХН пацієнти з гіперехогенними каротидними бляшками характеризувались нижчим вмістом як NO₂⁻ (у 1,20 раза; Z=2,79, p=0,005), так і NO₃⁻ (у 1,08 раза; Z=2,80, p=0,005) відносно осіб із гіпоехогенними бляшками. Більше того, недіалізні пацієнти з м'якими бляшками і без бляшок за показником NO₂⁻ відрізнялись (p=0,017). Динаміка стабільних метаболітів NO при діаліззалежній стадії ХХН у хворих із різною УЗ-морфологією каротидних бляшок мала аналогічну спрямованість, проте була менше вираженою; середній вміст NO₃⁻ у досліджуваних групах достовірно не змінювався.

Дані, представлені на рисунках 4.3, 4.4, демонструють тісний зв'язок ККС зі зниженням генерації NO, особливо у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН.

У групах пацієнтів із клапанною кальцифікацією показник NO₂⁻ як на додіалізній ((0,053±0,002) vs. (0,070±0,001) ммоль/л; Z=5,00,

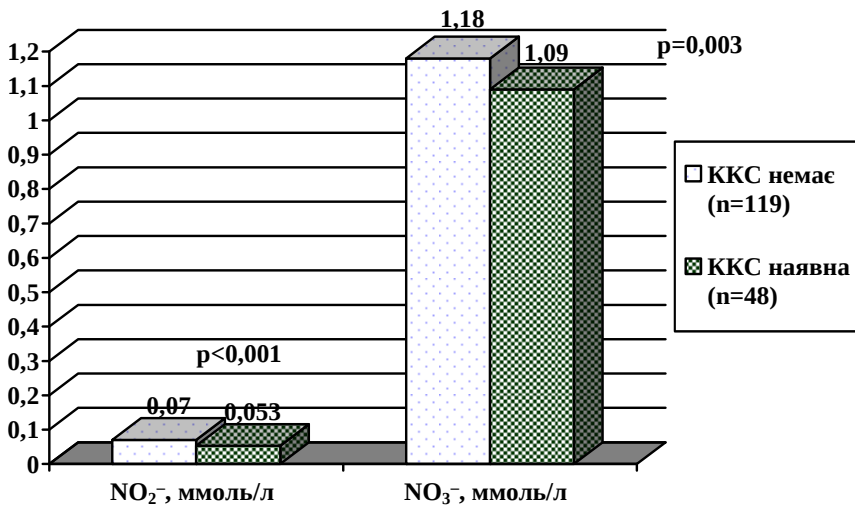


Рис. 4.3. Середній вміст NO₂⁻ і NO₃⁻ у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

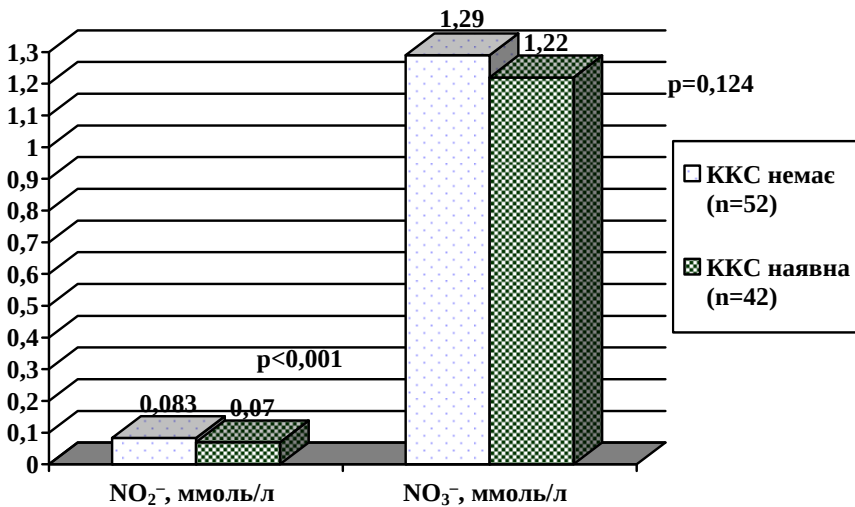


Рис. 4.4. Середній вміст NO₂⁻ і NO₃⁻ у пацієнтів із діалізозалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

$p < 0,001$), так і діалізній ($(0,070 \pm 0,002)$ vs. $(0,083 \pm 0,002)$ ммоль/л; $Z=4,30$, $p < 0,001$) стадіях ХХН був нижчим (на 24,3 і 15,7 %, відповідно), ніж у хворих без ККС. Аналогічну, проте меншою мірою, вірогідну ($(1,09 \pm 0,03)$ vs. $(1,18 \pm 0,01)$ ммоль/л; $Z=2,94$, $p=0,003$) динаміку показника NO_3^- у хворих із клапанною кальцифікацією встановлено для недіалізних осіб. Водночас, вміст NO_3^- ($(1,22 \pm 0,03)$ vs. $(1,29 \pm 0,03)$ ммоль/л; $Z=1,54$, $p=0,124$) у ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ККС, був подібним.

Механізми альтерації продукції та/або біодоступності NO у хворих із кардіоваскулярною кальцифікацією при ХХН перебувають на стадії вивчення та можуть бути пов'язані з дефіцитом L-аргініну, порушенням роботи eNOS, їх кофакторів, акумуляцією ADMA, накопиченням модифікованих ліпопротеїнів, уремічних токсинів, депонуванням NO, кліренсом NO внаслідок ГД, а також розвитком ОС [59, 140, 273, 340, 341]. Варто відзначити, що важливим фактором зниження біодоступності NO в умовах хронічної дисфункції нирок, очевидно, є стабілізація молекули NO в буферному пулі – S-нітрозотіолах [140].

Ми довели наявність сильної зворотної кореляційної залежності між кількістю ЦЕК та вмістом NO_2^- у групах пацієнтів із ККС ($R_s = -0,75$, $p < 0,001$; $R_s = -0,72$, $p < 0,001$) та КСА ($R_s = -0,74$, $p < 0,001$; $R_s = -0,74$, $p < 0,001$) як при недіалізній, так і діаліззалежній стадіях ХХН відповідно.

Для отримання високоточних результатів і методичної зручності ми удосконалили і захистили патентом України [344] методику кількісної оцінки ЦЕК у плазмі крові, яка полягає в тому, що клітини у мікропрепараті визначають люмінесцентно-мікроскопічним методом на принципових засадах поляризованої флуоресценції (рис. 4.5).

Порівняльний аналіз показників структурно-функціональної активності ендотелію, залежно від додіалізної і діаліззалежної стадій ХХН, визначив, що у ГД-хворих із ККС домінують недостатня вазодилатація та накопичення ЦЕК, а у недіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією – знижений вміст стабільних метаболітів NO [304].

Потікзалежна дилатація ПА у хворих на ХХН 5д стадії із ККС склала 53,7 % ($(2,54 \pm 0,68)$ vs. $(4,73 \pm 0,66)$ %; $Z=2,34$, $p=0,019$), механочутливість ендотелію – 35,1 % ($(0,013 \pm 0,008)$ vs. $(0,037 \pm 0,007)$ ум. од.; $Z=2,38$, $p=0,017$) від аналогічних параметрів у хворих на ХХН 1–5 стадій із клапанною кальцифікацією (рис. 4.6, 4.7).

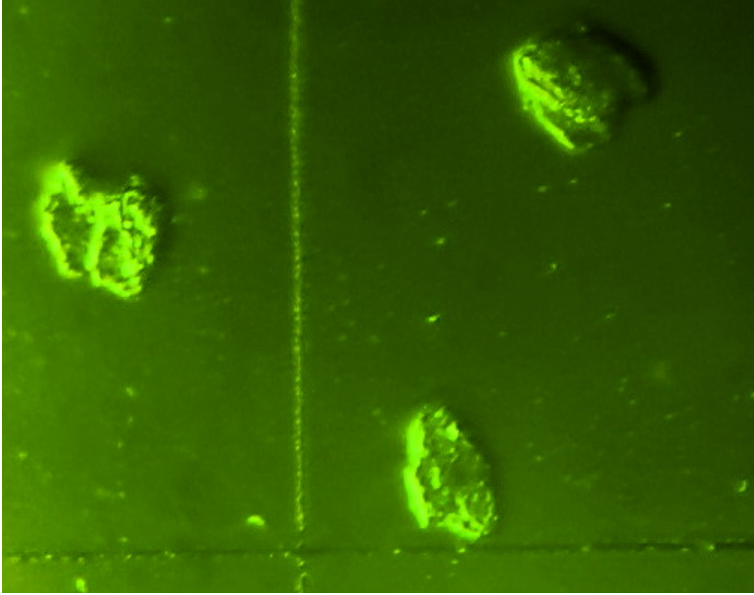


Рис. 4.5. Поляризована флуоресценція ендотеліоцитів $\times 40$.

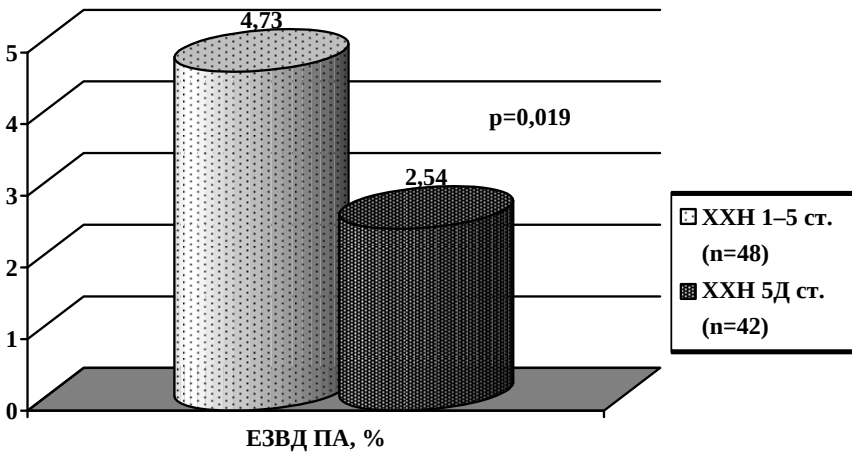


Рис. 4.6. Середнє значення ендотелійзалежної вазодилатації у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

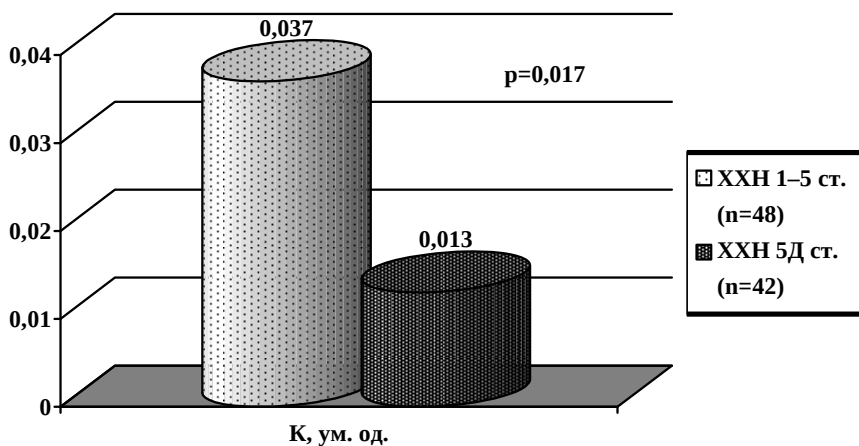


Рис. 4.7. Середнє значення К у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

Варто відзначити, що частота вазоконстрикторних й інерційних реакцій ПА при проведенні проби з РГ у хворих із ККС при діалізо-залежній стадії ХХН мала тенденцію (42,9 vs. 25,0 %; $\chi^2=3,21$, $p=0,073$) до збільшення порівняно з такими при недіалізній стадії ХХН.

Характер змін плазмового вмісту десквамованих ендотеліоцитів та сироваткової концентрації NO_2^- , NO_3^- у хворих із різними стадіями ХХН в умовах ККС представлено у таблиці 4.10. Збільшена кількість NO у ГД-хворих, порівняно з недіалізними пацієнтами, очевидно, зумовлена порушенням кліренсу стабільних метаболітів NO через редуковану функцію нирок при діалізо-залежній стадії ХХН [48, 211].

Отже, масивна деструкція ендотелію, виражені порушення вазореактивності, дефект у системі метаболізму NO при ГД можуть зумовлювати значну інтенсивність і поширеність кальцифікації серцево-судинної системи, зокрема ККС, у хворих на ХХН 5Д стадії.

Відомо, що механізми ушкодження/дисфункції ендотелію в пацієнтів із ХХН тісно асоційовані з порушеннями у системі гемостазу [345]. Ми встановили, що кардіоваскулярна кальцифікація, неза-

Таблиця 4.10

Порівняльна характеристика вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту і кількості циркулюючих ендотеліальних клітин у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діаліздежна (n=42)		
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,053±0,002	0,070±0,002	4,14	<0,001
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,09±0,03	1,22±0,03	3,07	0,002
ЦЕК, x10 ⁴ /л	11,4±0,4	18,6±0,5	7,59	<0,001

лежно від стадії ХХН, була пов'язана з активацією тромбоцитарної ланки гемостазу, гіперкоагуляцією та одночасною депресією фібринолізу [346–352]. Активність тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів із ХХН ми оцінювали за кількістю тромбоцитів у периферійній крові, відсотком спонтанно агрегованих (%САТ) і адгезивних (%АТ) тромбоцитів, плазмового гемостазу – за активованим частковим тромбіновим часом (АЧТЧ), протромбіновим часом із розрахунком протромбінового індексу (ПІ), системи фібринолізу – за фібринолітичною активністю (ФА).

У групах пацієнтів із клапанною кальцифікацією як при недіалізній, так і діаліздежній стадіях ХХН показники %САТ (на 30,8 і 37,2 %), %АТ (на 17,6 і 16,3 %), ПІ (на 2,9 і 5,5 %) були достовірно вищими, а параметр АЧТЧ – нижчим (у 1,14 і 1,16 раза) відносно груп пацієнтів без ККС. Водночас, кількість тромбоцитів у недіалізних і ГД-хворих, які вірізнялись наявністю ККС, була подібною (табл. 4.11).

ФА плазми крові у хворих із ККС при ХХН 1–5 стадій склала (268,6±7,7) хв, при ХХН 5Д стадії – (326,4±8,8) хв, а у пацієнтів без кальцифікації – (239,4±5,7) і (286,4±9,3) хв відповідно, що на 12,2 (Z=2,55, p=0,011) і 14,0 % (Z=2,73, p=0,006) менше (рис. 4.8, 4.9).

Застосування методу Краскела – Уолліса дозволило нам встановити вірогідні відмінності практично за усіма показниками гемо-

Таблиця 4.11

Показники гемостазу в пацієнтів із хронічною хворобою нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Недіалізна стадія ХХН (n=167)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	184,0±6,3	165,0±9,7	1,83	0,067
%САТ, %	14,3±0,3	18,7±1,0	4,52	<0,001
%АТ, %	37,4±1,0	44,0±2,0	3,13	0,002
АЧТЧ, с	35,8±0,7	31,3±0,8	3,40	<0,001
ПІ, %	90,6±0,7	93,2±1,0	2,53	0,012
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)				
Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	198,8±8,6	173,6±9,8	1,60	0,110
%САТ, %	18,8±1,0	25,8±1,6	3,83	<0,001
%АТ, %	47,3±2,0	55,0±2,2	2,44	0,015
АЧТЧ, с	33,3±0,8	28,7±0,7	4,20	<0,001
ПІ, %	88,3±1,1	93,2±0,8	3,12	0,002

стазіограми (за винятком тромбоцитів) у хворих на ХХН із різним УЗ-фенотипом каротидних бляшок.

У ГД-хворих із наявністю гіперехогенних каротидних бляшок показники %САТ (у 1,58 раза; $Z=4,94$, $p<0,001$), %АТ (в 1,26 раза; $Z=3,21$, $p=0,001$), ПІ (у 1,05 раза; $Z=2,15$, $p=0,031$), ФА (в 1,14 раза; $Z=2,62$, $p=0,009$) перевищували такі в осіб без бляшок, водночас, кількість тромбоцитів (на 14,2 %; $Z=1,72$, $p=0,086$) і значення АЧТЧ (на 10,0 %; $Z=2,87$, $p=0,004$) були нижчими відповідно. Відмінності між показниками гемостазу при діаліззалежній стадії ХХН визначались також і між гіпер- і гіпоехогенними бляшками – %САТ ($p=0,017$), %АТ ($p=0,006$), АЧТЧ ($p=0,045$), ПІ ($p=0,051$), ФА ($p=0,032$) (табл. 4.12).

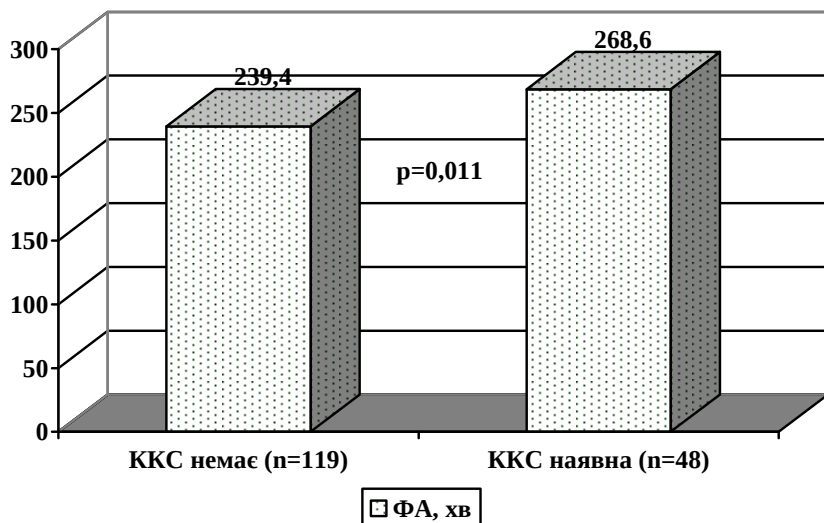


Рис. 4.8. Середнє значення фібролітичної активності крові у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

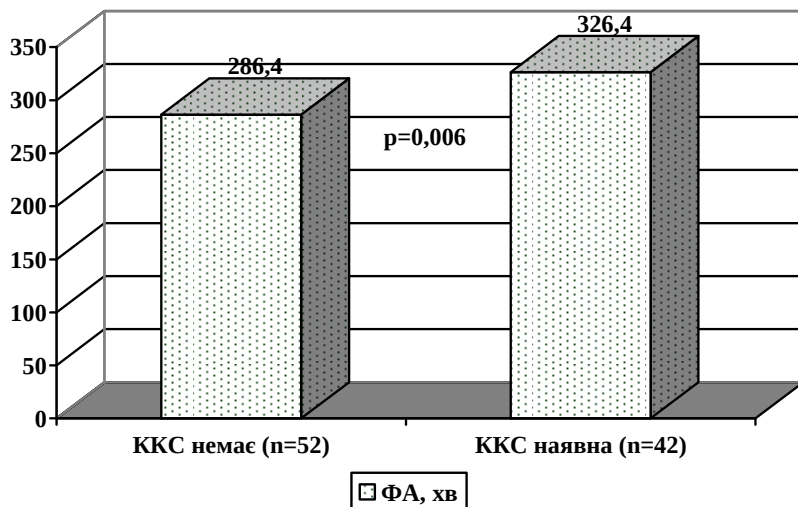


Рис. 4.9. Середнє значення фібролітичної активності крові у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

Таблиця 4.12

Показники гемостазу в пацієнтів із діалізалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	200,9±11,2	198,2±14,4	172,4±9,5	3,44/ 0,179
%САТ, %	16,5±0,6	22,0±2,6	26,0±1,4 ^{^**}	24,41/ <0,001
%АТ, %	45,2±2,9	46,9±2,5	56,8±2,2 ^{##}	13,28/ 0,001
АЧТЧ, с	32,9±1,0	32,1±1,3	29,6±0,8 ^{##**}	9,25/ 0,010
ПІ, %	88,6±1,5	88,7±1,7	92,9±0,9 [*]	6,16/ 0,046
ФА, хв	285,2±10,8	290,7±10,8	325,2±11,0 ^{##**}	8,82/ 0,012

У хворих із недіалізною стадією ХХН відмічали подібні закономірності щодо змін системи гемостазу залежно від УЗ-морфології каротидних бляшок (табл. 4.13), хоча динаміка %САТ була менш інтенсивною, ніж в осіб, які отримували хронічний ГД. Варто відзначити, що пацієнти у групі з м'якими бляшками мали вищі середні значення %САТ ($p=0,042$), %АТ ($p=0,085$), порівняно з такими у групі без бляшок, а хворі з кальцифікованими бляшками – нижчі значення числа тромбоцитів ($p=0,052$) відносно пацієнтів без бляшок.

Результати дослідження порушень гемостазу показали, що за умов ХХН у хворих із ККС і КСА посилюються процеси адгезії і агрегації кров'яних пластинок. Враховуючи чисельні негативні ефекти гіперреактивності тромбоцитів (рилізінг-реакція, порушення функцій ендотелію і мікроциркуляції, активація гемостазу), можна вважати, що у хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією активації тромбоцитарного гемостазу належить само-

Таблиця 4.13

Показники гемостазу в пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	190,0±8,9	176,1±8,9	168,3±9,8	3,25/ 0,197
%САТ, %	13,5±0,4	15,2±0,5*	18,4±1,0 ^{^##}	20,62/ <0,001
%АТ, %	34,8±1,3	39,3±1,7	44,3±1,8 ^{^**}	16,63/ <0,001
АЧТЧ, с	36,7±1,2	34,9±0,9	31,4±0,9 ^{^##}	13,85/ 0,001
ПІ, %	89,4±1,0	91,1±0,9	94,0±1,1 ^{##**}	9,18/ 0,010
ФА, хв	235,4±8,0	242,9±8,6	268,3±6,7 ^{##**}	9,22/ 0,010

стійна патогенетична роль у розвитку ендovasкулітів й ініціації процесів фіброзоутворення [345]. Висока активність тромбоцитів, згідно з даними [353], очевидно, зумовлена зниженням активності в останніх апірази і 5'-нуклеотидази, підвищенням аденозиндезамінази та порушенням утворення аденозину в сироватці крові та печінці за умов гіпергомоцистеїнемії, яка характерна для ХНН [18]. Варто відзначити, що %САТ поряд із відомими предикторами, вважається незалежним фактором ризику атеротромбозу [338]. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль тромбоцитів в утворенні локальних обструктивних ушкоджень коронарних і екстракраніальних артерій та розвитку гострих серцево-судинних подій [345]. Деяке зниження кількості кров'яних пластинок периферійної крові у хворих на ХНН 1–5 стадій із ККС і КСА можна пояснити як недостатньою їх продукцією, так і підвищеним споживанням [354]. Очевидно, що вже на додіалізній стадії ХНН кардіоваскулярна

кальцифікація асоціюється з накопиченням уремичних токсинів і розвитком хронічного ДВЗ-синдрому. Дослідження плазмового гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу в пацієнтів із ХХН з ектопічною кальцифікацією. Аналізуючи динаміку показників АЧТЧ і ПІ, логічно вважати, що активація згортальної системи крові у таких пацієнтів відбувалась як за внутрішнім (більшою мірою), так і за зовнішнім шляхами, причому перший ініціюється контактом крові з субендотелієм, а другий – надходженням у кров тканинного тромбoplastину [355]. Дефіцит фібринолізу у хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [338, 356]. В основі зниження ФА за цих умов, найімовірніше, лежить порушення процесів синтезу й експресії ендотеліоцитами t-РА або ж дисбаланс між останнім і його інгібітором [357]. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітичної та антикоагулянтної систем, можна припустити, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну III у зазначеній категорії хворих також буде зниженим, що, у свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому. Варто відзначити, що Kolbel та співавт. [358] спостерігали зниження активності системи протеїну С за умов стенотичного ушкодження СА у хворих із гіперехоєними бляшками порівняно з гіпоехоєними.

Дані порівняльного аналізу показників активності первинного гемостазу при ККС на різних стадіях ХХН засвідчили наявність тромбоцитарної агресії у хворих, яких лікували хронічним ГД. Як показано на рисунку 4.10, у пацієнтів із клапанною кальцифіцією та діаліззалежною стадією ХХН середні значення %САТ ((25,8±1,6) vs. (18,7±1,0) %; Z=3,70, p<0,001) та %АТ ((55,0±2,2) vs. (44,0±2,0) %; Z=3,29, p=0,001) перевищували такі у хворих із недіалізною стадією ХХН та ККС (рис. 4.10). Кількість тромбоцитів у зазначених групах не відрізнялась ((173,6±9,8) vs. (165,0±9,7) x10⁹/л; Z=1,29, p=0,198).

Активність вторинного гемостазу та фібринолізу в пацієнтів із клапанною кальцифікацією залежно від стадії ХХН наведено у таблиці 4.14; прояви тромбофілії були більше вираженими у ГД-пацієнтів. В умовах ККС у хворих на ХХН 5Д стадії показник АЧТЧ був

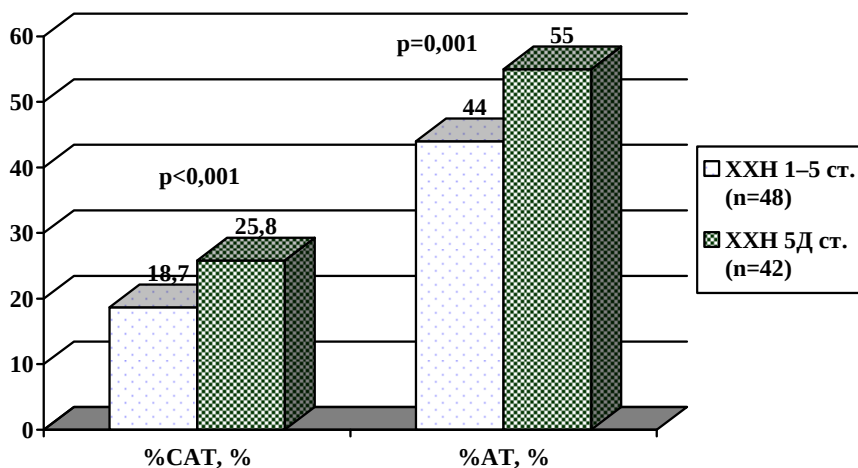


Рис. 4.10. Середні значення %CAT і %AT у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від стадії хронічної хвороби нирок.

вірогідно (у 1,09 раза) нижчим, а параметр ФА (у 1,22 раза) – вищим порівняно з хворими на ХХН 1–5 стадій.

Таблиця 4.14

Порівняльна характеристика показників коагуляційного гемостазу й фібринолізу в пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діаліззалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
АЧТЧ, с	31,3±0,8	28,7±0,7	2,27	0,023
ПІ, %	93,2±1,0	93,2±0,8	0,06	0,951
ФА, хв	268,6±7,7	326,4±8,8	3,90	<0,001

Таким чином, при ХХН у пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією, зокрема ККС і КСА, розвивається цілий каскад порушень системи гемостазу (більшою мірою у ГД-пацієнтів), що посилюють зниження тромборезистентності ендотелію, гіперре-

активність кров'яних пластинок і активність факторів згортання, пригнічення фібринолітичних функцій ендотелію, що у кінцевому підсумку сприяє розвитку атеротромбозу і, відповідно, гострих серцево-судинних подій. Дефект гемостазу, в т. ч. через механізми тромбоцитарного варіанта хронічного ДВЗ-синдрому [359], може бути фактором формування ектопічної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок.

Ми вперше встановили при ХХН достовірні асоціативні взаємозв'язки як між сумарним ступенем вираження КМК і КМК (табл. 4.15), так і ступенем атеросклеротичного ушкодження СА (табл. 4.16), з одного боку, та структурно-функціональними показниками ендотелію (ЕЗВД ПА, К, NO_2^- , ЦЕК), з іншого [48, 133, 151, 185, 186, 302, 336]. Це вказує на патогенетичну роль ушкодження/дисфункції ендотелію у предикції прогресування кальцифікації серцево-судинної системи у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями ХХН.

Таблиця 4.15

Асоціації основних структурно-функціональних показників ендотелію зі ступенем вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Показник	Rs	p
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)		
ЕЗВД	-0,46	<0,001
К	-0,39	<0,001
NO_2^-	-0,43	<0,001
ЦЕК	0,54	<0,001
Недіалізна стадія ХХН (n=167)		
ЕЗВД	-0,44	<0,001
К	-0,39	<0,001
NO_2^-	-0,42	<0,001
ЦЕК	0,49	<0,001

Асоціації основних структурно-функціональних показників ендотелію зі ступенем атеросклеротичного ушкодження сонних артерій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Показник	Rs	p
Діаліззалежна стадія ХХН (n=94)		
ЕЗВД	-0,47	<0,001
К	-0,36	<0,001
NO ₂ ⁻	-0,39	<0,001
ЦЕК	0,46	<0,001
Недіалізна стадія ХХН (n=167)		
ЕЗВД	-0,46	<0,001
К	-0,38	<0,001
NO ₂ ⁻	-0,40	<0,001
ЦЕК	0,44	<0,001

Побудова кореляційних моделей для з'ясування зв'язку між показниками ЕД та маркерами запалення, гемостазу, показниками фосфорно-кальцієвого метаболізму в групах хворих із ККС і КСА, незалежно від стадії ХХН, визначила інтегруючу роль ЕД у реалізації механізмів кардіоваскулярної кальцифікації [48, 151, 270, 276, 279, 281, 336].

У пацієнтів як із ККС, так і з КСА спостерігали позитивний (для ЦЕК) та негативний (для NO₂⁻) середньої сили взаємозв'язок між ушкодженням ендотелію з розвитком дефіциту базального NO та порушеним мінеральним обміном, ВГПТ (табл. 4.17).

Кількість десквамованих ендотеліоцитів і вміст NO₂⁻ у хворих на ХХН із кальцифікацією серцево-судинної системи тісно пов'язані з запальними маркерами, причому найбільшу залежність останніх із порушеннями ендотелію, зокрема метаболізмом NO, визначено для СРБ, ЦІК, найменшу – для уремічних токсинів, зокрема СМ. Зазначені особливості взаємозв'язку мали подібний характер як у недіалізних, так і в ГД-хворих, незалежно від локалізації ектопічної кальцифікації (табл. 4.18, 4.19) і вказували на синергізм та системність запальних й ендотеліальних механізмів у процесах атерогенезу.

Таблиця 4.17

Кореляційна модель показників мінерального метаболізму й ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та кальцифікацією клапанів серця і сонних артерій

Показник	Діалізна стадія ХХН (Rs)					
	ККС (n=42)			КСА (n=42)		
	Са	Р	ПТГ	Са	Р	ПТГ
NO ₂ ⁻	-0,27	-0,46#	-0,48#	-0,26	-0,37*	-0,38*
ЦЕК	0,36*	0,49#	0,32*	0,31*	0,40#	0,31*
Показник	Недіалізна стадія ХХН (Rs)					
	ККС (n=48)			КСА (n=49)		
	Са	Р	ПТГ	Са	Р	ПТГ
NO ₂ ⁻	-0,34*	-0,44#	-0,39#	-0,34*	-0,36*	-0,36*
ЦЕК	0,38#	0,59 [^]	0,34*	0,41#	0,49 [^]	0,38#

Примітка. Тут і в таблицях 4.18, 4.19, 4.20 та 4.21: * – $p < 0,05$, # – $p < 0,01$, [^] – $p < 0,001$ – вірогідність кореляційного зв'язку.

Таблиця 4.18

Кореляційна модель показників активності хронічного запалення й ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та кальцифікацією клапанів серця

Показник	Діалізна стадія ХХН (Rs)				
	ККС (n=42)				
	СРБ	ФГ	ЦІК	СМ/254	СМ/280
NO ₂ ⁻	-0,55 [^]	-0,41#	-0,41#	-0,38*	-0,34*
ЦЕК	0,42#	0,31*	0,55 [^]	0,36*	0,42#
Показник	Недіалізна стадія ХХН (Rs)				
	ККС (n=48)				
	СРБ	ФГ	ЦІК	СМ/254	СМ/280
NO ₂ ⁻	-0,56 [^]	-0,42#	-0,51 [^]	-0,32*	-0,44#
ЦЕК	0,49 [^]	0,43#	0,39#	0,49 [^]	0,36*

Таблиця 4.19

Кореляційна модель показників активності хронічного запалення й ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і кальцифікацією сонних артерій

Показник	Діалізна залежна стадія ХХН (Rs)				
	КСА (n=42)				
	СРБ	ФГ	ЦІК	СМ/254	СМ/280
NO ₂ ⁻	-0,49 [^]	-0,44 [#]	-0,40 [#]	-0,38 [*]	-0,31 [*]
ЦЕК	0,42 [#]	0,39 [#]	0,50 [^]	0,33 [*]	0,37 [*]
Показник	Недіалізна стадія ХХН (Rs)				
	КСА (n=49)				
	СРБ	ФГ	ЦІК	СМ/254	СМ/280
NO ₂ ⁻	-0,57 [^]	-0,49 [^]	-0,50 [^]	-0,30 [*]	-0,44 [#]
ЦЕК	0,48 [^]	0,50 [^]	0,32 [*]	0,46 [^]	0,38 [#]

Побудова кореляційної моделі для показників, що характеризують активність гемостазу, та ЕД у хворих із ККС і КСА при недіалізній та діалізна залежній стадіях ХХН визначила наступне. Найбільш вірогідні взаємозв'язки у групах пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією встановлені для показників %САТ і NO₂⁻, ФА і NO₂⁻, так само як і для %САТ і ЦЕК, ФА і ЦЕК, причому перші мали зворотний характер, а другі – прямий (табл. 4.20, 4.21).

Таблиця 4.20

Кореляційна модель показників системи гемостазу й ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і кальцифікацією клапанів серця

Показник	Діалізна залежна стадія ХХН (Rs)				
	ККС (n=42)				
	%САТ	%АТ	АЧТЧ	ПІ	ФА
NO ₂ ⁻	-0,54 [^]	-0,47 [#]	0,46 [#]	-0,32 [*]	-0,47 [#]
ЦЕК	0,39 [*]	0,42 [#]	-0,20	0,27	0,35 [*]

Показник	Недіалізна стадія ХХН (Rs)				
	ККС (n=48)				
	%САГ	%АГ	АЧТЧ	ІІ	ФА
NO ₂ ⁻	-0,61 [^]	-0,47#	0,44#	-0,33*	-0,53 [^]
ЦЕК	0,49 [^]	0,58 [^]	-0,38#	0,18	0,49 [^]

Таблиця 4.21

Кореляційна модель показників системи гемостазу й ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із хронічною хворобою нирок і кальцифікацією сонних артерій

Показник	Діалізалежна стадія ХХН (Rs)				
	КСА (n=42)				
	%САГ	%АГ	АЧТЧ	ІІ	ФА
NO ₂ ⁻	-0,61 [^]	-0,40#	0,45#	-0,46#	-0,60 [^]
ЦЕК	0,45#	0,20	-0,39*	0,32*	0,47#
Показник	Недіалізна стадія ХХН (Rs)				
	КСА (n=49)				
	%САГ	%АГ	АЧТЧ	ІІ	ФА
NO ₂ ⁻	-0,63 [^]	-0,32*	0,43#	-0,33*	-0,57 [^]
ЦЕК	0,44#	0,39#	-0,38#	0,12	0,49 [^]

Активация апоптозу ендотеліальних клітин, зниження генерації NO та достовірний кореляційний зв'язок маркерів запалення, показників гемостазу, мінерального обміну з кількістю ЦЕК і вмістом NO₂⁻ у нашому дослідженні дозволяють сьогодні припустити, що ендотелій є ключовим модулятором запалення, основним регулятором внутрішньосудинного гомеостазу в пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією при ХХН, а мінералізація інтерстиціальних клітин і макрофагів клапанів серця та гладком'язових елементів судин за умов ВГПТ і надлишку Р відбувається не без участі системи NO [48].

Очевидно, що у хворих із недіалізною та діалізалежною стадіями ХХН ушкоджені ендотеліальні клітини є активними учасниками

процесів кальцифікації, а не пасивними свідками, оскільки можуть брати участь у формуванні прозапального та остеогенного фенотипу, запуску механізму NF-κB [59, 142, 145, 149, 152, 192, 194, 309, 313, 323, 360, 361], медіації запально-індукованої судинної/клапанної кальцифікації [57, 106, 154, 155, 194–196, 308], розвитку ендотеліального ОС та активації NO-сигнальних шляхів [59, 134, 137, 154, 155, 188, 204, 246, 255, 286, 322, 362, 363], а також відігравати важливу роль в ангіогенезі [59, 188, 192, 307, 315, 316, 363]. Нещодавно встановлено, що у хворих, які отримували хронічний ГД, збільшення концентрації розчинного активатора плазміногену рецептора урокіназного типу (suPAR), утворення якого пов'язане з ушкодженням клітинних мембран ендотеліоцитів та макрофагів, тісно асоційоване із вираженням кальцифікації коронарних артерій і нових серцево-судинних подій [247]. suPAR є новим запальним біомаркером, предиктором розвитку ХХН, прогресування атеросклерозу, високої кардіоваскулярної захворюваності й смертності у зазначеній категорії хворих [247, 364, 365].

Враховуючи усі вищенаведені факти, які ми отримали, нові наукові дані на сьогодні можна вважати, що ушкодження ендотелію з альтерацією метаболізму в системі NO може бути чинником формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН. Найімовірніше, у складному процесі реалізації відносин індукторів та інгібіторів ектопічної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок, ушкодження/дисфункція ендотелію є важливим механізмом, який опосередковує ефекти хронічного запалення (в основі лежить реакція ОС) на розвиток ушкодження серцево-судинної системи і її кальцифікації. Більше того, вважають [287, 366], що ЕД є маркером раннього судинного старіння у хворих із нирковою і серцево-судинною патологією, а вікасоційоване клітинне старіння [88, 143, 179] належать до тригерів кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН-МКП. У свою чергу, ектопічні кальцифікати призводять до ураження ендотеліального шару судин і серцевих клапанів [150, 154].

Таким чином, формується замкнене коло: ушкодження ендотелію + хронічне запалення → кардіоваскулярна кальцифікація → ушкодження ендотелію + хронічне запалення.

4.2. Передчасне старіння серцево-судинної системи

Порушення цілості й функції ендотелію асоційоване із пришвидшенням старінням серцево-судинної системи при ХХН [287, 289, 314–316], що підтверджено розвитком ЕД, артеріальної жорсткості та кальцифікації артерій у дітей із хронічною дисфункцією нирок [182, 367]. Прогероїдний синдром у хворих на ХХН характеризується акумуляцією в гладком'язових клітинах преламіну А, низькою теломерозною активністю і вкороченням теломер, ушкодженням ДНК [179, 245, 306]. Передчасне старіння ендотеліальних і гладком'язових клітин пов'язане з надпродукцією АФК, запаленням, активністю NF- κ B, накопиченням уремічних токсинів [179, 192, 259, 287, 289, 314–316]. Зокрема, сульфат індоксилу та ADMA у щурів із АГ індукують старіння ендотеліальних клітин і аортальну кальцифікацію [192, 287, 289]. Крім того, ADMA погіршує мобілізацію й активність кістковомозкових ендотеліальних прогеніторних клітин, що негативно впливає на відновлення ендотелію та сприяє неоангіогенезу [287]. Старіння призводить до активації ендотеліальних клітин із накопиченням білків, які беруть участь у системі гемостазу, зокрема PAI-1, та фактора Віллебранда, відтак сприяє формуванню у клапанних міофібробластах ядер кальцифікації [259]. Усі ці фактори при тривалому ушкодженні й недостатній ефективності регенераторних механізмів індукують остеогенні програми та розвиток кардіоваскулярної кальцифікації.

Судинна кальцифікація є процесом, опосередкованим гладком'язовими клітинами. Старіння гладком'язових клітин поєднується із перетворенням контрактильного фенотипу до секреторного (проліферація/міграція) та остеохондрогенного [143]. Скоротливий фенотип є переважно пасивним та протикальцифікуючим, тоді як секреторний та остеохондрогенний фенотипи пов'язані з підвищеною схильністю до розвитку кальцифікації [143, 192]. Маркери остеохондрогенезу в умовах ХХН спостерігали при кальцифікації артерій на експериментальних та клінічних моделях [143, 192], підкреслюючи положення про те, що транзиція гладком'язових клітин до остеогенного фенотипу передуює судинній кальцифікації.

Фенотипічне перетворення гладком'язових клітин спостерігають також при нормальному судинному старінні, яке асоційоване із супутнім клітинним старінням [368]. Дослідження фенотипу гладком'язових клітин, пов'язаного із захворюваннями та клітинним старінням на молекулярному рівні, привело до гіпотези, що судинну кальцифікацію при ХХН можна розглядати як наслідок передчасного старіння зазначених клітин [369].

Клітинне старіння включає у себе багато механізмів. По-перше, ушкодження ДНК призводить до того, що клітини старіють, припиняють розмножуватись, а також спричиняють локальну запальну реакцію. По-друге, дефекти ядерної пластинки, зумовлені захворюваннями з характерними тканиноспецифічними ознаками старіння, у поєднанні з епігенетичними модифікаціями, ураженням мітохондрій та протеостазом формують ключові процеси, що призводять до клітинного старіння [369].

Ядерна пластинка являє собою сітку проміжних волокон, міститься під внутрішньою ядерною мембраною і забезпечує можливість нормального функціонування нуклеарних процесів. Відомо, що ядерна пластинка регулює транспорт між цитоплазмою та ядром, відіграє важливу роль у збереженні хроматину та епігенетичному профілі клітини, контролює процеси реплікації та репарації ДНК. Преламін А – необроблений продукт гена LMNA – вважають його рушійним фактором старіння гладком'язових клітин судин. *In vitro*, експресія преламіну А гладком'язовими елементами індукувала ушкодження ДНК, регуляцію *Runx2*, остеохондрогенну диференціацію та кальцифікацію [370]. Преламін А *in vivo* було виявлено в ядрах гладком'язових клітин кальцифікованих артерій людей похилого віку [371] та хворих дитячого віку з хронічними захворюваннями нирок [370], що свідчить про пришвидшене старіння у зазначених осіб. Діти, уражені синдромом Гетчінсона – Гілфорда, помирають від ІМ або інсульту ще до досягнення ними 16-річного віку, а їх судинна система характеризується жорсткими кальцифікованими артеріями та втратою значної кількості гладком'язових клітин [372].

У молодих пацієнтів, на відміну від хворих старшого віку, в умовах кальцифікації аорти *in vivo* не було накопичення преламіну А, очевидно, через індуковане старінням зменшення регуляції білка,

який модифікує преламін А [371]. *In vitro*, ріст культури старіючих гладком'язових клітин судин людини раптово припиняється, що супроводжується акумуляцією преламіну А і швидким старінням [370, 371]. Крім того, при накопиченні преламіну А клітини починають експресувати остеогенні гени, вказуючи на зв'язок між кальцифікацією та старінням. Преламін А втручається в механізми репарації ушкодженої ДНК, викликаючи стійку альтерацію цієї кислоти [373].

Відомі такі основні сигнальні шляхи регуляції ушкодження ДНК, як полі-(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP) та мутована атаксія-телеангіектазія (АТМ). PARP має відношення до окисного ушкодження ДНК, тоді як АТМ регулює декілька видів репарації ДНК [182]. Якщо відновлення ДНК неефективне, клітина зазнає апоптозу або ж старіння. Кальцифікація разом з остеогенною диференціацією гладком'язових клітин може бути повністю заблокована шляхом впливу інгібіторів АТМ *in vitro* [371]. Старіючі клітини вивільняють речовини секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (SASP), які є факторами росту, цитокінами, розчинними рецепторами та можуть призводити до старіння, втрати кісткової маси [179, 245], а також дисфункції інтактних клітин. Цікаво, що багато факторів SASP (IL-6, BMP-2) здатні регулювати процеси ектопічної кальцифікації [369]. Кальцифікація медії артерій у хворих дітей, яких лікували хронічним ГД, корелює з високим рівнем циркулюючих факторів SASP, що підтверджує зв'язок хронічного запалення і кальцифікації, які, у свою чергу, тісно пов'язані зі старінням [182, 374]. Важливим є те, що *co-culture* з мезенхімальними прогеніторними клітинами сприяє підвищеній остеогенній диференціації клітин шляхом індукції паракринних ефектів [373]. Підтверджено, що вивільнення остеогенних факторів гладком'язовими клітинами судин може бути заблоковано пригніченням АТМ [370].

Хворі на ХХН характеризуються передчасною кальцифікацією серцево-судинної системи, яка є рушійною силою вікасоційованого фенотипу [179, 182, 245, 306, 367]. Накопичення преламіну А у кальцифікованих артеріях дітей раннього віку, які отримували хронічний ГД, призводить до старіння судин, незалежно від їхнього хронологічного віку. У хворих дітей із хронічною дисфункцією нирок діагностують окисне ушкодження судин та акумуляцію в арте-

ріальній стінці таких маркерів старіння, як P16 та P21, причому P21 перевищував референтні значення уже на додіалізній стадії ХХН. Адміністрація Ca та P *ex vivo* призводила до подальшого окисного ушкодження ДНК кальцифікованих артеріальних судин у хворих дітей, тоді як здорові судини залишалися захищеними. Дослідження *in vitro* показало, що судини, отримані від хворих дітей, яких лікували ГД, мали недостатні механізми регенерації ушкоджень, можливо, через накопичення преламіну А [182, 369].

Отже, у клітинах дитячого організму спостерігають підвищену регуляцію маркерів ушкодження ДНК і посилення остеогенної сигналізації; артеріальні судини у ГД-хворих дитячого віку кальцифікуються швидше, ніж клітини контрольних осіб. Прогресування судинної кальцифікації, активність хронічного запалення регулюються шляхом пригнічення сигналізації АТМ. У хворих дітей, які отримують ГД, старіючі судини вивільняють фактори SASP (IL-6, BMP-2, остеопротегерин) у системний кровообіг і призводять до ушкодження клітин не лише в судинній системі, але й у віддалених тканинах [182, 373]. Крім того, інгібітори PARP можуть блокувати сигнальний шлях ушкодження ДНК, судинну кальцифікацію, що підтверджено експериментально *in vivo* [375].

Вважають [179, 243, 376–378], що вираження окисного та нітрозативного ушкодження ДНК, ендотеліальних, гладком'язових та інших клітин, мітохондріальної дисфункції, розвитку судинних та міокардіальних порушень, ектопічної кальцифікації значною мірою залежить від активності ядерного фактора-2, пов'язаного з еритроїдним фактором-2 (Nrf2).

Nrf2 – це еволюційний фактор транскрипції, що регулює широкий спектр цитопротекторних генів, що беруть участь в антиоксидантному та протизапальному захисті, детоксикації, гомеостазі білків і механізмах антистаріння [243]. Регуляція сигнального шляху Nrf2 порушена при старінні, його активність знижена в умовах вікзалежної патології та хронічної дисфункції нирок [179]. Дефіцит Nrf2 чітко асоціюється з раннім прогероїдним синдромом, прееклампсією, ЦД, серцево-судинною патологією, якістю та тривалістю життя людей [243]. Інтенсифікація Nrf2 шляхом акумуляції АФК, блокади цитокінової агресії, пригнічення макрофагальної запальної відпові-

ді може попередити розвиток або сповільнити прогресування таких хвороб сечової системи, як гостре ушкодження нирок, ХХН, ДН, АГ, гломерулонефрит, полікістоз нирок, рак нирки [243, 379–381]. Водночас, високий рівень Nrf2 може призводити до гідронефротичної трансформації та розвитку певних форм злоякісних новоутворень нирок [376].

Доведено, що при ХХН/ТНН передчасне судинне старіння, опосередковане кальцифікацією медії артерій, є як ознакою старіння, так і предиктором кардіоваскулярної захворюваності та смертності [179, 243]. Нещодавно встановлено [88], що у ГД-пацієнтів артеріальна жорсткість, визначена за ШППХ на каротидно-стегновому відрізку, значуще корелювала з віком і низькоенергетичним запаленням. Збільшення вмісту циркулюючого ангіопетинподібного білка-2 тісно асоційоване зі зростанням загальної смертності у хворих на ХХН 5Д стадії, що вказує на важливе значення порушення регенерації ендотелію в механізмах пришвидшеного судинного старіння [382]. Ефективність парентеральної форми мікроРНК 142–3р щодо можливого попередження ЕД і прогресування артеріальної жорсткості при ТНН встановили Ketszeri та співавт. [383]. Відомо, що мікроРНК є медіаторним механізмом зниження в процесі старіння Nrf2 в ендотеліальних клітинах [384]. Цікавим є й те, що ХХН асоціюється з передчасним імунним старінням; висока запальна активність призводить до ушкодження ендотелію і старіння моноцитів із фенотипом CD14+CD16+ у хворих, яких лікували перитонеальним діалізом (ПД) [385].

Активация Nrf2-сигналізації (резвератрол, трет-бутилгідроксінон та ін.) попереджує розвиток фосфатіндукованої судинної кальцифікації шляхом посилення аутофагії та пригнічення продукції вільних радикалів [243, 378, 386]. Інший агоніст Nrf2 сірководень *in vitro* послаблював індуковану циркулюючими частинками кальційпротеїну кальцифікацію гладком'язових клітин через регуляцію Nrf2/KEAP1-систему [377]. Важливим є те, що адміністрація вітаміну К через активацію MGP регулює NF- κ B/Nrf2-сигнальний шлях, відтак знижує інтенсивність запального процесу в судинній стінці [179]. Реактивація Nrf2 знижує ОС і сприяє реверсії прогероїдного синдрому [387].

Таким чином, накопичена на сьогодні інформація засвідчує, що ушкодження ДНК індукує клітинне старіння та розвиток «inflammaging», причому процеси старіння серцево-судинної системи чітко пов'язані з ураженням ендотелію та недосконалістю механізмів репарації ДНК. Активація Nrf2, приймання вітаміну К, ендотеліопротекція, зокрема модуляція системи L-аргінін–NO, при ХХН можуть відігравати вирішальну роль у протидії ОС, ушкодження ДНК, запалення, процесів старіння, сприяти відновленню ДНК, визначати нові терапевтичні стратегії для лікування синдрому пришивидшеного старіння й ектопічної кальцифікації у зазначеної категорії хворих.

Власне, наявність схожих фенотипічних ознак уремичного запалення та *unhealthy* старіння у загальній популяції дозволяють сьогодні стверджувати про важливе значення концепції «inflammaging» у розумінні феномену кардіоваскулярної кальцифікації на перехресті шляхів запалення, ХХН-МКП й серцево-судинних захворювань [243].

4.3. Роль вітамінів К і D

Згідно з сучасними досягненнями науки [179, 188, 388–409], у парадигмі нирково-кістково-судинного континууму, процесах ектопічної кальцифікації та атеросклеротичного ушкодження неабияку роль може відігравати порушення метаболізму вітамінів D і К. Вважають, що при ХХН вітамін К є важливим регулятором судинної кальцифікації [394, 397], а дефіцит вітаміну D асоціюється із дезадаптивним ремоделюванням серцево-судинної системи [401, 409]. Разом із тим, дані таких рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, як PRIMO, OPERA, VITAL, суперечливі, не дають чіткої відповіді щодо ефективності приймання активних метаболітів вітаміну D або його аналогів на зниження серцево-судинного ризику в загальній популяції та при ХХН. На сьогодні вітамін К, як правило, стає «новим» вітаміном D, проте остаточні та проміжні результати великих обсерваційних досліджень – VIKI, VALKYRIE, RenaKvit, iPACK-HD, Trevasc-HDK, VitK-CUA, VitaVasK trial – щодо впливу

вітаміну К на судинну кальцифікацію, загальну та кардіоваскулярну смертність у хворих на ХХН обнадійливі, але неоднозначні. Накопичення експериментальних та клінічних даних про статус вітамінів К і D при ХХН-МКП, їх аналіз та узагальнення, можуть визначати нові терапевтичні стратегії для попередження та лікування ектопічної кальцифікації у недіалізних та діалізних пацієнтів, покращити показники довготривалого прогнозу.

Вітамін К є жиророзчинним вітаміном. Вітамін К бере участь у метаболізмі кісткової та сполучної тканини, відповідає за процес згортання крові. Існує в трьох ізоформах: вітамін К₁ (філохінон), вітамін К₂ (менахінони (МХ)) і вітамін К₃ (менадіон), які відрізняються один від одного довжиною і насиченістю бокового ланцюга. Відомо також естерифікована форма менадіону (вітамін К₄). К₁ та К₂ є природними формами вітаміну К, водночас, К₃ – синтетичний, наявний лише в добавках [188, 391, 410].

Вітамін К₁ синтезується рослинами, відтак основними його джерелами є темно-зелені листові овочі, рослинні масла. Вітамін К₂ є продуктом життєдіяльності бактерій і міститься у зброджених продуктах тваринного походження. Незначна частина вітаміну К₂ синтезується в товстій кишці [188, 391, 410].

Вітамін К₂ представлений декількома хімічними варіантами (вітамерами), які позначаються МХ-п, де «п» вказує на кількість ізопренільних ланок у боковому ланцюгу. Найпоширенішою формою МХ у людському організмі є коротколанцюговий МХ-4, що утворюється в печінці шляхом перетворення вітаміну К₁ у вітамін К₂. МХ-4 за допомогою ХС ЛПНЩ транспортується до таких позапечінкових тканин, як кістки, артерії та макрофаги [411]. Натомість довголанцюгові форми МХ представлені МХ-7, МХ-10, причому їжа людини особливо насичена МХ-7. Якщо ж кількість ізопренільних ланок у боковому ланцюгу молекули вітаміну К дорівнює 0, тоді цю хімічну формулу називають вітаміном К₃ [188, 410].

Вітамін К необхідний для коректної роботи групи білків, залежних від нього, серед яких особливе і важливе місце відводиться остеокальцину та MGP – факторам кісткової мінералізації та ектопічної кальцифікації. Вітамін К є кофактором ферменту γ -глутаматкарбоксилази, що каталізує карбоксилювання глутамінової кис-

лоти з утворенням γ -карбоксихлутамінової кислоти (Gla), яка потім транспортується у позаклітинний простір. Добре відомо, що саме некарбоксихлорований MGP асоційований із судинною кальцифікацією [389, 391, 396], а фосфорильований MGP є потужним природним інгібітором ектопічної кальцифікації [147, 188, 394]. Серед факторів, що регулюють експресію та активність MGP, Гарбузова та співавт. [396] виділяють вітамін D, ретиноеву кислоту, позаклітинні іони Ca, цитокіни та деякі гормони.

На відміну від остеокальцину, специфічного для кісток, MGP експресується в багатьох тканинах, переважно у клітинах серця і медіального шару артеріальних судин [396]. Дослідження, проведені на культурах клітин, вказують на те, що MGP також виражено експресується в ендотелії, звідки, найімовірніше, потрапляє в системний кровоплин [388]. Вважають, що MGP, отриманий із ендотеліальних клітин, відіграє важливу роль у запобіганні ендотеліально-мезенхімальних трансформацій, які можуть сприяти кальцифікації клітин [412]; водночас, відсутність MGP може спричинити артеріовенозні мальформації [413]. MGP містить п'ять залишків Glu і три серинові залишки, що вимагають, відповідно, карбоксилювання глутамату та фосфорилування серину для набуття MGP повністю функціональних властивостей [188, 388], відтак попередження формування кальцифікації артерій. Ідентифікація рівнів циркулюючого MGP може мати клінічний потенціал для сповільнення прогресування судинної кальцифікації [396] та надання додаткової прогностичної інформації щодо серцево-судинних подій поза традиційними факторами ризику [388]. Крім того, раннє виявлення пацієнтів високого ризику, схильних до кардіоваскулярної кальцифікації, може слугувати корисним допоміжним критерієм із точки зору ранньої клінічної діагностики та своєчасного терапевтичного втручання [414].

Доведено, що антикальцифікуючий вплив MGP зумовлений наступними механізмами: 1) зв'язуванням з іонами Ca та кристалами гідроксипатиту; 2) зв'язуванням з компонентами позаклітинного матриксу; 3) взаємодією з BMP-2 й уникненням остеогенної диференціації гладком'язових клітин судин; 4) участю у регуляції апоптозу [394, 396]. Згідно з останніми даними [188], важливим аспектом позитивних ефектів MGP є генерація частинок кальційпротеїну з

більш низьким відсотком їх вторинних форм за допомогою Gla через стабілізацію везикул матриксу та частинок кальційпротеїну.

Вивчення алельних варіантів гена MGP має важливе значення у зв'язку з можливою асоціацією із розвитком серцево-судинної патології та ектопічної кальцифікації [396, 415]. Показано, що в мишей з ушкодженим алелем MGP формується масивна кальцифікація аорти, її гілок, що призводить до їх розриву та розвитку кровотеч, відбувається порушення кальцифікації хрящів, ровиваються остеопенія та переломи [147]. У кальцифікованих артеріях виявляється зменшення експресії маркерів гладком'язових клітин судин і збільшення експресії Runx2 і остеопонтину [391].

У пацієнтів із дефіцитом вітаміну К уповільнюється процес карбоксилювання MGP, та кальцифікація судин може погіршуватись. Недостатній рівень вітаміну К пов'язаний із більш серйозними серцево-судинними захворюваннями та ускладненнями [188]. У хворих на ЦД некарбоксилюваний MGP збільшується в сироватці крові, який, у свою чергу, тісно корелює з артеріальною жорсткістю [416].

Варто відзначити, що споживання зелених листових овочів із високим вмістом вітаміну К збільшує ризик гіперкаліємії, а сиру з високим вмістом вітамінів К і D підвищує рівень P в сироватці крові [188, 410]. Тому дефіцит вітаміну К є поширеним явищем у хворих на ХХН, оскільки вони споживають менше овочів через обмеження калію в раціоні [188]. Більше того, дефіцит вітаміну К, поряд із іншими біомаркерами МІА-синдрому, визначають при ХХН у пацієнтів із анорексією та гастроінтестинальними розладами [417]. Однією з можливих причин недостатньої кількості вітаміну К у хворих на ХХН може бути використання фосфатбіндерів. Дослідження *in vitro* стверджують, що багато фосфатзв'язувальних засобів (включаючи лантану карбонат і кальцію карбонат) захоплюють вітамін К у кишечнику, перешкоджаючи його всмоктуванню [391, 394, 418]. Лише такі фосфатбіндери, як комплекс оксигідроксид заліза та севеламеру карбонат не зв'язують у великій кількості вітамін К [418]. Субклінічний дефіцит вітаміну К зі значною частотою (аж до 30 %) виявляють у хворих із ТНН, які отримують хронічний ГД або ПД [188], причому сироваткова концентрація вітаміну К не корелює з такими показниками ліпідного профілю, як ТГ або ХС ЛПВЩ [419]. У до-

слідженні [420] показано, що вміст вітаміну K_1 є особливо низьким у ГД-популяції. Крім того, при експериментальній ХХН концентрація МХ не підвищувалась після тривалого вживання дієти, багатой на вітамін К, протягом 7 тижнів [421]. На основі вищезазначених даних, дефіцит функціонального вітаміну К є поширеним явищем у хворих на ХХН. Водночас, дефіцит вітаміну К є предиктором судинної кальцифікації у зазначеній категорії пацієнтів. Nigwekar та співавт. [422] довели, що низький рівень відносного карбоксильованого МРР є провісником кальцифікації у хворих на ТНН. McCabe та співавт. [421] повідомляють про різні схеми розподілу ізоформ вітаміну К у щурів із ХНН; більше того, експресія ферментів рециркуляції вітаміну К (Vkor) та його утилізації (Ggcs) у грудній аорті експериментальних тварин при ХХН зменшується. Kaesler та співавт. [423] продемонстрували, що активність γ -глутаматкарбоксилази знижується в печінці та нирках щурів, які отримували аденін, причому зниження активності γ -глутаматкарбоксилази було пов'язано з кальцифікацією аорти. У хворих на ХХН некарбоксильований МРР асоціюється з жорсткістю артерій, проте після приймання вітаміну К рівень некарбоксильованого МРР знижується [188]. У пацієнтів із трансплантованою ниркою концентрація вітаміну К може бути нижчою, ніж у загальній популяції; недостатній рівень вітаміну К асоціюється з більш високим вмістом десфосфо-некарбоксильованого МРР [424]. Незважаючи на те, що немає прямих доказів щодо впливу уремічного середовища на активність γ -глутаматкарбоксилази в тканинах або експресії її активності у людей, дефіцит вітаміну К є розповсюдженим феноменом у хворих на ХХН.

Згідно з даними багатьох клінічних досліджень [188, 388, 390, 391], кількість поглинутого філохінону або МХ була предиктивною щодо кальцифікації коронарних артерій. Rattazzi та співавт. [425] довели, що варфарин, антагоніст вітаміну К, спричиняє КАК на моделі атеросклерозу в мишей. Приймання вітаміну К послаблювало судинну кальцифікацію, пригнічуючи Toll-like-рецептори при атеросклерозі в умовах експерименту [426]. Вважають, що атеросклеротичне ушкодження, мінералізація структур судинної стінки є результатом порушення балансу між прокальцифікуючими (остео/хондрогенними) та антикальцифікуючими чинниками; до останніх віднесе-

но MGP [179, 388, 391, 396]. Зниження сироваткової концентрації вітаміну К у жінок постменопаузального періоду супроводжується зниженням МЩКТ і кальцифікацією атеросклеротичних бляшок у черевній аорті [391]. Некарбоксілований MGP також визначають у кальцифікованих атеросклеротичних бляшках старих щурів [147, 396]. Застосування варфарину може посилювати кальцифікацію судин у ГД-пацієнтів [389, 394].

При ХХН дефіцит вітаміну К пов'язаний із кальцифікацією артерій. Nigwekar та співавт. [427], ґрунтуючись на даних загальнонаціонального обстеження, встановили тісну кореляцію між тривалим прийманням антагоністів вітаміну К та високою поширеністю судинної кальцифікації. Zaragatski та співавт. [428] довели, що антагоністи вітаміну К погіршують неоінтимальну гіперплазію у щурів із ХНН. Крім того, вітамін-К-залежне карбоксілювання остеокальцину модулює ремоделювання кісткової тканини. При остеопоротичних станах із високим рівнем кісткового ремоделювання карбоксілований остеокальцин сприяє формуванню кістки та її мінералізації [391]. У цих умовах кількість Са і Р, що вивільняється з кістки до судинної стінки, буде меншою, відтак процес кальцифікації може утруднитись [188].

Приймання вітаміну К може редукувати некарбоксілований MGP у хворих на ХХН, сповільнити прогресування кардіоваскулярної кальцифікації [188, 410, 418], що підтверджує його патогенетичну роль у цих процесах. Підвищене споживання вітаміну К може збільшити карбоксілювання остеокальцину та MGP [391]. МХ-7 може бути оптимальною формою вітаміну К в якості середника, що проявляє властивості зменшувати судинну кальцифікацію, зокрема через тривалий період напіввиведення. Застосування добавки МХ-7 знижує рівень десфосфо-некарбоксілизованого MGP у ГД-пацієнтів [429]. МХ-7 (360 мкг) сьогодні досліджують для попередження прогресування судинної кальцифікації у хворих із базовим показником коронарного кальцієвого індексу (ККІ) за Agatston від 50 до 400, але у загальній популяції [430]. Тому МХ-7 є перспективним для профілактики ектопічної кальцифікації у хворих на ХХН. Проте дослідження ефективності та безпечності приймання добавок вітаміну К при ХХН відсутні, відтак вимагають подальших проспективних клінічних спостережень.

Як уже зазначалось вище, експресія та активність MGP залежить від вітаміну D. Показано, що холекальциферол збільшує синтез мікроРНК MGP в остеокластах людини, а також у хондроцитах, остеобластах і клітинах остеосаркоми щурів [396]. Він не впливає на експресію гена MGP у фібробластих, хондроцитах та остеобластах людини. У фізіологічних концентраціях вітамін D₃ посилює транскрипцію гена MGP у гладком'язових клітинах судин [188].

Дефіцит вітаміну D є частим ускладненням у хворих на ХХН, зумовлений такими причинами: 1) протейнурією; 2) зниженням ШКФ; 3) тубулоінтерстиціальним ураженням; 4) призначенням активних метаболітів вітаміну D у терапевтичних дозах [188, 401]. Нестача вітаміну D при ХХН пов'язана з розвитком багатьох патологічних станів, включаючи інфекційні процеси, ЕД, порушення ремоделювання міокарда, а також інсулінорезистентність [401, 402, 405, 408–410]. Дефіцит вітаміну D визначається на основі сироваткової концентрації 25-гідроксивітаміну D (25 (ОН) D) – кальцидіолу. На підставі клінічних даних встановлено, що дефіцит вітаміну D є одним із етіологічних чинників судинної кальцифікації [188, 402, 410, 431]. Гіповітаміноз D асоціюється з прогресуванням серцево-судинних захворювань через інсулінорезистентність [432] та активацію РААС [433]. Зменшення чутливості тканин до інсуліну пов'язане зі зниженням реактивності ендотелію до т, водночас, активацію РААС, спричинену нестачею вітаміну D, доведено при ДН на клінічних та експериментальних моделях [406, 409, 431–433]. У дітей, хворих на ХХН, дефіцит вітаміну D асоціюється з частим розвитком артеріальної жорсткості, причому такі фактори ектопічної кальцифікації, як вік та інсулінорезистентність, були виключені з математичного розрахунку [434]. Збільшення кількості колагену в аорті та зменшення вмісту еластину зареєстровано у VDR-дефіцитних мишей [406]. Більше того, адміністрація кальцитріолу призводить до транскрипційної регуляції eNOS, посилення продукції NO, послаблює ЕД, знижує жорсткість аорти, патологічне ремоделювання судин та зменшує післянавантаження на міокард в експерименті [406]. Таким чином, дефіцит вітаміну D може бути чинником формування кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН.

Доведено, що вітамін D взаємодіє з вітамін-К-залежними білками [188]. Результатом фундаментальних досліджень показали, що швидкість секреції остекальцину та MGP зростає після лікування вітаміном D. Fraser та співавт. [396] вперше визначили, що експресія білка та мікроРНК MGP у клітинній лінії остеосаркоми збільшилась після корекції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при концентрації 0,3 нМ понад 48 год. Вони також з'ясували, що вітамін D може стимулювати синтез остекальцину раніше й при більш низькому вмісті регулятора порівняно з генерацією MGP. В остеобластах $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ збільшує вітамін-К-залежне зв'язування експресії остекальцину, що може підтримувати мінералізацію остеобластів у остеоцити [435]. У нещодавньому дослідженні [436] вітамін К сприяв остеогенезу в мезенхімальних стовбурових клітинах людини шляхом активації вивільнення остекальцину, опосередкованого вітаміном D_3 . Більше того, Roop та співавт. [437] показали, що поєднане застосування вітаміну K_2 із кальцитріолом підвищує анаболічні процеси в остеобластах щурів із діабетом. Посилюючи анаболізм кісток, ектопічна кальцифікація може бути зменшена. З іншого боку, застосування фармакологічної дози добавки $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ індукує надмірне всмоктування Ca і P у кишечнику, що, у свою чергу, призводить до судинної кальцифікації [188]. Дослідження *in vitro* визначило, що приймання вітаміну К полегшує судинну кальцифікацію в експерименті, зумовлену вітаміном D у дозі $2,5 \times 10(5)$ МО на кг маси тіла [188]. Крім того, MGP пригнічує остеобластну диференціацію гладком'язових клітин судин [391]. Отже, оскільки вітамін D безпосередньо стимулює вітамін-К-залежний синтез MGP [391] *in vivo* та *in vitro*, його карбоксилування та фосфорилування, підтримка вітаміном D може полегшити кальцифікацію артеріальних судин.

Клінічні дані вказують на те, що дефіцит вітаміну D та дефіцит вітаміну К мають синергічні ефекти щодо погіршення клінічного статусу та його наслідків. Van Ballegoijen та співавт. [395] встановили, що нестача вітаміну D (<50 ммоль/л) поряд із дефіцитом вітаміну К асоціюється з високим АТ та ризиком розвитку АГ. O'Connell та співавт. [438] довели, що дефіцит кальцидіолу пов'язаний із низькою концентрацією некарбоксильованого остекальцину в сироватці крові та низьким вмістом мінералів у кістковій тканині, хоча при-

ймання вітаміну D не підвищувало сироватковий рівень остеокальцину (400 МО/добу протягом 12 місяців). У поперечному дослідженні Мауер та співавт. [439] з'ясували, що недостатні рівні 25 (ОН) D були пов'язані з вищим вмістом десфосфо-некарбоксілизованого MGP, відтак із більшою ШППХ по аорті та жорсткістю аорти, причому поліморфізм VDR (фенотип GG) у поєднанні з нестачею вітаміну K був предиктором більш високої аортальної ШППХ. Оскільки дефіцити вітамінів D і K відіграють спряжену роль при остеопорозі та залежному від вітаміну K обміні білків, застосування зазначених регуляторів може сповільнити прогресування кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН. Asemi та співавт. [440] продемонстрували, що синергічне приймання вітамінів D і K вірогідно покращило чутливість до інсуліну та зменшило ТІМ ЗСА в осіб із ЦД 2 типу. Крім того, застосування вітаміну D у дозі 5 мкг на добу та вітаміну K₂ у дозі 90 мкг на добу протягом 12 тижнів покращує артеріальну жорсткість [188]. Згідно з даними дослідження, проведеного в Італії [441], у ГД-пацієнтів, які приймали аналоги вітаміну D (20 %), визначались вищі концентрації загального та некарбоксілизованого остеокальцину, водночас, достовірного зв'язку між прийманням вітаміну D та загальним і некарбоксілованим MGP встановлено не було.

У хворих із синдромом ХХН-МКП процеси ремоделювання та регенерації кісткової тканини порушені. При високообмінних хворобах кісток ВГПТ активує RANKL-сигнальний шлях, а також остеокластну активність для збільшення резорбції кістки [442], при низькообмінних – активність інтактних остеобластів зменшує позитивні властивості Ca та P з наступним зменшенням позакісткового відкладання кальцій-фосфатних депозитів [443]. Інтенсифікація остеобластної активності має вирішальне значення для відновлення кісткової тканини в умовах ремоделювання. Gigantes та співавт. [444] повідомляють, що поєднане застосування вітамінів D і K справляє позитивний ефект на остеогенез, оскільки вітамін K посилює індукцію гена вітаміну D остеокальцину в мезенхімальних стовбурових клітинах; крім того, вітамін K посилює остеогенез та подальшу мінералізацію. Більше того, в дослідженні *ex vivo* синергічні ефекти вітамінів D і K змогли послабити формування AGEs в остеообластах, відтак покращити фізіологію кістки [445]. Важливим є й те, що

вітамін D зменшує утворення вторинних форм частинок кальційпротеїну в реципієнтів ниркового алотрансплантата [446]. На підставі вищенаведених клінічних даних адміністрація вітаміну D покращує сироваткову концентрацію MGP та остеокальцину. Оскільки MGP безпосередньо послаблює судинну кальцифікацію, а остеокальцин підтримує *bone health*, зменшуючи ектопічну кальцифікацію, добавки вітаміну D повинні стати перспективною мішенню за рахунок збільшення інгібування кальцифікації, залежної від вітаміну K, у т. ч. шляхом модуляції частинок кальційпротеїну та позаклітинних везикул. Враховуючи зв'язок дефіциту вітаміну D із смертністю у ГД-популяції, визначення пріоритетності адекватного застосування нативних форм вітаміну D у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями ХХН, ризиків і переваг, впливу на кінцеві серцево-судинні точки є одним із основних завдань у сучасній нефрології [409, 410].

4.4. Дефіцит магнію

Протягом останніх років при ХХН активно досліджують роль дефіциту Mg у механізмах прогресування атеросклерозу, ЕД, запалення, інсулінорезистентності, артеріальної жорсткості, судинної кальцифікації, АГ, кардіоваскулярної патології [95, 113–115, 193, 447–467]. Доведено, що гіпомагніємія є предиктором ТНН у хворих на ЦД 2 типу [449] та незалежним предиктором серцево-судинної смертності у загальній ГД-популяції [447, 468, 469]. Крім того, усунення дефіциту Mg може сприяти підвищенню чутливості організму до інсуліну та покращенню глікемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу, яких лікують хронічним ГД [113]. Нещодавно показано, що тривале приймання препаратів Mg сприяє зменшенню вираження атеросклерозу каротидних судин [113, 470], перешкоджає прогресуванню ККС [470] у ГД-пацієнтів із ДН. Цікавим є й те, що наявність ЦД може модифікувати вплив Mg на процеси судинної кальцифікації при ТНН [465].

Інтригуюча роль Mg при ХХН-МКП полягає у реалізації наступних його фізіологічних ефектів: 1) пригнічення остеогенної дифе-

ренціяції гладком'язових клітин судин; 2) ослаблення ЕД та експресії BMP-2; 3) попередження дозрівання вторинних форм частинок кальційпротеїну; 4) зв'язування Р у кишечнику; 5) пригнічення секреції ПТГ; 6) попередження мінералізації кісткової тканини; 7) стимуляція остеобласної активності [447, 460]. З'являється все більше переконливих даних щодо сприятливого впливу фосфатзв'язувальних засобів на основі магнію карбонату на механізми кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН [418, 447, 457, 471–473]. Позитивний магнієвий баланс попереджує формування кристалів гідроксиапатиту при ХНН [458, 460]. Дефіцит Mg індукує синтез FGF-23; високі концентрації Mg активують CaSR, модулюючи секрецію ПТГ, та підвищують сироватковий вміст кальцитріолу [95, 460, 474]. В окремих дослідженнях *in vivo* [114, 474–476] показано, що дефіцит Mg спричиняє вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів, прозапальну активацію, маніфестацію ОС, відтак ушкодження/дисфункцію ендотелію та судинну кальцифікацію. Гіпомагніємія, асоційована з ЦД 2 типу, є важливим чинником прогресування ХХН [449], погіршує вуглеводний обмін, утилізацію глюкози, глікемічний статус, скоротливість міокарда, сприяє виникненню шлуночкових аритмій, інтрадіалізної гемодинамічної нестабільності [474].

Макроелемент Mg у людському організмі займає четверте місце за поширеністю після К, Na і Са, друге – за внутрішньоклітинним вмістом після К. Mg бере участь у численних ферментативних реакціях, більшість із яких включають вироблення АТФ; він регулює трансмембранний транспорт інших іонів, зокрема Са і К, стабілізує вторинні структури ДНК і РНК [477, 478]. Mg відіграє провідну роль у енергетичному, пластичному й електролітному обмінах [478]. Він є регулятором клітинного росту, який необхідний на усіх етапах синтезу білкових молекул. Від наявності достатньої кількості Mg залежить нормальне функціонування рибосом і зв'язування з ними інформаційної РНК – ключового механізму біосинтезу білка. Крім того, Mg бере участь у обміні Р, регуляції гліколізу, формуванні кісткової тканини та ін. Особливо важлива роль Mg в процесах мембранного транспорту, де він є природним антагоністом Са. Mg сприяє гальмуванню скорочувальної активності непосмугованих і поперечно-посмугованих м'язів за рахунок розслаблення окремих

клітин – міоцитів – шляхом блокади кальційзалежної взаємодії скорочувальних білків [477–479]. Більше того, Mg стимулює секрецію простагліну та NO, знижує чутливість судинної стінки до вазоконстрикторних впливів [452, 474]. Отже, Mg має важливе значення для скорочення та розслаблення м'язів, серцевого ритму, тону судин, неврологічної функції, а також проліферації клітин.

Загальний вміст Mg в організмі складає близько 25 г, що відповідає 1000 ммоль; 60 % від його загальної кількості знаходиться в кістках, 20 % Mg акумульовано в м'язовій тканині, в т. ч. у міокарді, ще 20 % – у крові та інших тканинах [480]. Приблизно 75–80 % сироваткового Mg перебуває в іонізованій формі, решта катіону – специфічно зв'язана з білками. У позаклітинному просторі міститься не більше 1 % Mg, причому лише 0,3 % від загального вмісту – в сироватці крові. Потреба в Mg у звичайних умовах складає від 300 мг/добу для жінок і 350 мг/добу – для чоловіків [477, 480]. Варто відзначити, що гомеостаз Mg включає надходження макроелемента з їжею, всмоктування в шлунково-кишковому тракті, поглинання та вивільнення з кістки, переміщення між внутрішньоклітинним та позаклітинним компартментами, а також ниркова екскреція [477].

В останні роки неабиякий інтерес дослідників із точки зору парадигми серцево-судинного континууму при ХХН привертає дослідження магнієвого балансу. Патогенетичне значення дефіциту Mg відстежується на усіх етапах континууму – від факторів ризику та ЕД – через ІХС та АГ – до розвитку застійної СН [480]. Показано [475], що зниження ЕЗВД, визначеної за допомогою проби з РГ, у ГД-пацієнтів позитивно корелює з гіпомагніємією, яка, у свою чергу, відіграє важливу роль у формуванні підвищеного кардіоваскулярного ризику, інсулінорезистентності, прогресуванні атеросклерозу, розвитку АГ, СН, тромботичних ускладнень [113, 447–449, 452, 474, 475]. Вважають, що Mg модулює судинний тонус не лише завдяки регулюванню функцій ендотеліальних та гладком'язових клітин, але й шляхом активної участі в традиційних шляхах вивільнення NO [452, 475]. Цікаво, що дефіцит Mg асоціюється з активацією NF- κ B, зниженням біодоступності NO та цитокиновою агресією [113, 115, 452, 267, 481]. В умовах гіпомагніємії відбувається десквамація ендотелію, створюється прозапальне, протромботичне, проатерогенне

середовище, сприятливе для формування та прогресування серцево-судинної патології [452, 475, 481].

Роль Mg у механізмах АГ багатогранна, полягає в забезпеченні захисту еластичних волокон від депозиції Са, підтриманні еластичності судин, підсиленні синтезу місцевих вазодилаторів (простацикліну та NO), зміні вазореактивності на різноманітні стимули (ЕТ-1, АГ II, катехоламіни), регуляції фізіології колагену та еластину [474, 482]. В умовах ДН дефіцит Mg може знижувати активність антиоксидантних ферментів, стимулювати синтез альдостерону, потенціювати запальну вазореактивність [474, 475]. Гіпомагніємія сприяє втраті демпферної функції судин, підвищує їх жорсткість за рахунок кальцифікації та ремоделювання позаклітинного матриксу [482].

Дефіцит Mg індукує атерогенний профіль через активацію 3-гідроксид-3-метил-глутарил-КоА-редуктази, зниження активності лецитин-холестерин-ацетилтрансферази та ліпопротеїнової ліпази [95, 113]. Позитивний магнієвий баланс пригнічує активність процесів ПОЛ, покращує функцію ендотелію, гальмує агрегацію та адгезію тромбоцитів [451, 452, 482]. Цікаво, що гіпомагніємія у хворих, які отримують хронічний ГД, є предиктором збільшення ІММЛШ, ПАТ, ступеня судинної кальцифікації [267, 447, 451, 465, 466, 474, 483] та асоціюється з надмірною секрецією ПТГ [460], причому зазначені константи вважають незалежними факторами ризику смертності.

Патогенетична роль Mg у процесах ремоделювання міокарда при ХХН, зокрема діабетичного походження, реалізується шляхом прямих та опосередкованих ефектів. По-перше, негативний магнієвий баланс може викликати зміни клітинного надходження глюкози, порушення пострецепторного передавання сигналів інсуліну та/або зміни взаємодії інсулін-інсуліновий рецептор, таким чином, провокуючи інсулінорезистентність [484]. Гіперглікемія та інсулінорезистентність призводять до генерації АФК та $O_2^{\cdot -}$ мітохондріями клітин, що запускає формування AGEs та пов'язаних з ними вільних радикалів [485]. Накопичення AGEs через активацію транскрипційного шляху NF- κ B та інші механізми [59, 153, 192, 245, 485–487] призводить до ушкодження/дисфункції ендотелію судин та ендокарда. В умовах запалення активуються макрофаги, що інтенсивно продукують прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF- α) та одночасно посилюються агрегація та адгезія

тромбоцитів унаслідок пригнічення простацикліну. Депресія eNOS призводить до зниження синтезу та біодоступності NO, що зумовлює вазоконстрикцію, у т. ч. й вінцевих судин, викликаючи гіпоксію міокарда. Показано [452, 481, 484], що дефіцит Mg сприяє запаленню через зміни в концентраціях проатерогенних ліпопротеїнів, тобто зниження рівня аполіпопротеїну супроводжується накопиченням ТГ у плазмі та зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ, для яких характерні антиатерогенні властивості. Ще на етапі маніфестації ЦД виникає прозапальний, протромботичний, проатерогенний стан, який за умов ДН та ТНН поглиблює прояви діабетичної кардіоміопатії, а саме: ГЛШ, його дилатацію, діастолічну дисфункцію ЛШ тощо [488, 489]. По-друге, як зазначалось вище, Mg є природним антагоністом Са, впливає на більшість кальцієвих каналів у гладком'язових клітинах судин, у т. ч. у міокарді. Дефіцит Mg, особливо в поєднанні з підвищеним синтезом катехоламінів, може призводити до посиленого надходження позаклітинного Са в гладком'язові клітини судин, що зумовлює підвищення тонуусу артеріол, артерій і спазм коронарних судин [474, 480]. При накопиченні Са в саркоплазмі кардіоміоцита може виникати ушкодження клітини, що реалізується у так званій кальцієвій тріаді – ушкодження структур клітини (необоротні деструкції міофібрил), порушення функції мітохондрій, перевантажених Са, активація міофібрилярних протеаз та мітохондріальних фосфоліпаз [490]. Більше того, активація ліпаз, фосфоліпаз збільшує інтенсивність ПОЛ, у результаті чого в клітині підвищується вміст вільних жирних кислот. Усе це може призводити до порушення функції кардіоміоцитів і навіть до їх загибелі та розвитку вогнищевих некрозів міокарда [484, 490]. Нарешті, дефіцит Mg опосередковано (через механізми клапанної та судинної кальцифікації) може впливати на характер структурно-функціональної перебудови серця. КАК, КМК чи поєднана ККС призводять до клапанних вад (стенозу чи недостатності), що зумовлює порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки з подальшим ремоделюванням як лівих, так і правих відділів серця та розвитком регіонарної та глобальної дисфункції міокарда [18, 25, 48, 49, 61, 72, 97, 147, 149, 151, 153, 166, 169, 178, 491–493].

На сьогодні доказова база щодо участі Mg як в активних, так і пасивних шляхах формування кардіоваскулярної кальцифікації при

ХХН неухильно збільшується [113–115, 193, 267, 450, 451, 455, 457, 460, 461, 463, 465, 470, 473, 474, 476, 494]. У цьому контексті все більше уваги дослідники приділяють дослідженню протективного впливу Mg на формування кристалічних або вторинних кальційпротеїнових частинок як факторів судинної кальцифікації. Доведено, що сироватка крові у ГД-пацієнтів характеризується редукованими внутрішніми властивостями щодо протидії кальцифікації [447, 458, 451, 460, 463, 495], а Mg як інгібітор кальцифікації, збільшує показник T_{50} (час трансформації первинних частинок кальційпротеїну у вторинні), відтак призводить до зниження *serum calcification propensity* (загальної схильності до кальцифікації у сироватці крові) у пацієнтів із недіалізною ХХН [193, 455]. Більше того, збільшення концентрації Mg у діалізаті від 0,5 до 1,0 ммоль/л протягом 28 днів у хворих, яких лікували хронічним ГД, призводить до збільшення T_{50} та зменшення *calcification propensity* [463]. Важливим є й те, що рутинний ГД із застосуванням Mg у концентрації 0,5 ммоль/л у діалізаті з плином часу буде призводити до зниження вмісту зазначеного катіона в сироватці крові у хворих на ХХН 5Д стадії [462]. Незважаючи на те, що переддіалізні сироваткові рівні Mg у більшості ГД-пацієнтів були в межах референтних значень здорової популяції, проспективні обсерваційні дослідження, проведені в останні роки, довели, що високі (верхній діапазон норми або дещо вище норми) концентрації Mg асоціюються з кращою виживаністю в когорті пацієнтів із ХХН [447, 450, 451, 459, 468, 496].

Таким чином, результати експериментальних та клінічних досліджень показали тісний зв'язок при ХХН дефіциту Mg із ЦД [95, 113, 115, 449, 465, 484], кардіоваскулярною кальцифікацією [113–115, 193, 267, 447, 450, 451, 455, 457, 460, 463, 465, 473, 474, 494], розвитком ВГПТ [447, 459–461, 474], активацією хронічного запалення та поглибленням ЕД [287, 451, 452, 459, 460, 474, 475, 480, 481, 483, 497]. Гіпомагніємія у хворих на ХХН асоціюється з дуже високим серцево-судинним ризиком [447, 451, 453, 454, 456, 459, 467, 468, 469, 474, 483], та є фактором несприятливого прогнозу в ГД-пацієнтів із ДН [470, 496]. Варто відзначити, що ще у 1987 р. Меєта та співавт. [498] вперше продемонстрували тісний взаємозв'язок прогресування кальцифікації периферійних артерій із низькими сиро-

ватковими концентраціями Mg у хворих, які отримували хронічний ПД. Грунтовні дослідження щодо залежності негативного магнієвого балансу та захворювань периферійних судин при ХХН тривають й до сьогодні [450, 461]. Нещодавно ми визначили патогенетичну роль дефіциту Mg у механізмах формування та прогресування ККС, дезадаптивного ремоделювання серця, атеросклеротичного ушкодження у хворих на ЦД 2 типу, яких лікували хронічним ГД [95, 115, 267, 466].

4.5. Інші потенційні механізми

Результати наукових досліджень останніх років переконливо показують, що окрім активних механізмів, пов'язаних з ЕД та остеобластною трансформацією гладком'язових клітин судин, пасивна кальцифікація, тісно асоційована із взаємодією кальційпротеїнових частинок та везикул матриксу, може відігравати важливу роль у процесах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН [188].

Протеїновмісні уремичні токсини та гіперфосфатемія ініціюють процеси кальцифікації медіального шару артерій за активними механізмами; більше того, ці сполуки зменшують мінералізацію остеобластів та пригнічують виділення позакісткових депозитів кристалів Са і Р [54, 144, 145, 188, 192, 287, 289, 296]. Протидіє формуванню судинної кальцифікації ціла низка локальних і системних інгібіторів кальцифікації, включаючи секреторний білок Klotho, MGP, остеопонтин, остеопротегерин, фетуїн А, вітамін К, пірофосфат і Mg [143, 147, 150–153, 447]. Частинки кальційпротеїну, зокрема кальційпротеїновий мономер і частинка ліпопротеїну низької щільності, є твердою фазою кальцій-фосфатних сполук [499]. Взаємодіючи з фетуїном А та та MGP кальційпротеїнові частинки набувають, як правило, сферичної форми [495]. Такі частинки кальційпротеїну (первинні форми) можуть бути очищені печінкою через скавенджер-рецептор А, який експресується на її ендотеліальних клітинах [499]. У випадку нерегульованого або недостатнього рівня фетуїну А чи MGP первинні форми кальційпротеїнових частинок перетворюються на вторинні форми (ядра кристалізації) частинок кальційпротеїну, які не виво-

дяться печінкою. Первинні частинки кальційпротеїну мають округлу форму діаметром 60–75 нм, складаються, головним чином, із аморфного фосфату Са, який представлений як колоїд. Вторинні частинки кальційпротеїну включають гідроксиапатит Са, що утворюється унаслідок кристалізації фосфату Са, перебуває в ядрі та має діаметр 120–150 нм. Вважають [188], що цистатиноподібний домен D1 фетуїну А сприяє зв'язуванню з фосфатом Са, запобігаючи його зростанню, агрегації та преципітації. Порівняно з первинними формами кальційпротеїнових частинок, вторинні форми мають нижчий вміст фетуїну А, менший поверхневий заряд, а також більший вміст аполіпопротеїнів. Тому значна кількість вторинних частинок кальційпротеїну безпосередньо ушкоджує ендотелій, поглиблює судинну кальцифікацію шляхом залучення (активація Toll-like-рецепторів 4 типу) запальних клітин, зокрема макрофагів [500], індукує ОС та модулює активність TNF- α [501]. Накопичені вторинні частинки кальційпротеїну відкладаються в позаклітинному матриксі та посилюють ектопічну кальцифікацію. Показано, що недостатній рівень інгібіторів кальцифікації у сироватці крові є предиктором кальцифікації судин [502]. Yamada та співавт. [503] визначили, що обмеження дієти при ХНН сприяє недостатньому утворенню інгібіторів кальцифікації, що корелює з більш вираженою судинною кальцифікацією. Крім того, Chen та співавт. [502] довели, що перетворення первинних форм кальційпротеїнових частинок до вторинних є пришвидшеною у хворих на ХНН, причому зазначена трансформація є вірогідно асоційованою з кальцифікацією медії артерій. *Post-hoc*-аналіз масштабного дослідження EVOLVE [504] показав, що більш короткий час перетворення частинок кальційпротеїну є предиктором смертності пацієнтів із ХНН, які приймали кальциміметики. Більше того, клінічні наслідки судинної кальцифікації при ХНН достовірно залежать від варіабельності первинних та вторинних форм частинок кальційпротеїну [505]. У ГД-пацієнтів, які припинили приймання кальциміметиків більш ніж на 12 місяців, концентрації інтактного ПТГ та кристалічних кальційпротеїнових частинок у сироватці крові збільшувались; у цих осіб річний показник загальної смертності становив 19 % [505]. Варто відзначити, що кількісна зміна частинок кальційпротеїну чітко асоціюється з судинною кальцифікацією у хворих на ХНН [188].

Зважаючи на вищенаведене, трансформація частинок кальційпротеїну може відігравати критичну роль у механізмах кальцифікації судин при ХХН, відтак подальші дослідження повинні, на нашу думку, стосуватись вивчення ефектів модуляції їх первинних форм.

Важливо, що в процесах судинної кальцифікації при ХХН беруть активну участь везикули матриксу, які поступово вивільняються після депозиції вторинних кальційпротеїнових частинок у позаклітинному матриксі [506]. Везикули матриксу – це підгрупа позаклітинних везикул, укладених у подвійну мембрану, та складаються з фосфатидилсерину та анексину [506, 507]. Різні клітини вивільняють везикули в позаклітинне середовище для пригнічення клітинного апоптозу [188, 422]. Такі кровотворні клітини судин, як ендотеліальні прогеніторні клітини, моноцити, тромбоцити та еритроцити, вивільняють позаклітинні везикули. Ці позаклітинні везикули взаємодіють з ендотеліальними клітинами та індукують ЕД через активацію вільнорадикальних процесів, накопичення молекул міжклітинної адгезії, зокрема ICAM-1, та інших хемокінів [188]. У медіальному шарі артерій надлишок Р знаходиться у гладком'язові клітини шляхом ендоцитозу, а Са, що вивільняється з лізосом, активує остеогенну експресію та секретує везикули матриксу до позаклітинного середовища [508]. У хворих на ХХН, гіперфосфатемія та позакістковий Са проникають у клітини медії артерій, пізніше індукують внутрішньоклітинний ОС та ендотеліальний ретикулярний стрес [509]. ОС збільшує вивільнення клітинами Са та Р до позаклітинного простору через везикули матриксу. Відомо, що при ХХН везикули матриксу містять менше фетуїну А та білків, збагачених Gla (GRP), причому зазначені везикули тісно асоціюються з високим ступенем позакісткової мінералізації [188]. Крім того, досліджено, що позаклітинні везикули в сироватці крові хворих на ХХН схильні до кальцифікації судин, оскільки вони несуть більший відсоток маркерів, пов'язаних із кальцифікацією, зокрема GRP. Оскільки гіперфосфатемія та нерегульована депозиція Са безпосередньо активують судинну кальцифікацію, варто визначити характер подальших втручань, спрямованих на взаємодію частинок кальційпротеїну та везикул матриксу з метою попередження ектопічної кальцифікації в умовах ХХН.

Експериментально доведено [229], що аутофагія як ендогенний протективний механізм фосфатіндукованої кальцифікації медії артерій реалізує свої ефекти шляхом регуляції апоптозу та вивільнення мінералізованих везикул матриксу з гладком'язових клітин судин.

Вважають [143, 510], що деградація позаклітинного матриксу, його жорсткість, зв'язок екстрацелюлярного матриксу з компетентними клітинами впливають на клітинну відповідь у процесі кальцифікації судин. Наведено дані [511], що лізосомальні протеази – катепсина – беруть активну участь у деградації позаклітинного матриксу, відіграють вирішальну роль при різних станах, які включають такі великі біологічні системи, як аутоімунні захворювання, відновлення серця, кардіоміопатію, хвороби клапанів серця та атеросклероз. Пригнічення катепсину S може бути важливим інструментом зниження серцево-судинного ризику, зменшення активності запалення та формування кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН [511]. Більше того, екстрацелюлярний матрикс може визначати сигнальні, медіаторні та регуляторні механізми фенотипічної трансформації клітин при ХХН [510]. Підвищення жорсткості позаклітинного матриксу сприяє остеогенній диференціації мезенхімальних стовбурових клітин, причому цитоскелет відіграє інтегруючу роль у цьому процесі [510]. Взаємодія позаклітинних везикул із аномальним колагеном призводить до появи мікрокальцифікатів у покритті атеросклеротичної бляшки; везикули матриксу так само як і кальцифіковані позаклітинні везикули стають ядром кальцифікації у позаклітинному просторі тканин серцево-судинної системи [506]. Характерним є те, що деградація колагену сприяє акумуляції кальцифікованих позаклітинних везикул в ушкоджених клітинах [143, 506, 507]. Дослідження щодо синергічного впливу позаклітинних везикул та везикул матриксу на механізми судинної кальцифікації та кісткової мінералізації перебувають у активній фазі [188], їх вирішення, очевидно, зможе стати основою для розробки нових терапевтичних стратегій при ХХН-МКП. Цікавим є й те, що везикули матриксу, незалежно від їх походження, досягають матриксу судини як циркулюючі нуклеарні комплекси, причому формування кристалів гідроксиапатиту в цих везикулах чітко асоційоване з балансом прокальцифікуючих факторів та інгібіторних агентів [507].

Неабиякий інтерес на сьогодні викликає дослідження патогенетичної ролі AGEs та інсулінорезистентності в механізмах кардіо-аскулярної кальцифікації при ХХН [51, 59, 137, 151, 153, 192, 245, 287, 292]. Метаболічним факторам, перш за все гіперглікемії, відводиться провідна (індукуюча) роль у розвитку хронічних мікро- та макросудинних уражень [512, 513] з подальшим поглибленням ЕД та прогресуванням кардіоаскулярних ускладнень. Посилену продукцію АФК компетентними клітинами [486, 514] при порушенні вуглеводного обміну вважають основним етапом формування серцево-судинних захворювань. Згідно з теорією Brownlee [515], гіперглікемія запускає цілий каскад біохімічних перетворень, які призводять до ураження судинної стінки – активуються поліоловий шлях трансформації глюкози в сорбітол та протеїнкіназа С, формуються AGEs, інтенсифікуються вільнорадикальні процеси. Оскільки метаболізм глюкози за поліоловим механізмом відбувається переважно в тих органах і тканинах, які не потребують присутності інсуліну для переміщення глюкози в клітини (нервові закінчення, періоцити судин сітківки, клітини ниркового інтерстицію та, що важливо, ендотелію судин), то в них накопичується сорбітол, який є осмотично активною речовиною [516]. Це, у свою чергу, зумовлює недостатнє утворення антиоксидантів глутатіону та токоферолу, перешкоджаючи генерації NO (через виснаження коензиму НАДФ-Н). При ЦД активація протеїнкінази С підвищує проникність судинної стінки, пришвидшує процеси фіброзу та склерозування тканин, активує ПОЛ, порушує внутрішньоорганну гемодинаміку. Надлишкове формування AGEs при тривалій гіперглікемії змінює структуру та метаболізм основних білків організму (колагену, мієліну тощо). Науковці наголошують [517], що накопичення глікованого колагену в міокарді може сприяти підвищеній його жорсткості [486]. Важливо, що AGEs є досить стійкими молекулами, які нагромаджуються в тканинах та стінках судин [516]. Глікування колагену може призвести до структурних дефіцитів, що полягають у погіршенні зшивання колагену, збільшенні жорсткості матриксу та тканин, пригніченні трансформацій матриксу, порушенні взаємодії клітин із матриксом, а також зменшенні ковзання колагенових фібрил [489]. Крім структурних змін, гліковані протеїни можуть бути лігандами для багатолігандного рецептора до AGEs (RAGE) [192, 292].

Спектр патологічного впливу AGEs широкий: 1) зв'язуючись із протеїнами базальної мембрани судин, змінюють її конфігурацію та підвищують проникність для білків й інших компонентів плазми; 2) знижують активність ферментів метаболізму базальної мембрани судин, що приводить до її потовщення; 3) взаємодіючи з рецепторами макрофагів і ендотелію судин AGEs підвищують синтез цитокінів (TNF- α , IL-1, факторів росту), які, у свою чергу, активують процеси проліферації/гіперплазії клітин (фібробластів, гладком'язових, ендотеліальних та ін.); 4) активують агрегацію тромбоцитів [516, 518]. Крім того, AGEs впливають на ліпідний обмін, сприяючи окисненню ХС ЛПНЩ та інших атерогенних ліпопротеїнів. Доведено [516], що у хворих на ЦД AGEs беруть участь у розвитку АГ, її маніфестації, порушують адекватну чутливість стінки судини до впливу судинорозширювальних субстанцій, зокрема NO. Формування AGEs є необоротним, що пояснює прогресування мікро- та макросудинних ускладнень, навіть в умовах достатньої компенсації вуглеводного обміну [518].

AGEs як загально визнані уремичні токсини беруть активну участь у розвитку дисфункції гладком'язових клітин судин, перетворенні їх контрактильного фенотипу до секреторного; накопичення AGEs є невід'ємним механізмом аномальної проліферації, міграції, старіння, апоптозу та кальцифікації гладком'язових клітин при ХХН [192]. Дійсно, взаємодія між AGEs і RAGE індукує *in vitro* проліферацію гладком'язових клітин судин щурів залежно від часу та дозування шляхом збільшення продукції АФК [519] з подальшою активацією системи NF- κ B та протеїнкіназного шляху MAPK [192]. Крім того, проліферація гладком'язових клітин судин пригнічується у гомозиготних RAGE-нульових мишей порівняно з *wild-type* тваринами [520]. У мишей лінії C57BL/6 блокада зв'язування ліганду до RAGE (через введення розчинного RAGE) супроводжується зменшенням проліферації гладком'язових клітин судин [520]. Цікаво, що циркулюючі рівні розчинного RAGE при ХХН знижені у хворих із кальцифікуючим стенозом АК та судинною кальцифікацією [292]. У щурів із ожирінням на моделі ЦД блокування взаємодії RAGE/ліганду пригнічувало проліферацію гладком'язових клітин судин і утворення неоінтими після артеріальної балонної травми [521]. У мишей

АроE^{-/-} активація RAGE тісно асоційована з кальцифікацією аорти при діабеті [522]. Таким чином, вісь AGE-RAGE може впливати на проліферацію гладком'язових клітин судин при уремії. Активація RAGE за допомогою AGEs спричиняє міграцію гладком'язових клітин судин щурів, людини та кролів [192] і пов'язана з високою експресією ММП-2 і -9. Крім того, індукція стресу ендоплазматичного ретикулуму через активацію RAGE відіграє ключову роль у апоптозі гладком'язових клітин судин [523].

Нещодавно Belmokhtar та співавт. [292] показали, що посилена сигналізація RAGE є ключовим (модуляція натрій-фосфатного котранспортера PiT-1) механізмом кальцифікації медії артерій у експериментальних тварин при ХНН. Активація RAGE пригнічує експресію генів клітин гладкої мускулатури шляхом інгібування трансактивуючої функції міокардину та супроводжується остеогенною диференціацією гладком'язових елементів судинної стінки [524]. Крім того, результати *in vitro* вказують на те, що індукція НАДФ-Н-оксидази AGEs бере участь у RAGE-залежній судинній кальцифікації [192]. В експериментах на мишах АроE^{-/-} RAGE-індукована НАДФ-Н-оксидаза сприяла прогресуванню атеросклерозу, кальцифікації інтими та медії артерій [525]. У щурів із ЦД інгібітори AGEs запобігали розвитку судинної кальцифікації [526]. Більше того, в цих умовах пришвидшення процесів діабетасоційованої судинної кальцифікації також запобігали антиоксиданти. Важливим є й те, що використання *high cut-off*-діалізних мембран, що характеризуються високим кліренсом видалення медіаторів запалення та AGEs, може зменшити дисфункцію гладком'язових клітин судин, відтак сповільнити прогресування ремоделювання судин у ГД-пацієнтів [51, 291].

У механізмах формування інсулінорезистентності при ХХН мають значення такі фактори: 1) анемія; 2) ПТГ; 3) 1,25 (ОН)₂D; 4) протеїн- або кетокислотні аналоги; 5) субстрати гуанідину; 6) фізичні вправи; 7) ацидемія; 8) дисліпідемія; 9) хронічне запалення (адипоцитокін, адипонектин); 10) РААС; 11) FGF-23; 12) грелін; 13) уремичні токсини [137]. Інсулінорезистентність виникає на ранніх стадіях ХХН, спостерігають її у 90 % хворих на ЦД 2 типу [518]. Доведено, що ключовим молекулярним механізмом інсулінорезистентності при ХХН є деградація *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) – субстрату-1 до

інсулінового рецептора [527]. Високий рівень інсуліну в крові сприяє проліферації гладком'язових клітин судин, підвищує активність симпатичної нервової системи, активує РААС, збільшує ретенцію натрію у ниркових каналцях [137, 527]. Інсулінорезистентність є тригером порушень вуглеводного (індукція гіперглікемії), ліпідного (підвищення вмісту ТГ та ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ, розладів гемодинаміки, порушень гемостазу, розвитку АГ [340, 516].

Формування порушень чутливості до інсуліну передує (15 років і більше) розвитку ЦД 2 типу, відтак може бути предиктором цього захворювання [528]. В експериментальних роботах [529, 530] продемонстровано дефект інсулінстимульованого надходження глюкози унаслідок зниження транслокації транспортерів глюкози, зокрема GluT-4, який відповідає за інсулінстимульоване поглинання глюкози м'язами, у т. ч. й кардіоміоцитами. Цей стан супроводжується дефіцитом АТФ, гіпоксією тканин, які виникають у зв'язку з тим, що необхідна кількість глюкози неспроможна транспортуватись у мітохондрії унаслідок дефекту її транспортерів. Вважають [531], що одним із пускових механізмів інсулінорезистентності є посилена експресія TNF- α , яка знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилування тирозину IRS-1; за цих умов GluT-4 залишається інтактним. Крім того, у розвитку синдрому інсулінорезистентності має значення також знижена кількість рецепторів до інсуліну, зумовлена безпосередньою активністю TNF- α на рівні жирової та м'язової тканин [527]. Існують гіпотези про генетичну схильність до інсулінорезистентності [532], про втягнення в процес формування порушень чутливості до інсуліну таких медіаторів, як лептин, адипонектин, резистин, вільні жирні кислоти та ТГ [516, 530, 533–535]. Важливим є те, що інсулінорезистентність опосередковано пригнічує продукцію та/або біодоступність NO, сприяє порушенню функції ендотелію, активації вазоконстрикторних агентів [137].

Уявлення про механізми розвитку ЕД в умовах інсулінорезистентності досі залишаються дискусійними. Одні дослідники вказують на те, що ЕД є наслідком впливу факторів, що характеризують інсулінорезистентність, а саме: гіперглікемії, гіперінсулінемії, дисліпідемії, АГ [536], інші доводять, що ушкодження/дисфункція ендотелію є причиною порушень чутливості до інсуліну [518, 532].

Існує також припущення, що ЕД та інсулінорезистентність – це тісно асоційовані стани, при яких відбувається зменшення інсулінопопередкованої ЕЗВД [536, 537]. Вважають, що ЕД є інтегрованим синдромом IR, сприяє її поглибленню, збільшенню реактивності судин та призводить до кардіоваскулярних ускладнень [528, 538].

Для оцінки інсулінорезистентності використовують цілу низку діагностичних прийомів, серед яких золотим стандартом є метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпа. Для скринінгу порушень чутливості до інсуліну зазвичай використовують індекс НОМА-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) [539]. Альтернативним і перспективним методом визначення інсулінорезистентності, відтак ЕД при ХХН може слугувати триацилгліцерол-глюкозний індекс (ТyG), який запропонували Salazar та співавт. [540]. Показано [541], що співвідношення ТyG у хворих на ДН, яких лікували хронічним ГД, було вірогідно нижчим аналогічного показника у пацієнтів без діабету, причому поширеність інсулінорезистентності при ХХН 5Д стадії склала 72,8 %.

Вважають, що при наявності ЦД 2 типу серед основних факторів, які індукують ушкодження/дисфункцію ендотелію, виділяють гіперглікемію та накопичення AGEs [340, 542]. ОС, викликаний надмірною продукцією або недостатньою утилізацією АФК [512] унаслідок тривалої гіперглікемії, окрім окисної модифікації ліпідів, білків та нуклеїнових кислот, індукує порушення експресії eNOS, відтак знижується продукція та біодоступність NO [260, 360, 543]. Накопичення AGEs викликає порушення бар'єрної функції судинної стінки, підвищує експресію адгезивних молекул, стимулює утворення АФК, індукційної NO-синтази (iNOS), яка блокує eNOS та знижує біодоступність NO, що веде до поглиблення ЕД [59, 514]. AGEs мають здатність безпосередньо пригнічувати антиоксидантні ферменти [543, 544], що посилює вільнорадикальні процеси. Взаємодіючи з відповідними рецепторами моноцитів та макрофагів, AGEs викликають експресію цими клітинами прозапальних цитокінів, які є важливими факторами активації процесів запалення та розвитку атеросклеротичного ушкодження [192, 245, 514].

Важливо, що TNF- α активує транскрипційні шляхи, підсилюючи ОС та запалення, знижує рівень білків GluT-4 – переносників

глюкози, регульованих інсуліном, які здебільшого містяться в адипоцитах, скелетних м'язах і міокарді [530], що, в кінцевому підсумку, сприяє виникненню інсулінорезистентності та ЕД. Окрім цього, TNF- α є хемоатрактантом макрофагів та клітин Лангерганса, стимулятором ангиогенезу, потенційним активатором моноцитів, молекул адгезії, підсилює фагоцитоз, продукцію АФК, стимулює продукцію білків гострої фази запалення [245, 255]. Прозапальні медіатори, зокрема TNF- α , сприяють дегенерації клітин, ушкоджують ендотелій, ініціюють запальні процеси в стінках артеріальних судин і їх кальцифікацію [57, 97, 154, 182, 196, 219, 255, 267, 270, 277, 279]. Доведено, що мультипотентний цитокін TNF- α у хворих на ХХН, уражаючи ендотелій, підсилює експресію на ньому молекул клітинної адгезії, достовірно зменшує утворення базального NO та індукує апоптоз та диференціацію ендотеліальних клітин [192, 194, 245, 340].

Варто відзначити, що в умовах ЦД ушкодження ендотелію є ранньою ознакою, що передуює зміні його цілості та появи мікро- та макросудинних ускладнень, досягаючи свого апогею при ТНН [59, 140, 211, 304, 335, 340, 532, 545, 546]. Уремічні токсини, зокрема ADMA, у хворих на ХХН 5Д стадії вірогідно асоційовані з ДН та серцево-судинними захворюваннями [192, 211, 547], можуть негативним чином впливати на зниження кількості та порушення функції ендотеліальних прогеніторних клітин, індукувати старіння ендотеліоцитів, сприяти неоангіогенезу та судинній кальцифікації [151, 155, 192, 287]. Під впливом провокуючих чинників відбувається мікросудинне запалення ендотеліоцитів, знижується біодоступність NO, в т. ч. числі й у кардіоміоцитах, що призводить до їх гіпертрофії, розвитку інтерстиціального фіброзу [59, 541].

Цікаво, що метаболічний ацидоз, який прогресує з кожною стадією ХХН [548] та є одним із механізмів формування інсулінорезистентності [513], справляє сприятливі ефекти на процеси судинної кальцифікації, зокрема у хворих на додіалізованому етапі [548]. Більше того, протективний вплив метаболічного ацидозу щодо розвитку кальцифікації гладком'язових елементів судин в уремічних щурів довели Mendoza та співавт. [549].

В останні роки у наукових колах широко дискутується проблема зв'язку порушеного обміну Fe та кардіоваскулярної кальцифіка-

ції при ХХН. Вважають, що Fe відіграє важливу роль у численних клітинних процесах та механізмах кальцифікації серцево-судинної системи в умовах хронічної дисфункції нирок [248]. Показано, що у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН регуляторний білок гепсидин тісно корелює з такими маркерами кісткового та мінерального метаболізму, як інтактний ПТГ, P та 25 (ОН) D [550]. У недіалізних хворих 16-тижневе приймання цитрату заліза, окрім покращення балансу заліза в організмі, призводив до вірогідного зниження сироваткового вмісту P та FGF-23 [551]. В іншому дослідженні [552], застосування комплексу оксигідроксиду заліза як нового некальційвмісного фосфатбіндера у хворих на ХХН 5Д стадії, які отримували хронічний ГД, сприяло ефективній редукції вмісту P, збільшенню концентрацій морфогенетичного білка Klotho та зменшенню концентрації СРБ. Важливо, що адміністрація оксигідроксиду заліза покращує (шляхом збільшення T_{50}) *serum calcification propensity* та зменшує частоту серцево-судинних ускладнень у ГД-пацієнтів [553]. Ефективність і безпечність фосфатзв'язувальних засобів на основі Fe при ХХН-МКП продемонстровано також у клінічних інтервенціях [554, 555]. Крім того, наведено експериментальні дані [556] про те, що залізовмісні фосфатбіндери, незалежно від їх впливу на баланс P, попереджують зростання FGF-23, зменшується ШКФ, відтак сприяють індукції нефропротективних механізмів. Нещодавно встановлено, що цитрат заліза, впливаючи на запальні механізми, росту ві фактори та адгезивні молекули, попереджує розвиток міокардіального фіброзу та гіпертрофії серця у щурів із ХНН [557].

Безпосередні ефекти Fe на процеси кардіоваскулярної кальцифікації продемонстровано *in vitro* [558, 559] та *in vivo* [560, 561]. Визначено, що збільшення експресії та фероксидазної активності важкого ланцюга феритину запобігає судинній кальцифікації шляхом пригнічення остеобластної трансформації гладком'язових клітин судин [559]. Крім того, інгібування судинної кальцифікації Fe також зумовлене попередженням апоптозу та посиленням аутофагії [562]. Ці дані вказують на те, що Fe має протективний вплив щодо депозиції Ca в судинній стінці при надлишку P. Більше того, в умовах фосфатіндукованої кальцифікації судин фосфатбіндери, що містять Fe, повністю попереджують її прогресування [558]. Експериментально

доведено [560], що надлишок Fe попереджає активацію натрій-фосфатного котранспортера PiT-1 та розвиток судинної кальцифікації при ХХН.

Результати дослідження Ciceri та співавт. [558] показали, що цитрат заліза здатний впливати на модифікацію м'язового компонента позаклітинного матриксу як важливого механізму артеріальної жорсткості та судинної кальцифікації в умовах ХХН. Терапевтичні дози Fe, окрім блокування формування остеохондрогенного фенотипу гладком'язових клітин судин та додаткового відкладання кислих глікопротеїнів, можуть захистити стінку аорти від прогресування розвитку фіброзу, перебудови фібрил, блокування інтенсивного потовщення колагенових фібрил, спричинених гіперфосфатемією. Цікаво, що Fe також може сприяти поліпшенню еластичної структури судин шляхом захисту стінки аорти від прогресування еластолізу та попередити його [144].

З іншого боку, надлишок вільного Fe, яке є токсичним, може призводити до генерації АФК, розвитку ОС, запалення, ЕД, ектопічної кальцифікації та серцево-судинних захворювань [248, 561]. Fe погіршує остеобластну диференціацію та мінералізацію клітин. Застосування L-гістидину, окрім його активної участі в гемопоезі, є перспективним із точки зору послаблення вільнорадикальних процесів в умовах лікування анемії при ХХН [561].

На зв'язок кардіоваскулярної кальцифікації з дефіцитом Zn в пацієнтів із ХХН вказують окремі дослідження [563], причому позитивні ефекти Zn реалізуються, головним чином, через пригнічення активності механізму NF- κ B [564]. Надходження Zn з їжею в дозі 10 мг/добу протягом 12 місяців асоціюється з меншим вираженням кальцифікації абдомінальної аорти серед обстежених хворих у США [563]. Варто відзначити, що порушення балансу Zn при ХХН є предиктором прогресування зниження функції нирок [565].

На сьогодні з'являється все більше наукових даних [383, 384, 566–569] про важливу роль мікроРНК у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН. Результати експериментальних та клінічних досліджень показали, що мікроРНК є фактором регуляції судинної кальцифікації, активним учасником процесів запалення, ЕД, артеріальної жорсткості та ремоделювання в умовах хронічної

дисфункції нирок. У дослідженнях *in vitro* зазначено [384, 570, 571], що мікроРНК є критичними для експресії та функції генів ендотеліальних клітин; мікроРНК виявляють при атеросклерозі, гіпертрофії серця, АГ, ІХС, ЦД та запальних захворюваннях. МікроРНК контролюють старіння ендотеліальних клітин, ангиогенез та судинне запалення [570, 571]. Крім того, мікроРНК залучені в процеси прогресуючої втрати м'язової маси та функції нирок при ХХН [572], і можуть бути таргетними точками для терапевтичних втручань щодо функціональної активності ендотелію, запалення та судинного ремоделювання.

Важливою складовою пришвидшення процесів атеро- й артеріосклеротичного ушкодження, кальцифікації серцево-судинної системи розглядають можливий інтервенційний вплив різних методів НЗТ, зокрема ГД, на механізми запалення, ОС, ушкодження/дисфункцію ендотелію [51, 288, 291, 573–577]. Зсуви кислотно-основного гомеостазу та водно-електролітні порушення, асоційовані з ГД-лікуванням, можуть індукувати кардіоваскулярну кальцифікацію у хворих на ХХН 5Д стадії. Seras та співавт. [578] зазначають, що конкурентна комбінація навантаження Са, прогресуючого олужнення крові протягом сеансу ГД, гіперфосфатемії у сполученні з гіпомагніємією є «перфектним штормом» для формування судинної кальцифікації у ГД-пацієнтів. Наведено переваги щодо видалення уремічних токсинів розширеного ГД (HDx) із застосуванням діалізних мембран із середньою (*middle cut-off*) та високою (*high cut-off*) точками відсікання над високопоточним, низькопоточним ГД чи гемодіалітрацією (ГДФ) [51, 291, 579, 580]. Крім того, нещодавно встановлено, що проведення *high cut-off* ГД редукує прокальцифікуючу активність сироватки у хворих, які отримували хронічний ГД [581].

Цікавими та перспективними є дослідження щодо зв'язку гідратаційного статусу з кардіоваскулярною кальцифікацією, загальною та серцево-судинною смертністю у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями ХХН [582–588]. Зокрема, Park та співавт. [586] зазначили, що надлишок позаклітинної рідини був вірогідно та незалежно асоційованим із кальцифікацією коронарних судин у додіалізних пацієнтів. У дослідженні Mitsides та співавт. [587] визна-

чили, що позаклітинна гіпергідратація у ГД-хворих чітко пов'язана з низькоенергетичним запаленням та маркерами ЕД, причому підвищені рівні молекул клітинної адгезії VCAM-1, IL-6, тромбомодуліну та знижений вміст лептину в сироватці крові були зареєстровані в групі осіб з експансією позаклітинної рідини. Більше того, у 2021 р. доведено, що VEGF-D є новим біомаркером перевантаження рідиною діалізних пацієнтів і характеризується унікальними діагностичними та прогностичними можливостями [588]. Вважають, що адекватний контроль водних секторів організму в умовах ХХН 5Д стадії може стати одним з інструментів довготривалого сприятливого прогнозу в зазначеної категорії хворих.

Таким чином, наукові дані, наведені в цьому розділі книги, ще раз засвідчують надзвичайну складність, багатокомпонентність та мультифакторність процесів кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, причому більшість патогенетичних і тригерних механізмів зазначеного феномену, які активно досліджують, прямо чи опосередковано пов'язана з ушкодженням/дисфункцією ендотелію, порушенням метаболізму в NO-системі.

Внесок ектопічної кальцифікації, зокрема ККС та КСА, у процеси дезадаптивного кардіоваскулярного ремоделювання, її можлива роль у реалізації шляхів серцево-судинного континууму, відтак впливу на якість і тривалість життя хворих на ХХН, представлено у наступних двох розділах монографії.

Розділ 5

Ремоделювання серця й судин у пацієнтів із кардіоваскулярною кальцифікацією при хронічній хворобі нирок

Ремоделювання серця й судин – два паралельних і взаємозалежних між собою процеси, що характеризуються складним комплексом змін структури, геометрії і функції міокарда та артерій під впливом гемодинамічних, метаболічних, нейрогуморальних й інших факторів [36, 589]. Кардіоваскулярне ремоделювання є результатом гіпертрофії, проліферації, міграції і смерті (за механізмами апоптозу чи некрозу) клітин, синтезу або деградації екстрацелюлярного матриксу, причому реалізація зазначених подій залежить від динамічної взаємодії локальних ростових факторів, вазоактивних субстанцій і гемодинамічних стимулів [50, 590]. Згідно з сучасними уявленнями [591], важливою складовою молекулярно-клітинних механізмів дезадаптивного ремоделювання серця при ХХН є утворення міофібробластів із резидентних фібробластів та шляхом ендотеліально- й епітеліально-мезенхімальної трансдиференціації.

Процеси ремоделювання серцево-судинної системи у хворих на ХХН надто складні, проте зараз їх активно досліджують. Роль ККС у реалізації механізмів структурно-функціональних змін міокарда, особливо при недіалізній ХХН, визначено недостатньо, потребує подальшої розробки проблема впливу клапанної кальцифікації на прогресування внутрішньосерцевої гемодинаміки. Не вдається в умовах хронічної дисфункції нирок відстежити характер ремоделю-

вання СА залежно від УЗ-морфології каротидних бляшок; недостатньо з'ясовано питання паралелізму ККС і патологічної перебудови екстракраніальних судин, а також їх зв'язку з артеріальною жорсткістю. Порівняльний аналіз показників ремоделювання серця та СА у хворих із клапанною кальцифікацією залежно від стадії ХХН взагалі не проводився.

Не менш важливим на сьогодні при ХХН є дослідження залежності ектопічної кальцифікації як складової кардіоваскулярного ремоделювання з клінічною симптоматикою.

5.1. Характер структурно-функціональних змін серця

Упродовж останніх двадцяти років накопичено багато даних [25, 45, 48, 60, 61, 63, 72, 148, 149, 155, 169, 172, 233, 592–600] щодо зв'язку ККС із ремоделюванням серця у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН, проте основний масив досліджень, за винятком нечисленних праць [47, 61, 266], стосується вивчення лівих відділів міокарда, а результати достатньо суперечливі й неоднозначні. Так, у публікаціях [592, 593] клапанна кальцифікація у ГД-пацієнтів поєднується із систолічною дисфункцією і дилатацією ЛШ, натомість інші дослідники [61] такого зв'язку не знаходять. Згідно з даними [169, 595], ККС, зокрема КАК, є предиктором гіпертрофії ЛШ у ГД-хворих, а в повідомленні Волгиной та співавт. [72] індекс ММЛШ (ІММЛШ) в осіб із/без КАК не відрізнявся. Збільшення ступеня ККС у хворих на ХХН 5Д стадії не супроводжувалось вірогідними змінами показників ехокардіографії (ЕхоКГ), окрім діаметра ЛП [172]. Дані щодо зв'язку КМК і гіпертрофії ЛШ при ТНН аналогічні [72, 169]. Аналіз залежності типів геометрії ЛШ із ККС у хворих, які отримують хронічний ГД, проводили в поодиноких дослідженнях [25, 72, 48]. Вважають, що діастолічна дисфункція ЛШ супроводжує клапанну кальцифікацію при ХХН [48, 61], хоча деякі автори [72] не знаходять вірогідного зв'язку між частотою виявлення порушень діастолічної функції серця і наявністю ККС

у ГД-пацієнтів. Клапанна кальцифікація у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН поєднується з підвищенням тиску в ЛА у певних працях [266, 598] і не асоціюється в інших [61]. Внесок ККС у процеси ремоделювання серця в осіб із недіалізною стадією ХХН, згідно з аналізом даних літератури, на сьогодні визначено вкрай недостатньо [28, 35, 172, 601, 602].

Особливості структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ХХН, які ми досліджували [28, 47, 599], відрізнялись наявністю клапанної кальцифікації, що наведено в таблицях 5.1, 5.2.

Таблиця 5.1

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Діаметр аорти, см	3,21±0,03	3,53±0,07	4,06	<0,001
ЛП, см	3,58±0,05	4,09±0,06	5,75	<0,001
ПП, поздовжній розмір, см	4,49±0,05	4,93±0,05	4,60	<0,001
Передня стінка ПШ, см	0,41±0,01	0,47±0,01	3,67	<0,001
Діаметр ПШ, см	2,48±0,04	2,76±0,09	2,78	0,005
КДР ЛШ, см	4,96±0,04	5,11±0,06	2,03	0,042
МШП, см	1,16±0,02	1,29±0,03	3,47	<0,001
ЗСЛШ, см	1,13±0,01	1,25±0,03	3,26	0,001
ВТС	0,47±0,01	0,50±0,01	2,02	0,044
ІММЛШ, г/м ²	143,4±3,5	171,1±6,9	3,73	<0,001
ФВ, %	60,1±0,7	56,5±1,4	1,86	0,063
Е/А	1,16±0,04	0,88±0,06	4,62	<0,001
Діаметр ЛА, см	2,25±0,04	2,55±0,06	4,05	<0,001
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	18,6±0,5	24,1±1,2	4,41	<0,001

Таблиця 5.2

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Діаметр аорти, см	3,30±0,07	3,56±0,06	2,87	0,004
ЛП, см	3,96±0,06	4,44±0,10	3,56	<0,001
ПП, поздовжній розмір, см	4,82±0,09	5,23±0,10	2,88	0,004
Передня стінка ПШ, см	0,43±0,01	0,52±0,02	3,79	<0,001
Діаметр ПШ, см	2,52±0,06	2,85±0,08	2,96	0,003
КДР ЛШ, см	5,18±0,09	5,44±0,10	1,75	0,080
МШП, см	1,25±0,03	1,42±0,04	3,03	0,002
ЗСЛШ, см	1,23±0,03	1,38±0,04	2,85	0,004
ВТС	0,48±0,01	0,52±0,02	1,53	0,129
ІММЛШ, г/м ²	174,2±7,2	224,1±11,2	3,40	<0,001
ФВ, %	57,3±1,2	55,1±1,5	1,32	0,186
Е/А	1,05±0,05	0,85±0,05	2,70	0,007
Діаметр ЛА, см	2,38±0,07	2,79±0,09	3,27	0,001
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	22,1±0,9	27,8±1,1	4,10	<0,001

Згідно з даними ЕхоКГ, у хворих із ККС як на додіалізоному, так і діалізоному етапах були більшими діаметр аорти, розміри порожнин обох передсердь, ПШ, товщина стінок ЛШ і ПШ, діаметр і середній тиск у ЛА, була гіршою діастолічна функція ЛШ за показником Е/А, що вказує на тяжчий характер патологічного ремоделювання серця у зазначених осіб. У хворих на ХХН 1–5 стадій при клапанній кальцифікації ми визначали вищі значення діаметра ЛШ, тенденцію до зниження ФВ, що можна пояснити наявністю у додіалізоній групі частини пацієнтів, перевантажених об'ємом, із розвитком застійної СН.

Ми не встановили при ХХН достовірного зв'язку ККС із частотою гіпертрофії ЛШ, так само як і типом його геометрії (табл. 5.3, 5.4), хоча у пацієнтів із діалізоалежною стадією ХХН та кальцифікацією

Таблиця 5.3

Частота типів ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС	
	немає (n=119)	наявна (n=48)
Нормальна геометрія ЛШ, n/%	30/25,2	6/12,5
Концентричне ремоделювання ЛШ, n/%	5/4,2	1/2,1
Концентричний тип гіпертрофії ЛШ, n/%	63/52,9	30/62,5
Ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ, n/%	21/17,6	11/22,9

Таблиця 5.4

Частота типів ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС	
	немає (n=52)	наявна (n=42)
Нормальна геометрія ЛШ, n/%	4/7,7	1/2,4
Концентричне ремоделювання ЛШ, n/%	3/5,8	0/0
Концентричний тип гіпертрофії ЛШ, n/%	28/53,8	30/71,4
Ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ, n/%	17/32,7	11/26,2

випадки концентричної гіпертрофії ЛШ реєстрували дещо частіше (71,4 vs. 53,8 %; $\chi^2=3,04$, $p=0,081$) порівняно з особами без ККС. Водночас, ступінь гіпертрофії ЛШ у хворих із ККС, незалежно від стадії ХХН, був вірогідно більшим відносно осіб без клапанної кальцифікації, що підтверджувалось показниками ІММЛШ, причому динаміка цього показника була інтенсивнішою у ГД-пацієнтів. Очевидно, що гіпертрофія ЛШ при ХХН зумовлена багатьма факторами (АГ, анемія, вік, дисліпідемія та ін.), крім ККС. Більше виражена гіпертрофія ЛШ у хворих із клапанною кальцифікацією, можливо, пов'язана з більш частим формуванням стенозів і недостатності клапа-

нів. З іншого боку, в процесах прогресування гіпертрофії міокарда в умовах ХХН, напевне, має місце розвиток інтерміокардіального фіброзу і кальцифікації міокардіального матриксу через механізми гіперпаратиреозу, активація згортальної системи крові й розвиток ДВЗ-синдрому, збільшення післянавантаження на міокард унаслідок посилення артеріальної жорсткості [18, 36, 46, 48, 88, 603].

Частка недіалізних пацієнтів із ККС і діастолічною дисфункцією ЛШ була більшою (62,5 vs. 40,3 %; $\chi^2=6,75$, $p=0,009$) (рис. 5.1), а ГД-хворих – мала тенденцію до збільшення (61,9 vs. 44,2 %; $\chi^2=2,91$, $p=0,088$) відносно осіб без кальцифікації [48, 601], причому незалежно від стадії ХХН, переважав релаксаційний ($E/A < 1$) тип функціональних порушень. Поширеність систолічної дисфункції була дещо вищою (16,7 vs. 5,9 %; $\chi^2=3,64$, $p=0,057$) у хворих із ККС лише при недіалізній ХХН, що підтверджувалось абсолютними значеннями ФВ ЛШ (див. табл. 5.1, с. 154) [28].

Характерним було те, що частота реєстрації ЛГ у хворих із ККС як на додіалізному (у 2,64 раза), так і діалізному (у 2,47 раза) етапах була більшою, ніж у пацієнтів без кальцифікації (рис. 5.2, 5.3).

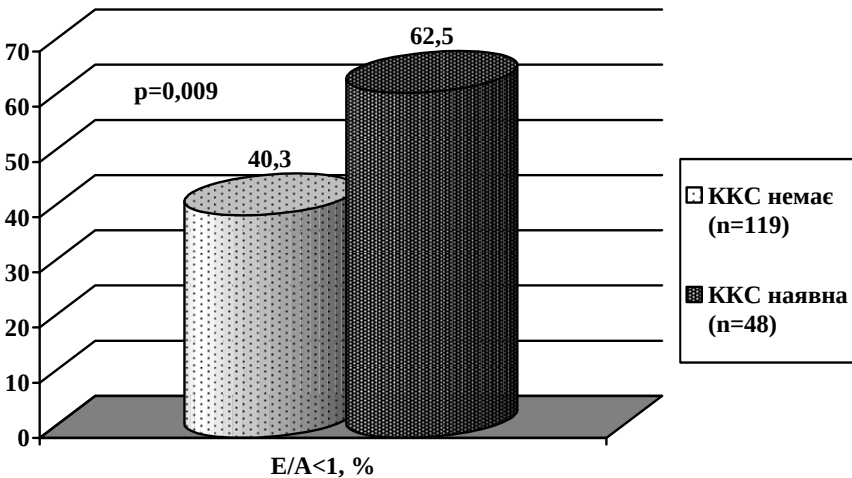


Рис. 5.1. Частота діастолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

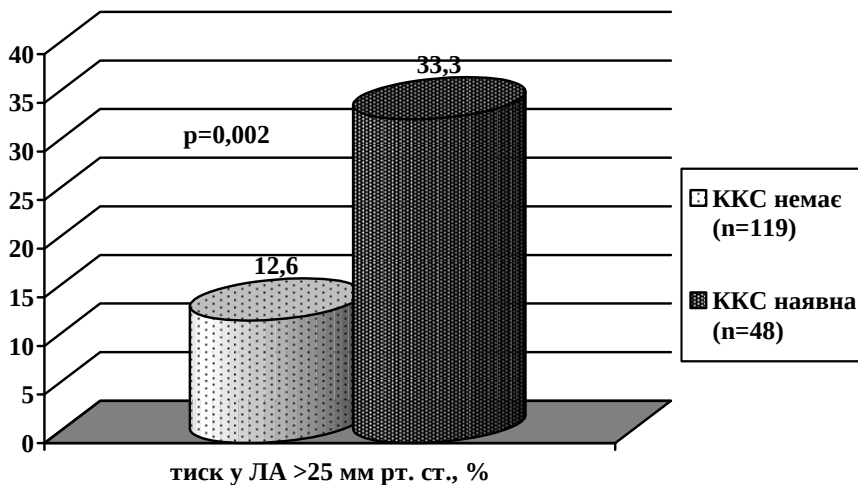


Рис. 5.2. Частота лівого шлуночка у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

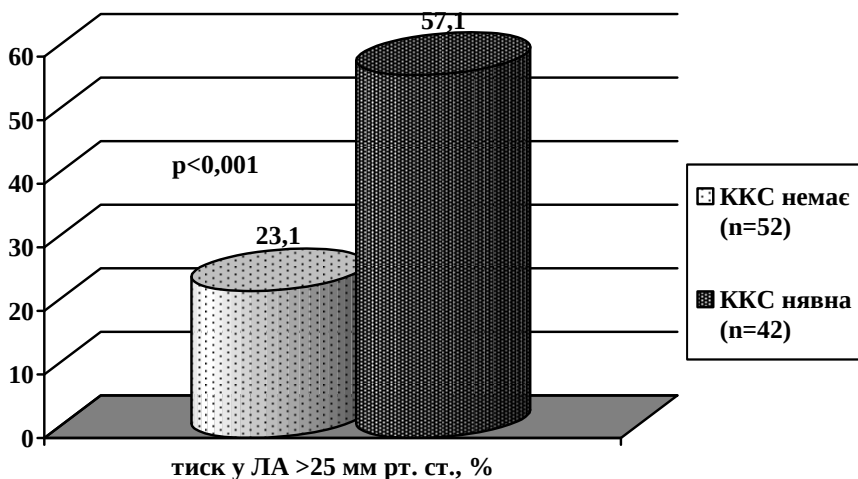


Рис. 5.3. Частота лівого шлуночка у пацієнтів із діалізозалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

Ознаки ЛГ у хворих із ККС в умовах ХХН можуть бути пов'язані як із підвищенням тиском у ЛП і застоєм в малому колі кровообігу, так і з порушенням метаболізму NO і накопиченням ET-1 [76, 79, 266], запаленням [48, 84, 283] й ушкодженням ендотелію [48, 60, 604], що призводять до структурного ремоделювання ЛА, ПП та ПШ (див. табл. 5.1, 5.2, с. 154–155).

ККС при ХХН часто призводить до розвитку стенозів (особливо АК) клапанів, їх недостатності з підвищенням градієнтів тиску на АК і МК, що змінює внутрішньосерцеву гемодинаміку, призводить до дилатації ЛП і більше вираженої діастолічної дисфункції ЛШ [48, 60, 61]. Вважають [60], що величина ЛП є інтегральним критерієм, який опосередковано віддзеркалює діастолічну функцію ЛШ. Цікавим є те, що збільшення ступеня КАК асоціюється з прогресуванням стенотичного ушкодження АК [598], хоча стеноз АК може розвиватись і в осіб із склерозуванням зазначеного клапана [605].

Епідеміологія клапанних вад серця при ХХН надто варіабельна [35, 48, 60, 61, 149, 155, 169, 172]. Одні дослідники діагностують стеноз АК у 51–58 % ГД-пацієнтів із ККС [61, 149, 606], інші – у 6–21 % [69, 149]; стеноз МК у пацієнтів із клапанною кальцифікацією і недіалізною ХХН реєструють у 0–16 % випадків [28, 35, 61], причому такі дослідження поодинокі. Мітральну регургітацію при ККС визначають у 15–50 % недіалізних пацієнтів [28, 35, 61], водночас, недостатність АК виявляють у 19–46 % спостережень при діалізолежній стадії ХХН [47, 72, 172]. У хворих на ХХН недостатність МК часто поєднується з аортальною регургітацією [35, 172]; мітральна регургітація може бути також зумовлена розвитком СН без наявності КМК [607].

У дослідженні [28, 48], яке ми провели, встановлено, що у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН стеноз АК визначали частіше (у 12,6 раза; $\chi^2=23,73$, $p<0,001$) при КАК, ніж у хворих без кальцифікації цього клапана. Аортальну регургітацію I ступеня і більше при КАК виявляли у 10 пацієнтів, без кальцифікації – в 9 ($\chi^2=9,05$, $p=0,003$) (рис. 5.4). Стеноз МК був у 5 хворих із КМК, а без кальцифікації стеноз не розвивався ($\chi^2=14,28$, $p<0,001$). В умовах КМК мітральну недостатність визначали частіше (у 1,64 раза; $\chi^2=5,23$, $p=0,022$), ніж у пацієнтів без кальцифікації (рис. 5.5).

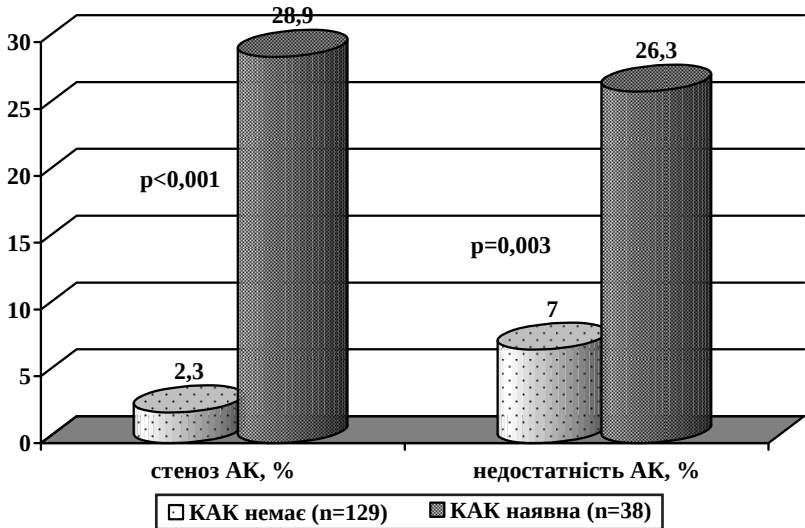


Рис. 5.4. Частота стенозу/недостатності аортального клапана у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

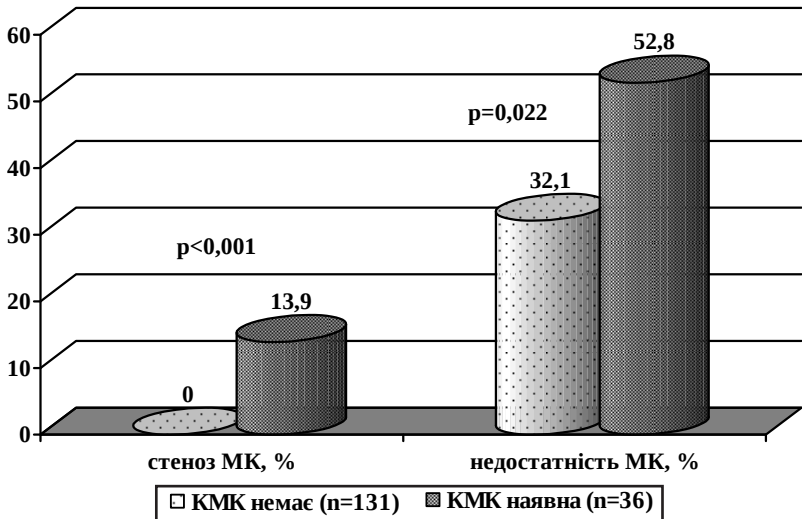


Рис. 5.5. Частота стенозу/недостатності мітрального клапана у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації мітрального клапана.

Цікавим було те, що у хворих на ХХН 1–5 стадій КМК, так само як і КАК, однаково часто призводила до стенозування відповідного клапана ($\chi^2=1,66$, $p=0,197$), водночас, клапанна регургітація частіше розвивалась при КМК, ніж КАК ($\chi^2=5,43$, $p=0,020$). Можливо, при ККС у недіалізних хворих МК менш стійкий, ніж АК до впливу гемодинамічних і негемодинамічних факторів як механізмів прогресування клапанного ушкодження із формуванням його недостатності.

Формування стенотичних ушкоджень клапанів серця у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН супроводжувалось більшими максимальними швидкостями кровоплину через АК і МК та меншими площами їх відкриття при наявності КАК і КМК (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Гемодинамічна характеристика аортального і мітрального клапанів у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації аортального клапана/ кальцифікації мітрального клапана (M±m)

Показник	КАК		Z	p
	немає (n=129)	наявна (n=38)		
АК, швидкість кровоплину, м/с	1,52±0,03	1,97±0,09	4,53	<0,001
АК, площа, см ²	3,07±0,03	2,60±0,10	4,30	<0,001
Показник	КМК		Z	p
	немає (n=131)	немає (n=36)		
МК, швидкість кровоплину, м/с	0,94±0,01	1,11±0,05	3,14	0,002
МК, площа, см ²	4,31±0,03	3,90±0,13	3,09	0,002

Стеноз АК і МК при наявності кальцифікації цих клапанів у пацієнтів із діаліздеальною стадією ХХН діагностували у 45,8 і 21,6 % спостережень, що вірогідно частіше від зазначених ушкоджень в осіб без кальцифікації. Частота реєстрації аортальної і мітральної недостатностей при КАК і КМК у ГД-хворих мала аналогічну спрямованість й була на рівні 45,8 і 64,9 % (рис. 5.6, 5.7) [27, 48].

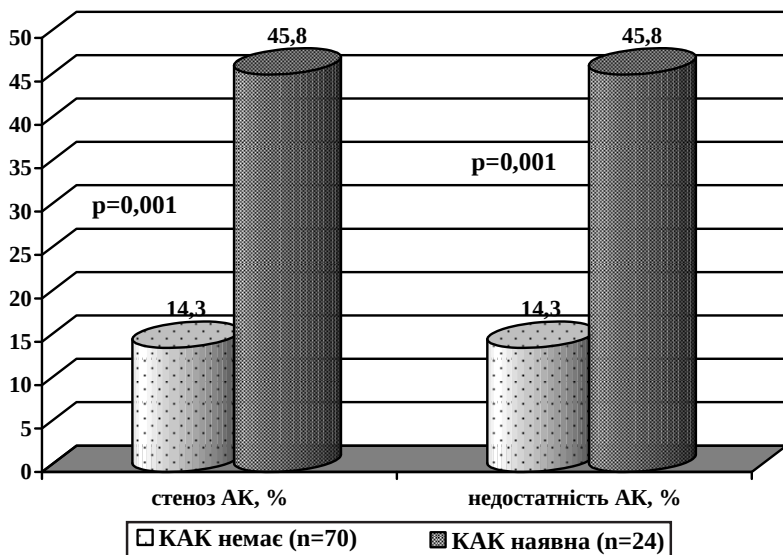


Рис. 5.6. Частота стенозу/недостатності аортального клапана у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації аортального клапана.

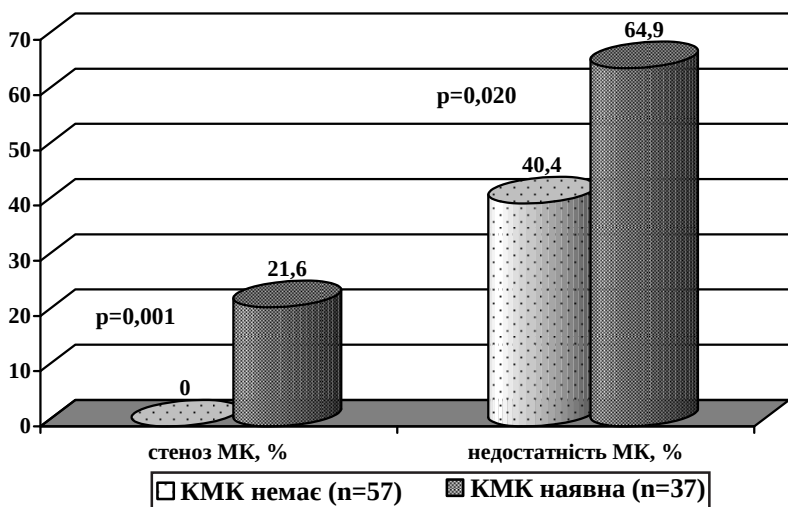


Рис. 5.7. Частота стенозу/недостатності мітрального клапана у пацієнтів із діалізоалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації мітрального клапана.

Встановлено, що КАК і КМК у хворих на ХХН 5Д стадії з однаковою частотою супроводжувались як розвитком стенозу ($\chi^2=2,93$, $p=0,087$) відповідного клапана, так і формуванням його недостатності ($\chi^2=1,45$, $p=0,229$).

Зміни гемодинамічних показників при КАК і КМК у хворих на діалізній стадії ХХН вказують на тенденції, які ми зареєстрували, для осіб із ККС на додіалізному етапі (табл. 5.6). КАК і КМК у ГД-хворих характеризувались більшими максимальними швидкостями кровоплину через АК і МК (на 25,8 і 26,3 %) та меншими площами відкриття АК і МК (на 17,3 і 13,0 %) відповідно.

Таблиця 5.6

Гемодинамічна характеристика аортального і мітрального клапанів у пацієнтів із діалізозалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації аортального клапана/кальцифікації мітрального клапана (M±m)

Показник	КАК		Z	p
	немає (n=70)	наявна (n=24)		
АК, швидкість кровоплину, м/с	1,78±0,05	2,24±0,11	3,91	<0,001
АК, площа, см ²	2,77±0,05	2,29±0,11	3,84	<0,001
Показник	КМК		Z	p
	немає (n=57)	наявна (n=37)		
МК, швидкість кровоплину, м/с	0,99±0,02	1,25±0,05	4,12	<0,001
МК, площа, см ²	4,22±0,03	3,67±0,14	3,81	<0,001

Варто відзначити, що темпи прогресування КАК, так само як і стенозу АК в умовах ХХН суттєво випереджають такі в осіб загальної популяції [25, 37, 149, 155, 170]. У хворих із ТНН, яких лікують хронічним ГД, щорічне зменшення площі відкриття АК при стенозі АК знаходиться в межах 0,14–0,23 см² на рік [149, 155, 168, 597], причому в пацієнтів із КАК, на відміну від осіб без кальцифікації, швидкість прогресування стенозу є суттєво вищою [608]. Згідно з даними Ureña – Torres та співавт. [149], частота появи нових випад-

ків гемодинамічно значущого стенозу АК у ГД-хворих складає 3,3 % на рік. Природний перебіг стенозу АК у загальній популяції варіабельний та становить у середньому 0,1 см² на рік, що призводить до збільшення максимальної швидкості кровоплину через АК на 0,3 м/с на рік і трансортального градієнта тиску на 7 мм рт. ст. на рік [325]. Динаміка стенозу МК при ХХН невідома, проте наведено дані [609], що у когорті хворих із тяжкою КМК, але без хронічної дисфункції нирок, в окремих випадках збільшення градієнта тиску на МК може сягати аж до 9 мм рт. ст. на рік. Важливо, що з появою і прогресуванням симптоматики прогноз хворих із стенозом АК/МК несприятливий [149, 325, 606].

Більше того, ми провели порівняльну оцінку структурно-функціональних показників міокарда у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями ХХН загальної когорти та при ККС (табл. 5.7, 5.8). Метою аналізу було визначити характерні ознаки кардіоваскулярного ремоделювання, що супроводжують ККС залежно від стадії ХХН.

Таблиця 5.7

Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
1	2	3	4	5
Діаметр аорти, см	3,30±0,03	3,42±0,05	2,05	0,040
ЛП, см	3,73±0,04	4,17±0,06	5,42	<0,001
ПП, позовжній розмір, см	4,62±0,04	5,00±0,07	4,41	<0,001
Передня стінка ПШ, см	0,43±0,01	0,47±0,01	2,96	0,003
Діаметр ПШ, см	2,56±0,04	2,67±0,05	2,02	0,043
КДР ЛШ, см	5,00±0,03	5,30±0,07	3,84	<0,001
МШП, см	1,20±0,01	1,32±0,03	3,55	<0,001
ЗСЛШ, см	1,17±0,01	1,30±0,02	4,49	0,001

Продовження табл. 5.7

1	2	3	4	5
ВТС	0,48±0,01	0,50±0,01	1,89	0,059
ІММЛШ, г/м ²	151,4±3,3	196,5±6,8	5,78	<0,001
ФВ, %	59,1±0,7	56,3±0,9	2,73	0,006
Е/А	1,08±0,03	0,96±0,04	2,07	0,039
Діаметр ЛА, см	2,34±0,03	2,56±0,06	3,09	0,002
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	20,2±0,5	24,6±0,7	5,37	<0,001

Таблиця 5.8

Порівняльна характеристика показників ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діалізоалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=48)	діалізоалежна (n=42)		
Діаметр аорти, см	3,53±0,07	3,56±0,06	0,67	0,505
ЛП, см	4,09±0,06	4,44±0,10	2,67	0,008
ПП, позовжній розмір, см	4,93±0,05	5,23±0,10	2,43	0,015
Передня стінка ПШ, см	0,47±0,01	0,52±0,02	2,08	0,038
Діаметр ПШ, см	2,76±0,09	2,85±0,08	1,16	0,247
КДР ЛШ, см	5,11±0,06	5,44±0,10	2,55	0,011
МШП, см	1,29±0,03	1,42±0,04	2,18	0,029
ЗСЛШ, см	1,25±0,03	1,38±0,04	2,40	0,016
ВТС	0,50±0,01	0,52±0,02	0,94	0,345
ІММЛШ, г/м ²	171,1±6,9	224,1±11,2	3,59	<0,001
ФВ, %	56,5±1,4	55,1±1,5	0,77	0,437
Е/А	0,88±0,06	0,85±0,05	0,13	0,894
Діаметр ЛА, см	2,55±0,06	2,79±0,09	1,99	0,047
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	24,1±1,2	27,8±1,1	2,63	0,009

Встановлено, що у хворих, яких лікували хронічним ГД, із високою частотою реєструють вади АК і МК, визначають виражену

гіпертрофію ЛШ, дилатацію ЛП, відбуваються складні процеси ремоделювання правих відділів міокарда з розвитком ЛГ, діагностують гіршу систолічну і діастолічну дисфункції ЛШ [599].

Найбільш значними показниками, що характеризують стан лівих і правих відділів серця у хворих із клапанною кальцифікацією залежно від стадії ХХН, були: ІММЛШ, діаметр ЛП, середній тиск у ЛА [599]. Частота ЛГ у ГД-пацієнтів із ККС була більшою (57,1 vs. 33,3%; $\chi^2=5,14$, $p=0,023$) від такої у недіалізних. Разом з тим, величини діаметра аорти, ПШ, ФВ ЛШ, Е/А у групах хворих із ККС на додіалізованому та діалізованому етапах не відрізнялись.

Гіпертрофію ЛШ діагностували у 97,6 % ГД-хворих із ККС та у 85,4 % недіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією, що дещо частіше ($\chi^2=2,75$, $p=0,097$). Поширеність типів ремоделювання ЛШ у хворих із ККС залежно від стадії ХХН була подібною. Частота реєстрації систолічної (11,9 vs. 16,7 %; $\chi^2=0,12$, $p=0,733$) та діастолічної (61,9 vs. 62,5 %; $\chi^2=0,00$, $p=0,954$) дисфункцій ЛШ у зазначених групах не відрізнялась.

Дані, наведені на рисунках 5.8, 5.9, демонструють вірогідну залежність поширеності клапанних вад серця та діаліззалежної стадії ХХН [48].

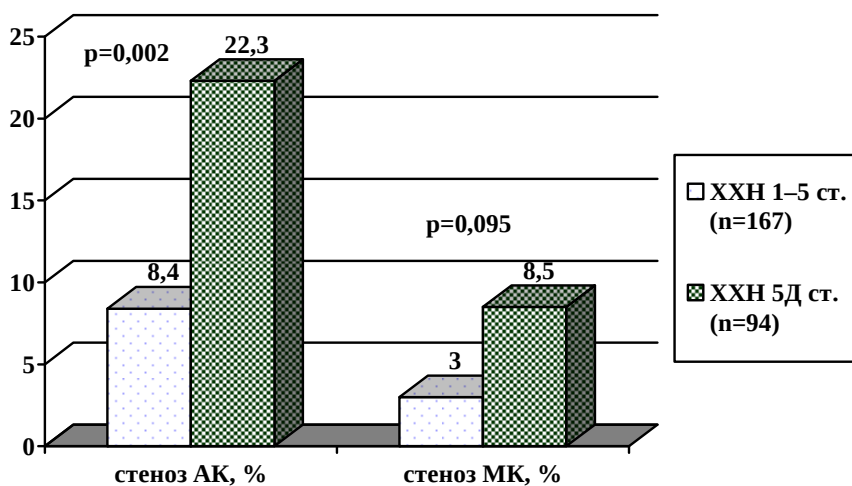


Рис. 5.8. Частота стенозу аортального і мітрального клапанів у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

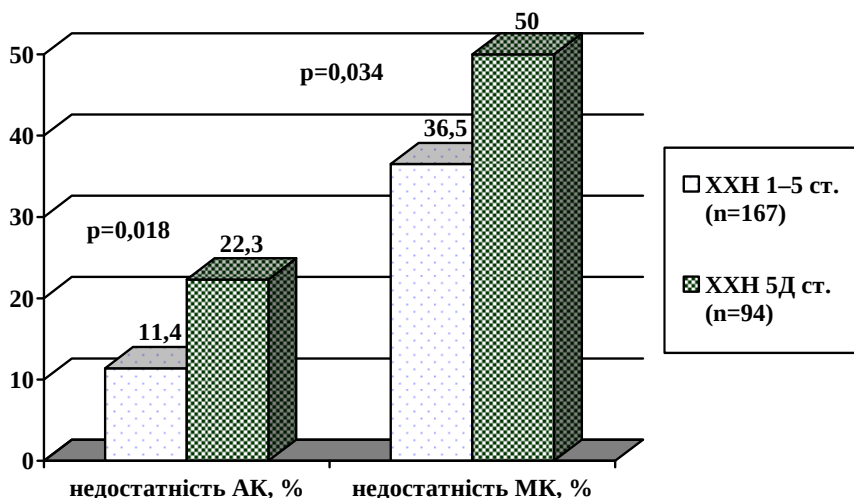


Рис. 5.9. Частота недостатності аортального і мітрального клапанів у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

У хворих на ХХН 5Д стадії стеноз АК і МК (у 2,65 і 2,83 рази) так само як і недостатність АК і МК (у 1,96 і 1,37 рази) був частіше в пацієнтів із ХХН 1–5 стадій.

Гемодинамічні порушення АК і МК у ГД-хворих відносно недіалізних були достовірними (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Гемодинамічна характеристика аортального і мітрального клапанів у пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
1	2	3	4	5
МК, швидкість кровоплину, м/с	0,97±0,02	1,09±0,03	3,78	<0,001
МК, площа, см ²	4,22±0,04	4,01±0,06	3,90	<0,001

1	2	3	4	5
АК, швидкість кровоплину, м/с	1,62±0,04	1,90±0,05	4,41	<0,001
АК, площа, см ²	2,96±0,04	2,65±0,05	4,87	<0,001

Вади АК і МК, особливо стенози зазначених клапанів, у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН і ККС визначали частіше, ніж в осіб із недіалізною стадією ХХН і кальцифікацією, проте зміни не були достовірними (табл. 5.10). Водночас, інтенсивність стенозування АК і МК у ГД-хворих із ККС відносно недіалізних пацієнтів була більшою, що підтверджувалось динамікою максимальної швидкості кровоплину через АК і МК та площами їх відкриття [48].

Таблиця 5.10

Частота клапанних вад серця у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діаліззалежної стадій хронічної хвороби нирок

Показник	Стадія ХХН		χ ²	р
	недіалізна (n=48)	діаліззалежна (n=42)		
Стеноз АК, п/%	11/22,9	15/35,7	1,79	0,181
Стеноз МК, п/%	5/10,4	8/19,0	0,74	0,389
Недостатність АК, п/%	12/25,0	14/33,3	0,76	0,384
Недостатність МК, п/%	31/64,6	28/66,7	0,04	0,836

Так, у хворих на ХХН 5Д стадії із ККС швидкість кровоплину як через АК ((2,09±0,08) vs. (1,87±0,08) м/с; Z=1,98, p=0,047), так і через МК ((1,22±0,05) vs. (1,09±0,04) м/с; Z=2,49, p=0,013) була більшою, порівняно з пацієнтами із ХХН I–V стадій з ККС, а площа відкриття АК ((2,43±0,08) vs. (2,70±0,09) см²; Z=2,11, p=0,035) і МК ((3,72±0,13) vs. (3,95±0,10) см²; Z=2,83, p=0,005) – меншими відповідно.

Таким чином, можна вважати, що ККС у хворих як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН призводить до частого формування

стенозів АК і МК, їх недостатності, погіршує внутрішньосерцеву гемодинаміку з дилатацією ЛП, розвитком діастолічної дисфункції ЛШ та ЛГ, причому поширеність клапанних вад і тяжкість гемодинамічних порушень у ГД-пацієнтів є значною. ККС не є визначальною у формуванні геометрії ЛШ при ХХН, але поєднується з більше вираженою структурно-функціональною перебудовою лівих і правих відділів міокарда, причому характерними рисами кардіального ремоделювання в умовах клапанної кальцифікації у ГД-хворих є вірогідне збільшення ІММЛШ, діаметра ЛП та середнього тиску в ЛА. Порушення діастолічної та/або систолічної функції ЛШ при ККС прогресують із додіалізного етапу.

5.2. Ремоделювання сонних артерій

У доступній літературі накопичено багато даних щодо патологічного ремоделювання СА у хворих як на додіалізній [86, 88, 100, 105, 106, 108, 112, 116–118, 125–127, 134, 175, 186, 187, 277, 321, 610, 611], так і діалізній [93, 88, 98, 103, 107, 108, 111–115, 117, 122, 134, 136, 174, 185, 269, 281, 320, 470] стадіях ХХН. Прогресування ХХН супроводжується складними структурно-функціональними перетвореннями каротидних судин, де ключовим і прогностичним фактором є розвиток кальцифікації інтими та медії артерій, яка з максимальною частотою і вираженням характерна для хворих із ТНН [97, 143, 147, 150, 154, 173].

Оцінку процесів ремоделювання СА при ХХН проводять за показниками ТІМ ЗСА, діаметром ЗСА, їх співвідношенням, наявністю та/або сумарною середньою товщиною і кількістю атеросклеротичних бляшок, функціональними характеристиками, зокрема формуванням гемодинамічно значущих каротидних стенозів. Згідно з даними різних авторів, каротидний стеноз $\geq 50\%$ діагностують у 8–24 % недіалізних [101, 116, 135] та у 20–33 % [93, 101, 612] ГД-хворих, що вказує на значну варіабельність і неоднозначність результатів.

Дослідження особливостей геометричного ремоделювання СА в процесі прогресування атеросклеротичного ушкодження у хво-

рих на ХХН є вимогою сьогодення. Існують окремі повідомлення щодо динаміки ТІМ ЗСА залежно від УЗ-морфології каротидних бляшок, але у загальній популяції [613, 614]. Зустрічаються також поодинокі дані [98] про те, що дезадаптивне ремоделювання СА чітко асоційоване з наявністю і розповсюдженням судинної кальцифікації у ГД-пацієнтів. Визначення характеру зв'язку структурно-функціональних показників екстракраніальних артерій із ККС чи її прогресуванням в умовах ХХН становить неабиякий інтерес, проте такі дослідження стосуються здебільшого діалізного етапу [29, 48, 61, 130, 492].

Застосування методу Краскела – Уолліса і χ^2 -критерію дозволило нам [93, 116] встановити достовірні відмінності основних показників, які характеризують ремоделювання СА, залежно від УЗ-фенотипу бляшок як при недіалізній, так і діаліззалежній стадіях ХХН (табл. 5.11, 5.12).

Таблиця 5.11

Структурна характеристика сонних артерій у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA Н/р
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
ЗСА діаметр, мм	6,08±0,12	6,45±0,12*	6,86±0,15^	13,23/0,001
ЗСА ТІМ, мм	0,67±0,02	0,73±0,0*	0,82±0,02^##	28,11/<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од.	11,0±0,3	11,3±0,2	12,2±0,3#**	8,45/0,015

Примітки: тут і в таблицях 5.11; 5.20; 5.21; 5.22; 5.23.

1. * – p<0,05, # – p<0,01, ^ – p<0,001 – порівняно з групою без бляшок;

2. ** – p<0,05, ## – p<0,01 – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

**Структурна характеристика сонних артерій у пацієнтів
із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від
УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)**

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
ЗСА діаметр, мм	6,32±0,13	6,47±0,20	6,88±0,12#***	10,52/ 0,005
ЗСА ТІМ, мм	0,68±0,03	0,80±0,03*	0,88±0,03^	20,57/ <0,001
ЗСА ТІМ/ діаметр x10 ² , ум. од.	10,8±0,3	12,5±0,5*	12,9±0,4^	14,50/ <0,001

У хворих на ХХН 1–5 стадій із гіперехогенними бляшками діаметр ЗСА (на 12,8 %; Z=3,61, p<0,001), ТІМ ЗСА (на 24,2 %; Z=5,36, p<0,001) були більшими аналогічних величин в осіб без бляшок, причому вірогідні зміни досліджуваних показників реєстрували вже на стадії формування гіпоехогенних бляшок, що, очевидно, можна пояснити прогресуванням ХНН та віком хворих. Показник ЗСА ТІМ/діаметр, що характеризує геометричне ремоделювання судинної стінки, у групі недіалізних хворих із кальцифікованими каротидними бляшками перевищував такий у групах із м'якими бляшками (на 8,0 %; Z=2,08, p=0,037) та без бляшок (на 10,9 %; Z=2,79, p=0,005).

Структурні зміни СА у хворих на ХХН 5Д стадії були подібними до перебудови каротидних судин у недіалізних пацієнтів, але більш інтенсивними. Так, показники ЗСА ТІМ (на 29,4 %; Z=4,39, p<0,001), ЗСА ТІМ/діаметр (на 19,4 %; Z=3,69, p<0,001) у ГД-пацієнтів із гіперехогенними бляшками перевищували такі в осіб без бляшок. Варто відзначити, що процеси геометричного ремоделювання (ЗСА ТІМ/діаметр) відбувались уже у хворих із м'якими бляшками, що вказує на тяжкий характер ушкодження СА на діалізному етапі.

Цікаво, що прогресування атеросклерозу при недіалізній та діаліззалежній стадіях ХХН характеризувалось більшими значеннями ЗСА ТІМ (p=0,001, p=0,052), діаметра ЗСА (p=0,087, p=0,034) у хворих

із гіперехогенними бляшками відносно пацієнтів із гіпоехогенними бляшками відповідно (таб. 5.11, 5.12). Більше того, згідно з отриманими даними [93, 116], кальцифіковані бляшки, на відміну від м'яких, поєднувались із значним поширенням гемодинамічно значущих каротидних стенозів як у недіалізних (у 4,0 раза; $\chi^2=9,00$, $p=0,003$), так і в ГД-хворих (у 4,8 раза; $\chi^2=6,51$, $p=0,011$) (рис. 5.10, 5.11).

Ми показали [48, 151], що незалежно від стадії ХХН, патологічне ремоделювання СА було тісно асоційоване з ККС, що засвідчує паралелізм цих ушкоджень і спільну їх природу. Встановлено, що сумарний показник інтенсивності КМК і КАК вірогідно корелював із ТІМ ЗСА як на додіалізному ($R_s=0,46$, $p<0,001$), так і діалізному ($R_s=0,43$, $p<0,001$) етапах.

У хворих із клапанною кальцифікацією як при недіалізній, так і діалізузалежній стадії ХХН реєстрували збільшення діаметра ЗСА

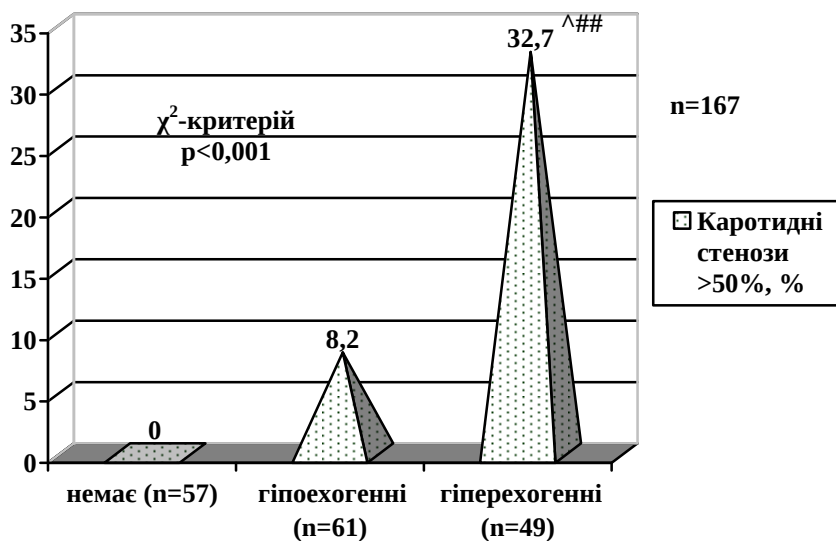


Рис. 5.10. Частота гемодинамічно значущих каротидних стенозів у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу бляшок.

Примітки: 1. [^] – $p<0,001$ – порівняно з групою без бляшок;
2. ^{##} – $p<0,01$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

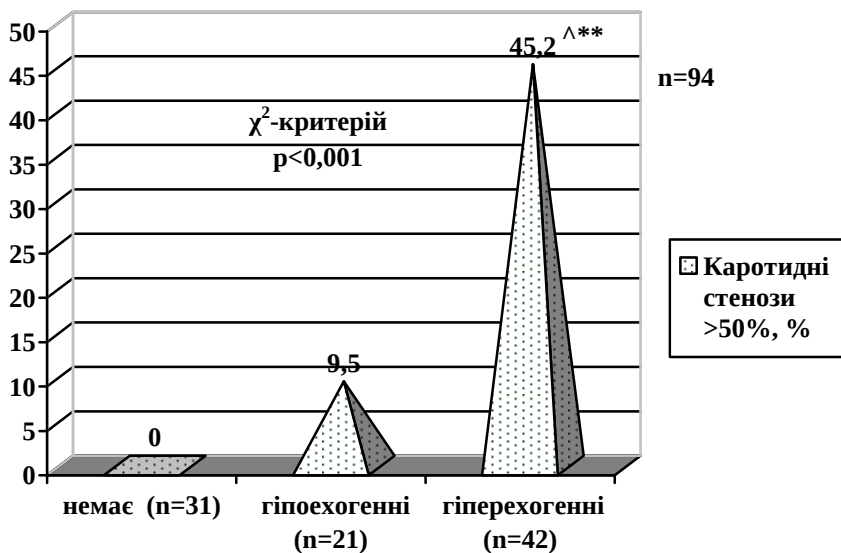


Рис. 5.11. Частота гемодинамічно значущих каротидних стенозів у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу бляшок.

Примітки: 1. [^] – $p < 0,001$ – порівняно з групою без бляшок;
 2. ^{**} – $p < 0,05$ – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

(на 10,2 і 9,3 %), ТІМ ЗСА (на 17,1 і 17,6 %) відповідно (табл. 5.13, 5.14). Крім того, у хворих на ХХН, ускладненою ККС, вірогідно частіше, ніж в осіб без кальцифікації діагностували каротидні стенози $\geq 50\%$ (у 3,3 і 3,1 раза). Характер змін показника ЗСА ТІМ/діаметр у цих умовах був подібним і, зокрема у ГД-пацієнтів із ККС, був більшим (на 7,7 %) від такого в осіб без кальцифікації [48].

Ми встановили [48], що у хворих на ХХН 5Д стадії гемодинамічно значущі каротидні стенози розвивались частіше (у 1,77 раза; $\chi^2=4,25$, $p=0,039$) від таких у пацієнтів із ХХН 1–5 стадій (рис. 5.12). Найімовірніше, прогресування ХХН чітко асоційоване з патологічною структурно-функціональною перебудовою СА, кальцифікацією каротидних бляшок, розвитком стенотичних і тромботичних ушкоджень, формуванням дуже високого серцево-судинного ризику.

Таблиця 5.13

**Структура і функція сонних артерій у пацієнтів
із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок
залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів
серця (M±m)**

Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
ЗСА діаметр, мм	6,26±0,09	6,90±0,14	Z=3,28	0,001
ЗСА ТІМ, мм	0,70±0,01	0,82±0,02	Z=4,29	<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од.	11,3±0,2	12,0±0,3	Z=2,15	0,032
Каротидні стенози ≥50 %, n/%	9/7,6	12/25,0	$\chi^2=7,94$	0,005

Таблиця 5.14

**Структура і функція сонних артерій у пацієнтів
із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок
залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів
серця (M±m)**

Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
ЗСА діаметр, мм	6,34±0,10	6,93±0,12	Z=3,28	0,001
ЗСА ТІМ, мм	0,74±0,02	0,87±0,03	Z=3,52	<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од.	11,7±0,3	12,6±0,3	Z=2,00	0,046
Каротидні стенози ≥50 %, n/%	6/11,5	15/35,7	$\chi^2=6,50$	0,011

Абсолютні дані, представлені у таблиці 5.15, вказують на зв'язок діаліззалежної стадії ХХН із дезадаптивним ремоделюванням каротидних судин, що виявлялось у достовірному збільшенні показників ЗСА ТІМ і ЗСА ТІМ/діаметр x10² [48].

Крім того, ми визначили характер ремоделювання СА у хворих із ККС залежно від стадії ХХН (табл. 5.16). Зміни показників струк-

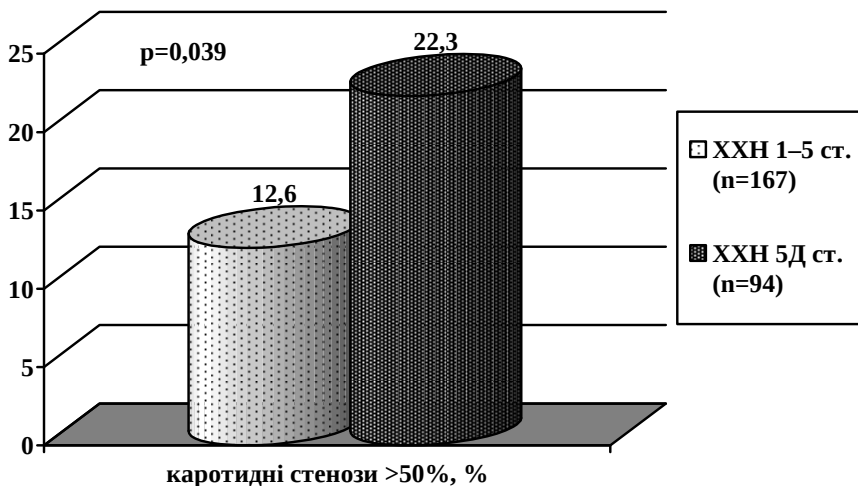


Рис. 5.12. Частота гемодинамічно значущих каротидних стенозів у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок.

тури і функції каротидних судин у ГД-пацієнтів із ККС відносно недіалізних пацієнтів не були вірогідними, але відмічалась тенденція до їх збільшення, зокрема ТІМ ЗСА.

Таблиця 5.15

Структурна характеристика сонних артерій у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діаліззалежна (n=94)		
ЗСА діаметр, мм	6,44±0,08	6,60±0,08	1,21	0,226
ЗСА ТІМ, мм	0,73±0,01	0,80±0,02	2,70	0,007
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од.	11,5±0,2	12,1±0,2	2,11	0,035

Таким чином, накопичений власний і світовий досвід дозволяє сьогодні стверджувати, що прогресування атеросклеро-

Структура і функція сонних артерій у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалізної та діалізоалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z/ χ^2	p
	недіалізна (n=48)	діалізоалежна (n=42)		
ЗСА діаметр, мм	6,90±0,14	6,93±0,12	Z=0,44	0,658
ЗСА ТІМ, мм	0,82±0,02	0,87±0,03	Z=1,78	0,075
ЗСА ТІМ/діаметр $\times 10^2$, ум. од.	12,0±0,3	12,6±0,3	Z=1,36	0,174
Каротидні стенози $\geq 50\%$, n/%	12/25,0	15/35,7	$\chi^2=1,22$	0,269

тичного ушкодження, навіть у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, супроводжується складними структурними перетвореннями екстракраніальних артерій і формуванням значної кількості гемодинамічно значущих каротидних стенозів. ККС у хворих, незалежно від стадії ХХН, поєднується із патологічним ремоделюванням СА і вираженням атеросклерозу. Патологічна перебудова каротидних судин при клапанній кальцифікації прогресує із додіалізного етапу.

Підсумовуючи аналіз двох підрозділів цього розділу монографії, варто зазначити, що суперечливий характер даних щодо поширеності вад серця і розвитку стенотичних ушкоджень каротидних судин при ХХН, очевидно, можна пояснити різними категоріями обстежених хворих та відсутністю єдиних методологічних підходів до УЗ-гемодинамічної оцінки стану клапанів серця та екстракраніальних артерій. Але головним, на нашу думку, є те, що ККС і КСА у хворих на ХХН бувають надто часто, призводять до клапанних і серцевих дисфункцій, судинних катаклізмів та раптової смерті.

Чи пов'язана кардіоваскулярна кальцифікація з артеріальною жорсткістю при ХХН? Яка роль ектопічної кальцифікації у розвитку

і прогресуванні ригідності артерій? Чи корелюють показники ушкодження/дисфункції ендотелію зі ШППХ в умовах хронічної дисфункції нирок?

5.3. Артеріальна жорсткість

Протягом останніх років вивченню пружно-еластичних властивостей артеріальних судин у хворих із серцево-судинною та нирковою патологією приділено значну увагу. Доведено, що при ХХН/ТНН підвищена жорсткість і ригідність артерій є незалежним фактором розвитку серцево-судинних захворювань, незалежним предиктором фатальних і нефатальних подій, загальної і кардіоваскулярної смертності [21, 27, 40, 75, 86–89, 93, 98, 99, 150, 158–160, 181, 278, 288, 324, 383, 603].

Прогностичне значення пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на ХХН тісно пов'язане з процесами ремоделювання судин, що сприяють порушенню їх основних функцій: провідної та демпферної [27, 88, 89, 150, 159, 324]. Артеріальні судини акумулюють енергію серцевого викиду, перетворюючи дискретний потік крові з ЛШ у безперервний кровоплин через органи і тканини. Встановлено, що розвиток артеріальної жорсткості також є наслідком зміни балансу біомеханічних сил, що впливають на стінку артерії, і призводить до прогресування виражених порушень центральної та периферійної гемодинаміки [615]. ШППХ не залежить від швидкості потоку крові, а визначається діаметром судини, еластичністю і товщиною її стінки, реологічними властивостями крові [89, 616]. Зі збільшенням жорсткості артерій ШППХ зростає, а еластичність стінок судин зменшується.

Патологічні зміни центральних артерій еластичного типу в умовах хронічної дисфункції нирок можуть швидко прогресувати і зумовлювати (ізолювано чи асоційовано) розвиток цілої низки серцево-судинних порушень – гіпертрофії ЛШ, ІХС, раптової коронарної смерті, гострого порушення мозкового кровообігу, захворювання периферійних артерій [21, 27, 40, 48, 86–89, 603]. Окрім формування бляшок в артеріальних судинах, стенотичних і тромботичних ушко-

джень, пришвидшеного прогресування атеросклерозу, відбувається гіпертрофія інтими і медії таких великих артерій, як аорта, ЗСА, їх ремоделювання з розвитком артеріосклерозу, підвищенням жорсткості артеріальної стінки [150]. Загалом, якщо атеросклероз – це патологічний процес, для якого характерне ушкодження провідної функції артерій, тобто надходження адекватної кількості кисню до периферійних тканин, то артеріосклероз поєднується із ригідністю судин, збільшенням ШППХ по аорті, її раннім відбиттям і розвитком післянавантаження ЛШ [603].

Артеріальна жорсткість безпосередньо пов'язана з ШППХ, причому величина ШППХ на каротидно-стегновому відрізьку є «золотим стандартом» вимірювання ригідності артерій у всіх судинних ділянках та доведеним альтернативним методом діагностики судинної кальцифікації при ХХН [615–617]. ШППХ має предиктивне значення щодо кардіоваскулярної захворюваності й смертності незалежно від традиційних факторів ризику у хворих із ТНН [27, 89]. Збільшення ШППХ на 1 м/с підвищує ризик смерті на 10 % у загальній популяції [618]; ШППХ є сурогатним маркером коронарного атеросклерозу [619].

Артеріальна жорсткість при ХХН є мультифакторною за патогенезом, у її розвитку важливу роль відіграють кальцифікація еластичної пластини артерій, підвищений вміст у стінці судини Са і позаклітинного матриксу, а також збільшення кількості колагену на тлі відносного зменшення еластичних волокон [88, 603]. Наведено дані [618, 620], що підвищення жорсткості артеріальної стінки корелює з дисліпідемією, гіперурикемією, гіперглікемією, AGEs, абдомінальним ожирінням та іншими факторами.

Ригідність артерій при хронічній дисфункції нирок залежить від вираження атеросклеротичного ушкодження і кальцифікації, синдрому передчасного судинного старіння й ЕД, активності запалення і уремичної інтоксикації, діалізасоційованих факторів, а також локалізації судин [21, 88, 89, 179, 182, 288, 293, 302, 324, 383, 621]. Відомо, що жорсткість периферійних артерій є більшою, ніж центральних, а вік і рівень АТ є двома основними чинниками, що визначають підвищення жорсткості артеріальної стінки [87, 616]. Водночас, прогресування артеріальної жорсткості може відбуватись в умовах адекватної

компенсації АГ [618], що вказує на незалежний від АТ характер змін пружно-еластичних властивостей компетентних судин у ГД-хворих.

Нещодавно встановлено, що артеріальна жорсткість у пацієнтів, які отримують діалізне лікування, тісно асоційована з вікзалежним низькоенергетичним запаленням, яке первинно пов'язане з судинною кальцифікацією [88].

Дані літератури вказують на достовірний зв'язок аортальної жорсткості з кальцифікацією центральних і периферійних артерій [13, 617, 623, 624] у хворих на ХХН 5Д стадії, які отримують ГД-лікування. Більше того, за цих умов, із збільшенням кількості уражених судинних басейнів кальцифікованими атеросклеротичними бляшками ШППХ зростає [98]. Водночас, повідомлення щодо залежності ККС з артеріальною жорсткістю при ТНН суперечливі [603, 625–627].

Згідно з даними дослідження, яке ми провели [48, 627], ККС у хворих із діаліззалежною стадією ХХН була тісно пов'язана з артеріальною жорсткістю, визначеною за ШППХ по аорті (рис. 5.13).

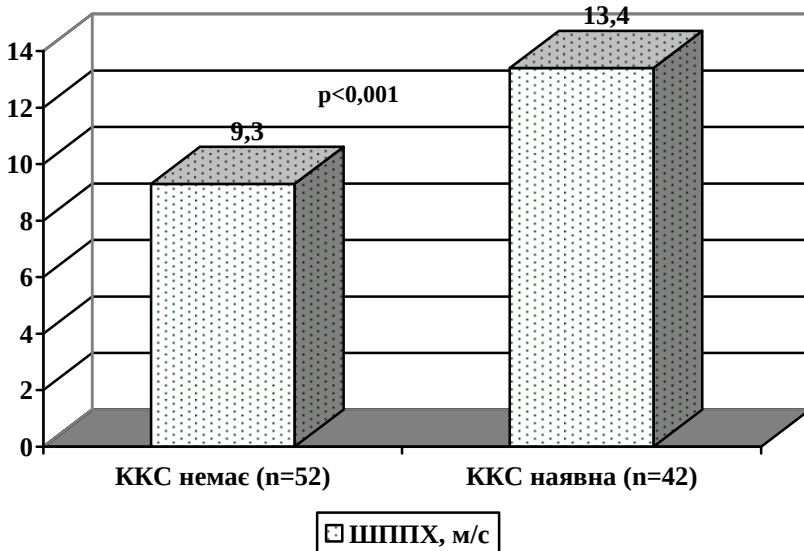


Рис. 5.13. Середня швидкість поширення пульсової хвилі у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця.

ШППХ у групі ГД-пацієнтів із ККС була більшою від такої у групі без ККС на 44,1 % ((13,4±0,6) vs. (9,3±0,4) м/с; Z=4,68, p<0,001).

У доступній літературі не вдається відстежити характер артеріальної жорсткості у процесі прогресування атеросклеротичного ушкодження при ТНН. Ми довели [48, 624], що у хворих на ХХН 5Д стадії гіпер-, а не гіпоехогенні каротидні бляшки поєднувались із вираженою ригідністю артерій (рис. 5.14). ШППХ у ГД-пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками була вищою як порівняно з особами без бляшок ((13,1±0,6) vs. (9,5±0,7) м/с; Z=4,01, p<0,001), так і з гіпоехогенними бляшками ((13,1±0,6) vs. (9,6±0,8) м/с; Z=3,19, p=0,001), водночас, аортальна жорсткість у пацієнтів із м'якими бляшками та без бляшок була подібною (p=0,702).

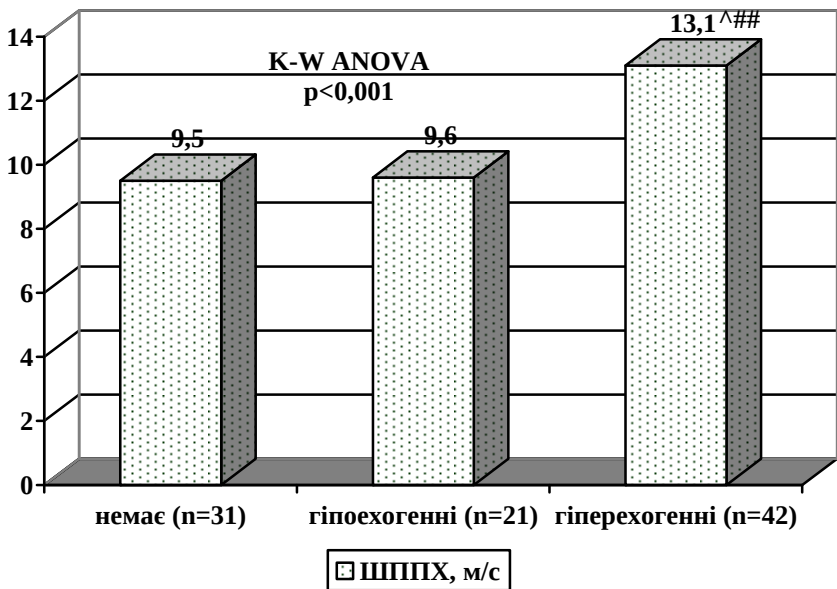


Рис. 5.14. Середня швидкість поширення пульсової хвилі у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок.

Примітки: 1. [^] – p<0,001 – порівняно з групою без бляшок;

2. ^{##} – p<0,01 – порівняно з групою із гіпоехогенними бляшками.

Варто наголосити, що ШППХ є інтегральним критерієм судинних властивостей, показником, який опосередковано свідчить про кальцифікацію середньої оболонки артерій і асоціюється з високим серцево-судинним ризиком. Погіршення/втрата еластичних властивостей великих артеріальних судин із формуванням їх ригідності призводить до складних порушень гемодинаміки, патологічної структурно-функціональної перебудови ЛШ, розвитку СН, індукції чи посилення ішемії міокарда [88, 89, 617, 603].

Ми вперше встановили асоціативні взаємозв'язки середньої сили між показниками ШППХ і ступенем вираження КМК+КАК ($R_s=0,43$, $p<0,001$), так само як і ступенем ушкодження СА ($R_s=0,47$, $p<0,001$) у хворих, яких лікували хронічним ГД [48].

На основі отриманих даних можна стверджувати, що процеси кальцифікації інтими і медії артерій, ККС при ХХН відбуваються не відокремлено, взаємно обтяжують один одного та є проявом загального атеросклеротичного ушкодження [29, 59, 130, 154, 173]. За своєю суттю як атеро-, так і артеріосклеротичне ушкодження є особливою формою структурної відповіді на метаболічні та гемодинамічні порушення, а загальним пусковим механізмом зазначених процесів є ЕД із розвитком дисбалансу в системі вазоконстрикторів і вазодилаторів та підвищенням тону судин [616].

Ушкодження/дисфункція ендотелію, що характерно для ХХН [459, 137, 140, 211], спричиняє гіпертрофію і гіперплазію гладком'язових клітин судин, активацію синтезу сполучнотканинного матриксу, потовщення медіального шару, що, в кінцевому підсумку, призводить до порушення пружно-еластичних властивостей артерій. Водночас, гіпертрофія судин збільшує ступінь вазоконстрикції у відповідь на різноманітні стимули, призводить до підвищення загального периферійного опору артерій і розвитку АГ [616, 618]. Зміни т на поверхні судинного ендотелію відіграють неабияку роль у механізмах артеріальної жорсткості та розвитку атеросклерозу [628, 629].

Таким чином, артеріальна жорсткість – це інтегральний показник, зумовлений не лише структурними елементами судинної стінки і кров'яним тиском, але й регуляторними механізмами, серед яких ЕД відіграє ключову роль. Вірогідний зв'язок артеріальної жорсткості з ушкодженням ендотелію та дефіцитом базального NO, який ми

дослідили [48] у хворих із кардіоваскулярною кальцифікацією, які отримували хронічний ГД, підтверджує це положення. Так, в групі пацієнтів із ККС, так само як і у групі з КСА, вміст NO_2^- ($R_s=-0,64$, $p<0,001$; $R_s=-0,66$, $p<0,001$) та кількість ЦЕК ($R_s=0,62$, $p<0,001$; $R_s=0,59$, $p<0,001$) тісно корелювали з ШППХ по аорті.

Найімовірніше, функціонально-структурні зміни ендотелію в умовах хронічної дисфункції нирок модулюють жорсткість артерій, що передує розвитку атеросклерозу, і є незалежним предиктором серцево-судинних подій.

Важливим є й те, що при ХХН/ТНН передчасне судинне старіння тісно асоційоване з ЕД, артеріальною жорсткістю і кальцифікацією [88, 89, 151, 179, 182, 245, 369, 628]. Верифікацію ЕД можна розглядати в якості раннього і потенційно зворотного шляху в процесах атерогенезу, а визначення ШППХ – в якості неінвазивного методу оцінки формування та/або прогресування атеросклерозу, обов'язкового чинника для стратифікації серцево-судинного ризику [618]. Більше того, позитивна динаміка показників артеріальної жорсткості в процесі лікування є додатковим важливим критерієм його ефективності [630].

5.4. Зв'язок ектопічної кальцифікації із клінічною симптоматикою

Відомо, що у хворих із гемодинамічно значущим стенозом АК характерною є триада симптомів Робертса: задишка, біль за грудниною, синкопе [631], водночас, стенотичне ушкодження каротидних судин супроводжується болем голови, головокружінням, шумом у голові тощо [632]. Разом з тим, на сьогодні при ХХН вивченню клінічної симптоматики, зумовленої ремоделюванням і кальцифікацією серцево-судинної системи, приділено вкрай мало уваги.

Ми провели аналіз клінічної картини у хворих, які відрізнялись наявністю клапанної кальцифікації та УЗ-фенотипом каротидних бляшок на додіалізній і діалізній стадіях ХХН [48, 633, 634].

Встановлено, що клінічні прояви з боку серцево-судинної системи у ГД-хворих із ККС були частіше, ніж в осіб без кальцифікації

(табл. 5.17). Більше того, інтенсивність симптоматики при ККС була достовірною, що визначалось у збільшенні ступеня вираження болю в ділянці серця (у 1,83 раза), болю голови (в 1,57 раза), задишки (у 1,99 раза) та головокружіння (в 1,62 раза) (табл. 5.18).

Таблиця 5.17

Частота клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС		χ^2	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Біль у ділянці серця, п/%	21/40,4	28/66,7	6,43	0,011
Серцебиття та перебої у роботі серця, п/%	20/38,5	28/66,7	7,40	0,007
Задишка, п/%	23/44,2	28/66,7	4,71	0,030
Втомлюваність, п/%	31/59,6	33/78,6	3,02	0,082
Біль голови, п/%	36/69,2	37/88,1	3,74	0,053
Головокружіння, п/%	23/44,2	30/71,4	6,99	0,008
Шум у голові, п/%	22/42,3	28/66,7	5,54	0,019
Порушення зору, п/%	17/32,7	26/61,9	7,99	0,005

Таблиця 5.18

Ступінь вираження клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=52)	наявна (n=42)		
Біль у ділянці серця, см	2,60±0,48	4,76±0,57	Z=2,85	0,004
Задишка, бали	0,85±0,15	1,69±0,20	$\chi^2=14,60$	0,002
Біль голови, см	3,88±0,47	6,10±0,46	Z=3,07	0,002
Головокружіння, бали	0,96±0,16	1,55±0,19	$\chi^2=13,82$	0,003

Характер змін клінічних симптомів у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН залежно від наявності/відсутності клапанної кальцифікації мав спрямованість, аналогічну діаліззалежній стадії ХХН, причому найбільш вірогідні відмінності між досліджуваними групами щодо поширеності кардіоваскулярної симптоматики встановлено для наступних показників: біль у ділянці серця (у 1,74 раза), серцебиття та перебої в роботі серця (в 1,81 раза), головокружіння (у 1,68 раза) (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Частота клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця

Показник	ККС		χ^2	P
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Біль у ділянці серця, n/%	37/31,1	26/54,2	7,75	0,005
Серцебиття та перебої у роботі серця, n/%	33/27,7	24/50,0	7,54	0,006
Задишка, n/%	41/34,6	26/54,2	5,53	0,019
Втомлюваність, n/%	47/39,5	28/58,3	4,91	0,027
Біль голови, n/%	60/50,4	34/70,8	5,79	0,016
Головокружіння, n/%	40/33,6	27/56,3	7,30	0,007
Шум у голові, n/%	37/31,1	24/50,0	5,27	0,022
Порушення зору, n/%	29/24,4	21/43,8	6,12	0,013

Дані, представлені в таблиці 5.20, вказують на те, що ступінь вираження клінічних проявів з боку серцево-судинної системи у недіалізних хворих із ККС був також достовірно вищим порівняно з таким у пацієнтів без кальцифікації.

Аналіз частоти та інтенсивності кардіоваскулярної симптоматики у хворих на ХХН 1–5 стадій із різною УЗ-морфологією каротидних бляшок визначила вірогідні зміни досліджуваних показників (табл. 5.21, 5.22).

Таблиця 5.20

Ступінь вираження клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від наявності/відсутності кальцифікації клапанів серця (M±m)

Показник	ККС		Z/ χ^2	p
	немає (n=119)	наявна (n=48)		
Біль у ділянці серця, см	1,64±0,26	3,75±0,57	Z=3,42	<0,001
Задишка, бали	0,67±0,09	1,25±0,19	$\chi^2=12,94$	0,005
Біль голови, см	2,84±0,30	4,67±0,52	Z=3,07	0,002
Головокружіння, бали	0,61±0,09	1,25±0,18	$\chi^2=14,17$	0,003

Таблиця 5.21

Частота клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
1	2	3	4	5
Біль у ділянці серця, п/%	11/19,3	23/37,7*	29/59,2 [^] **	17,84/ <0,001
Серцебиття та перебої у роботі серця, п/%	11/19,3	20/32,	26/53,1 [^] **	13,44/ 0,001
Задишка, п/%	16/28,1	22/36,1	29/59,2 [#] **	11,27/ 0,004
Втомлюваність, п/%	19/33,3	25/41,0	31/63,3 [#] **	10,14/ 0,006
Біль голови, п/%	22/38,6	35/57,4*	38/75,5 [^] **	14,64/ <0,001
Головокружіння, п/%	14/24,6	23/37,7	30/61,2 [^] **	14,98/ <0,001

1	2	3	4	5
Шум у голові, п/%	12/21,1	22/36,1	27/55,1 ^{^***}	13,18/ 0,001
Порушення зору, п/%	9/15,8	16/26,2	25/51,0 ^{^##}	16,22/ <0,001

Таблиця 5.22

Ступінь вираження клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/ χ^2 /p
	немає (n=57)	гіпоехогенні (n=61)	гіперехогенні (n=49)	
Біль у ділянці серця, см	1,16±0,34	2,02±0,39*	3,80±0,54 ^{^##}	H=18,51/ <0,001
Задишка, бали	0,47±0,11	0,74±0,14	1,39±0,18 ^{^***}	$\chi^2=19,26/0,004$
Біль голови, см	2,07±0,41	3,23±0,43*	5,04±0,47 ^{^##}	H=19,25/ <0,001
Головокружіння, бали	0,42±0,11	0,74±0,13	1,31±0,18 ^{^***}	$\chi^2=23,89/<0,001$

Характер поширення та ступеня вираження основних серцево-судинних симптомів у хворих на ХХН 5Д стадії в процесі прогресування атеросклеротичного ушкодження СА представлено в таблицях 5.23, 5.24.

Прогресування атеросклерозу в каротидному басейні як на додіалізному, так і діалізному етапах супроводжувалось значною поширеністю клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи, причому в недіалізних хворих зміни частоти болю в ділянці серця (p=0,027), серцебиття та перебоїв у роботі серця (p=0,096), болю голови (p=0,041), шуму в голові (p=0,072) реєстрували уже на стадії формування гіпоехогенних бляшок.

Таблиця 5.23

Частота клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок

Показник	Бляшки			χ^2/p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=42)	
Біль у ділянці серця, п/%	8/25,8	9/42,9	32/76,2 ^{^***}	19,07/ <0,001
Серцебиття та перебої у роботі серця, п/%	8/25,8	10/47,6	30/71,4 [^]	14,98/ <0,001
Задишка, п/%	10/32,3	10/47,6	31/73,8 ^{^***}	12,89/ 0,002
Втомлюваність, п/%	17/54,8	12/57,1	35/83,3 [*]	8,15/ 0,017
Біль голови, п/%	19/61,3	15/71,4	39/92,3 [#]	10,85/ 0,004
Головокружіння, п/%	11/35,5	10/47,6	32/76,2 ^{^***}	12,86/ 0,002
Шум у голові, п/%	8/25,8	10/47,6	32/76,2 ^{^***}	18,52/ <0,001
Порушення зору, п/%	6/19,4	7/33,3	30/71,4 ^{^##}	21,17/ <0,001

Таблиця 5.24

Ступінь вираження клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок залежно від УЗ-фенотипу каротидних бляшок (M±m)

Показник	Бляшки			K-W ANOVA H/ χ^2 /p
	немає (n=31)	гіпоехогенні (n=21)	гіперехогенні (n=48)	
1	2	3	4	5
Біль у ділянці серця, см	1,61±0,53	2,67±0,75	5,45±0,53 ^{^##}	H=19,89/ <0,001

Продовження табл. 5.24

1	2	3	4	5
Задишка, бали	0,61±0,18	0,95±0,25	1,81±0,18 ^{^***}	$\chi^2=21,95/$ 0,001
Біль голови, см	3,19±0,60	4,19±0,77	6,45±0,40 ^{^***}	$H=15,95/$ <0,001
Головокружіння, бали	0,68±0,18	0,86±0,22	1,81±0,18 ^{#***}	$\chi^2=20,31/$ 0,002

Характерним було те, що в умовах ХХН інтенсивність клінічної симптоматики у хворих із кальцифікованими каротидними бляшками перевищувала таку як у пацієнтів без бляшок, так і з м'якими бляшками, що підтверджувалось результатами тестів Краскела – Уолліса та χ^2 -критерію (див. табл. 5.22, 5.24, с. 186, 187). Зокрема, ступінь вираження болю в ділянці серця у недіалізних і ГД-пацієнтів із гіперехогенними бляшками був більшим від аналогічного показника осіб із гіпоехогенними – у 1,88 ($Z=2,61$, $p=0,009$) і 2,04 ($Z=2,69$, $p=0,007$) разів відповідно, так само як і інтенсивність головокружіння – у 1,77 ($\chi^2=10,51$, $p=0,015$) і 2,10 ($\chi^2=9,47$, $p=0,024$) разів. Варто відзначити, що при недіалізній стадії ХХН середні значення ступеня вираження болю в ділянці серця ($p=0,045$) і болю голови ($p=0,042$) у хворих із м'якими бляшками і без бляшок відрізнялись.

Не менш важливим, на нашу думку, було встановлення частоти та ступеня вираження серцево-судинної симптоматики у пацієнтів із ККС залежно від стадії ХХН (табл. 5.25, 5.26).

Ми показали, що у хворих на ХХН 5Д стадії із ККС, порівняно з пацієнтами із ХХН 1–5 стадій з кальцифікацією, частіше реєстрували такі клінічні симптоми: серцебиття та перебої у роботі серця (в 1,39 разів), втомлюваність (у 1,35 разів), біль голови (в 1,24 разів), порушення зору (в 1,41 разів), проте відмінності були на рівні статистичної тенденції. Інтенсивність задишки (на 35,2 %), так само як і болю голови (на 30,6 %) при ККС у ГД-пацієнтів була більшою від зазначених показників у недіалізних, хоча зміни не були вірогідними [48].

Таким чином, формування ККС і КСА як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН асоціюється зі значною частотою та ступе-

нем вираження основних симптомів з боку серцево-судинної системи, причому клінічні прояви у хворих із клапанною кальцифікацією прогресують уже з додіалізного етапу.

Таблиця 5.25

Частота клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалісної та діалізузалежної стадій хронічної хвороби нирок

Показник	Стадія ХХН		χ^2	P
	недіалізна (n=48)	діалізузалежна (n=42)		
Біль у ділянці серця, п/%	26/54,2	28/66,7	1,46	0,227
Серцебиття та перебої у роботі серця, п/%	23/47,9	28/66,7	3,21	0,073
Задишка, п/%	26/54,2	28/66,7	1,46	0,227
Втомлюваність, п/%	28/58,3	33/78,6	3,33	0,068
Біль голови, п/%	34/70,8	37/88,1	3,04	0,081
Головокружіння, п/%	27/56,3	30/71,4	2,22	0,136
Шум у голові, п/%	24/50,0	28/66,7	2,55	0,110
Порушення зору, п/%	21/43,8	26/61,9	2,96	0,085

Таблиця 5.26

Ступінь вираження клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця залежно від недіалісної та діалізузалежної стадій хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z/ χ^2	P
	недіалізна (n=48)	діалізузалежна (n=42)		
Біль у ділянці серця, см	3,75±0,57	4,76±0,57	Z=0,97	0,332
Задишка, бали	1,25±0,19	1,69±0,20	$\chi^2=6,58$	0,086
Біль голови, см	4,67±0,52	6,10±0,46	Z=1,79	0,074
Головокружіння, бали	1,25±0,18	1,55±0,19	$\chi^2=3,13$	0,372

Застосовуючи в дослідженні оцінку серцево-судинної симптоматики, ми намагались підкреслити важливість аналізу скарг як складової клінічного обстеження, встановити їх зв'язок із розвитком і прогресуванням кардіоваскулярної кальцифікації, а також стадією хронічної дисфункції нирок. Безумовно, клінічні симптоми не є достатньо специфічними для будь-якої патології серцево-судинної системи, проте вони можуть бути зумовлені при ХХН як ектопічною кальцифікацією, так і СН, ІХС, аритміями, АГ, церебральними порушеннями, кардіоваскулярним ремоделюванням; їх наявність і вираження можуть суттєво вплинути на якість життя пацієнтів. Ми наголошуємо на необхідності моніторингу клінічних симптомів, що супроводжують кальцифікацію і ремоделювання серцево-судинної системи у хворих на ХХН, причому оцінка їх динаміки є достатньо дієвою при встановленні результатів лікування.

Розділ 6

Ендотеліальна дисфункція як ключовий компонент серцево-судинного континууму в пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Загальноновизнана концепція серцево-судинного континууму, яку запропонували Dzau і Braunwald у 1991 р. [635], являє собою єдиний неперервний ланцюг патологічних процесів у серцево-судинній системі – від факторів ризику до основних захворювань і їх наслідків, зокрема застійної СН і ТНН, що в кінцевому підсумку призводить до смерті хворого. Патогенетичною основою серцево-судинного континууму є порушення нейрогуморальної регуляції, ЕД та ремоделювання серця й судин [64, 636, 637].

Гіперактивність симпатoadреналової, РААС, ендотелінової й інших судинозвужувальних, антинатрійуретичних систем є головним механізмом ураження органів-мішеней із розвитком кардіоваскулярних ускладнень і тяжких клінічних станів, у т. ч. ІМ та мозкового інсульту [17, 638–640]. Доведено роль ушкодження/дисфункції ендотелію на усіх етапах серцево-судинного континууму – в ініціації і прогресуванні атеросклерозу, розвитку АГ, коронарного тромбозу, ішемії міокарда, аритмій і ремоделювання ЛШ [18, 45, 48, 637, 641–643]. Наведено беззаперечні дані [57, 340, 532, 644, 645] про зв'язок ЕД із ЦД і ожирінням, їх ускладненнями, дисліпідемією як традиційними кардіоваскулярними факторами ризику; порушення механізмів авторегуляції церебральної перфузії розглядають [641, 643] в якості предиктора енцефалопатії та транзиторних ішемічних атак. Неодмінною умовою хронічної активації ендотелію з подальшим

розвитком ЕД у рамках теорії серцево-судинного континууму є надмірна активність РААС [646, 647]; АТ II, окрім сильних судинозвужувальних впливів, посилює апоптоз ендотеліальних клітин, знижує продукцію NO, спричиняє міграцію і проліферацію гладком'язових елементів, сприяє синтезу екстрацелюлярного матриксу, що має важливе значення для ремоделювання судин [647]. АТ II прямо реалізує свій внесок у механізми АГ, пришвидшує процеси ОС і запалення, відтак атеросклероз коронарних і периферійних судин сприяє тромбофілії, викликає ушкодження кардіоміоцитів і розвиток СН [17]. ЕД і ремоделювання судин унаслідок дисбалансу нейрогуморальних факторів є однією з головних причин формування фокального нефросклерозу, який лежить в основі ушкодження нирок у хворих на АГ, причому його прогресування пов'язують із порушенням саморегуляції внутрішньониркової гемодинаміки [648]. Величину клубочкової гіпертензії визначає співвідношення просвітів аферентної і еферентної артерій; тонус перед- та післягломерулярних судин залежить від балансу вазоконстрикторних (АТ II, ЕТ-1) і вазодилаторних (NO, простагліцин) механізмів [648]. Варто відзначити, що в основі патогенезу кардіоваскулярних подій, асоційованих із активацією РААС, лежить порушення енергетичного внутрішньоклітинного обміну внаслідок вираженої тканинної гіпоксії [638]. Зокрема, ішемія міокарда як наслідок атеро- й артеріосклерозу зумовлена не лише зниженим об'ємом поступаючої крові через стенозування вінцевих артерій, але й є результатом обмеженої компенсаторної вазодилатації і зменшення коронарного резерву при гіпертрофії ЛШ [39, 40, 649]. Загалом, згідно з концепцією серцево-судинного континууму, ЕД позиціонується як ключова ланка патогенезу низки основних кардіоваскулярних захворювань [637, 642, 650].

Взаємовідносини дисфункції нирок і змін серцево-судинної системи мають багатогранний характер та вибудовуються за типом зворотного зв'язку [24, 30, 33, 55, 64, 71, 651]. У цьому контексті, з одного боку, нирка може виступати як орган-мішень для впливу більшості відомих факторів, пов'язаних із кардіоваскулярними порушеннями, з іншого – активно втручатись у формування системних метаболічних і судинних патологічних процесів, стаючи активним генератором як традиційних, так і нетрадиційних факторів ризику. Відомості про

взаємозумовленість патологічних процесів у серцево-судинній системі й нирках, двонаправленість впливу факторів ризику, клінічна передбачуваність кінцевих результатів такого поєднання дозволяють представити зазначені взаємовідносини як неперервний ланцюг подій, який складає кардіоренальний континуум [305].

Теорія кардіоренального континууму, яку в 2005 р. запропонував відомий учений і нефролог Смирнов, покликана, насамперед, для визначення ролі ХХН в серцево-судинному континуумі й розробки нових підходів до сучасної превентивної нефрології [64, 305]. Сам факт зниження функції нирок розцінюють сьогодні як причину пришвидшеного розвитку патології серцево-судинної системи; дисфункція нирок супроводжується метаболічними і гемодинамічними порушеннями, які забезпечують при ХХН переважання нетрадиційних факторів ризику атерогенезу: альбумінурія/протеїнурія, запалення, ОС, анемія, гіпергомоцистеїнемія, накопичення ADMA й інші [18]. Розгляд кардіоренальних взаємовідношень на рівні гемодинамічних факторів дозволило групі науковців на чолі з Ronco запропонувати теорію і класифікацію кардіоренального синдрому (КРС), яка отримала схвалення і визнання міжнародного консенсусу в 2010 р. [652]. Згідно з сучасними уявленнями, КРС і кардіоренальний континуум – не одне й те саме [653]. Якщо кардіоренальний континуум – «від факторів ризику через формування патології до смерті», то КРС – в рамках континууму недостатність одного органа призводить до недостатності іншого [651]. Варто відзначити, що поточна класифікація КРС, окрім механістичного підходу та патогенетичних різночитань, має цілу низку внутрішніх логічних протиріч [305] і, на думку [654], повинна враховувати усі аспекти вирішуваної проблеми. Не випадково патогенез КРС 2 типу був доповнений такими спільними факторами ризику щодо ураження серця і нирок, як ожиріння, ЦД, дисліпідемія, АГ, ОС і ЕД [655]. Важливим аспектом аналізу кардіоренальних відносин при ХХН є позиція їх розгляду з точки зору ремоделювання серцево-судинної системи [23, 26, 48, 305]; РААС і генералізована ЕД є зв'язувальними ланками між двома патологіями та визначають дезадаптивне ремоделювання міокарда, судинної стінки і прогресування ниркового ушкодження. Взаємний вплив серця і нирок має різні механізми, що включають перфузійну

і системну гіпертензію, нейрогуморальну активацію, натрійуретичні пептиди, анемію, порушення мінерального метаболізму, вільнорадикального гомеостазу, розвиток ЕД і маніфестацію запалення [34, 648, 651, 653–657].

На сучасному етапі ендотелій розглядають як потужний самостійний ендокринний орган із паракринними функціями, що регулює процеси тканинного гомеостазу, судинний тонус, коагуляцію, міграцію і проліферацію клітин, бере участь у реакціях запалення, механізмах регенерації і фіброзу, визначає фільтраційну функцію нирок, дифузію води та електролітів, продуктів метаболізму [140, 211, 340, 545]. Ендотелій – не просто структурне обрамлення судин, а функціонально активна тканина з набором різноманітних функцій [59, 340]. Фармаколог із світовим іменем Vane назвав ендотелій «маєстро кровообігу» [658].

Оскільки ЕД пов'язана з дисбалансом між продукцією вазодилаторів та вазоконстрикторів, тромбогенних і атромбогенних факторів, ангіогенних субстанцій та їх інгібіторів, виділяють вазомоторну, тромбофілічну, адгезивну й ангіогенну її форми [140, 545]. Причинами ЕД можуть бути різні фактори: гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне ушкодження, вплив цитокінів, гіпергомоцистеїнемія, гіперглікемія, АГ, екзогенні й ендогенні інтоксикації [340, 545, 642, 659, 660]. Участь ендотелію в гемостазіологічних реакціях полягає у синтезі таких факторів гемостазу, як t-PA, PAI-1, тканинний фактор, тромбомодулін, рецептори плазміну, активаторів плазміногену; крім того, ендотеліальні клітини представляють свою поверхню для багатьох процесів [340, 545]. Експресія молекул клітинної адгезії – ICAM-1, VCAM-2 – відбувається під впливом медіаторів запалення, протизапальних цитокінів, тромбіну й інших стимулів. За участі P- і E-селектинів здійснюється ролінг лейкоцитів, а ICAM-1, VCAM-2, взаємодіючи з відповідними лігандами білих клітин крові, забезпечують їх адгезію [140]. Підвищена адгезивність ендотелію і неконтрольована зупинка лейкоцитів складають основу адгезивної форми ЕД та відіграють важливу роль у патогенезі запалення при атеросклерозі й інших патологічних процесах. Розвиток тромбофілічного варіанту ЕД зумовлений порушенням співвідношення факторів, що індукують адгезію й агрегацію кров'яних пластинок, тромбогенез, пригнічу-

ють фібриноліз (фактор Віллебранда, фактор активації тромбоцитів, тромбоксан А2, тканинний фактор тощо), та атромбогенних речовин (NO, простациклін, тромбомодулін, t-PA та ін.) з переважанням перших [545]. Значне зниження тромборезистентності судин зареєстровано при атеросклерозі, АГ, ЦД, пухлинних захворюваннях. Деендотелізація судин з оголенням базальної мембрани і нагромадженням продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу та інших факторів, які підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного ДВЗ-синдрому та інших ускладнень [644]. Ангіогенна форма ЕД пов'язана з патологічним ангіогенезом – надмірною активністю VEGF-А й інших ростових факторів, порушенням у системі регуляторів ангіогенезу (ангіопоетини, ангіостатин тощо) [140]. Нарешті, вазомоторна форма ЕД зумовлена дефектом у роботі ендотеліальних вазоактивних субстанцій та має важливе значення в механізмах як системного підвищення АТ, так й локального ангіоспазму [140, 545]. До судинорозширювальних факторів належить NO, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, простациклін, простагландин-12, натрійуретичний пептид типу С, адреномодулін, кініни, аденозинтрифосфорна й аденозиндифосфорна кислоти; судинозвужувальні речовини представлені ЕТ-1, тромбоксаном А2, простагландином Н2, АТ II та ін. Результуючий ефект вазоактивних факторів залежить від їх концентрації, типу і локалізації судин, що пояснюється нерівномірним розподілом рецепторів у артеріях, артеріолах, венулах і навіть в однотипних судинах різних регіонів [642, 660].

Вважають [137, 211], що ЕД – не лише зменшення вазодилатації, але й порушення системи гомеостазу на рівні мікроциркуляторного русла. В широкому розумінні, ЕД може бути визначена як неадекватне (підвищене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин, відтак сприймається як прояв прогресування атеросклеротичного процесу [246, 545]. Наголошено, що ЕД є інтегрованим синдромом інсулінорезистентності, посилює її, сприяє вазорективності, формуванню серцево-судинної патології [340, 538, 660].

Результати фундаментальних і прикладних наукових досліджень переконливо стверджують про провідну роль системи L-аргінін–NO в молекулярних основах функціонування судинного ендотелію й ЕД,

значення якої визначають, з одного боку, участю NO у здійсненні ендотеліальними клітинами своїх функцій, з іншого – можливістю корекції виникаючих порушень шляхом впливу на різні ланки зазначеної системи [13, 211, 628, 661–664]. Крім вазодилатуючого ефекту, NO як універсальна сигнальна молекула, пригнічує адгезію тромбоцитів до ендотелію і їх агрегацію, має протизапальні властивості, регулює синтез та розпад позаклітинного матриксу, попереджує міграцію і проліферацію клітин, контролює транскрипцію генів. Більше того, NO діє як вторинний месенджер для ефектів багатьох ростових факторів, пептидів, факторів згортання крові й гормонів, сприяє трансендотеліальній міграції лейкоцитів і попередників ендотеліальних клітин [140, 545].

NO синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NOS: двома конститутивними – нейрональною NOS і eNOS – та однією iNOS. Конститутивні ізоформи NOS є кальцій-кальмодулінзалежними, забезпечують постійний (базальний) синтез NO у відносно невеликих кількостях протягом декількох секунд після фізичної чи рецепторної стимуляції. До стимуляторів синтезу NO належать ацетилхолін, брадикінін, серотонін, АТ II, ерготонін, аденінові нуклеотиди, субстанція P, кальцієві іонофори, тромбін. Найбільш значними фізіологічними стимулами для активації конститутивної NOS є зміни напруги кисню, концентрації внутрішньоклітинного Ca та τ , тобто зміщення крові по відношенню до ендотеліальних клітин. Активність iNOS не залежить від наявності іонів Ca, експресія її непостійна, але під впливом тригерних факторів (бактерій, вірусів, цитокінів) фермент має властивість активувати синтез NO у значних кількостях і протягом тривалого часу. Вперше iNOS було виявлено в макрофагах, у яких NO забезпечує їх цитотоксичний і цитопатичний впливи на пухлинні й бактерійні клітини; пізніше iNOS діагностували в ендотелії та гладком'язових клітинах судин, кардіоміоцитах. У нормальних умовах основна роль у регуляції серцево-судинної системи належить eNOS, яку вперше визначили в ендотеліальних клітинах судин, в подальшому – в міокарді, ендокарді, гладких м'язках, надниркових залозах, тромбоцитах, нейронах ЦНС, периферійних нервах і в деяких інших тканинах [140, 246, 545, 661–663]. При тривалій дії ушкоджувальних чинників (гіпоксії, запаленні, інтокси-

кації, гемодинамічних перевантаженнях) відбувається виснаження релаксаційних механізмів ендотелію [642], опосередкованих NO-залежною активацією циклічного гуанілатмонофосфату (цГМФ) [661], та персистуюча активація або ушкодження ендотелію, які призводять до патологічної відповіді навіть на звичайні стимули та шляхом клітинної проліферації [362, 628].

Метаболізм NO в живому організмі надто складний. NOS механізм – це синтез NO при наявності кисню за допомогою кофакторів, головними з яких є НАДФ-Н і тетрагідробіоптерин [140, 545]. Водночас, крім NO утворюється неактивна сполука L-цитрулін, яка, у свою чергу, рециркулюється, поповнюючи запаси L-аргініну. Одними з основних продуктів метаболізму NO є NO_2^- і NO_3^- [662, 663]. NO_3^- утворюється в клітинах неферментативно при розпаді пероксинітриду (ONOO^\cdot), а також ферментативно при окисненні NO оксиміоглобіном, ксантиноксидазою та іншими ферментами [661]. NO_2^- є стабільним окисненим метаболітом NO, а NO_3^- – кінцевою формою обміну NO. В умовах гіпоксії продукція NO можлива за рахунок NO_2^- і NO_3^- в редуктазних реакціях, що складає основу концепції циклу NO в організмі [665]. цГМФ метаболізується до гуанозину [661]. Стабілізація молекули NO при розвитку патологічних процесів дозволяє їй виконувати не лише автокринні, але й паракринні функції. Депонування NO відбуваються шляхом включення NO в динітрозольні комплекси заліза з тіоловими лігандами або в 5-нітрозотіоли з подальшим його поступовим вивільненням [140]. NO-вмісні комплекси створюють у тканинах фізіологічно активні депо NO, причому захоплення останнього починається при будь-якому підвищенні рівня NO незалежно від першопричини. Не менш важливою характеристикою обміну NO є його депонування в еритроцитах, висока спорідненість із вільним гемоглобіном з утворенням метгемоглобіну, нітрозилгемоглобіну і S-нітрозогемоглобіну та участь в роботі киснетранспортної функції крові [666]. Існує NO-залежна регуляція сигнальної трансдукції HIF-1 α , який пригнічує вивільнення 2-оксоглутарату з мітохондрій, регулюючи зв'язування гідроксильованих пролінів α -субодиниць HIF-1, убіквітинізацію і деградацію цього протеїну [667]. Це забезпечує процеси регуляції ангиогенезу, клітинної адгезії, утворення еритропоетину з подальшим викидом молодих

еритроцитів у судинне русло з іншими киснезв'язувальними властивостями гемоглобіну [331, 668, 669]. Крім того, показано [670], що HIF-1 α відіграє важливу роль у протективних механізмах ішемічних ушкоджень серця, оскільки є фактором транскрипції, який опосередковує експресію гена NOS, та може сприяти ангиогенезу.

Роль NO в механізмах ОС, як одного з ключових компонентів ЕД, дуальна. NO посилює АОС, зокрема продукцію глутатіону й активність СОД, синтез протективних стрес-білків HSP 70 [671]. В умовах гіперпродукції АФК та при дефектах антиоксидантного захисту, які пов'язані з дефіцитом СОД, синтез NO призводить до утворення потужного оксиданта ONOO \cdot за рахунок конкурентного зв'язування даної сполуки з O \cdot ₂ [140, 211, 260]. Деякі ферментні системи, такі, як ксантиноксидаза чи NOS, при ішемії також здатні генерувати O \cdot ₂ [632]. NOS продукує O \cdot ₂ при роз'єднанні процесів метаболізму NO або при недостатності субстрату L-аргініну чи кофактора тетрагідробіоптерину [260, 273]. Гіперпродукція NO, опосередкована активацією NF- κ B, з утворенням надмірної кількості ONOO \cdot проявляє виразну цитотоксичну дію, індукує ушкодження ДНК, мутації клітин і пригнічує функції багатьох ферментів, причому останній є сильним вазоконстриктором [140]. Отже, NO може бути чинником порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу; з одного боку, зниження продукції і біодоступності NO спричиняє ЕД, з іншого – NO являє собою речовину, яка зв'язує й інактивує O \cdot ₂, але водночас, утворюється інша високореакційна сполука [211, 273]. Експериментально доведено [140], що роль вільних радикалів – O \cdot ₂ і H₂O₂ – в механізмах релаксації судин еластичного типу відмінна. O \cdot ₂ руйнує NO в позаклітинному просторі й, таким чином, зменшує необхідну для вазодилатації кількість NO; пригнічувати ці ефекти може СОД. Відомо, що H₂O₂, на відміну від O \cdot ₂, стимулює продукцію NO, проте в подальшому викликає незворотне ураження ендотеліальних клітин, яке призводить до зменшення синтезу NO. Вплив H₂O₂ може бути попереджений КАТ, але лише до ушкодження ендотеліоцитів [140]. Наведено дані [209], що зниження активності СОД важливо для розгортання ЕД у хворих із ураженням коронарних судин; Dursum й співавт. [269] визначили різноспрямовані зміни між сумарним вмістом NO та активністю СОД,

КАТ, що дозволило зробити висновок про NO як один із маркерів ПОЛ у хворих на субклінічний атеросклероз СА. Таким чином, СОД разом із КАТ та іншими ферментами АОС, зокрема ЦП, захищає організм людини від високотоксичних АФК, причому СОД є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, а ЦП – основним антиоксидантом плазми крові [273].

Концентрація L-аргініну всередині клітини залежить від його надходження з їжею, синтезу в організмі та активного транспорту всередину NO-продукуючих клітин [211, 662–664]. Вважають [673], що лише 50 % харчового аргініну потрапляє в системну циркуляцію, оскільки значна його кількість катаболізується конститутивною аргініною-1 в орнітиновому циклі, зменшуючи доступність L-аргініну для eNOS. Аргіназа-2, яка індукується в ендотеліоцитах запальними механізмами, також обмежує використання зазначеного субстрату для синтезу NO, але збільшує доступ L-аргініну для утворення колагену [674]. Погіршення транспорту прекурсора NO до ендотеліальних клітин може бути зумовлено ADMA, підвищені концентрації якого спостерігають при різних патологічних процесах [211, 246].

Підсумовуючи вищезазначене, синтез і біодоступність NO в організмі залежить від концентрації вихідного субстрату – L-аргініну, ферментативної активності NOS, функціонального стану їх кофакторів, а також інших факторів і речовин, які беруть участь у метаболізмі NO, зокрема активності вільнорадикального гомеостазу.

У клінічній практиці функціональну активність ендотелію оцінюють переважно за допомогою інструментальних методів. Для цього досліджують ЕЗВД при фармакологічних пробах, пробі з РГ (шляхом зміни τ при припиненні/відновленні кровоплину в ПА, пробі з холододим або ментальним стресом (при дослідженні кровоплину в міокарді) й деякі інші. Для визначення динаміки кровоплину в різних судинних басейнах використовують, головним чином, УЗ-методи; для дослідження периферійного судинного опору – оклюзійну плетизмографію [545]. Важливою характеристикою оцінки вираження ЕД є визначення показників крові, вміст яких зіставний із структурно-функціональними змінами ендотеліального плацдарму [340]. Це, насамперед, стабільні метаболіти NO та ЦЕК.

Вміст NO_2^- і NO_3^- у крові або сечі віддзеркалює, як правило, рівень продукції NO [343], а плазмовий вміст ЦЕК характеризує ступінь ушкодження ендотелію судин і є показником балансу між загибеллю клітин і їх регенерацією [340]. Згідно з даними літератури [545, 675, 676], кількість ЦЕК корелує з іншими такими маркерами ушкодження та активації ендотелію, як фактор Віллебранда, тромбомодулін, Е-селектин, а також потікзалежною дилатацією артерій, що підтверджує їх діагностичну цінність. На сьогодні роль ЦЕК у розвитку патології достеменно невідома, проте їх кількість асоціюється з тяжкістю ІХС, АГ, ЦД, ХХН, гострих церебральних ішемії, активністю системних васкулітів й інших станів, та є предиктором несприятливих серцево-судинних подій і коронарної смерті [57, 59, 340, 341, 675–679]. На моделі ушкодження ендотелію – геморагічній лихоманці з нирковим синдромом – встановлено, що основними джерелами ЦЕК є великі й дрібні судини нирок, печінки, міокарда, слизової шлунка і, очевидно, судини великого мозку [681], а одним із молекулярних механізмів десквамації ендотеліоцитів є інтерналізація VE-кадгерину [341]. ЦЕК і ендотеліальні мікрочастинки активно втручаються в механізми запалення судинної стінки, відіграють роль у атерогенезі, погіршенні ангиогенезу, сприяють артеріальній кальцифікації та жорсткості [48, 57, 59, 142, 255, 307, 308, 313, 315, 316, 323, 324, 326, 360, 384, 413, 628, 681, 682].

Результати численних досліджень показали, що важливим гемодинамічним і негемодинамічним механізмом формування і прогресування ХХН є ушкодження/дисфункція ендотелію [48, 59, 140, 545, 683–685]. Ендотелій є основною структурно-функціональною одиницею, яка сполучає процеси імунного запалення з порушеннями згортання крові, фібринолізу, гемореології у нирках [686]. Підвищення ET-1 і порушення судинорухової функції ендотелію асоційовані з розвитком альбумінурії та виснаженням ниркового функціонального резерву при ураженні нирок у хворих на ожиріння [645]. Кожна наступна стадія ХХН супроводжується більше вираженою ЕД і є максимальною у пацієнтів із ТНН, які отримують діалізне лікування; головними діагностичними ознаками ЕД у хворих на ХХН є порушення вазореактивності й недостатня ЕЗВД, дефект у системі метаболізму NO , ушкодження ендотелію, активація тромбоцитарно-

го і коагуляційного гемостазу [59, 106, 140, 211, 246, 304, 335, 541, 628, 647, 687–690]. ХНН розглядають як «васкулопатичний» стан, у перебігу якого можна виділити декілька стадій: активації ендотелію, ЕД та ендотеліальної недостатності (переважно функціональної чи структурно-функціональної) [340].

Ми встановили достовірний зв'язок діаліззалежної стадії ХХН із прогресуванням ЕД, що проявлялось у виражених порушеннях вазореактивності, накопиченні ЦЕК, збільшенні вмісту стабільних метаболітів NO [48]. Хворі на ХХН 5Д стадії характеризувались нижчими середніми значеннями потікзалежної дилатації ПА (у 1,49 раза), К (в 2,03 раза), проте вищими – NO_2^- (у 1,18 раза), NO_3^- (в 1,08 раза) і ЦЕК (у 1,66 раза) порівняно з пацієнтами із ХХН 1–5 стадій. Більше того, частка ГД-хворих, у яких реєстрували патологічні реакції (ЕЗВД<0 і ЕЗВД=0 %) судинного ендотелію, була вірогідно (26,6 vs. 13,8 %; $\chi^2=6,59$, $p=0,010$) вищою таких відносно недіалізних пацієнтів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану ендотелію в пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діаліззалежна (n=94)		
ЕЗВД, %	6,44±0,34	4,33±0,49	3,72	<0,001
К, ум. од.	0,061±0,005	0,030±0,006	4,16	<0,001
NO_2^- , ммоль/л	0,065±0,001	0,077±0,002	5,33	<0,001
NO_3^- , ммоль/л	1,16±0,01	1,26±0,02	3,84	<0,001
ЦЕК, $\times 10^4$ /л	9,8±0,2	16,3±0,4	11,23	<0,001

Порівняльний аналіз стану системи гемостазу, залежно від стадії ХХН, дозволив нам визначити наявність синдрому тромбофілії у хворих, яких лікували хронічним ГД, що проявлялося тромбоцитарною агресією, гіперкоагуляцією та депресією фібринолізу [48]. Так, у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН відбувалось достовірне

збільшення %САТ, %АТ, скорочення АЧТЧ та зниження ФА крові порівняно з хворими із недіалізною стадією ХХН (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Порівняльна характеристика показників гемостазу в пацієнтів із недіалізною та діалізузалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізузалежна (n=94)		
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	178,5±5,3	187,5±6,6	1,33	0,183
%САТ	15,6±0,4	22,0±1,0	6,99	<0,001
%АТ	39,3±1,0	50,8±1,6	5,93	<0,001
АЧТЧ, с	34,5±0,6	31,2±0,6	3,38	<0,001
ПІ, %	91,4±0,6	90,5±0,7	0,31	0,757
ФА, хв	247,8±4,7	304,3±6,7	5,69	<0,001

Абсолютно чітко встановлено, що основними детермінантами ЕД, асоційованої з підвищеним серцево-судинним ризиком, при ХХН є дефіцит L-аргініну, ОС і накопичення ADMA, що в кінцевому підсумку призводить до зниження продукції NO [59, 140, 211]. Нирки є основним джерелом ендogenous аргініну; синтез L-аргініну відбувається в проксимальних каналцях ниркової кори, погіршується паралельно з втратою ниркової функції та є енергозалежним [211]. Варто відзначити, що продукція зазначеної напівнезамінної амінокислоти може залежати від активності iNOS [691]; у нирках, згідно з даними [692], знаходять усі види NOS. Відомо, що за один сеанс ГД втрачається від 5–8 до 10–13 г [693] амінокислот, зокрема лейцину, валіну, аргініну, лізину, треоніну, гістидину, що важливо для характеристики системи L-аргінін–NO на діалізній стадії ХХН. Крім того, при хронічній дисфункції нирок відбувається порушений транспорт L-аргініну до клітин через надлишок уремічних токсинів, у т. ч. гомоцистеїну, відтак зменшення надходження субстрату для синтезу NO [211].

Прояви ОС реєструють вже на ранніх стадіях ХХН [209]; ОС пришвидшує атерогенез, викликає ЕД, причому показники ПОЛ та/або АОС чітко корелюють із рівнем ШКФ та запальними маркерами [211, 273, 332]. Вважають [278], що ОС і запалення – взаємопов’язані процеси, які індукують і посилюють один одного, утворюючи замкнене патогенетичне коло. Висока активність хронічного запалення у ГД-пацієнтів асоційована з несприятливим кардіоваскулярним прогнозом [472]. ADMA робить суттєвий вклад у розгортання ЕД, головним чином, через втручання в роботу ферментних NO-залежних систем; його кліренс пов’язаний із функцією нирок [211]. Вміст ADMA у хворих на ХХН достовірно перевищує такий у пацієнтів із патологією серцево-судинної системи загальної популяції [18]. ADMA є предиктором розвитку ТНН, а також несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХХН [134, 155, 192, 211, 246, 322].

Згідно з висновками дослідження [48], яке ми провели, діалізна стадія ХХН поєднується з інтенсифікацією ОС і високою активністю хронічного запалення. Дані, наведені у таблицях 6.3, 6.4, демонструють накопичення МДА, СРБ, ЦІК та СМ, зниження активності СОД, КАТ та зменшення концентрації ЦП у загальній когорті ГД-хворих відносно групи недіалізних пацієнтів. Водночас, вміст SH-груп у хворих залежно від стадії ХХН був подібним.

Таблиця 6.3

Порівняльна характеристика показників активності вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів із недіалізною та діаліззалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діаліззалежна (n=94)		
МДА, мкмоль/л	4,98±0,11	6,22±0,18	6,09	<0,001
СОД, ум. од.	47,1±0,7	43,3±1,2	2,87	0,004
КАТ, %	59,6±0,6	46,8±1,6	6,72	<0,001
ЦП, мг/л	447,7±7,2	392,0±7,9	4,73	<0,001
SH-групи, ммоль/л	45,4±0,6	48,7±1,1	1,82	0,069

Порівняльна характеристика показників активності хронічного запалення у пацієнтів із недіалізною та діалізоалежною стадіями хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник	Стадія ХХН		Z	p
	недіалізна (n=167)	діалізоалежна (n=94)		
СРБ, мг/л	8,7±0,7	15,4±1,3	6,13	<0,001
ФГ, г/л	5,24±0,12	5,13±0,10	0,29	0,770
ЦІК, ум. од.	220,9±7,2	266,6±6,7	4,65	<0,001
СМ/254, ум. од.	472,4±10,0	543,5±11,4	4,62	<0,001
СМ/280, ум. од.	223,5±4,9	273,2±6,8	6,02	<0,001

Важливим спільним механізмом патології серцево-судинної і кісткової систем є ЕД [181, 694]; зокрема, наведено дані про патогенетичний зв'язок остеопорозу, з одного боку, та атеросклерозу, ІХС, ККС, КСА, СН, з іншого, в осіб загальної популяції [48, 61, 181, 695–697]. У нирково-кістково-судинному континуумі зв'язувальною ланкою є зниження ШКФ [698]. Зменшення МЦКТ у хворих на ХХН пов'язано з розвитком стенозу МК, ішемією міокарда, кальцифікацією черевної аорти, систолічною і діастолічною дисфункціями ЛШ [61, 183].

У дослідженні Іванова та співавт. [699] зазначено, що у хворих на АГ і ККС одними з предикторів виникнення коронарних катастроф протягом трьох років були градієнт тиску на АК >28 мм рт. ст. і сумарний дилатаційний резерв ПА<17,2 %, цереброваскулярних ускладнень – кальцифікація кільця МК і наявність атеросклеротичних бляшок у СА, декомпенсації СН – поєднане ураження клапанів і тяжкість стенозу АК.

Таким чином, складні взаємовідношення між нирковою і серцево-судинною системами відкривають шлях для розгляду феномену кальцифікації при ХХН у рамках кардіоренального континууму, де ключовим компонентом є ЕД [305]. Ми вважаємо [48, 151], що кальцифікація серця і судин, опосередкована ушкодженням/дисфункцією ендотелію та асоційована зі зниженням ниркової функції, через

механізми кардіоваскулярного ремоделювання робить свій внесок у серцево-судинний, а в більш широкому плані – у кардіоренальний континуум.

Серед основних і принципових положень концепції кардіоренальний континууму є, насамперед, використання міжнародно визнаного патофізіологічного терміну «cardiovascular disease – серцево-судинна хвороба» (в однині!), під яким розуміють атеросклеротичне ушкодження судин різних анатомічних ділянок, а саме: коронарних, сонних, мозкових артерій, периферійних артерій нижніх кінцівок [305].

Механізми клапанної і судинної кальцифікацій в умовах ХХН тісно пов'язані, що підтверджено у низці досліджень [29, 48, 61, 97, 130, 151, 173, 175, 305, 492, 541, 625–627, 700]. Вважають [130, 173], що ККС є сурогатним маркером судинних захворювань і прогресування атеросклерозу в більшості ГД-пацієнтів. В основі КАК лежать процеси, багато в чому подібні до атеросклерозу, проте вони можуть бути не головними [149, 155, 204, 256, 257]. На думку Волкова [61, 174, 175], кардіоваскулярна кальцифікація при ХХН зумовлена поєднанням атеросклерозу і фосфорно-кальцієвого дисбалансу, причому на додіалізній стадії основний внесок робить атеросклероз, а на діалізній – порушення мінерального метаболізму. Кальцифікація великих артерій у хворих із ТНН швидше за все є результатом атеросклеротичного ушкодження, ніж безпосереднього впливу порушеного фосфорно-кальцієвого обміну [158]. Варто відзначити, що при ХХН кальцифікація інтими переважає над кальцифікацією медії артерій навіть у хворих, які отримують хронічний ГД [150, 173].

Вплив ГД на ЕД як можливого механізму пришвидшеного розвитку атеросклерозу в пацієнтів із ТНН визначений недостатньо. Згідно з даними Meyer та співавт. [701], один сеанс ГД погіршував ЕЗВД; в інших працях – остання не змінювалась [702] або покращувалась [577]. Вміст стабільних метаболітів NO внаслідок ГД зменшувався [576, 703], підвищувався [575, 704], залишався без змін [705], а дослідження, присвячені вивченню ЦЕК як морфологічного маркера ушкодження ендотелію протягом ГД, поодинокі [688, 706]. Наведено дані про зниження активності NOS і L-аргініну в лімфоцитах у хворих після сеансу ГД [707]. Відомо, що в реалізації ме-

ханізмів ушкодження/дисфункції ендотелію при ХХН чільне місце відводиться ОС [211], інтенсивність якого посилюється у хворих із діаліззалежною стадією ХХН, очевидно, через ГД-індуковане порушення вільнорадикального гомеостазу, що підтверджено у багатьох дослідженнях [576, 575, 708]. Разом з тим, існують повідомлення про зниження проявів ОС унаслідок сеансу ГД [577, 707, 709]. Зростання концентрації розчинної форми VEGF рецептора-1 (sVEGFR1) після сеансу ГД спричиняє ЕД з обмеженими можливостями ангиогенезу [710].

Ми вперше в Україні показали [573, 574], що маніфестація ОС із розвитком дефіциту NO й ушкодженням ендотелію унаслідок ГД-лікування можуть бути важливими додатковими факторами прогресування атеро-, артеріосклерозу і кальцифікації у хворих із ТНН. Дані проведених досліджень обґрунтували доцільність ендотеліопротекції, зокрема модуляції системи L-аргінін–NO, протягом сеансу ГД для усунення дефіциту субстрату та мінімізації негативних наслідків активації окисних і запальних процесів.

Згідно з даними таблиці 6.5, після ГД вміст МДА у хворих на ХХН 5Д стадії збільшився на 10,5 %, а характер змін показників, які віддзеркалюють стан АОС, був різноспрямованим. Так, активність СОД, КАТ підвищилась на 8,9 і 16,2 % відповідно, водночас, концентрація SH-груп, навпаки, зменшилась на 20,8 %.

Таблиця 6.5

Активність вільнорадикального окиснення ліпідів у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок до та після сеансу гемодіалізу (M±m)

Показник	До ГД (n=20)	Після ГД (n=20)	Z	p
МДА, мкмоль/л	4,94±0,49	5,46±0,39	2,70	0,007
СОД, ум. од.	52,9±2,8	57,6±2,5	2,79	0,005
КАТ, %	32,8±3,2	38,1±2,8	2,42	0,016
SH-групи, ммоль/л	51,4±2,7	40,7±1,7	3,33	<0,001

Відомо, що сеанс ГД асоціюється із розвитком ОС, оскільки при контакті з діалізною мембраною активуються лейкоцити (ней-

трофіли, моноцити), які через комплементзалежні та комплемент-незалежні механізми призводять до надмірної продукції АФК [575, 708]. Крім того, системна гепаринізація під час сеансу ГД викликає роз'єднання жирних кислот, які в умовах агресії АФК вивільняють пергідроксидний радикал ($\text{HO}\cdot_2$) [575] та справляють детергентну дію на мембрани. Відбувається активація процесів ПОЛ, що включає такі патологічні компоненти, як ушкодження мембранних ліпідів, інактивацію SH-груп білків, порушення клітинного поділу та фагоцитозу, що призводить до зміни структурно-функціональної організації мембран.

Накопичення МДА, підвищення активності СОД і КАТ, зменшення вмісту SH-груп у нашому дослідженні підтверджувало розвиток і напруження ОС, індукованого ГД, у пацієнтів із ТНН [576]. Зростання активності СОД і КАТ, очевидно, має компенсаторний характер, покликане на знешкодження та послаблення токсичних ефектів O_2 та H_2O_2 . Підвищення активності КАТ у цих умовах може бути зумовлено ослабленням іншого ферменту антипероксидного захисту глутатіонпероксидази, який встановили Ramakrishna та співавт. [708]. Зниження вмісту SH-груп унаслідок сеансу ГД вказує як на підвищене споживання глутатіону для роботи ферментних систем АОС, так і на ушкодження механізму тіолового ланцюга білкової фракції [273]. Згідно з даними літератури [576, 711, 712], під час сеансу ГД відбувається окиснена модифікація ліпопротеїнів, білків, активація фосфоліпаз, що підтримує, поглиблює ОС, сприяє маніфестації атеросклерозу та розгортанню ЕД.

Відповідно до наших даних [573, 574], одна ГД-сесія у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН спричинила достовірне зменшення вмісту стабільних метаболітів NO, більшою мірою NO_2^- . Разом з тим, вміст ЦЕК до та після сеансу ГД не змінився (табл. 6.6). Встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між показниками МДА і NO_2^- ($R_s=-0,56$, $p=0,010$), МДА і ЦЕК ($R_s=0,52$, $p=0,018$), причому кількість десквамованих ендотеліоцитів, у свою чергу, була пов'язана з рівнем NO_2^- ($R_s=-0,58$, $p=0,007$) та NO_3^- ($R_s=0,39$, $p=0,086$). Достовірного зв'язку між вмістом МДА і NO_3^- ($R_s=0,26$, $p=0,262$), NO_2^- і NO_3^- ($R_s=0,16$, $p=0,511$) після сеансу ГД зареєстровано не було.

Концентрація стабільних метаболітів оксиду азоту та вміст циркулюючих ендотеліальних комплексів у пацієнтів із діалізаальною стадією хронічної хвороби нирок до та після сеансу гемодіалізу (M±m)

Показник	До ГД (n=20)	Після ГД (n=20)	Z	p
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,087±0,004	0,071±0,004	3,46	<0,001
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,27±0,05	1,10±0,06	2,67	0,007
ЦЕК, x10 ⁴ /л	15,1±0,6	14,7±0,7	0,71	0,478

Доведено, що під час сеансу ГД вміст ADMA зменшується [575, 703], що може покращити доступність субстрату для eNOS та посилити синтез NO. У праці Erraconda та співавт. [575] показано, що підвищена експресія eNOS протягом сеансу ГД за умов активації вільнорадикальних процесів супроводжується утворенням ONOO[·], накопиченням NO₃⁻ і зниженням біодоступності NO. Разом з тим, згідно з результатами багатьох досліджень [48, 693, 713], за один сеанс ГД відбувається значна втрата попередника NO – L-аргініну. Більше того, аргіназа-1, яка посилено вивільняється в плазму протягом ГД-сесії, переключає L-аргінін на орнітиновий цикл, відтак зменшує доступність останнього для eNOS [701]. Вищезазначені дані вказують на те, що продукція NO протягом сеансу ГД може знижуватись.

Деградація NO АФК під час ГД, зокрема O₂^{·-}, може бути фактором зменшення вмісту NO₂⁻ у нашому дослідженні, що підтверджувалось результатами зворотного середньої сили кореляційного зв'язку між вмістом МДА та NO₂⁻. Гіперпродукція O₂^{·-} може також окиснювати кофактор eNOS тетрагідробіоптерин, що призводить до роз'єднання NOS та продукції O₂^{·-} замість NO [211, 273]. Крім того, до зниження біодоступності NO та розвитку ЕД під час ГД-сесії, на наш погляд, суттєвий внесок робить захоплення NO вільним від еритроцитів гемоглобіном, концентрація якого збільшується у плазмі крові в умовах гемолізу, індукованого ГД [701]. Усі ці фактори призводять до зниження генерації NO в ендотелії, маніфестації ЕД, що важливо в атерогенезі. Варто відзначити, що у даний фрагмент

дослідження ми не включали хворих із діагностованою ІХС, порушеним ліпідним профілем, гострими інфекційними захворюваннями, хронічними запальними станами, онкологією, анемією (рівень гемоглобіну <80 г/л), патологією печінки, легень та тих, які курили або вживали алкоголь.

Незважаючи на відсутність динаміки ЦЕК протягом ГД-сесії, найімовірніше, що при розвитку ОС відбувається їх десквамація, оскільки злуцнені ендотеліоцити можуть вивільнитись унаслідок ГД, як показали Zavada та співавт. [688]. Зростання фактора Віллебранда після ГД [714] та кореляційний аналіз вмісту ЦЕК та МДА, NO_2^- , який ми провели, підтверджують це припущення. Тому на сьогодні активно досліджують роль мітохондріальної дисфункції, нітрозативного стресу та активації механізму NF- $\kappa\beta$ в реалізації механізмів прогресування атеросклеротичного ушкодження та судинної кальцифікації при ХХН [150, 153, 243, 255, 260, 380, 628].

Атеро- й артеріосклероз часто співіснують, обидва прогресують із віком та у їх розвитку беруть участь спільні патогенетичні механізми [59, 147, 150, 154, 158, 243, 256, 616, 628, 700, 715, 716]. Очевидно, що при ХХН дифузна кальцифікація середньої оболонки артерій не є самостійним патологічним процесом, а, найімовірніше, однією з особливих проявів атеросклерозу, як і кальцифікація інтими. У зв'язку з цим відомий учений Мясников [161] ще у середині минулого століття вважав, що різна структура артерій, їх функція, кровопостачання та іннервація можуть призвести до відмінностей у характері, темпі та локалізації таких ушкоджень судин, як ліпоїдоз і кальциноз.

На думку Zoccali та London [154], судинна кальцифікація при ХХН тісно асоційована з атеросклерозом і запаленням, причому гіперфосфатемія, гіперпаратиреоз та дефіцит вітаміну D переважно через механізми, опосередковані прозапальними медіаторами та порушеннями в системі метаболізму NO, активно втручаються у процеси ЕД, атеро- й артеріосклерозу. В останні роки робоча група «ХХН-МКП» ERA та інші дослідники [59, 142, 152, 194, 195, 255, 308, 313, 316, 326, 384, 412, 508, 628] інтенсивно вивчають неатеросклеротичні ефекти ушкоджених ендотеліальних клітин, їх роль у формуванні і прогресуванні кардіоваскулярної кальцифіка-

ції, предикції підвищеного серцево-судинного ризику, а також на-працьовуються терапевтичні стратегії щодо механізмів регенерації ендотелію. Зокрема, у 2019 р. Bouabdallah та співавт. [195] вперше експериментально довели, що у разі уремичного стану ушкоджені ендотеліоцити шляхом секреції IL-8 пригнічують індукцію остеопонтину, відтак промотують кальцифікацію гладком'язових клітин судин. Вважають, що прозапальний цитокін IL-8 відіграє важливе значення в атерогенезі [717], а посилену експресію остеопонтину визначають у кальцифікованих атеросклеротичних бляшках при мітральній кальцифікації чи склерозі АК [143, 147, 195, 255]. Більше того, цей мультифункціональний білок через активацію процесів запалення та прогресування атеросклерозу бере участь у дезадаптивному ремодельованні судин [255, 718]. IL-8, очевидно, є медіаторним механізмом взаємодії ендотеліальних і гладком'язових клітин при розвитку судинної кальцифікації, індукованої накопиченням уремичних токсинів [195]. Вважають, що порушення рівноваги в системі AGE–RAGE чітко асоційоване із розвитком карбонільного стресу, індукцією апоптозу компетентних клітин, прогресуванням атеросклеротичних змін ендотелію судин, формуванням кальцифікуючого стенозу АК [59, 192, 245, 292, 544, 719]. Цікаво, що ендотелій є джерелом остеопрогеніторних клітин при судинній кальцифікації, яка розвивається як унаслідок високої активності кісткових протеїнів, так і дефіциту їх інгібіторів [412]. Посилена BMP-сигналізація при ХХН може призводити до ендотеліально-мезенхімальних транзикцій, появі мультипотентних клітин і запуску остеогенних програм [59, 152, 195, 308, 313, 316].

Очевидно, що в умовах порушеного мінерального метаболізму складний процес кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН регулюється чисельними генами, які відповідають за функціональну активність ендотелію, накопичення атерогенних ліпопротеїнів, розвиток запальних реакцій, ремодельовання екстрацелюлярного матриксу, васкулогенез та ектопічну депозицію Ca [218, 720]. Важливим є те, що дисбаланс між ступенем ушкодження ендотелію та можливостями його регенерації є основою патогенезу ЕД у хворих із хронічною дисфункцією нирок [59]. У аналітичній праці Tesaro та співавт. [628], опублікованій у 2017 р., визначено патогенетичну

роль ушкодження ендотелію та порушення метаболізму в системі L-аргінін–NO в механізмах старіння артеріальних судин.

З урахуванням нових механізмів та поглибленого розуміння патогенезу кальцифікації серцево-судинної системи як потенційно модифікованого фактора ризику [97, 159, 721], необхідно удосконалювати діагностичні, лікувальні й профілактичні програми у хворих як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН.

Розділ 7

Діагностика кальцифікації серцево-судинної системи у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Прижиттєва гістологічна верифікація кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН клінічно малодоступна і можлива лише при дослідженні зрізів артерій і клапанів серця, отриманих у хворих під час трансплантації чи протезування [619, 698]. Тому на сьогодні застосовують цілу низку методів неінвазивної інструментальної діагностики ектопічної кальцифікації, що дозволяють, зокрема, кількісно чи напівкількісно оцінити вираження ККС, кальцифікації центральних і периферійних артерій. Не менш важливим у цьому контексті є системне вивчення біомаркерів кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН, розробка методів її ранньої діагностики, що підтверджено у багатьох дослідженнях [143, 144, 147, 149–153, 179, 192–195].

Варто відзначити, що у висновках Liabeuf та співавт. [722], які ґрунтувались на аналізі реєстру хворих на ХХН 2–5Д стадій одного з регіонів Франції, показано, що жоден із біомаркерів, а саме P, FGF-23, остеопонтин, остеопротегерин, MGP, фетуїн А, не перевершив вік й інші традиційні фактори ризику в предикції судинної кальцифікації та не був валідним індикатором значущих клінічних подій.

7.1. Неінвазивні методи візуалізації

До неінвазивних методів візуалізації кальцифікації серцево-судинної системи належать: 1) рентгенологічне обстеження для

виявлення кальцифікації аорти та периферійних артерій; 2) УЗ-дуплексне сканування – кальцифікації каротидних судин, стегнових артерій і аорти; 3) ЕхоКГ-дослідження – ККС; 4) комп'ютерна томографія (КТ) як золотий стандарт оцінки кальцифікації вінцевих артерій та аорти [97, 191, 224, 418, 619, 721].

Електронно-променева і мультиспіральна КТ є високоточними, кількісними і надійними методами діагностики судинної кальцифікації, зокрема коронарних артерій. Мультиспіральна КТ за допомогою електрокардіографічного тригера дозволяє візуалізувати серце в діастолу, уникаючи артефактів руху [418, 723, 724]. Ці методи успішно використовують для оцінки поширеності кальцифікації судин, її прогресування та ефективності терапії [418]. Крім того, традиційну КТ можна також застосувати для верифікації аортальної кальцифікації; частку окружності аорти, яка кальцифікована, визначають як індекс кальцифікації аорти (ІКА) [191]. Ще у 2005 р. за допомогою стандартної КТ було кількісно оцінено кальцифікацію аорти у хворих на ЦД, яких лікували хронічним ГД [418].

Кількісне визначення ступеня кальцифікації коронарних артерій базується на коефіцієнті рентгенівського поглинання і площі кальцифікації та виражається в одиницях ККІ. Кальцифікацію вінцевих судин визначають як ділянку, щільністю 130 одиниць Хаунсфілда (Hounsfield units – HU) [724, 725]. Запропоновано наступну інтерпретацію ККІ за шкалою Agatston [723]:

0 – атеросклеротичної бляшки немає, вірогідність ІХС дуже низька, серцево-судинний ризик дуже низький;

1–10 – атеросклеротичної бляшки мінімальні, ІХС малоімовірна, серцево-судинний ризик низький;

10–100 – атеросклеротичної бляшки невеликі, ймовірний незначний або помірний стеноз, серцево-судинний ризик помірний;

≥ 400 – виражений атеросклероз, висока ймовірність гемодинамічно значущого стенозу, серцево-судинний ризик високий.

Алгоритм підрахунку об'ємного ККІ запропонували Callister та співавт. [726]; ККІ визначають за допомогою програмного забезпечення КТ напівавтоматично, застосовуючи метод ізотропної інтерполяції. За цих умов автоматично виділяють та сумують об'ємні елементи зображень із щільністю, що відповідає щільності фос-

фату Са (понад 130 НУ). Вважають [723], що об'ємний ККІ більш відтворюваний, ніж розрахований за методом Agatston. Більшість атеросклеротичних бляшок містить кальцинати, причому судинна кальцифікація не завжди є пізнім проявом атеросклерозу [700, 724]. Доведено, що загальна тяжкість атеросклеротичного ушкодження артерій (об'єм бляшки) чітко корелює з вираженням кальцифікації [150, 723]. Незважаючи на те, що кількість коронарного Са має безпосереднє відношення до тотальної маси атеросклеротичної бляшки, кальцифікація є лише «вершиною айсберга», причому об'єм вимірюваних кальцинованих бляшок складає 20 % від загальної маси [723].

Варто відзначити, що застосування методів електронно-променевої та мультиспіральної КТ для первинної діагностики кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН не завжди доступне, безпечне та дорогевартісне [173, 619]. Більше того, недоліками індексації коронарного Са чи ІКА за допомогою КТ є те, що метод не дозволяє відмежувати кальцифікацію інтими і медії артерій, а також ідентифікувати чи кількісно оцінити раннє навантаження судин Са, що може вплинути на прогноз [150, 173, 191]. Показано [150], що існує невідповідність між ступенем вираження кальцифікації коронарних артерій і розвитком драматичних серцево-судинних подій у ГД-пацієнтів.

Цікаво, що у дослідженні Pundziute та співавт. [727] застосування комплексу інвазивних (внутрішньокоронарне УЗ-дослідження, коронарна ангіографія) та неінвазивних (мультиспіральна КТ) методів щодо діагностики структурно-функціонального стану вінцевих судин у хворого на нестабільну стенокардію визначило дискордантність. Зокрема, встановлено, що композиція бляшки, її гетерогенність, не залежать від ступеня оклюзії коронарної артерії, а схильність атеросклеротичної бляшки до розриву залишається не виявленою за допомогою ангіографії. Відсутність кальцифікації вінцевих судин не виключає наявності їх стенозуючого атеросклерозу [150], проте вираження ККІ асоціюється з високим ступенем вірогідності стенозування судин [723].

Разом із тим, індексація коронарного Са шляхом проведення мультиспіральної КТ може бути рекомендована як скринінговий ме-

тод для стратифікації серцево-судинного ризику як у загальній популяції, так і у хворих на ХХН [723–725]. Крім того, ККІ може визначати доцільність проведення додаткових, зокрема інвазивних, методів дослідження у зазначеної категорії пацієнтів.

Латеральна абдомінальна рентгенографія є цінним і доступним методом діагностики судинної кальцифікації у хворих на ХХН. Незважаючи на простоту, бокова рентгенографія поперекового відділу хребта є достатньо інформативним інструментом виявлення кальцифікації черевної аорти, дозволяє напівкількісно і навіть кількісно оцінити її вираження [97, 183, 418, 618]. Ступінь кальцифікації черевної аорти добре віддзеркалює стан судинної кальцифікації інших локацій, а саме коронарних артерій, асоціюється із загальною і кардіоваскулярною смертністю в загальній популяції [183] та серцево-судинною виживаністю ГД-пацієнтів [418]. Саме тому в рекомендаціях KDIGO [146] наголошується, що у хворих на ХХН 3–5Д стадій для діагностики судинної кальцифікації замість КТ високого розрешення може бути використана латеральна абдомінальна рентгенографія. Водночас, зазначений метод не дозволяє повною мірою відстежити еволюцію ектопічної кальцифікації. З метою оцінки вираження кальцифікації черевної аорти застосовують декілька способів. Згідно з методикою Каурілла та співавт. [728], ступінь кальцифікації передньої та задньої стінок черевної аорти оцінюють у балах (від 0 до 3) для кожного з 4-х сегментів аорти, які відповідають поперековим хребцям, потім сумують бали. Інша методика, запропонована Нак та співавт. [729], передбачає вимірювання сумарної довжини усіх кальцифікатів аорти на рівні L_1 – L_4 з оцінкою в балах або ж протяжність кальцифікації черевної аорти, згідно з модифікацією Волкова та співавт. [183], виражається в мм.

Простим та інформативним методом діагностики ступеня кальцифікації дуги аорти у хворих на ХХН 5Д стадії залишається стандартна рентгенографія органів грудної клітки [191, 623]. Показник вираження кальцифікації дуги аорти розраховують як відсоток її кальцинованої частини. Середнє значення ступеня кальцифікації дуги аорти у ГД-хворих становить $(5,0 \pm 4,5)$ % (діапазон 0–15 %), причому вік і діалізний стаж були тісно асоційованими з наявністю аортальної кальцифікації [418]. Більше того, вираження кальцифі-

кації дуги аорти, визначеної за допомогою рентгенологічного дослідження та мультиспіральної КТ, за цих умов було конкордантним.

Відома наступна напівкількісна бальна шкала рентгенологічної оцінки ступеня судинної кальцифікації при ХХН-МКП [721]. Для виявлення кальцифікації артерій проводять передньо-боковий оглядовий знімок черевної порожнини, оглядовий знімок тазової ділянки та знімки кистей рук. Оцінюють кальцифікацію клубових, стегнових, променевих і фалангових артерій. Ступенем кальцифікації є сума наявності (1) або відсутності (0) кальцифікації судин у кожній досліджуваній ділянці. Тазова ділянка (1+1+1+1)=4 та кисти (1+1+1+1)=4. Загальний ступінь судинної кальцифікації – 8 балів.

УЗ-методи детекції кардіоваскулярної кальцифікації. Доведено, що ультрасонографія є розумною альтернативою електронно-променевої чи мультизрізової КТ для діагностики клапанної/судинної кальцифікації при ХХН [146]. Застосування ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у хворих на ХХН дозволяє не лише діагностувати ККС, але й напівкількісно оцінити вираження кальцифікації, гемодинаміку клапанів серця, а також геометрію і функцію серця [48, 601, 625, 730].

У нашому дослідженні [48] інтенсивність КАК та КМК оцінювали за допомогою загальноприйнятої бальної шкали [625, 731]:

0 балів – повна відсутність клапанної кальцифікації;

1 бал – ущільнення клапанів без кальцифікації;

2 бали – дрібні ізольовані кальцифікати (легка кальцифікація);

3 бали – множинні великі кальцифікати (помірна кальцифікація);

4 бали – обширне ущільнення і кальцифікація усіх стулок (тяжка кальцифікація).

На сьогодні є ціла низка різних УЗ-підходів до оцінки вираження КАК/КМК у клінічній практиці [25, 172–176, 178, 224, 619, 732, 733].

ККС діагностують при реєстрації ділянки підвищеної ехогенності з акустичною тінню на одній чи більше стулках АК та/або МК, або мітральному кільці (рис. 7.1, 7.2). Оцінка ступеня вираження КМК+КАК у цілому та при ККС зокрема, полягає в сумачії балів кальцифікації відповідного клапана [172]. Крім того, розраховують середній ступінь вираження кальцифікації у хворих із наявністю

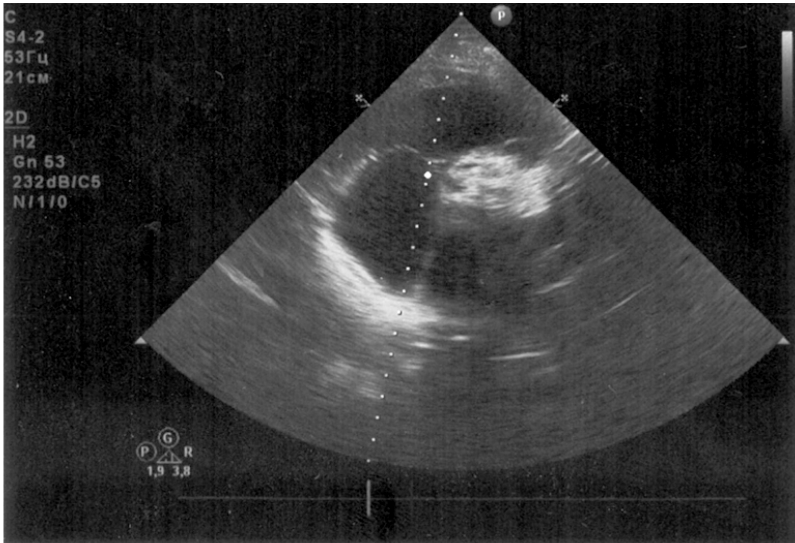


Рис. 7.1. Кальцифікація усіх стулок аортального клапана, парастернальний доступ: коротка вісь.

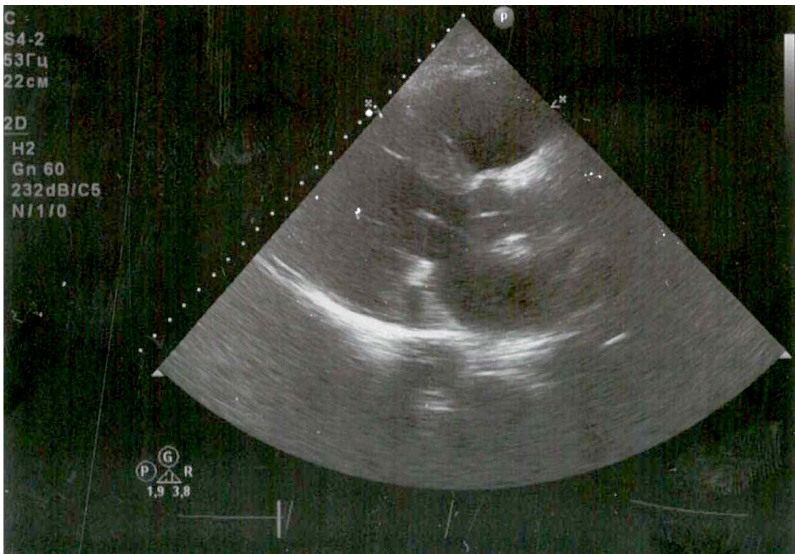


Рис. 7.2. Кальцифікація задньої стулки мітрального клапана, парастернальний доступ: довга вісь.

КМК та КАК. Диференційну діагностику між ущільненням і кальцифікацією, незалежно від їх локалізації, проводять у В-режимі на основі порівняння інтенсивності Ехо-сигналів із сірою шкалою сканера. При ККС остання відповідає максимальній яскравості шкали, водночас, при ущільненні інтенсивність УЗ-сигналів, незважаючи на можливу значущість, на 1–2 ступені є нижчою порівняно з кальцифікацією.

Стенози клапанів діагностують за зменшенням площі відкриття клапана і підвищенням на ньому градієнта тиску згідно з настановами [731, 733] (рис. 7.3, 7.4). Пороговими значеннями для площі отворів АК та МК вважають 2,5 і 4,0 см² відповідно. Визначають наявність і ступінь вираження недостатності серцевих клапанів; мітральну регургітацію та аортальну регургітацію класифікують як легку, помірну і тяжку.

УЗ-дуплексне сканування СА з дуплексним картуванням кровоплину забезпечує ідентифікацію каротидних бляшок, їх УЗ-фенотип, кількісну оцінку субклінічних маркерів атеросклерозу, зокрема ТІМ

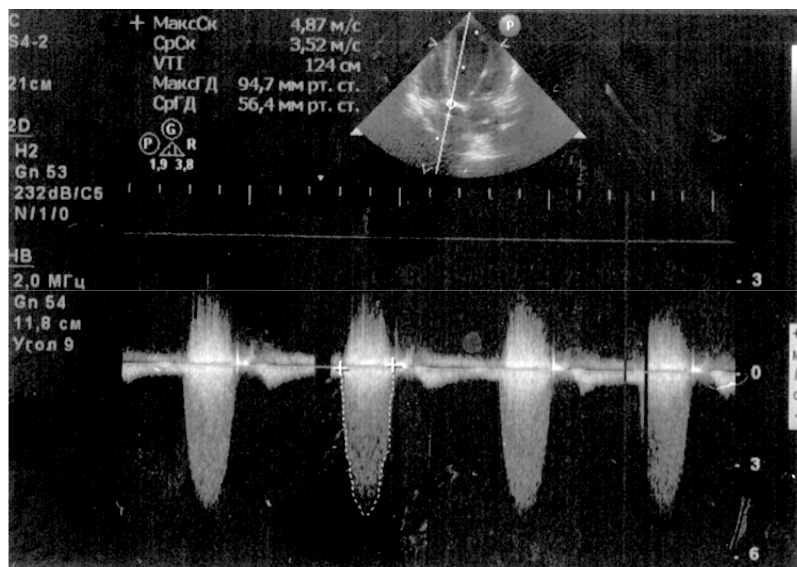


Рис. 7.3. Тяжкий стеноз аортального клапана, верхівковий доступ: 5-камерна позиція, трансаортальний потік.

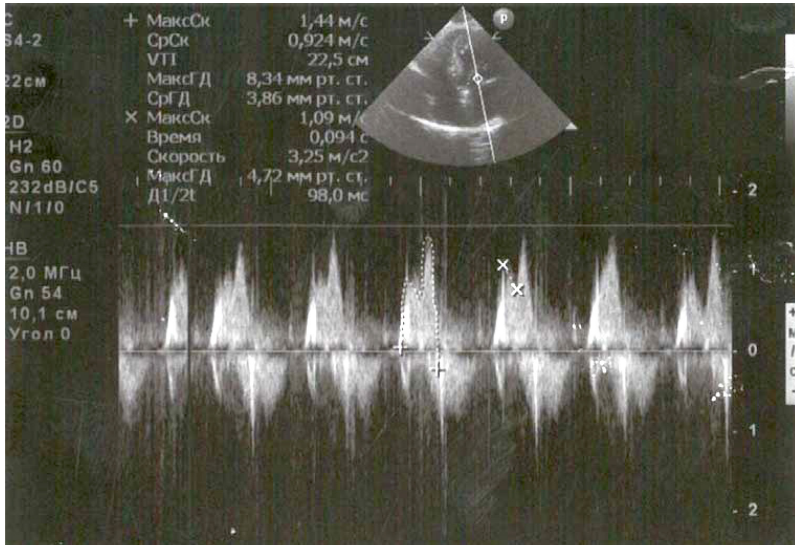


Рис. 7.4. Легкий стеноз мітрального клапана, верхівковий доступ: 4-камерна позиція, трансмітральний потік.

СА, функцію каротидних судин [613, 614, 734–736]. Візуалізують ЗСА, ділянку біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої СА (ВСА) з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану каротидних судин виконують, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах [734, 735].

Структуру, що виступає в просвіт СА, описують як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50 % перевищує ТІМ сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, є більшою/рівною 1,5 мм (рис. 7.5).

Вимірювання ТІМ як показника вираження атеросклерозу проводять на ділянці ЗСА, вільній від дискретних бляшок, протяжністю 10 мм по задній (відносно датчика) стінці судини в поздовжньому розрізі на відстані 2–4 см проксимальніше біфуркації. У пацієнтів із недіалізною стадією ХХН для аналізу використовують середнє значення ТІМ правої і лівої ЗСА, водночас, у ГД-пацієнтів оцінюють ЗСА ТІМ, контрлатеральну відносно постійного судинного доступу.

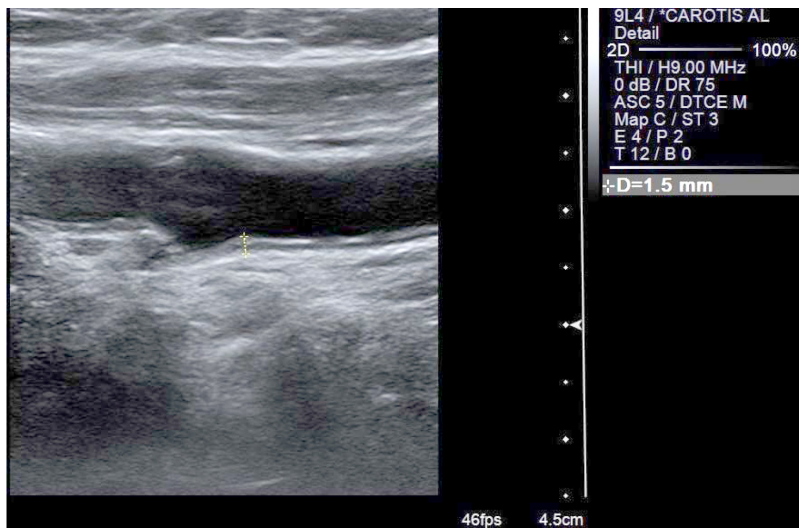


Рис. 7.5. Товщина комплексу інтима-медіа в ділянці біфуркації загальної сонної артерії у В-режимі.

Геометричне ремодельовання каротидних судин визначають за показником ЗСА ТІМ/діаметр, результат перемножують на 10^2 і виражають в ум. од. [737]. Внутрішній діаметр ЗСА визначають у поперечному розрізі на тому ж рівні, що й ТІМ і виражають у мм.

Ехогенність каротидних бляшок (1–4) оцінюють згідно з класифікацією Gray – Weale [614, 736], в якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка (рис. 7.6), тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка (рис. 7.7). Як правило, бляшки типу 1 і 2 визначають як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки.

Гемодинамічно значущими (≥ 50 %) вважають стенози при максимальній швидкості кровоплину в ВСА понад 125 см/с (рис. 7.8).

Високе розрешення сучасних УЗ-апаратів визначає можливість диференційованого вимірювання товщини інтими і медії артерій, дослідження їх структури [738]. Тому УЗ-діагностика ККС і КСА, згідно з сучасними тенденціями, є адекватною і достатньо корек-

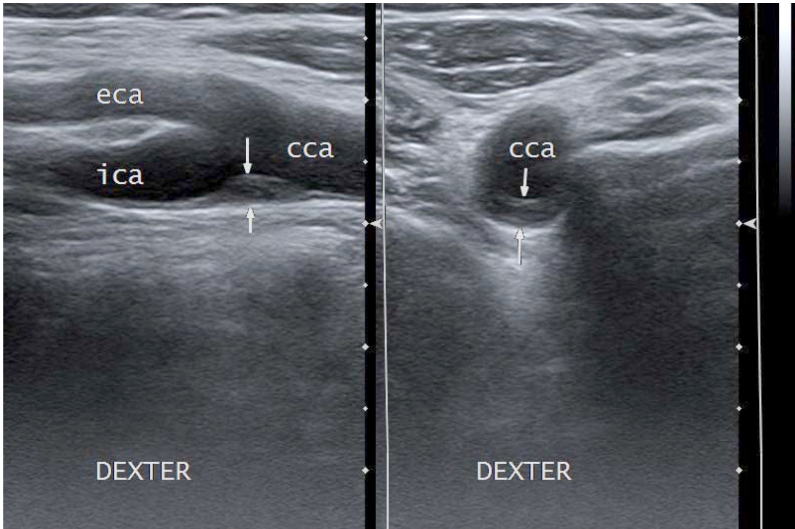


Рис. 7.6. Гіпоехогенна каротидна бляшка (1 тип) у В-режимі.

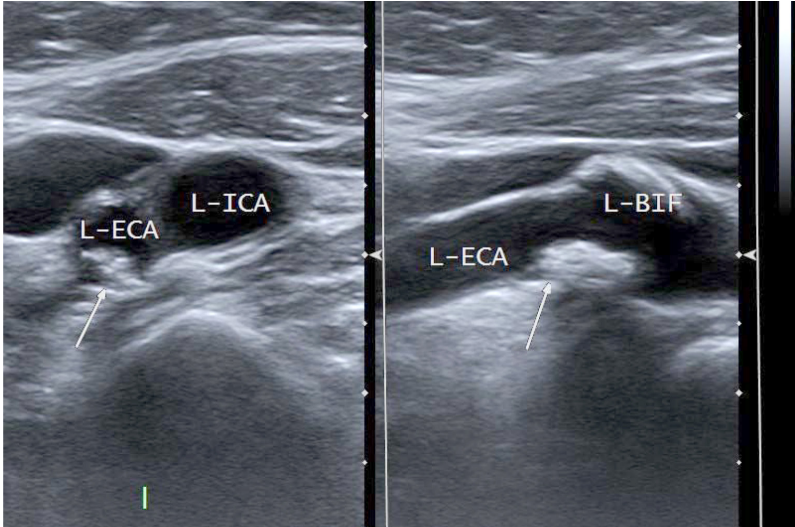


Рис. 7.7. Гіперехогенна каротидна бляшка (4 тип) у В-режимі.

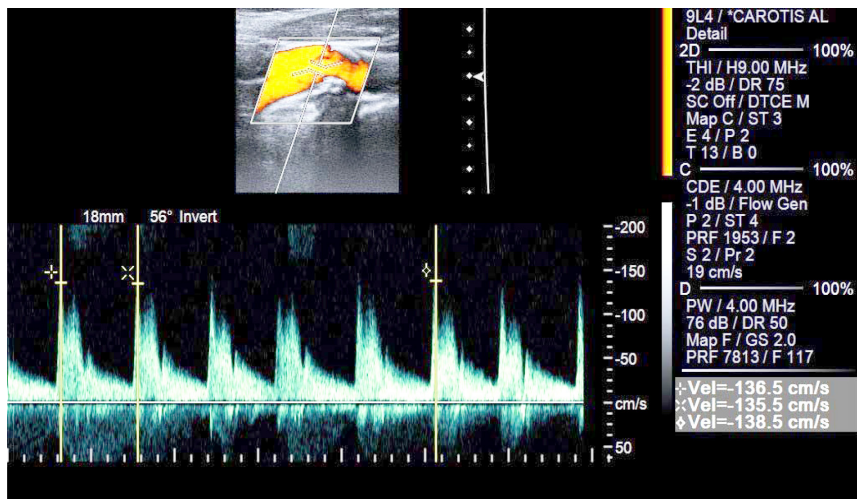


Рис. 7.8. Гемодинамічно значущий каротидний стеноз, спектральний аналіз кровоплину: триплексний режим.

тною, дозволяє оцінювати прогресування судинної/клапанної кальцифікації та вплив терапії на процеси кальцифікації.

Важливо, що Leskinen та співавт. [492] зауважили, що ККС у хворих на ХХН асоціюється зі збільшенням ЗСА ТІМ, частою реєстрацією каротидних бляшок, розвитком ІХС та хвороб периферійних артерій.

До *альтернативних (непрямих) методів* верифікації судинної кальцифікації при ХХН відносять вимірювання ПАТ і ШППХ по аорті як сурогатного маркера коронарного атеросклерозу, кістчково-плечового індексу, ТІМ СА [106, 119, 739], проте окремі показники, зокрема величина ПАТ, не завжди корелюють із даними електронно-променевої КТ коронарних артерій у ГД-пацієнтів [740].

Як відомо, жорсткість артерій і збільшення ШППХ індукуються судинною кальцифікацією [18, 603, 617, 622]. Методика визначення ШППХ по артеріях еластичного типу передбачає поступову з використанням декількох циклів (до 10) реєстрацію доплерографічної кривої загальної сонної та стегнової артерій, синхронізованої з ЕКГ. Розрахунок ШППХ по аорті здійснюють за формулою [615]:

$$\text{ШППХ (м/с)} = L/\Delta_t,$$

де L – довжина аорти (м),

Δ_t – час розповсюдження пульсової хвилі,

c – часовий інтервал між початком анакрити на спектрограмі, зареєстрованій на проксимальній та дистальній артеріях.

Оцінку ШППХ по аорті у ГД-пацієнтів проводять у лежачому положенні з протилежного щодо артеріовенозної фістули боку хворого; референтні значення – 4,5–8,0 м/с [603, 615].

Позитивну кореляцію між судинною кальцифікацією та ригідністю артерій, визначеною за ШППХ, продемонстровано як у пацієнтів із недіалізною, так і з діаліздежною стадіями ХХН [13, 617, 623, 624]. Зазначений зв'язок, очевидно, можна пояснити безпосереднім впливом кальцифікації гладком'язових клітин судин на артеріальну жорсткість [88, 89], можливим розвитком дефіциту вітаміну D [434, 741], прогресуванням атеросклеротичного ушкодження [48, 89, 94]. Характерним є те, що при ХХН зміна властивостей судинної стінки шляхом ремоделювання артерій може спричинити розвиток як артеріальної жорсткості, так і судинної кальцифікації [88, 603].

Важливо, що застосування УЗ-технологій як неінвазивних, легко відтворюваних і безпечних методів діагностики кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН, рекомендовано національними нефрологічними товариствами України [224] та інших країн європейського регіону [619, 739].

Науковці Інституту нефрології НАМН України, зокрема, запропонували шкалу оцінки поширеності (за даними рентгенографії або УЗ-обстеження) позакісткової кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії [224]. Локують черевну аорту, каротидні судини, тазово-стегнові та стегново-підколінні артерії. Наявність кальцифікації серцево-судинної системи оцінюють у балах відповідно до кількості ділянок кальцифікації. Максимальна кількість балів – 8 (черевна аорта, СА, тазово-стегнові та стегново-підколінні артерії, трикуспідальний, МК, АК та клапан ЛА).

7.2. Нові діагностичні тести

Як уже зазначалось вище, в останні роки для ранньої діагностики та оцінки ефективності терапії кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН [188, 193, 460, 463, 499, 501, 502, 504, 553] застосовують діагностичний тест, який визначає загальну схильність до кальцифікації у сироватці крові (*serum calcification propensity*). Принцип методу (аналіз на основі наночастинок), який запропонували Pasch та співавт. [495], полягає в тому, що в умовах штучно підвищеної концентрації Ca і P відбувається спонтанне перетворення первинних сферичних колоїдних частинок кальційпротеїну у вторинні кристалічні кальційпротеїни. Шляхом перенасичення (+2 ммоль/л) сироватки крові хворих солями Ca (CaCl_2) і P (Na_2HPO_4) з наступною інкубацією при 37 °C протягом 24 год визначається її здатність до формування кальцій-фосфатних біонів порівняно з контрольною сироваткою [742]. Нещодавно встановлено, що формування кальцій-фосфатних біонів як тригерів ЕД в сироватці крові зумовлене зниженням вмісту білка та альбуміну, підвищенням рівня Ca^{2+} та асоційоване з розвитком атеросклерозу в різних судинних басейнах, включаючи прогресування коронарного атеросклерозу від стабільної ІХС до ІМ [743].

Відомо, що дисбаланс інгібіторів і промоторів критично впливає на розвиток судинної кальцифікації при ХХН-МКП. Час трансформації (T_{50}) первинних частинок кальційпротеїну в їх вторинні форми є специфічним для окремих сироваток і залежить, серед інших факторів, від концентрації компонентів сироватки, а саме: фетуїну А, альбуміну, Mg та кислотно-основного стану (рис. 7.9).

Характерним є те, що сироватка крові хворих на ХХН характеризується підвищеною схильністю до кальцифікації [150, 188, 495, 581]; швидке формування та високий вміст кальцій-фосфатних біонів асоціюється з несприятливим прогнозом і серцево-судинною смертністю у хворих на ХХН 3–5 стадій [188, 455, 502] та у ГД-пацієнтів [463, 504, 553, 744], прогресуванням кардіоваскулярної кальцифікації [188, 193, 455, 460, 463, 501]. Важливо, що зв'язувальною ланкою між підвищеною схильністю сироватки крові до формування вторинних частинок кальційпротеїну та атеросклерозу при ХХН,

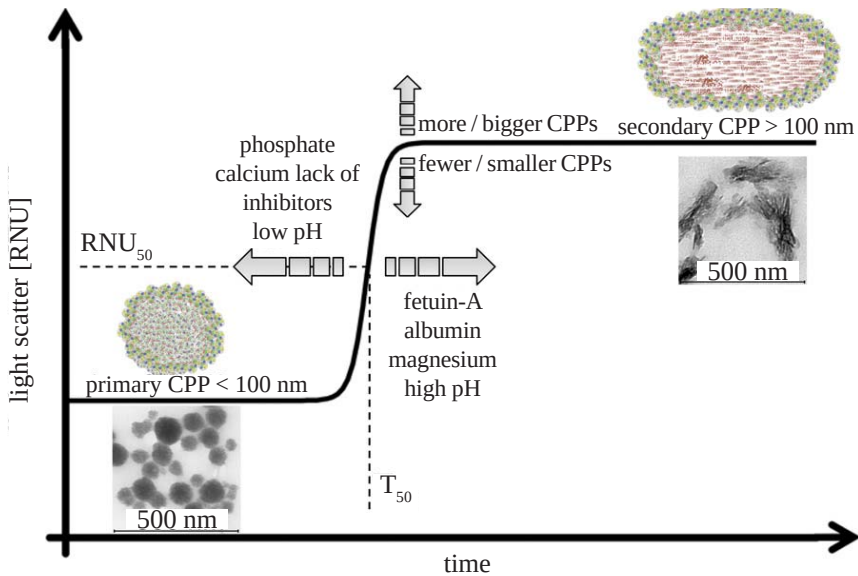


Рис. 7.9. Схематична ілюстрація принципу тесту визначення загальної схильності до кальцифікації у сироватці крові (адаптовано з Pasch та співавт., 2012).

очевидно, є ушкодження ендотелію, судинне запалення, які розглядаються в якості провідних механізмів зазначеного патологічного процесу [188, 743].

На сьогодні з метою оптимізації діагностики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН активно впроваджуються у реальну клінічну практику висновки з дослідження маркерів кісткового метаболізму, зокрема FGF-23, склеростину, BMP-2, BMP-7, остеопонтину [119, 143, 147, 149, 152, 192, 217, 253, 361, 745], апоптозу гладком'язових та ендотеліальних клітин, лейкоцитів [137, 144, 152, 192, 195, 243, 255, 412, 523, 746], кальцифікуючих циркулюючих клітин або перицитів [144], продуктів деградації колагену (колаген I, III, IV типів) та ММП-2 і 9 [94, 143, 506, 507, 747, 748], мітохондріальної дисфункції [243, 245, 749], окисного ушкодження ДНК [179, 243, 245, 268, 378, 750, 751], мікроРНК [384, 567, 569, 579], ірисину [752], ангіогенних та ростових факторів [59, 149, 258, 287, 310, 317, 753].

Наведено дані про предиктивне значення надлишку FGF-23 для діагностики артеріальної жорсткості та FGF-21 – кальцифікації аорти у ГД-хворих [754, 755]. Застосовують цитологічні, імуноферментні та ультраструктурні методи детекції кальцифікації компетентних клітин при ХХН [143, 150, 231, 489, 756]; зокрема, визначають кальцифікацію гладком'язових клітин шляхом оцінки вмісту іонізованого Са за допомогою алізарину червоного S [231, 756].

Згідно з даними нашого дослідження [48, 757, 758], враховуючи патогенетичну й інтегруючу роль ЕД, зокрема системи NO, у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, найбільш вірогідні кореляційні взаємозв'язки прогресування клапанного і судинного ушкодження з вираженням потікзалежної дилатації ПА та накопиченням десквамованих ендотеліоцитів ми визначили інформативність і роздільну здатність нових діагностичних тестів ККС і КСА.

Клінічну точність досліджуваних параметрів – ЦЕК і ЕЗВД ПА – для діагностики клапанної/судинної кальцифікації ми оцінювали за допомогою ROC-аналізу: побудови характеристичної кривої (ROC-крива; англ. Receiver Operating Characteristic curve), виходячи зі значень чутливості й специфічності. Площу під кривою (англ. Area Under Curve, AUC) вважають кількісною оцінкою точності. Точку поділу ми встановлювали у той момент, коли дискримінація між випадками з позитивним і негативним діагнозом була оптимальною.

Діагностичну ефективність ROC-тесту з пороговими значеннями рівня десквамованих ендотеліоцитів і потікзалежної дилатації ПА для діагностики ККС у хворих на ХХН представлено в таблиці 7.1 та на рисунках 7.10, 7.11.

Дані проведеного аналізу вказують на достатньо високу інформативність запропонованих тестів для виявлення ККС у хворих на ХХН, причому діагностична ефективність ЦЕК, порівняно з ЕЗВД, була вищою, що підтверджено динамікою AUC, зокрема у ГД-пацієнтів.

Клінічну точність ROC-тесту з пороговими значеннями рівня ЦЕК і ЕЗВД ПА для діагностики КСА у хворих на ХХН представлено в таблиці 7.2 та на рисунках 7.12, 7.13.

Таблиця 7.1

Результати ROC-аналізу для дискримінації пацієнтів із хронічною хворобою нирок за наявністю/відсутністю кальцифікації клапанів серця

Показник	AUC	95 % ДІ	m	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
Діалізна залежна стадія ХХН (n=94)						
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	0,812	0,727–0,898	0,044	13,5	0,952	0,654
ЕЗВД, %	0,688	0,580–0,795	0,055	6,32	0,762	0,577
Недіалізна стадія ХХН (n=167)						
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	0,720	0,637–0,803	0,042	8,5	0,875	0,563
ЕЗВД, %	0,654	0,563–0,745	0,046	8,22	0,750	0,521

Примітка. Тут і в таблиці 7.2. AUC вірогідно відрізняється від 0,5.

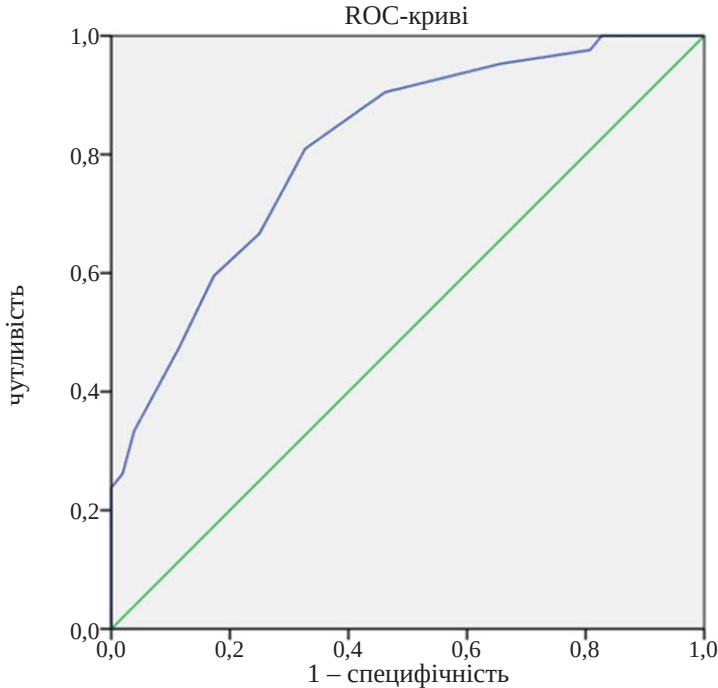


Рис. 7.10. ROC-крива для верифікації кальцифікації клапанів серця у пацієнтів із діалізна залежною стадією хронічної хвороби нирок; залежна величина циркулюючих ендотеліальних клітин (AUC=0,812).

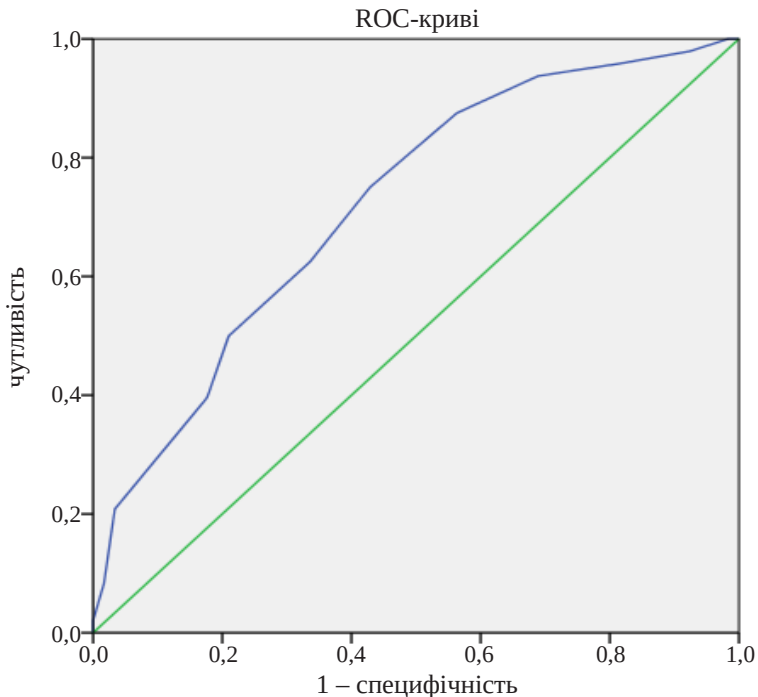


Рис. 7.11. ROC-крива для верифікації кальцифікації клапанів серця у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок; залежна величина циркулюючих ендотеліальних клітин (AUC=0,720).

Таблиця 7.2

Результати ROC-аналізу для дискримінації пацієнтів із хронічною хворобою нирок за наявністю/відсутністю кальцифікації сонних артерій

Показник	AUC	95 % ДІ	m	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
Діалізоалежна стадія ХХН (n=94)						
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	0,740	0,638–0,842	0,052	14,5	0,786	0,558
ЕЗВД, %	0,776	0,684–0,869	0,047	7,06	0,905	0,615
Недіалізна стадія ХХН (n=167)						
ЦЕК, $\times 10^4/\text{л}$	0,732	0,652–0,812	0,041	8,5	0,898	0,551
ЕЗВД, %	0,753	0,674–0,831	0,040	8,42	0,898	0,551

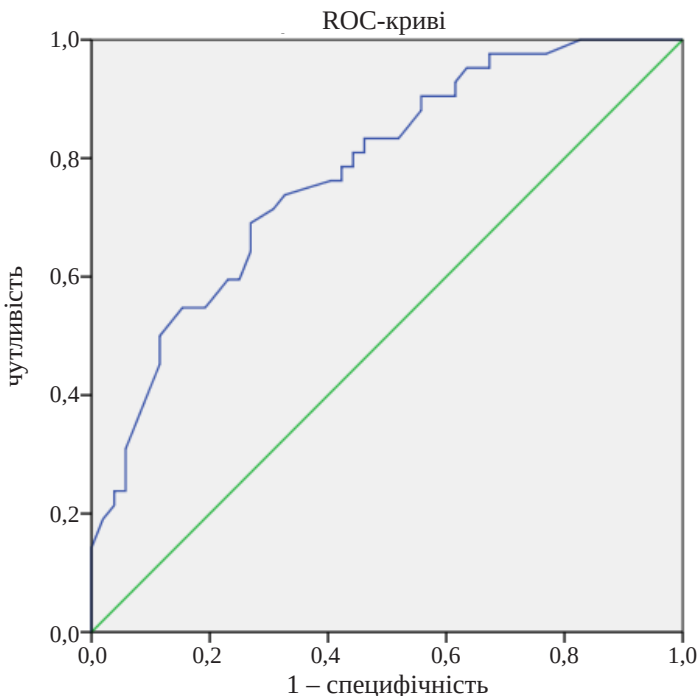


Рис. 7.12. ROC-крива для верифікації кальцифікації сонних артерій у пацієнтів із діаліззалежною стадією хронічної хвороби нирок; залежна величина ендотилійзалежної вазодилатації (AUC=0,776).

Незалежно від стадії ХХН, ROC-криві для ЦЕК і ЕЗВД ПА визначили добру якість для диференціації хворих із/без кальцифікації каротидних судин (табл. 7.2). Площа під кривими у недіалізних і ГД-пацієнтів була подібною і знаходилась у межах від 73,2 до 77,6 %.

Таким чином, діагностичними критеріями ККС у хворих на ХХН 1–5 стадій та ХХН 5Д стадії є: збільшення кількості ЦЕК понад 8,5 і 13,5 $\times 10^4$ /л та зменшення ЕЗВД ПА нижче 8,22 і 6,32 % відповідно (інформативність 65,4–81,2 %). Критеріями КСА у недіалізних і ГД-пацієнтів є: збільшення кількості ЦЕК понад 8,5 і 14,5 $\times 10^4$ /л і зменшення ЕЗВД ПА нижче 8,42 і 7,06 % відповідно (діагностична ефективність 73,2–77,6 %) [757, 758].

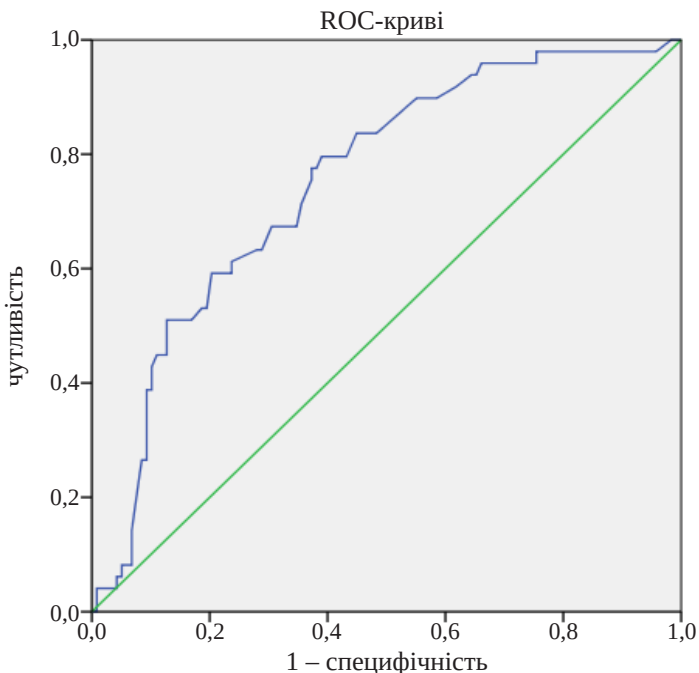


Рис. 7.13. ROC-крива для верифікації кальцифікації сонних артерій у пацієнтів із недіалізною стадією хронічної хвороби нирок; залежна величина ендотилійзалежної вазодилатації (AUC=0,753).

Варто відзначити, що застосування в нашому дослідженні методів порівняльного аналізу основних традиційних і нетрадиційних факторів ризику кальцифікації серцево-судинної системи, ЕД, структурно-функціональних характеристик міокарда й каротидних судин, кардіоваскулярних ускладнень залежно від стадії ХХН дозволило вникнути в специфіку патологічного процесу, виявити особливості ектопічної кальцифікації у пацієнтів із недіалізною і діалізозалежною стадіями ХХН, пояснити більше поширення і вираження зазначених ушкоджень у ГД-пацієнтів. У кінцевому підсумку отримані результати сприяли оптимізації діагностики ККС і КСА у хворих на ХХН. Вперше доведено, що частіший і тяжчий характер кардіоваскулярної кальцифікації, зокрема ККС, у хворих на ХХН 5Д стадії поєднується

з переважаючими порушеннями мінерального метаболізму і ВГПТ, високою активністю запалення, ВРОЛ, деструкцією і функціональною недосконалістю ендотелію, тромбофілією, складними структурно-функціональними перетвореннями серця й екстракраніальних артерій із розвитком значної гіпертрофії ЛШ, легеневої гіпертензії, а також тривалістю додіалізної АГ і високим ПАТ [48, 96, 280, 304, 335, 759].

Ми вважаємо, що клінічне обстеження кожного хворого на ХХН обов'язково повинно включати визначення показників ушкодження/дисфункції ендотелію, зокрема ЦЕК і ЕЗВД ПА, маркерів хронічного запалення (СРБ, ФГ, ЦІК), дослідження ШППХ по аорті, розрахунок ПАТ, а також аналіз серцево-судинної симптоматики для вчасної діагностики ККС і КСА, оцінки її вторинної профілактики.

Цікаво, що Simić-Ogrizović та співавт. [234] встановили високу та добру діагностичну ефективність низьких концентрацій фетуїну А та альбуміну, накопичення СРБ та ІЛ-6 відповідно для виявлення кальцифікації вінцевих артерій у хворих на ХХН, які готуються до трансплантації нирки. На предиктивне прогностичне значення активації ІЛ-6 та ІЛ-3 у ГД-пацієнтів щодо розвитку ККС і кальцифікації черевної аорти вказують нещодавні дослідження Самбетовой та співавт. [760].

Розділ 8

Сучасні стратегії лікування і профілактики кардіоваскулярної кальцифікації та зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Регрес кардіоваскулярної кальцифікації у людському організмі надто складний, проте можливий; тому головною метою терапевтичних стратегій, зокрема при ХХН, є попередження формування та стабілізація вже існуючої ектопічної кальцифікації [97, 143, 150, 159, 721]. Ефективно впливаючи на механізми кальцифікації, ми не лише можемо сповільнити прогресування кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН, але й одночасно профілакувати появу нових ділянок зазначених ушкоджень, попереджувати кардіоваскулярні події із виходом на сприятливі показники довготривалого прогнозу.

Враховуючи ключову роль порушень мінерального та кісткового метаболізму в механізмах кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, основний фокус експериментальних і клінічних інтервенцій був і залишається направленим на усунення цих патологічних компонентів шляхом дослідження ефективності застосування вільних від Са фосфатбіндерів, кальциміметиків або нових аналогів вітаміну D.

8.1. Фосфатбіндери та антипаратиреоїдні засоби

За останні дві декади проведено ряд великих, зокрема Treat to Goal [761], RIND [762] та інших клінічних досліджень [97, 143, 418], у яких показано ефективність некальцієвих фосфатзв'язувальних засобів на основі севеламеру для попередження прогресування судинної кальцифікації у хворих, які отримували хронічний ГД. Разом із тим, Barreto та співавт. [763] зауважили й протилежні результати. Дані метааналізу [764] не показали вірогідної переваги севеламеру гідрохлориду над кальційвмісними фосфатбіндерами щодо ослаблення прогресування коронарної чи аортальної кальцифікації при ТНН. Наведено багато даних [97, 143, 765, 766] про позитивний вплив севеламеру на механізми клапанної й судинної кальцифікації також і при недіалізній стадії ХХН; в іншій праці [767] – севеламер не сповільнює прогресування кальцифікації вінцевих артерій. Більше того, згідно з висновками рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження [768], активна терапія трьома різними фосфатбіндерами (кальцію ацетат, севеламеру карбонат, лантану карбонат) призводить швидше до неочікуваної прогресії судинної кальцифікації у хворих на ХХН 3–4 стадій. У дослідженні Lemos та співавт. [767] зазначили, що тривале приймання розувастатину або севеламеру не призводило до затримки прогресування коронарної кальцифікації у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН. Натомість Ohtake та співавт. [769] звітують про клінічну ефективність лантану карбонату щодо прогресування кальцифікації коронарних судин у ГД-пацієнтів. Неоднозначна оцінка результатів відстежується й при аналізі клінічних наслідків порівняльної ефективності лікування хворих на ХХН, які отримували фосфатзв'язувальні препарати, що містять і не містять Са. Згідно з даними метааналізу [770], смертність від усіх причин у хворих на ХХН, які приймали некальцієві фосфатбіндери, знизилась на 22 %, порівняно з такою у пацієнтів, яких лікували кальційвмісними засобами (відносний ризик 0,78; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,61–0,98). Натомість у метааналізі, який виконали Zoccali та London [154], виживаність між зазначеними групами досліджуваних

хворих достовірно не відрізнялась (відносний ризик 0,91; 95 % ДІ 0,80–1,04).

У настановах KDIGO 2017 р. з діагностики, оцінки, попередження та лікування МКП-ХХН [146] рекомендовано обмежити використання фосфатзв'язувальних засобів на основі Са для зменшення гіперфосфатемії у хворих на ХХН 3–5Д стадій. Позитивний кальцієвий баланс через широке застосування кальційвмісних фосфатбіндерів, високих доз аналогів вітаміну D, високих концентрацій Са в діалізаті може сприяти прогресуванню судинної кальцифікації у ГД-пацієнтів [143, 146, 619]. Використання діалізного концентрату з вмістом Са 1,25 ммоль/л призводить до сповільнення прогресування кальцифікації коронарних артерій у хворих на ХХН 5Д стадії [771], хоча на сьогодні немає великих когортних досліджень, які б демонстрували безпечність і ефективність щодо клінічних наслідків низького рівня Са в діалізаті. Обмежене надходження Р з їжею у сполученні з прийманням севеламеру, на відміну від кальцію ацетату чи ізольованої гіпофосфатної дієтотерапії, супроводжується меншою швидкістю прогресування кардіоваскулярної кальцифікації у ГД-популяції [146]. Важливо, що, згідно з останніми рекомендаціями KDIGO [146], легка та безсимптомна гіпокальціємія при ХХН 3–5Д стадій лікуванню не підлягає, а призначення фосфатбіндерів доцільне лише при прогресуючій або стійкій гіперфосфатемії. Докази щодо первинної профілактики кальцифікації серцево-судинної системи шляхом обмеження Са у пацієнтів із ХХН на сьогодні обґрунтовані недостатньо [97, 143].

Подібну до гіпофосфатної стратегії [150, 772] неоднозначну динаміку щодо прогресування кардіоваскулярної кальцифікації та редукції серцево-судинних подій і загальної смертності демонструють результати двох великих клінічних досліджень ADVANCE [773] і EVOLVE [774], проведених у ГД-популяції із ВГПТ. Формально дослідження ADVANCE треба визнати негативним, оскільки первинна кінцева точка – сповільнення кальцифікації коронарних артерій – не була досягнута; різниці в медіанах росту (в %) балів кальцифікації на рік між групами цинакальцету та плацебо були на рівні статистичної тенденції: (+24 vs. +31 %; $p=0,073$). Але геометричні середні значення росту балів кальцифікації після корекції на рівень

фосфатемії відрізнялись вірогідно. Аналогічним чином при підрахунку балів кальцифікації за допомогою більш чутливого об'ємного методу замість передбачуваного протоколом алгоритму за Agatston отримано вірогідну різницю у збільшенні балів кальцифікації вінцевих артерій: (+22 vs. +30 %; $p=0,009$). Обидва алгоритми дозволили встановити різницю в прогресуванні КАК ($p=0,014$); в інших точках оцінки відмінності наближались до достовірних: для коронарних артерій ($p=0,073$), грудної аорти ($p=0,055$), КМК ($p=0,053$) [150, 773]. Первинну композитну кінцеву точку, яка включала смерть, ІМ, госпіталізації із приводу стенокардії, епізоди СН, ураження периферійних артерій, було досягнуто у 48 % пацієнтів групи кальциміметика та у 49 % осіб контрольної групи ($p=0,110$) [774]. Проте результати повторного заздалегідь відрегульованого *intention-to-treat*-аналізу результатів дослідження EVOLVE вказують, що агоніст CaSR цинакальцет знижує ризик смерті чи головних кардіоваскулярних подій у ГД-пацієнтів із помірним і тяжким ВГПТ [154]. Варто відзначити, що позицією робочої групи «ХХН-МКП» ERA є застереження від рутинного призначення кальциміметиків для покращення виживаності хворих на ХХН 5Д стадії та очевидними біохімічними ознаками ВГПТ [775]; крім того, застосування цинакальцету в пацієнтів із ХХН може супроводжуватись таким серйозним ускладненням як гіпокальціємія [776, 777]. На сьогодні доведено достатню ефективність і безпечність парантеральної форми цинакальцету – етелкальцетиду – при ХХН; зокрема, показано здатність нового активатора CaSR контролювати активність ПТГ, баланс Ca і P у ГД-пацієнтів із ВГПТ [778, 779] та пригнічувати остеокластзалежну резорбцію кісткової тканини при прогресуючій ХХН [780, 781]. Крім того, етелкальцетид, порівняно з цинакальцетом, більшою мірою знижує вміст маркерів кісткового метаболізму, а саме: кісткового ізоферменту ЛФ, С-термінального телопептиду, FGF-23 у сироватці крові хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікували хронічним ГД [779]. Разом із тим, вплив нового агоніста CaSR на прогресування процесів кардіоваскулярної кальцифікації та розвиток кінцевих серцево-судинних точок, особливо у пацієнтів із недіалізною ХХН, є недоведеною.

З'являється все більше експериментальних і клінічних даних [97, 402, 721, 782–784] щодо значення активації VDR у механізмах

попередження прогресування судинної кальцифікації при ХХН, її зв'язку з виживаністю ГД-пацієнтів [97], проте усі зазначені позитивні ефекти є дозозалежними, а вплив аналогів вітаміну D на прогноз вимагає підтвердження у великих проспективних клінічних дослідженнях.

Кальцитріол й інші 1 α -гідроксильовані стероли вітаміну D, зокрема 1 α -гідроксивітамін D₃ (альфакальцидол), 1 α -гідроксивітамін D₂ (доксеркальциферол) та 19-нор-1 α -25-дигідроксивітамін D₂ (парикальцитол), зазвичай, призначають для лікування ВГПТ. Дійсно, пероральне приймання кальцитріолу може бути позитивно пов'язане із виживаністю хворих на ХХН [785, 786], проте ці препарати не лише підвищують ризик гіперкальціємії, але й також не покращують клінічні наслідки. Тому настанови KDIGO 2017 р. [146] рекомендують використовувати при ХХН кальцитріол й аналоги вітаміну D виключно для пацієнтів із тяжким і прогресуючим гіперпаратиреозом. Лікування аналогами вітаміну D знижує рівень ПТГ, але може призвести до розвитку судинної кальцифікації шляхом збільшення всмоктування Ca і P у кишечнику [236, 410]; водночас, цинакальцет знижує вміст ПТГ і зменшує рівень Ca і P у сироватці крові [787]. Такі аналоги кальцитріолу, як доксекальциферол, парикальцитол і максакальцитол мають меншу кальціємічну активність, ніж 1,25 (ОН)₂D. Максакальцитол, відомий як 22-оксакальцитріол, більшою мірою, ніж кальцитріол, послаблює прогресування судинної кальцифікації у нефректомованих щурів, незважаючи на те, що їх здатність контролювати рівні ПТГ і значення СахР є зіставною [410]. Це може бути пов'язано з диференційованими ефектами активаторів VDR на процеси кардіоваскулярної кальцифікації в умовах уремії. Парикальцитол і доксекальциферол є аналогами сімейства вітаміну D₂, проте парикальцитол більш інтенсивно знижує рівень Ca і P та покращує судинну кальцифікацію, ніж доксекальциферол [788]. Поєднане застосування цинакальцету та низьких доз вітаміну D у ГД-хворих зменшує як показник ККІ за Agatson, так і об'ємний ККІ порівняно з монотерапією активним вітаміном D у flexible високих дозах [773]. Отримані дані вказують на те, що приймання високих доз активного вітаміну D без цинакальцету впливає на ступінь кальцифікації коронарних артерій, оскільки збільшується навантаження

судин Са і Р. Вважають, що на сьогодні немає аналогів вітаміну D, які були б повністю селективними та не підвищували сироваткові рівні Са чи Р. Разом із тим, зазначені засоби не перевершують ефекти кальцитріолу або альфакальцидолу [721].

Висловлюють припущення [410], що використання нативного вітаміну D, зокрема ергокальциферолу та холекальциферолу, може зменшити необхідну дозу активного вітаміну D при ХХН. Адміністрація нативного вітаміну D у хворих на ХХН покращує статус вітаміну D і знижує рівень ПТГ [789, 790]. Показано, що добавка холекальциферолу в ГД-пацієнтів дозволила зменшити дозу активного метаболіту вітаміну D та уникнути підвищення сироваткового вмісту Са і Р [791]. У нещодавньому дослідженні [792] комбінація цинакальцету, кальцитріолу і холекальциферолу, порівняно з ізольованим застосуванням цинакальцету, кальцитріолу чи плацебо, забезпечила швидше досягнення цільового рівня ПТГ (≤ 300 пг/мл), зниження середньодобової дози $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, збільшення вмісту $25(\text{OH})\text{D}$, а також підвищення МЩКТ шийки стегна у хворих на ХХН 5Д стадії. Характерним було те, що зміни рівнів Са і Р були подібними в двох групах лікування. Доведено, що редуковане використання активного вітаміну D може запобігти кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН [410]. Тому нативний вітамін D на сьогодні розглядають як альтернативу активному вітаміну D при ХХН-МКП. Курс лікування вітаміном D варто призначати обережно, причому необхідно суворо контролювати споживання пацієнтом добову кількість Са і Р [410]. Варто відзначити, що Delanaye та співавт. [793] не встановили вірогідних відмінностей щодо прогресування кальцифікації черевної аорти у групах ГД-хворих, які перебували на 12-місячній терапії холекальциферолом чи приймали плацебо. На сьогодні вкрай необхідні подальші дослідження, щоб визначити клінічну ефективність нативного вітаміну D для сповільнення формування чи прогресування кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН. Зв'язок загальної і кардіоваскулярної смертності з дефіцитом вітаміну D у ГД- та ПД-популяції наведено у небагатьох проспективних когортних дослідженнях [794, 795].

Вважають, що можливий позитивний вплив гіпофосфатних і антипаратиреоїдних засобів на виживаність хворих на ХХН може бути

зумовлений їх сприятливими ефектами на механізми атерогенезу та фактори серцево-судинного ризику – запалення, ОС, ушкодження/дисфункцію ендотелію [402, 431, 796, 797].

Важливо, що широке використання некальцієвих фосфатбіндерів, кальциміметиків і нових аналогів вітаміну D, особливо в країнах із економікою, що розвивається, є достатньо обмеженим, а моніторинг трудомістким [8, 9, 22]. Застосування севеламеру в пацієнтів із ХХН може поєднуватись із негативними гастроінтестинальними ефектами, так званим високим *pill burden*, та впливати на якість життя [798]. Постійна адсорбція севеламером вітаміну К як одного з ключових регуляторів судинної кальцифікації при ХХН може бути одним із чинників цього ушкодження, поєднаного з дефіцитом вітаміну К [389, 394].

Таким чином, ціленаправлений медикаментозний вплив на аномальні показники фосфорно-кальцієвого метаболізму чи його регуляції у хворих на ХХН, очевидно, є не достатнім як з точки зору попередження прогресування кальцифікації серцево-судинної системи, так і довготривалого сприятливого прогнозу. Додаткові дослідження необхідні для визначення категорії пацієнтів із можливою максимальною користю від призначення зазначеної терапевтичної корекції.

8.2. Усунення дефіциту вітаміну К

Оскільки дефіцит вітаміну К є поширеним явищем при ТНН, а застосування антагоністів вітаміну К, зокрема варфарину, може сприяти формуванню судинної кальцифікації шляхом активації некарбоксилюваного MGP та остеокальцину, на сьогодні виконано та проводиться декілька проспективних рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки впливу добавок вітаміну К на прогресування ектопічної кальцифікації та серцево-судинні наслідки у загальній та ГД-популяції (ClinicalTrials.gov; ідентифікатори: NCT01742273, NCT01528800, NCT00785109, NCT01002157, NCT01922804, NCT02870829, NCT02976246). Досліджують ефективність ривароксабану щодо прогресування атеросклеротичних бляшок, їх ком-

позицію, у коронарних судинах, КАК та артеріальної жорсткості при недіалізній стадії ХХН (NCT02066682, NCT02161965). Згідно з даними Valkyrie Study [799], тривале приймання ривароксабану та вітаміну К₂ (2000 мкг 3 рази на тиждень, МХ-7) у ГД-пацієнтів із фібриляцією передсердь призводить до вірогідного зниження десфосфо-некарбоксілюваного МРР, проте не супроводжується зменшенням ККІ за Agatson, послабленням ступеня кальцифікації аорти чи редукцією кардіоваскулярних подій. У нещодавній праці Oikonomaki та співавт. [800] показали, що адміністрація вітаміну К₂ (200 мкг/добу, МХ-7) протягом 12 місяців у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікували хронічним ГД, не зупиняє прогресування аортальної кальцифікації. У дослідженні iPASC-HD [801], яке розпочато у 2012 р., вивчають ефективність 12-місячного перорального приймання філохінону (10 мг 3 рази на тиждень) на прогресування кальцифікації коронарних судин у ГД-хворих (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT01528800). Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження VitaVask trial (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT01742273) [399] завершено у 2020 р. і ми очікуємо остаточних висновків з доцільності при ТНН застосовувати пероральну форму вітаміну К₁ (5 мг 3 рази на тиждень) щодо прогресування кардіоваскулярної кальцифікації, розвитку загальної і серцево-судинної смертності. Дані масштабного поперечного дослідження Rotterdam Study [802], яке охоплювало 4807 пацієнтів із відсутністю ІМ в анамнезі та тривалістю спостереження понад 10 років, визначили, що адекватне щоденне приймання МХ є важливим інструментом попередження ІХС, збільшення вираження судинної кальцифікації, зниження кардіоваскулярного ризику та сприятливого прогнозу. Більше того, у 2017 р. Brandenburg та співавт. [803] довели, що 1-річне застосування вітаміну К₁ пригнічує прогресування кальцифікуючого стенозу АК у хворих загальної популяції.

В експериментальних і клінічних умовах показано, що спонтанна або викликана варфарином недостатність вітаміну К призводить до зниження МЩКТ і посилення судинної кальцифікації [721]. Відтак при відсутності протипоказань і наявності тяжкої ектопічної кальцифікації чи кальцифікуючої уремичної артеріолопатії припинення його приймання може покращити клінічні наслідки.

Як відомо, вітамін К є кофактором ферменту γ -глутаматкарбоксілази, що каталізує карбоксилування залишків глутамату деяких специфічних білків. Ці протеїни беруть участь у згортанні крові, формуванні кісткової тканини та кальцифікації м'яких тканин (остеокальцин і МGP), передачі хімічних сигналів у клітину (білок Gas growth arrest-specific-6). Експериментально встановлено послаблення медіальної кальцифікації, індукованої варфарином, під впливом статинів [804], причому механізмом зазначеної ефективності може бути гальмування апоптозу шляхом активації гена Gas-6. Ген Gas-6 є фактором росту, активація якого захищає клітини від апоптозу.

Накопичений клінічний досвід підтверджує чітку асоціацію використання варфарину з поширеністю кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії. Серед японської ГД-популяції ризик розвитку кальцифікуючої уремичної артеріолопатії у хворих, які отримували непрямі антикоагулянти, в 11 разів вищий, ніж у пацієнтів, які не приймали антагоністів вітаміну К [805]; предикторами кальцифікації у зазначеній когорті осіб були: 1) терапія варфарином; 2) дефіцит сироваткового альбуміну. У США частота кальцифікуючої уремичної артеріолопатії у ГД-пацієнтів у 4,3 раза є вищою на лікуванні варфарином [806, 807]. Згідно з даними німецького реєстру кальцифікації [156, 808], серед понад 200 хворих із ТНН та кальцифікацією близько 50 % випадків захворювання зумовлено застосуванням непрямих антикоагулянтів. Результати дослідження EVOLVE [774] визначили частоту появи нових випадків кальцифікуючої уремичної артеріолопатії на рівні 0,011 % на рік. Важливо, що відповідно до даних UK Calciphylaxis Study [177], щорічна смертність хворих, яких включили в дослідження (87,6 % із ХХН 5Д стадії), становила 67 vs. 10,7 % у ГД-пацієнтів без кальцифікації. Оскільки кальцифікація – це прототип судинної кальцифікації при ХХН, призводить до проліферації інтими артерій, ендovasкулярного фіброзу, внутрішньосудинного тромбозу, некрозу тканин, характеризується агресивним перебігом із розвитком смертельних наслідків, застосування вітаміну К у хворих із ТНН, на думку [392, 397, 418], може бути доцільним, безпечним і ліберальним. З іншого боку, робоча група «ХХН-МКП» ERA застерігає від рутинного застосування антагоністів до вітаміну К у діалітичних пацієнтів [143]. Варто відзначити, що в 2019 р. заверше-

но другу фазу пілотного рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження Vit K-CUA щодо оцінки впливу синтетичного аналога вітаміну К фітоменадіону на процеси кальцифікуючої уремичної артеріолопатії у ГД-хворих (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT02278692). Встановлено, що фітоменадіон достовірно знижував кількість некарбоксільованого MGP у сироватці крові та асоціювався з вірогідним зменшенням загальної смертності у зазначеній категорії хворих.

В обсерваційному дослідженні VIKI [390] продемонстровано, що в італійській ГД-популяції дефіцит вітаміну К був найсильнішим предиктором переломів хребта, що вказує на порушення карбоксилювання ще одного вітамін-К-залежного білка, зокрема остеокальцину або кісткового Gla-протеїну – ключової детермінанти формування кісткової тканини. Важливо, що залишки Gla зв'язуються з Ca та модулюють такі кісткові протеїни, як BMP-2/BMP-4 [147], а MGP є Gla-залежним інгібітором цих маркерів мінерального метаболізму та білків теплового шоку HSP-70 [396]. Доведено, що вітамін K_1 не активує стероїд і ксенобіотичний рецептор (SXR), водночас, MX-4 виконує функції ліганда прегнанового X-рецептора (PXR), дефіцит якого асоціюється з втратою кісткової маси [809]. Більше того, вітамін K_2 характеризується найбільшою спорідненістю до MGP [391, 396]. Натомість встановлено, що при ХХН дефіцит вітаміну K_1 асоціюється зі зниженням МЦКТ і крихкістю кісток [810], причому недостатність MX-4 і MX-7 є предикторами кальцифікації аорти та клубової артерії відповідно [811, 812].

Особливий інтерес на сьогодні викликає дослідження ефективності добавки вітаміну K_2 на основі Natto та лікарського засобу менатетренону, зареєстрованого в Японії, на механізми судинної кальцифікації та остеопорозу при ХХН, покликаної, насамперед, на усунення порушеної продукції вітаміну К ендогенною мікробіотою [813, 814]. Активно проводять дослідження iPASC-HD, Trevasc-HDR, RenaKvit для визначення впливу тривалої терапії різними формами вітаміну К на прогресування кальцифікації вінцевих судин, ККС, артеріальної жорсткості, втрати кісткової маси, розвитку остеопоротичних переломів та зниження серцево-судинного ризику при ТНН [801, 815].

Варто відзначити, що короткотривале приймання добавки вітаміну К₂ (4–6 тижнів) у ГД-пацієнтів у дозі 360 мкг/добу зменшує інтенсивність маркерів дефіциту вітаміну К (некарбоксілюваний MGP, некарбоксілюваний остеокальцин [816], а також білок, зумовлений відсутністю вітаміну К), є достатньо безпечним і добре переносимим [801].

Режими застосування та дозування різних форм вітаміну К при ХХН активно досліджують [391, 392, 397, 806], проте праці Caluwé та співавт. [392, 429] і Westenfeld та співавт. [816] підтверджують ефективність приймання вітаміну К₂ для стійкої модифікації MGP, що закладає основи для проведення рандомізованих контрольованих досліджень, про які згадувалось вище.

Крім сприятливого впливу на *bone health*, приймання МХ-7 у високих дозах успішно блокує жорсткість судин, асоційовану з віком [391]. Більше того, МХ-7, на відміну від плацебо, приводить до зниження ступеня тяжкості кальцифікації аорти та відносного ризику ІХС [817]. Тривають клінічні випробування щодо оцінки ефективності вітаміну К₂ з метою послаблення кальцифікації вінцевих судин у загальній популяції [818]. Встановлено, що використання довголанцюгового МХ було пов'язане зі зниженням ККІ в жінок у постменопаузі [802]. Крім того, МХ-7 сприяв зменшенню артеріальної жорсткості й покращенню еластичних властивостей каротидних судин у здорових жінок у постменопаузі [819], а також статусу вітаміну К у хворих на ХХН 5Д стадії, які отримують хронічний ГД [816]. В іншому рандомізованому клінічному дослідженні [391] добавка вітаміну К₁ сповільнила прогресування кальцифікації коронарних артерій у здорових людей похилого віку з наявністю раніше діагностованого атеросклеротичного ушкодження, що свідчить про потенційну ефективність вітаміну К для лікування судинної кальцифікації при ХХН. Застосування МХ-7 у хворих на ХХН 3–5 стадій достовірно знижує циркулюючі рівні десфосфо-некарбоксілюваного MGP [816].

Таким чином, інтервенційні дослідження щодо оцінки ефективності добавок вітаміну К для профілактики судинної/клапанної кальцифікації при ХХН перспективні, мають достатнє як клінічне, так і патофізіологічне підґрунтя. Разом із тим, враховуючи складний і мультимодальний характер процесів кардіоваскулярної кальцифі-

кації в умовах хронічної дисфункції нирок, ізольований терапевтичний вплив на порушення метаболізму вітаміну К-залежних білків, на один із патогенетичних механізмів ектопічної кальцифікації навряд чи повністю буде достатнім для вирішення проблеми. Залишаються відкритими питання пріоритетності застосування вітаміну К₁ або К₂, так само й доцільності приймання добавок вітаміну К усім хворим із ТНН.

8.3. Вплив на гомеостаз магнію та інші терапевтичні програми

Як відомо, Mg відіграє важливу роль у різних внутрішньоклітинних фізіологічних функціях, є кофактором у численних ферментативних реакціях [477]. Диференціація гладком'язових клітин судин до остеогенного фенотипу відбувається шляхом залучення транзиторного рецепторного потенціалу меластатину-7 (TRPM7), активність якого модулюється Mg, перешкоджаючи таким чином формуванню ектопічної кальцифікації [820]. Mg запобігає фосфатіндукованій кальцифікації гладком'язових елементів аорти людини [494], підвищує експресію таких протикальцифікуючих факторів, як остеопонтин, BMP-7 та MGP у медіальному шарі артерій щурів [821]. Експериментально доведено, що збільшення в щоденному раціоні добавок Mg приводить до помітної редукції кальцифікації судин, зниження смертності, а також поліпшення мінерального обміну та функції нирок в уремічних тварин [822]. Результати метааналізу даних кількох проспективних когортних досліджень показали, що підвищене споживання Mg з їжею пов'язане зі зниженням загальної смертності, розвитку інсульту, СН та ЦД [418]. Більше того, результати двох метааналізів повідомляють, що рівень Mg у сироватці крові обернено асоційований із серцево-судинним ризиком як у здорових волонтерів, так і в когортах ГД-хворих [823, 824]. Згідно з результатами проведеного рандомізованого контрольованого дослідження, Tzanakis та співавт. [476] встановили, що приймання магнієвісних фосфатбіндерів, на відміну від кальцієвісних фосфатзв'язувальних засобів, забезпечує

сповільнення прогресування судинної кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікували хронічним ГД, причому сироватковий вміст Mg був незалежним фактором ризику зазначених змін. Важливо, що зменшення загальної схильності до кальцифікації у сироватці крові під впливом солей Mg зареєстровано у 34 хворих на ХХН 3–4 стадій [455], а застосування діалізного концентрату з вмістом Mg 1,0 ммоль/л супроводжується збільшенням показника T_{50} у 57 ГД-пацієнтів [463, 825]. Крім того, у відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні Sakaguchi та співавт. [826] визначили, що тривале приймання магнію оксиду в групі пацієнтів із недіалізною стадією ХХН сприяло вірогідному поліпшенню ступеня кальцифікації коронарних артерій (11,3 vs. 39,5 %), порівняно з контрольною групою, проте не супроводжувалось сповільненням прогресування кальцифікації грудної аорти. Цікаво, що Mg попереджує кальцифікацію гладком'язових клітин судин *in vitro* шляхом пригнічення формування кристалів гідроксиапатиту в позаклітинному просторі [458]. Відповідно до сучасних уявлень, послаблення кальцифікації судин може бути зумовлено пригніченням Wnt/ β -катенін сигнального шляху Mg [827]. Вплив Mg на механізми апоптозу та проліферації гладком'язових клітин судин при ХХН доведено в дослідженнях Kircelli та співавт. [828].

Експериментально встановлено, що призначення кальцитріолу при ХХН асоційоване з підвищеною частотою ектопічної кальцифікації. За цих умов використання добавок Mg у складі комплексного лікування призводить до зменшення вираження кальцифікації черевної аорти на 51 %, клубових артерій – на 44 %, каротидних судин – на 46 % порівняно з плацебо. Зменшення вмісту Ca в медіальному шарі артеріальних судин було пов'язане з одночасним збільшенням Mg на 20–50 % [721]. Виявлено, що приймання 1,25 (OH)₂D асоційоване зі зниженням TRPM7 білка (\approx на 11 %), а комбіноване лікування – підвищенням експресії мРНК в 1,7 раза, а TRPM7 білка – у 6,8 раза порівняно з кальцитріолом. Таким чином, приймання солей Mg, як складової модифікованої терапії, може вплинути на небажаний ефект 1,25 (OH)₂D, що призводить до збільшення кількості потенційних пацієнтів із ХХН, які отримують лікування кальцитріолом [829].

Загалом, позитивний магнієвий баланс попереджує кальцифікацію медії артерій, аортальну кальцифікацію та оптимізує остеогенні сигнальні програми в гомозиготних *Klotho*-дефіцитних мишей, профілактує фосфатіндуковану судинну кальцифікацію, дозрівання частинок кальційпротеїну *in vitro*, покращує динаміку T_{50} у сироватці крові хворих на ХХН.

Варто відзначити, що на сьогодні триває лише одне багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольване дослідження MAGiCAL-CKD щодо визначення ефективності застосування магнію оксиду на первинні (прогресування кальцифікації вінцевих судин) та вторинні (артеріальна жорсткість, МЩКТ, маркери кісткового метаболізму, кардіоваскулярні та ниркові наслідки) кінцеві точки [830]. Разом із тим, жодного масштабного дослідження при ТНН, зокремо у ГД-пацієнтів, не зареєстровано на *clinicaltrials.gov*.

Застосування препаратів Mg у хворих на ЦД 2 типу, яких лікують хронічним ГД, викликає значний науковий і практичний інтерес, є патогенетично обґрунтованим, оскільки гіпомагніємія поєднується з ДН [95, 448, 449, 465, 470, 496, 831], асоціюється з пришвидшенням атеросклерозу [113, 115, 448], інсулінорезистентністю [449], дисліпідемією [447] та втручається (через механізми хронічного запалення, ОС, ЕД) в процеси патологічної перебудови міокарда [57, 466, 468, 475], судинної кальцифікації [57, 115, 267, 458, 474, 494], є предиктором кардіоваскулярної смертності при ТНН [496]. Власне дослідження MAGiCAL-CKD дозволить визначити значення діабетичного статусу в контексті проблеми дефіциту Mg і судинної кальцифікації при ХХН. Існує низка наукових праць [478–480, 484], яка підтверджує високу ефективність медикаментозної корекції дефіциту Mg у пацієнтів кардіологічного профілю, зокрема при лікуванні ІХС, СН, АГ, ЕД, профілактиці аритмій, що неминуче сприяє покращенню якості їх життя. Продемонстровано ефективність тривалого перорального приймання магнію оксиду щодо регресії атеросклерозу шляхом оцінки ТІМ ЗСА у хворих, які отримують ГД-лікування [114]. Інтервенційні дослідження з проміжними результатами щодо клінічних наслідків у загальній популяції також вказують на позитивний вплив добавок Mg на серцево-судинну систему [454, 823, 824, 832].

У проспективному обсерваційному дослідженні Літовкіної [541] нещодавно обґрунтовано, апробовано та доведено ефективність включення в комплексну 12-місячну терапію комбінації магнію аспартату та L-карнітину як нової патогенетичної стратегії медикаментозного лікування у хворих на ЦД 2 типу, які отримують ГД, для попередження прогресування ККС, покращення процесів ремоделювання міокарда, зниження активності системних проявів запалення, деструкції ендотелію, оптимізації метаболізму NO, ліпідного та вуглеводного обмінів, зменшення частоти серцево-судинних ускладнень і збільшення виживаності пацієнтів. Безпосередній інгібіторний вплив Mg на активні механізми кальцифікації та *serum calcification propensity*, на думку авторів [470, 833], забезпечив у даній когорті ГД-пацієнтів попередження прогресування КМК та КАК, атеросклеротичного ушкодження в умовах ДН. Застосування магнію аспартату, очевидно, сприяє адекватній відповіді судинної стінки до впливу антигіпертензивних засобів – інгібіторів АПФ та БКК [474]. Більше того, позитивний вплив Mg на глікемічний профіль може бути пов'язаний зі стимулюванням регуляції АТФ-чутливих калієвих каналів і потенціалзалежних кальцієвих каналів, які беруть участь у фізіологічній секреції інсуліну [113].

Таким чином, для визначення ефективності впливу добавок Mg на процеси кардіоваскулярної кальцифікації та клінічно значущі наслідки при ХХН/ТНН на сьогодні необхідне проведення масштабних багатоцентрових проспективних клінічних досліджень. Доцільно визначити, як оптимізувати концентрацію Mg у плазмі в окремих пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок перед тим, як індивідуальні цільові діапазони вмісту Mg у сироватці крові можуть бути прийняті в реальну клінічну практику. Якщо дійсно більш низька сироваткова концентрація Mg відіграє причинну роль у маніфестації серцево-судинних ускладнень, препарати Mg у хворих на ХХН можуть стати багатообіцяючим, простим і дешевим новим інструментом для покращення серцево-судинного ризику.

На експериментальних і клінічних моделях досліджують про-теktivну роль пірофосфату, фетуїну А, простих і нітрогеновмісних бісфосфонатів, натрію тіосульфату, ВМР-7 та інших кісткових протеїнів [26, 27, 97, 137, 143, 146, 149, 418, 503, 721, 776, 834–841] у

механізмах прогресування атеросклерозу та судинної кальцифікації при ХХН. Перспективними і новими визначають лікувальні стратегії, направлені на діяльність системи остеопротегерин/RANKL/RANK, а також на вісь FGF-23/Klotho у хворих із ККС [143, 147, 149, 218, 228]. Проводять апробацію залізовмісних фосфатбіндерів нової генерації [551–555], некальцієвих і неадсорбуючих фосфатзв'язувальних засобів, таких, як колестилан [798], хітозановмісних жувальних гумок [798], а також ніотинової кислоти як інгібітора натрійзалежного котранспортера РіТ-1 [839]. Наголошено на необхідності дослідження клінічної ефективності антиоксидантної терапії [377, 378] та омега-3 жирних кислот [410, 689] в умовах судинної кальцифікації при ХХН.

Результати обсерваційних досліджень показали, що бісфосфонати можуть забезпечити певний захисний вплив на процеси кардіоваскулярної кальцифікації, зокрема КАК [149, 842]. Бісфосфонати характеризуються протизапальними властивостями, вони пригнічують експресію остеогенних білків, які могли б уповільнити прогресування ККС [841, 843]. Проте висновки великого (801 особа жіночої статі віком >60 років) ретроспективного дослідження підтвердили, що бісфосфонати не мають вірогідного впливу на швидкість зміни площі АК, пікового та середнього градієнтів, на можливість уникнення заміни АК або покращення виживаності пацієнтів, коли групи страфікували за призначенням бісфосфонатів [844]. Варто відзначити, що інтерпретація даних зазначених спостережень ускладнюється основним фактором – наявністю остеопорозу, захворюванням, що характеризується дисбалансом у мінеральному гомеостазі [842]. Тому ефект від застосування бісфосфонатів на механізми КАК у пацієнтів без остеопорозу необхідно оцінювати проспективно. Метою поточного дослідження (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT02132026) є порівняльна оцінка ефективності алендронату та денозумабу (інгібітор RANKL) у пацієнтів із максимальною швидкістю потоку на АК >2,5 м/с, що може надати корисну інформацію щодо терапевтичного потенціалу цих препаратів.

Бісфосфонати сприяють зниженню формування пінистих клітин в ділянках ушкоджених атеросклерозом, блокувати кальцієві канали в гладком'язових клітинах судин, зменшуючи перевантаження клі-

тини Ca [721, 841]. Поряд із антирезорбтивною активністю спектр фармакологічних властивостей бісфосфонатів включає й гальмівний вплив на процеси мінералізації як тканин скелета, так і м'яких тканин. У пілотному дослідженні [845], проведеному в 2001 р., показано ослаблення кальцифікації медії артерій бісфосфонатами, спричиненої варфарином або ж його комбінації з вітаміном D, у дозах, необхідних для пригнічення кісткової резорбції без впливу на мінералізацію кісткової тканини та динаміку рівня Ca і P. Терапія бісфосфонатами не супроводжувалась прогресуванням кальцифікації аорти та вінцевих судин у хворих із постменопаузальним остеопорозом, ЦД, ХХН [721]. Приймання етидронату призводить до зниження ступеня кальцифікації аорти [846] та зменшує і навіть зупиняє прогресування кальцифікації коронарних артерій у ГД-пацієнтів [191]. З іншого боку, Toussaint та співавт. [847] встановили, що застосування алендронату (70 мг/тиждень) протягом 18 місяців не призводив до сповільнення прогресування судинної кальцифікації у 50 хворих на ХХН 3–4 стадій. Torregrosa та співавт. [848] повідомили, що 1-річне лікування резидронатом (35 мг/тиждень) не вплинуло на прогресування ектопічної кальцифікації у пацієнтів із трансплантованою ниркою. Згідно з даними метаналізу [841], азотовомісні бісфосфонати сприятливо впливають як на товщину стінки судин, так і на еластичність артерій шляхом зниження вмісту ліпідів у сироватці крові та взаємодії зазначених лікувальних засобів із кістковою тканиною з подальшим вивільненням маркерів кісткового метаболізму та цитокінів у системний кровоплин.

Варто відзначити, що незважаючи на позитивні ефекти бісфосфонатів щодо кісткової тканини і судинної кальцифікації, їх застосування при ХХН обмежене через високий ризик розвитку адинамічної хвороби кісток, яка, так само як і остеопороз, асоційована з ризиком формування ектопічної кальцифікації [721]. У настановах KDIGO 2017 р. [146] зазначено, що у хворих на ХХН 1–2 стадій, а також у хворих на ХХН 3 стадії із нормальним рівнем ПТГ при остеопорозі та/або високому ризику переломів, лікування бісфосфонатами рекомендовано проводити відповідно до критеріїв ВООЗ як у загальній популяції. У хворих на ХХН 3–5Д стадій із біохімічними відхиленнями ХХН-МКП та низькою МЩКТ та/або крихкістю

кісток експерти пропонують при виборі лікування брати до уваги масштаби та оборотність біохімічних девіацій, прогресування ХХН, а також враховувати дані біопсії кісткової тканини.

Оскільки судинні ефекти бісфосфонатів неможливо відділити від адекватної кісткової мінералізації, застосування цих засобів у хворих на ХХН 4–5 стадій може бути не зовсім безпечним [97]. Бісфосфонати, очевидно, мають потенціал впливу на процеси атеросклеротичного ушкодження та гомеостаз Са на рівні судинних стінок із кількома можливими механізмами, які можуть відрізнитись залежно від типу, ефективності, дозування та шляху введення зазначених медикаментів. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити механізм, за допомогою якого використання бісфосфонатів може впливати на серцево-судинну захворюваність і смертність при ХХН [841, 849].

Цікаво, що у загальній популяції вплив статинів на об'єм атеросклеротичних бляшок і клінічні наслідки, з одного боку, та на прогресування кальцифікації коронарних артерій, з іншого, носять різнонаправлений характер [150]. Зазначена дискордантність повинна викликати дискусію про клінічні ускладнення судинної кальцифікації [850]. Ці висновки також підтверджують концепцію про те, що кардіоваскулярна кальцифікація – не просто феномен, її прогресування, принаймі, якщо це є результатом статинотерапії, іноді може бути корисною. Проте необхідно зауважити, що більшість цих даних не була отримана з досліджень у пацієнтів із прогресуючою ХХН.

Статини збільшують активацію гена Gas-6, перешкоджаючи апоптозу та відкладанню депозитів Са у стінці артерій. Захист судинної стінки залежить і від посилення статинами продукції eNOS [851]. Під впливом статинів виявлено ослаблення кальцифікації гладком'язових клітин судин людини, синтезу ними ЛФ, редукцію мевалонатного шляху біосинтезу холестерину та пренулювання білків Rho [721]. Експериментально доведено, що статини по-різному регулюють кальцифікацію в міофібробластах АК (свиней) і остеобластах кісткової тканини (щурів) [852]. У міофібробластах АК вони пригнічують формування ядер кальцифікації та вироблення ЛФ, а в остеобластах, навпаки, формують ці вогнища та збільшують продукцію ЛФ порівняно з групою контролю. Інший механізм, через

який статини впливають на мінералізацію кісток, полягає в активації промоутера BMP-2 – фактора росту, що зумовлює проліферацію та дозрівання остеобластів із інтенсифікацією формування кісткової тканини [721]. Дані про вплив статинів на ектопічну кальцифікацію, захворювання периферійних артерій та серцево-судинні наслідки при ХХН достатньо суперечливі [150, 197–199, 853, 854] і, зокрема у праці [721], не встановлено регресу кальцифікації вінцевих судин і КАК.

Натрію тіосульфат – хелатний щодо Са агент, є складовою лікування кальцифікації з певною ефективністю [834], може послаблювати прогресування кальцифікації коронарних артерій (23 vs. 63 %), проте за рахунок МЩКТ головки стегна [838], відтак застосування натрію тіосульфату, обґрунтування дозування, тривалості застосування при ХХН/ТНН вимагає подальшого вивчення у багатоцентрових проспективних рандомізованих дослідженнях. На сьогодні у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікують хронічним ГД, активно досліджують ефективність гексанатрієвої солі гексафосфату міо-інозитулу (IP6, фітат), відомої як SNF472, щодо сповільнення прогресування судинної кальцифікації, зокрема кальцифікації [149]. Нещодавно було показано, що SNF472 запобігає розвитку кальцифікації аорти та серця в експериментальних тварин без суттєвого впливу на МЩКТ або масу кістки [855]. Характерним є те, що ефективність SNF472 зумовлена, насамперед, пригніченням формування кристалів гідроксиапатиту як кінцевої стадії судинної кальцифікації, їх ростом, причому зазначений засіб безпосередньо не втручається у взаємодію Са і Р у сироватці крові.

SANIFIT Study [856] другої фази передбачає, зокрема, вивчення можливостей загоєння ранових поверхонь, послаблення болювого синдрому, покращення якості життя чи використання опіоїдів при кальцифікації у ГД-хворих як первинних, так вторинних кінцевих точок під впливом SNF472. Третя фаза CALCIFIX рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження SANIFIT Study триває, у якій заплановано використання SNF472 у дозі 7 мг тричі на тиждень протягом 3 місяців, причому тривале приймання бісфосфонатів є одним із критеріїв виключення з дослідження. Більше того, у багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому

дослідженні CaLIPSO Study [857] на сьогодні визначають ефективність різних дозувань SNF472 щодо прогресування кальцифікації коронарних артерій, загальної та серцево-судинної смертності у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікують хронічним ГД протягом 12 місяців. Уже отримано, опрацьовано та опубліковано дані, які вказують на вірогідний сприятливий вплив SNF472 на прогресування судинної кальцифікації, зокрема об'єму кальцифікації вінцевих артерій, при ТНН [857].

Підсумовуючи дані, наведені у трьох підрозділах даного розділу книги, можна стверджувати, що незважаючи на певний прогрес у лікуванні й профілактиці кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, ми все ще далекі від задовільного вирішення проблеми. На нашу думку, комбінація усіх доступних методів лікування (індивідуалізоване для кожного пацієнта), а не однієї опції, може стати адекватним терапевтичним підходом для попередження і сповільнення прогресування кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН. Наприклад, мультимодальність у лікуванні кальцифікуючої уремичної артеріолопатії полягає в оптимізації мінерального метаболізму, зокрема застосуванні кальциміметиків, призначенні натрію тіосульфату, інтенсифікації діалізної терапії, щадній хірургічній обробці рани та ін. [143, 150].

Шляхи попередження кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН, згідно з [97, 137, 149, 150, 153, 159, 191], повинні передбачати корекцію різних традиційних і нетрадиційних проатерогенних факторів ризику, відповідальних за ураження серцево-судинної системи, включаючи запалення, ЕД, гіперфосфатемію та ХХН-МКП. Ми вважаємо, що одним із перспективних патогенетично обґрунтованих і нових напрямків у лікуванні та профілактиці кардіоваскулярної кальцифікації може стати модуляція системи L-аргінін–NO.

Варто відзначити, що дослідження ефективності лікувальних програм, направлених на корекцію порушеного мінерального та кісткового метаболізму, інших патогенетичних механізмів ектопічної кальцифікації, при ХХН проводилось без достатньої оцінки процесів ремоделювання серця й судин [149, 405, 431, 858, 859].

8.4. Ефективність модуляції системи L-аргінін–оксид азоту

Вважають [643, 662, 664, 860], що ендотелій є близькою до ідеалу мішенню для превентивних втручань і ефективної кардіо- та церебропротекції. Розглядають його як нову і стратегічно важливу точку для попередження серцево-судинних ускладнень та прогресування ниркової дисфункції; згідно з напрацюваннями робочої групи «EURECA-т» ERA [861], ЕД є відображенням кардіоваскулярних проблем при ХХН та повинна сьогодні активно досліджуватись. ЕД опосередковує ефекти системних проявів запалення на розвиток патології серця й судин, є головним учасником серцево-судинного континууму, відіграє важливу роль у кардіоваскулярному ремоделюванні, маніфестації ЛГ, а дефект в NO-системі є ключовим моментом клапанного ушкодження, ініціювання та розгортання атеросклерозу [57, 59, 79, 106, 137, 142, 144, 149, 151, 154, 155, 158, 188, 192, 194, 204, 246, 305, 412, 541, 628]. В окремих експериментальних роботах показано, що NO-донація має прямий протективний ефект щодо диференціації гладком'язових клітин судин [311] або інтерстиціальних клітин АК [329] до остеобластного фенотипу, так само як і адміністрація L-аргініну попереджує ліпополісахаридіндуковану експресію ЛФ і кальцифікацію колагенового матриксу клональних аортальних міофібробластів [328]. Відомо, що eNOS бере активну участь у регуляції мінералізуючої активності остеобластів, а NO справляє прямий інгібуєчий ефект на остеокластзалежну резорбцію кісткової тканини [862].

Найголовнішим фізіологічним ефектом NO є вазодилатація, яка забезпечує регулювання діаметра судин відповідно до потреб тканини. Більше того, він запобігає розвитку клітин ендотелію проатерогенного типу й проліферації гладком'язових клітин судин, зменшує адгезію лейкоцитів і їх переміщення в субендотеліальний простір, запобігає апоптозу тощо [664]. NO також забезпечує адаптацію судин до підвищених метаболічних потреб в умовах патології [662, 862]. NO виконує цілу низку функцій: 1) опосередковує ефекти ендотеліозалежних судинорозширювальних і судинозвужувальних

субстанцій, пригнічує активність ET-1; 2) бере активну участь у регуляції кровоплину, рівня АТ, системної та регіональної гемодинаміки; 3) стимулює синтез VEGF-A й ангіогенез, пригнічує гіпертрофію судин і міграцію гладком'язових клітин, перешкоджаючи утворенню неointими; 4) пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи нормальну структуру судинної стінки; 5) справляє потужну протизапальну й антитромбогенну дії; 6) характеризується антиоксидантними властивостями, перешкоджає патологічним ефектам ХС ЛПНЩ [663].

На сьогодні у різних галузях медицини з використанням L-аргініну проводяться та закінчено понад 200 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, причому більшість із них присвячена вивченню ефективності зазначеного середника при кардіоваскулярних захворюваннях [664, 860, 863]. У дослідженні Popolo та співавт. [864] «L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease», результати якого були представлені у 2014 р., відзначено вирішальну роль L-аргініну щодо впливу на стан ендотелію та доведено його ефективність для профілактики серцево-судинних захворювань. До клінічних ефектів L-аргініну належать нормалізація вивільнення та підвищення біодоступності NO, запобігання адгезії клітин крові, антиоксидантний вплив, антиатеросклеротична дія тощо. Здатність L-аргініну запобігати атеросклерозу, прогресуванню атеросклеротичного процесу зумовлена такими механізмами:

- антиоксидантна дія – зниження продукції вільних радикалів та їх накопичення;
- пригнічення вивільнення ADMA – найважливішого блокатора eNOS;
- попередження продукції факторів адгезії (зменшення адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію);
- пригнічення синтезу ET-1, що виконує роль вазоконстриктора.

Дані метааналізу [865] показали, що пероральний прийом L-аргініну вірогідно покращував ЕЗВД у хворих із патологією серця або факторами їх ризику, яка негативно корелює з ІММЛШ [604, 866]. Експериментально доведено [867], що за L-NAME-індукованого дефіциту NO, ефект L-аргініну щодо динаміки гіпертрофованих

кардіоміоцитів перевищував або ж був зіставним із антигіпертензивними засобами з доказаною ендотеліотропною активністю («Еналаприл», «Амлодипін», «Небіволол»). Адміністрація L-аргініну в щурів із ІМ приводила до достовірної позитивної динаміки показників функції серця, а саме: ударного об'єму, серцевого викиду, ФВ, причому досягнуті ефекти відбувались завдяки зменшенню проявів ОС і підвищенню активності АОС [664, 867, 868]. Дослідження останніх років переконливо довели доцільність і безпечність застосування препаратів L-аргініну як попередника NO у вигляді монотерапії, так і в комплексному лікуванні при гіперхолестеринемії, різних формах ІХС, синдромі АГ, прогресуванні СН, ЛГ, мультифокальному атеросклерозі, ішемії/реперфузії, дисциркуляторній енцефалопатії, клімактеричному синдромі, стресових розладах, астенії [341, 538, 661–664, 860–867]. Наведено все більше переконливих даних [662, 663, 875, 877] щодо сприятливого впливу L-аргініну на інсулінорезистентність, глікемічний статус, механізми запалення та регенерації ендотелію, програми антистаріння, ураження вільцевих судин неатеросклеротичної природи. Цікаво, що ЕД, пов'язана зі старінням, може бути наслідком зменшення продукції NO [663]. Експресія клітинами судин хемокінів, цитокінів і молекул адгезії збільшується, що призводить до залучення лейкоцитів, агрегації тромбоцитів й ініціації атеросклеротичного процесу [878]. L-аргінін модифікує гемостаз шляхом пригнічення коагуляції та активації фібринолізу [663]; NO впливає на мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, кількісний і якісний склад еритроцитів, що визначає в'язкість крові [862]. L-аргінін може потенційно збільшити утворення кісткової тканини на противагу її резорбції, тим самим збільшуючи кісткову масу. Пероральне застосування L-аргініну може бути новою стратегією в профілактиці й лікуванні остеопорозу [862]. L-аргінін проявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення [663, 664]. L-аргінін регулює клітинні сигнальні шляхи й експресію генів для поліпшення серцево-судинної функції, підвищення чутливості до інсуліну [662], збільшення м'язової маси та зниження ожиріння в людей.

Таким чином, L-аргінін позитивно впливає не лише на стан ендотелію, але й справляє суттєвий ефект на фактори ризику, які провокують розвиток ІХС, АГ, судинної кальцифікації та інших кардіоваскулярних ускладнень. L-аргінін, згідно з даними клінічних досліджень, може бути однією з можливих терапевтичних молекул для покращення лікування серцево-судинних захворювань [879]. Варто відзначити, що питання дози, застосування різних лікарських форм та тривалості терапії L-аргініном на сьогодні потребують подальшого вивчення, проте згідно з результатами досліджень, проведених у загальній популяції, добова доза L-аргініну перебуває в межах від 3 до 42 г [662]. У більшості спостережень високий профіль безпеки та доведена ефективність при кардіоваскулярній патології визначені для дозування від 6 до 12 мг/добу. Результати проспективного обсерваційного дослідження Куряти та співавт. [662] встановили, що внутрішньовенна інфузія L-аргініну в дозі 4,2 г протягом 7 діб із подальшим пероральним застосуванням зазначеного засобу в дозі 6 г як складової комплексного лікування у хворих на ІХС і застійну СН супроводжувалась позитивною регуляцією VEGF-A, зниженням активності ММП-9, рівня циркулюючих рівнів ангіостатину та продуктів розпаду фібронектину. L-аргінін, впливаючи на поліпшення ангіогенної відповіді, сприяв перевагам з боку серцево-судинної системи в цієї групи хворих.

Вважають [860], що максимальний ефект від терапії L-аргініном очікується у хворих із зниженою концентрацією зазначеного субстрату та високим вмістом ADMA в плазмі крові, що характерно як для додіалізної, так і діалізної стадії ХХН [211]. Встановлено також [880], що в умовах експериментальної моделі дефіциту NO комбінація попередника NO L-аргініну та універсального цитопротектора мельдонію забезпечує найбільш виражені ендотеліо- і кардіопротективні ефекти – попередження розвитку мембранозної гломерулопатії, гіпертрофії кардіоміоцитів, деструктивних змін ендотелію судин і ознак їх гіпертрофії у нирках та міокарді. Застосування мельдонію як конкурентного інгібітора β-окиснення жирних кислот виправдано при формуванні стенозу АК, оскільки препарат нормалізує енергетичний метаболізм клітин, які зазнали ішемії, справляє антигіпоксичний вплив і зменшує частоту нападів голово-

кружіння судинного генезу [881, 882]. Унаслідок посилення синтезу γ -бутиробетайну мельдоній індукує (через стимуляцію рецепторів до ацетилхоліну) утворення NO, що зумовлює його вазопротективний і антиоксидантний ефекти [638, 649]. За останні роки доказова база щодо молекули мельдонію значно розширилась; результати трьох багатоцентрових досліджень – MILSS I, MILSS II, MI&CI – визначили ефективність та безпечність мельдонію [883–885]. Дані проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження третьої фази MILSS II підтверджують і значно доповнюють існуючі уявлення про мельдоній як про коректор метаболізму, що сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження та поліпшенню якості життя хворих на ІХС [883]. 6-місячна комплексна терапія мельдонієм у хворих із АГ призводила до вірогідного зменшення ТІМ ЗСА, зниження ІММЛШ та покращення діастолічної функції ЛШ [649], а 1-місячна – до сповільнення прогресування синдрому раннього судинного старіння у пацієнтів із АГ у поєднанні з ІХС, подагрою та ожирінням [366]. Протиішемічний, протиатеросклеротичний, антиаритмічний та інші ефекти мельдонію дозволяють використовувати останній у складі комплексної терапії стенокардії, ІМ, АГ, СН, порушень мозкового кровообігу [662–664, 868–876]. Нещодавно показано [886], що застосування мельдонію у хворих із хронічними порушеннями мозкового кровообігу призводить до зниження середніх значень ET-1 і PAI-1, що вказує на атромбогенний ефект препарату, а також покращення когнітивних функцій і якості життя у таких пацієнтів. Варто відзначити, що L-аргінін потенціює дію інгібіторів АПФ, БКК [867].

Характерним є те, що, незважаючи на більш ніж 40-річний досвід застосування мельдонію в клініці та накопичену за цей час доказову базу, яка підтвержує його ефективність, інтерес дослідників до вивчення цього засобу в умовах серцево-судинної патології не знижується. Якісно новим етапом наукових досліджень, на нашу думку, є вивчення впливу мельдонію на функціональну активність ендотелію та процеси кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН.

На сьогодні накопичено низку експериментальних і клінічних даних щодо використання при ХХН препаратів L-аргініну і мельдонію [13, 18, 341, 683, 684, 691, 887–904]. Клінічна ефективність

L-аргініну як складової комплексного лікування у хворих із недіалізною стадією ХХН полягає у зниженні добової протеїнурії, стабілізації ШКФ, покращенні за показником ЕЗВД функції ендотелію судин [889, 892]; аргініну глутамат сповільнює прогресування діабетичного ураження нирок [691], а реверсія ЕД шляхом впливу на eNOS-шлях є новою стратегією лікування ДН [905]. Наведено дані про те, що адміністрація L-аргініну в пацієнтів із ХХН і ІХС супроводжується покращенням загального стану, зменшенням частоти ангінозних нападів, поліпшенні функціонального класу (ФК) стенокардії напруження [891]; крім того, модуляція системи L-аргінін–NO при ХХН 2–3 стадій сприяє позитивній динаміці АТ, приводить до редукції частоти або зменшення ступеня вираження клінічних ознак з боку серцево-судинної системи та мозкової симптоматики [889]. У хворих, які отримують хронічний ПД, на тлі адекватних структурно-функціональних змін ПА, системи мікроциркуляції, транспортних властивостей перитонеальної мембрани під впливом лікувальних комплексів із включенням аргініну глутамату відбувається покращення резидуальної функції нирок [890]; L-аргінін також позитивно впливає на функцію нирки після трансплантації [896]. На хронічному ГД інфузія L-аргініну сприяє не лише відновленню нормальної функції ендотелію [906], але й у складі комплексних амінокислотних препаратів її успішно застосовують для нутритивної підтримки такої категорії пацієнтів [897]. Ефективність і безпечність мельдонію у хворих із недіалізною ХХН і АГ продемонстровано в працях [893, 894], де показано позитивну динаміку суб'єктивних характеристик, вираження АГ, активності процесів запалення, вмісту ET-1, а також субклінічних ознак ураження судин – ТІМ ЗСА, ШППХ і плече-гомількового судинного індексу. При лікуванні коморбідного стану ХХН й ІХС встановлено, що використання мельдонію на тлі базисного лікування поліпшує ЕЗВД ПА, динаміку протеїнурії та ФК стенокардії напруження [895]. Активно при ХХН досліджують позитивні ефекти щодо показників ремоделювання серцево-судинної системи інших цитопротекторів, зокрема L-карнітину [470, 907].

Таким чином, поєднане застосування препаратів L-аргініну й універсальних цитопротекторів, зокрема мельдонію, у хворих на ХХН є патогенетично обґрунтованим як з точки зору модифікації

лікування і профілактики кальцифікації серця й судин, так і можливого позитивного впливу на процеси кардіоваскулярного ремоделювання. Зазначене припущення базується на світовому досвіді щодо ролі L-аргініну та мельдонію у попередженні та лікуванні патології серцево-судинної системи, у т. ч. кальцифікації, проте головним чином, у загальній популяції. L-аргінін і мельдоній усувають субстратну недостатність ендотелію, характерну для ХХН, сприяють його регенерації, ефективно редукують активність хронічного запалення, ОС, зменшують альтерацію в метаболізмі NO і тромбоцитарну агресію, а також нормалізують енергетичний обмін [48, 638, 643, 649, 662–664, 886]. Для L-аргініну та мельдонію характерні антиатеросклеротичні та протишемічні ефекти, вони втручаються в процеси дезадаптивного ремоделювання міокарда, центральних і периферійних артерій. Не менш важливим аспектом модуляції системи L-аргінін–NO при ХХН є очікування прийнятних показників виживаності та серцево-судинної смертності у хворих із кардіоваскулярною кальцифікацією. Згідно з рекомендаціями експертів KDIGO [17], одним із важливих інструментів менеджменту гіпертрофії ЛШ, профілактики і лікування застійної СН у пацієнтів із ХХН вважають мінімізацію судинної кальцифікації. Тому доцільною є розробка нових ефективних програм попередження прогресування кальцифікації і ремоделювання серцево-судинної системи як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН. Варто відзначити, що згідно з висновками дослідження OSTOPUS [908], тривала блокада рецепторів до АГ II у гіпертензивних пацієнтів, яких лікували хронічним ГД, не призводить до значного зниження ризику головних кардіоваскулярних подій і смерті.

Можливості попередження чи лікування ККС упродовж останніх двадцяти років активно досліджують у загальній популяції. У кількох ретроспективних [909, 910] і одному невеликому проспективному [911] дослідженнях отримано дані про те, що ліпідознижувальна терапія статинами може сповільнювати прогресування КАК, однак у трьох великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях [204], у т. ч. в дослідженні SEAS, не встановлено позитивного ефекту статинів у хворих із легким і помірним стенозом АК. Ефективність інгібіторів АПФ або антагоністів АГ II у лікуванні КАК продемонстровано як у експериментальних [204, 912], так і

в клінічних [176, 200, 201], але небагатьох інтервенціях. Наведено також дані [909] про нейтральну щодо КАК дію інгібіторів АПФ, а також про сповільнення прогресування КМК на тлі застосування дигідропіридинових БКК [202]. Комбінація каптоприлу і дилтіазему протягом 12–18 місяців у пацієнтів із ККС запобігала прогресуванню КМК і КАК, сприяла збереженню їх функції, зменшувала гіпертрофію та покращувала діастолічну функцію ЛШ [176]. Тривале приймання інгібіторів АПФ чи сартанів асоціюється з кращою виживаністю пацієнтів із стенозом АК, редукцією кардіоваскулярних подій, очевидно, через вплив на процеси ремоделювання міокарда [155]. Блокада альдостеронових рецепторів у хворих із легким і помірним стенозом АК не приводить до припинення прогресування клапанного ушкодження, але позитивно впливає на клінічні наслідки у хворих із СН [204].

На сьогодні тривають великі проспективні клінічні дослідження щодо визначення ефективності застосування інгібіторів РААС (RIAS trial, ROCK-AS та ін.), β -адреноблокаторів, статинів (BICATOR trial, AORTICA 1 trial та ін.) при аортальному стенозі, їх впливу на прогресування КАК, гемодинамічні характеристики АК, системну АГ, гіпертрофію ЛШ, процеси запалення [913]. Крім того, за цих умов активно досліджують ефективність алендронату (SALTIRIE II trial), фітину (CALCIFIA trial), тадалафілу (ASPEN trial) та ніацину (EAVaLL) [149]. Цікаво, що у більшості інтервенцій оцінку первинних клінічних точок проводять у когортах хворих із ШКФ >30 або 60 мл/хв на $1,73$ м².

Незважаючи на тяжкі наслідки, високу поширеність і вираження ККС при ХХН, на сучасному етапі недостатньо даних для того, щоб рекомендувати лікування діалізних пацієнтів, відмінне від того, що вказано для загальної популяції у настановах із менеджменту клапанних захворювань серця [913]. Медикаментозне лікування раннього стенозу МК (NYHA I–II) полягає здебільшого в контролі ЧСС і симптомів застійної СН. При мітральній регургітації фармакологічна корекція включає вазодилататори та діуретики (ультрафільтрацію у ГД-хворих). При аортальній регургітації медикаментозне лікування, головним чином, спрямоване на контроль АТ і ЧСС, водночас, при тяжкому стенозі АК, що асоціюється з драматичним прогнозом, на сьогодні не розроблено конкретних ефективних фармакологічних

опцій, за винятком лікування супутньої АГ [913]. Важливим є те, що антигіпертензивні засоби традиційно вважали протипоказаними при стенозі АК, проте наявні докази спростовують цю позицію. Системна гіпертензія підвищує діастолічний трансклапанний градієнт тиску через стулки АК, які зазнають ремоделювання з підвищеною депозицією колагену, запаленням і ЕД [149]. Як зазначалось вище, блокада РААС може запобігти клапанній кальцифікації та гемодинамічній прогресії аортального стенозу [913]. Разом із тим, немає чітких показань до супресії РААС при стенозі АК, який не піддається контролю АГ. Нарешті, враховуючи те, що в патогенезі ККС принаймні частково залучені механізми атеросклеротичного ушкодження, вплив статинів було всебічно досліджено за цих умов. Всупереч очікуванням, статинотерапія пов'язана з певним збільшенням кальцієвих депозитів [914, 915]. Незважаючи на те, що одночасне зниження ризику розриву бляшки і деяке збільшення відкладання Са у коронарних судинах («стабілізація» бляшки), можна вважати сприятливим явищем при ІХС, цей механізм може призводити до згубних змін стенок АК при стенозі. Цей ефект, разом із потенційним підвищенням рівнів ліпопротеїну, асоційований із застосування статинів, може певною мірою пояснити розбіжність між позитивними результатами в експериментальних дослідженнях і недостовірними даними в рандомізованих клінічних спостереженнях [913]. Кардіологічні настанови, що діють, не рекомендують прицільно та ізольовано приймати статини для фармакологічного контролю ККС.

Ми обґрунтували, запропонували та дослідили в клініці новий метод медикаментозного лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН, що полягає в тривалому поєднаному застосуванні аргініну глутамату і мельдонію у складі комплексної терапії. Вперше доведено ефективність модуляції системи L-аргінін–NO щодо попередження прогресування ККС і КСА, покращення структурно-функціональних показників кардіоваскулярного ремоделювання, зниження активності системних проявів запалення, оптимізації метаболізму NO і регенерації ендотелію, клініко-гемодинамічного статусу в пацієнтів як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН, а також розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, частоти госпіталізацій і виживаності ГД-пацієнтів [48].

На додіалізній стадії ХХН основу клінічного проспективного обсерваційного когортного дослідження склали спостереження і лікування 40 хворих (чоловіки/жінки, 18/22; середній вік (57,7±1,4) року; середня ШКФ – (45,8±3,3) мл/хв на 1,73 м²). Пацієнтів із хронічним піелонефритом було 45,0 %, із ДН – 25,0 %, із хронічним гломеруло-нефритом – 22,5 %, із полікістозом нирок – 2,5 %, із гіпертензивною нефропатією – 2,5 %, з іншими – 2,5 %. Хворі на ХХН 2 стадії склали 35,0 %, 3 стадії – 40,0 %, 4 стадії – 25,0 %. Критеріями включення у дослідження були: а) ХХН 2–4 стадій; б) ККС (КАК та/або КМК); в) АГ; г) вік 19–74 роки; д) наявність інформованої згоди хворого; е) здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження; є) відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів. У дослідження не включали пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця чи перенесеною гострою ревматичною лихоманкою, вродженими вадами серця, наявністю критичного (тяжкого) аортального стенозу або тяжкої мітральної чи аортальної недостатності, тобто з абсолютними показаннями до хірургічної корекції, гострим та перенесеним (до 6 місяців) ІМ чи інсультом, СН 2Б–3 стадій рівнем гемоглобіну менше ніж 80 г/л, порушеннями серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора, оклюзивними захворюваннями артерій і тромбозом судин, тяжкими захворюваннями дихальної та травної систем, патологією щитоподібної залози, онкологічною патологією, психічними розладами, а також тих, які курили або вживали алкоголь, приймали інші препарати метаболічної дії.

На діалізній стадії ХХН основу клінічного проспективного обсерваційного когортного дослідження склали спостереження і лікування 38 хворих, які отримували хронічний ГД (чоловіки/жінки, 22/16; вік (50,2±1,5) року; тривалість ГД (38,6±6,8) місяця). Пацієнтів із хронічним гломеруло-нефритом було 39,5 %, з ДН – 26,3 %, із хронічним піелонефритом – 18,4 %, з полікістозом нирок – 13,2 %, із гіпертензивною нефропатією – 2,6 %. Критеріями включення у дослідження були: а) ККС (КАК та/або КМК); б) АГ; в) вік 19–74 роки; г) лікування ГД понад 3 місяці; д) доза ГД Kt/V \geq 1,2; е) наявність інформованої згоди хворого; є) здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження; ж) відсутність відомої гіперчутливості до компо-

нентів, що входять до складу препаратів. У дослідження не включали ГД-пацієнтів із нозологіями, ускладненнями та станами, наведеними для критеріїв виключення групи хворих із недіалізною стадією ХХН.

Залежно від способу лікування, недіалізних й ГД-хворих із ККС поділили на дві групи; критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення досліджуваних препаратів до комплексного лікування. Хворі на ХХН 2–4 стадій основної групи і групи порівняння були репрезентативні за демографічними, гендерними показниками, наявністю ЦД, ШКФ, тривалістю ХНН, рівнем АТ, медикаментозною терапією, клінічними та ЕхоКГ-показниками. Пацієнти із ХХН 5Д стадії обох груп також ще були репрезентативні за тривалістю ГД-лікування та показником Kt/V.

Базисну терапію у групах хворих на ХХН 2–4 стадій проводили згідно з протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із ХНН [916], KDIGO-рекомендаціями з діагностики та лікування ХХН [917] і полягала у призначенні засобів, спрямованих на досягнення цільового рівня АТ, – еналаприлу (інгібітор АПФ) у дозі 5–40 мг/добу та амлодипіну (БКК) в дозі 5–10 мг/добу або бісопрололу (β-адреноблокатор) у дозі 5–10 мг/добу. За показаннями з метою корекції ВГПТ призначали альфакальцидол, гіперфосфатемії – гіпофосфатну дієту та кальцію карбонат, анемії – препарати заліза та еритропоетини, за показаннями – статини. Базисну терапію у групах хворих на ХХН 5Д стадії проводили відповідно до стандарту надання медичної допомоги ГД-хворим [224], KDIGO-рекомендацій з діагностики та лікування ХХН [917] і полягала у призначенні засобів, спрямованих на досягнення цільового рівня АТ, – еналаприлу в дозі 2,5–20 мг/добу та амлодипіну в дозі 5–10 мг/добу або бісопрололу в дозі 5–10 мг/добу. За показаннями з метою корекції ВГПТ призначали альфакальцидол, гіперфосфатемії – гіпофосфатну дієту та севеламеру гідрохлорид, анемії – препарати заліза та еритропоетини. Перша (основна) група (n=20) недіалізних хворих на тлі стандартного лікування отримувала комбінацію аргініну глютамату (глутаргіну) і мельдонію (мілдронату). Препарати призначали наступним чином: 1) аргініну глютамат (парентеральна форма – 20 % розчин для ін'єкцій) у дозі 4 г/добу протягом 10–12 днів внутрішньовенно краплинно з подальшим переходом на таблетовану форму аргініну глютамату – по 2 таблетки

(0,75 г) 2 рази на добу; 2) мельдоній (парентеральна форма – 10 % розчин для ін'єкцій) у дозі 0,5 г/добу протягом 10–12 днів внутрішньовенно струминно з подальшим переходом на капсульовану форму мельдонію – по 1 капсулі (0,25 г) 2 рази на добу. Друга (порівняння) група (n=20) отримувала лише базисну терапію. Перша (основна) група (n=20) ГД-хворих додатково до стандартного лікування отримувала комбінацію аргініну глутамату (глутаргіну) і мельдонію (мілдронату). Препарати призначали таким чином: 1) аргініну глутамат (парентеральна форма – 20 % розчин для ін'єкцій) у дозі 4 г/добу 3 рази на тиждень протягом сеансу ГД у пастку діалізного апарату краплинно з подальшим переходом у міждіалізні дні на таблетовану форму аргініну глутамату – по 2 таблетки (0,75 г) 2 рази на добу; 2) мельдоній (парентеральна форма – 10 % розчин для ін'єкцій) у дозі 0,5 г/добу в кінці сеансу ГД у венозний порт кровопровідної магістралі струминно з подальшим переходом у міждіалізні дні на капсульовану форму мельдонію – по 1 капсулі (0,25) г 2 рази на добу. Друга (порівняння) група (n=18) отримувала лише базисну терапію.

Модифіковане лікування як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН проводили 2-місячними курсами тричі на рік. Поглиблений клініко-лабораторний моніторинг хворих виконували до початку лікування, через 6 та 12 місяців лікування. Термін дослідження є достатнім для оцінки ефективності терапії у групах, який визначали за такими критеріями: клініко-гемодинамічні показники, маркери активності хронічного запалення, показники структурно-функціонального стану ендотелію, зміни показників ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ, УЗ дуплексного сканування СА, зокрема для оцінки прогресування клапанної кальцифікації та ремоделювання екстракраніальних артерій.

Необхідно зазначити, що при недіалізній стадії ХХН первинно у групи лікування включили по 21 хворого, при діалізній – 20 суб'єктів. За період спостереження вибуло 2-є недіалізних пацієнтів – по одному з кожної групи (розпочали ГД-лікування) та 2-є ГД-хворих із групи, які перебували на базисній терапії (один хворий помер, іншому – трансплантовано нирку). Тому в роботі враховувались лише результати, отримані від хворих, які пройшли усі етапи клінічного дослідження. У процесі спостереження не було конфліктів та непорозумінь або відмови пацієнта від подальшої участі в дослідженні.

Крім того, ми провели порівняльний аналіз впливу модифікованого та базисного лікування (дані 5-річного проспективного спостереження) на виживаність ГД-пацієнтів, серцево-судинну смертність, розвиток кардіоваскулярних ускладнень (ІМ, інсульт, прогресування СН), а також структуру та загальний рівень госпіталізацій.

8.4.1. Динаміка клінічних симптомів, артеріальної гіпертензії та швидкості поширення пульсової хвилі

Результати порівняльної оцінки базисного та модифікованого лікування щодо динаміки інтенсивності серцево-судинної симптоматики у групах хворих на ХХН із ККС наведено в таблицях 8.1, 8.2.

Таблиця 8.1

Ступінь вираження клінічних симптомів у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=18)		Z/ χ^2 /p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Біль у ділянці серця, см	4,10±0,82	1,95±0,58**	5,11±0,86	4,33±0,76	Z=2,54/ 0,011
Задишка, бали	1,55±0,29	0,70±0,27**	1,78±0,32	1,61±0,32	$\chi^2=11,42/0,010$
Біль голови, см	5,20±0,73	2,65±0,72	6,44±0,60	5,17±0,81	Z=2,35/ 0,019
Головокру- жіння, бали	1,40±0,24	0,70±0,23*	1,61±0,31	1,61±0,29	$\chi^2=5,78/0,123$

Примітки: тут і в таблиці 8.2.

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – порівняно з показниками до лікування;
2. p – вірогідність відмінностей показників основної та групи порівняння після лікування.

Таблиця 8.2

Ступінь вираження клінічних симптомів у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=20)		Z/χ²/p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Біль у ділянці серця, см	2,80±0,78	1,05±0,50**	2,90±0,79	2,60±0,82	Z=1,43/ 0,153
Задишка, бали	1,10±0,29	0,40±0,20*	1,30±0,30	1,20±0,30	χ²=4,99/ 0,173
Біль голови, см	3,85±0,85	1,65±0,63**	4,25±0,77	3,80±0,83	Z=1,97/ 0,049
Головокружіння, бали	0,90±0,25	0,30±0,16*	1,10±0,26	1,05±0,26	χ²=8,72/ 0,033

До кінця спостереження ГД-хворі, які на тлі стандартної терапії отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, характеризувались меншими значеннями ступеня вираження болю у ділянці серця (на 52,4 %; Z=2,61, p=0,009), задишки (на 54,8 %; Z=2,60, p=0,009), болю голови (на 49,0 %; Z=3,08, p=0,002) та головокружіння (на 50,0 %; Z=2,22, p=0,026). Разом з тим, у хворих, які перебували на базисному лікуванні, динаміка інтенсивності зазначених клінічних симптомів через рік не була достовірною і склала відповідно 84,7; 90,4; 80,3; 100,0 % від початкового рівня. Варто зазначити, що після проведеного лікування показники: біль у ділянці серця, задишка, біль голови основної та групи порівняння відрізнялись, а річна зміна ступеня вираження головокружіння у хворих, які отримували модифіковане лікування, порівняно з особами, які перебували на базисній терапії, була вірогідною ((-0,70±0,24) vs. (0,00±0,24) балів; Z=2,05, p=0,040).

Характер змін інтенсивності клінічної симптоматики з боку серцево-судинної системи у недіалізних хворих із ККС на тлі різних лікувальних програм мав спрямованість, подібну до діалізної стадії ХХН (табл. 8.2). Так, через рік від початку лікування у хворих

основної групи встановлено зменшення ступеня вираження болю у ділянці серця (на 62,5 %; $Z=2,80$, $p=0,005$), задишки (на 63,4 %; $Z=2,37$, $p=0,018$), болю голови (на 57,1 %; $Z=2,59$, $p=0,0097$) та головокружіння (на 66,7 %; $Z=2,07$, $p=0,038$). Особливим було те, що до кінця дослідження у хворих першої групи динаміка зменшення інтенсивності болю в ділянці серця ($(-1,75\pm 0,50)$ vs. $(-0,30\pm 0,52)$ см; $Z=2,05$, $p=0,041$) так само як і задишки ($(-0,70\pm 0,25)$ vs. $(0,10\pm 0,16)$ балів; $Z=1,74$, $p=0,082$) була більш вираженою, ніж у другій.

Позитивні зрушення щодо динаміки частоти симптомів у хворих із клапанною кальцифікацією, незалежно від стадії ХХН, встановили ми для пацієнтів, які отримували комплексне лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію. Разом з тим, зміни поширеності зазначених клінічних показників під впливом базисної терапії були не значними (табл. 8.3, 8.4). Зокрема, після 12-місячного лікування у недіалізних хворих основної групи частота реєстрації болю в ділянці серця зменшилась на 60,0 %, у осіб групи порівняння – на 22,2 %, серцебиття та перебоїв у роботі серця – на 62,5 і 18,2 % відповідно, задишки – на 60,0 і 10,0 %, втомлюваності – на 50,0 і 8,3 %, болю голови – на 50,0 і 21,4 %, головокружіння – на 55,6 і 0,0 %, шуму в голові – на 55,6 і 11,1 %, порушення зору – на 71,4 і 12,5 %.

Таблиця 8.3

Частота клінічних симптомів у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=20)		Z/ χ^2 /p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
1	2	3	4	5	6
Біль у ділянці серця, n/%	10/50,0	4/20,0	9/45,0	7/35,0	1,13/ 0,288
Серцебиття та перебої у роботі серця, n/%	8/40,0	3/15,0	11/55,0	9/45,0	4,29/ 0,038

Продовження табл. 8.3

1	2	3	4	5	6
Задишка, п/%	10/50,0	4/20,0	11/55,0	10/50,0	3,96/ 0,046
Втомлюваність, п/%	10/50,0	5/25,0	12/60,0	11/55,0	3,75/ 0,053
Біль голови, п/%	12/60,0	6/30,0	14/70,0	11/55,0	2,56/ 0,110
Головокружіння, п/%	9/45,0	4/20,0	11/55,0	11/55,0	5,23/ 0,022
Шум у голові, п/%	9/45,0	4/20,0	9/45,0	8/40,0	1,90/ 0,168
Порушення зору, п/%	7/35,0	2/10,0	8/40,0	7/35,0	3,58/ 0,058

Примітка. Тут і в таблиці 8.4: р – вірогідність відмінностей показників основної групи та групи порівняння після лікування.

Таблиця 8.4

Частота клінічних симптомів у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування

Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=18)		Z/ χ^2 /p
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
1	2	3	4	5	6
Біль у ділянці серця, п/%	12/60,0	8/40,0	13/72,2	12/66,7	2,70/ 0,100
Серцебиття та перебої у роботі серця, п/%	12/60,0	6/30,0	13/72,2	12/66,7	5,11/ 0,024
Задишка, п/%	13/65,0	6/30,0	12/66,7	11/61,1	3,71/ 0,054
Втомлюваність, п/%	16/80,0	8/40,0	13/72,2	11/61,1	1,69/ 0,194

Продовження табл. 8.4

1	2	3	4	5	6
Біль голови, п/%	16/80,0	9/45,0	17/94,4	13/72,2	2,88/ 0,090
Головокружіння, п/%	15/75,0	8/40,0	12/66,7	13/72,2	3,98/ 0,046
Шум у голові, п/%	12/60,0	7/35,0	13/72,2	13/72,2	5,26/ 0,022
Порушення зору, п/%	12/60,0	6/30,0	12/66,7	12/66,7	5,11/ 0,024

Варто відзначити, що до кінця спостереження досліджувані групи як із недіалізною, так і з діаліздежною стадіями ХХН за частотою більшості клінічних симптомів відрізнялись.

Результати аналізу впливу різних схем терапії на динаміку показників АТ у недіалізних хворих та ГД-пацієнтів із ККС представлено в таблицях 8.5, 8.6.

Таблиця 8.5

Показники артеріального тиску в ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Група	Показник	Період спостереження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	САТ, мм рт. ст.	169,8±3,6	144,8±3,7***	137,5±4,7***##	25,69/ <0,001
Порівняння (n=18)	САТ, мм рт. ст.	168,3±4,9	154,7±4,1**	147,8±4,1**#^	10,72/ 0,005
Основна (n=20)	ДАТ, мм рт. ст.	92,0±1,9	87,8±1,6*	85,5±1,4***#	20,33/ <0,001
Порівняння (n=18)	ДАТ, мм рт. ст.	93,9±2,4	88,3±2,3*	86,1±2,4**	17,25/ <0,001

Продовження табл. 8.5

1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	ПАТ, мм рт. ст.	77,8±3,0	57,0±3,8***	52,0±4,6***#	20,95/ <0,001
Порівняння (n=18)	ПАТ, мм рт. ст.	74,4±5,1	66,4±4,5*	61,7±3,8*^	8,33/ 0,016

Примітки: тут і в табл. 8.6, 8.7, 8.18 та 8.19.

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з показниками до лікування;

2. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з даними попереднього терміну спостереження;

3. ^ – $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей показників основної групи і групи порівняння у термін спостереження.

Таблиця 8.6

Показники артеріального тиску в недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Група	Показник	Період спостереження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	САТ, мм рт. ст.	163,0±4,3	137,0±2,7***	130,5±2,4***#	14,95/ <0,001
Порівняння (n=20)	САТ, мм рт. ст.	164,8±5,1	139,5±4,1**	138,5±4,2**	7,85/ 0,020
Основна (n=20)	ДАТ, мм рт. ст.	98,3±3,5	85,5±2,1***	83,0±2,9**	19,13/ <0,001
Порівняння (n=20)	ДАТ, мм рт. ст.	97,0±3,6	85,8±3,1**	82,5±2,9**	10,95/ 0,004
Основна (n=20)	ПАТ, мм рт. ст.	64,8±4,1	51,5±3,7**	47,5±2,8***#	14,99/ <0,001

1	2	3	4	5	6
Порівняння (n=20)	ПАТ, мм рт. ст.	67,8±3,5	53,8±3,7**	56,0±2,8*^	7,56/ 0,023

Ми встановили позитивний антигіпертензивний ефект у досліджуваних групах, проте більше виражені зміни, зокрема величин САТ і ПАТ, стосувались пацієнтів, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію. До кінця спостереження зниження рівнів САТ і ПАТ у хворих на ХХН 2–4 стадій, які перебували на модифікованій терапії, склало 19,9 ($Z=3,42$, $p<0,001$) і 26,7 % ($Z=3,38$, $p<0,001$), а у пацієнтів, які перебували на стандартному лікуванні, – 16,0 ($Z=2,88$, $p=0,004$) і 17,4 % ($Z=2,57$, $p=0,010$); через 12 місяців рівень ПАТ у групах хворих відрізнявся ($p=0,039$). Через 6 місяців у пацієнтів із ХХН 5Д стадії основної групи середні значення САТ і ПАТ знизились у 1,17 ($Z=3,68$, $p<0,001$) і 1,36 раза ($Z=3,55$, $p<0,001$), разом з тим, в осіб групи порівняння – у 1,09 ($Z=2,82$, $p=0,005$) і 1,12 раза ($Z=2,07$, $p=0,039$) відповідно, причому в зазначений термін хворі за показником ПАТ ($p=0,097$) відрізнялись.

Характерним було те, що від 2-го до 3-го етапу спостереження як у недіалізних, так і в ГД-хворих, які отримували модифіковану терапію, середні значення ПАТ продовжували знижуватись на 7,8 ($Z=2,10$, $p=0,036$) і 8,8 % ($Z=2,51$, $p=0,012$) відповідно, разом з тим, зміни зазначеного показника в осіб, які перебували на базисному лікуванні, були не достовірними. Через рік спостереження ГД-пацієнти, яким до комплексної терапії включили комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, характеризувались меншими значеннями САТ (у 1,07 раза; $Z=2,21$, $p=0,027$) і ПАТ (у 1,19 раза; $Z=2,33$, $p=0,020$), порівняно з хворими, які отримували стандартне лікування. Відносну динаміку показника ПАТ у пацієнтів із ККС при недіалізній та діалізоалежній стадіях ХХН на тлі різних програм лікування представлено на рисунках 8.1, 8.2.

До кінця спостереження цільового рівня АТ у хворих основної групи на додіалізній стадії ХХН досягнули у 14 з 20 хворих (70 %),

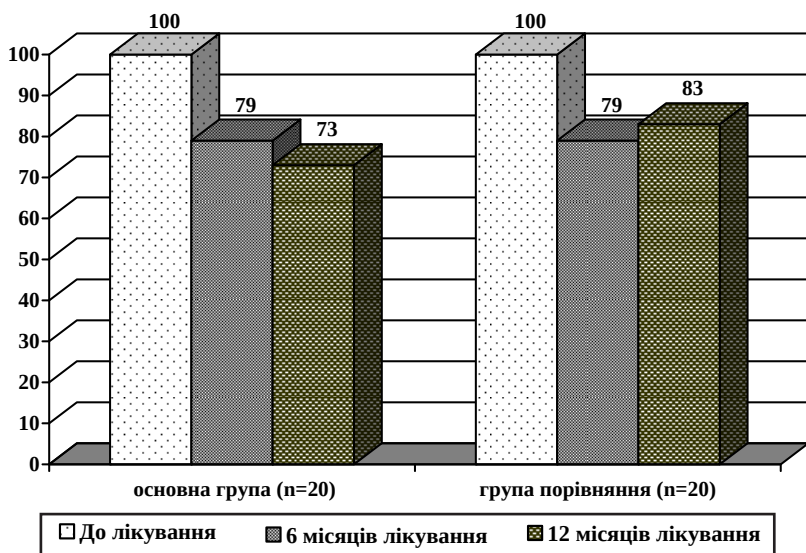


Рис. 8.1. Динаміка змін (у відсотках) пульсового артеріального тиску в недіалітичних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

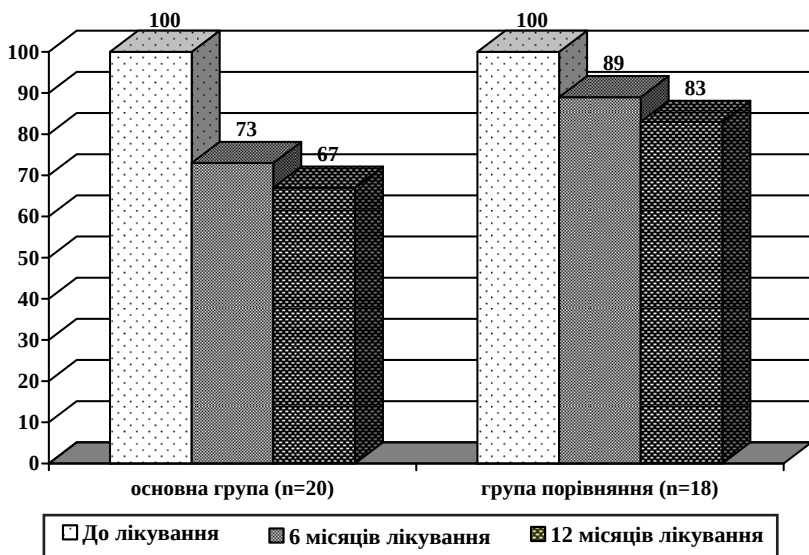


Рис. 8.2. Динаміка змін (у відсотках) пульсового артеріального тиску в ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

у пацієнтів групи порівняння – у 10 із 20 (50 %); на діалізній стадії ХХН цільові рівні АТ визначали у 60,0 і 38,9 % випадках відповідно.

Особливо цікавими, на наш погляд, були результати порівняльної оцінки ефективності базисної та модифікованої терапій щодо артеріальної жорсткості, визначеної за ШППХ по аорті у хворих, яких лікували хронічним ГД.

Поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію на тлі базисного лікування у ГД-хворих призводило до зменшення ШППХ по аорті уже через 6 місяців (на 6,2 %; $Z=2,27$, $p=0,023$) терапії, причому зазначений показник через 12 місяців складав 87,7 % ($Z=2,97$, $p=0,003$) від початкового рівня. Разом з тим, ми не встановили достовірної динаміки показника ШППХ під впливом стандартної терапії протягом спостереження у хворих на ХХН 5Д стадії, що підтверджувалось результатом тесту Фрідмана (табл. 8.7).

Таблиця 8.7

Швидкість поширення пульсової хвилі по аорті у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Основна (n=20)	ШППХ, м/с	13,0 \pm 1,0	12,2 \pm 0,8*	11,4 \pm 0,8**#	9,64/0,008
Порівняння (n=20)	ШППХ, м/с	13,7 \pm 0,8	13,4 \pm 0,8	13,3 \pm 0,7	3,06/0,216

Варто відзначити, що через рік від початку лікування артеріальна жорсткість у хворих основної групи була меншою (у 1,17 раза; $Z=1,94$, $p=0,052$), ніж в осіб групи порівняння; зміна показника ШППХ у першій групі була більшою ((-1,55 \pm 1,71) vs. (-0,34 \pm 0,98) м/с на рік; $Z=2,04$, $p=0,042$) порівняно з другою (рис. 8.3).

Отже, включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації аргініну глутамату і мельдонію у хворих на ХХН із ККС, порівняно з базисним лікуванням, забезпечує більш ефективну редукцію АТ,

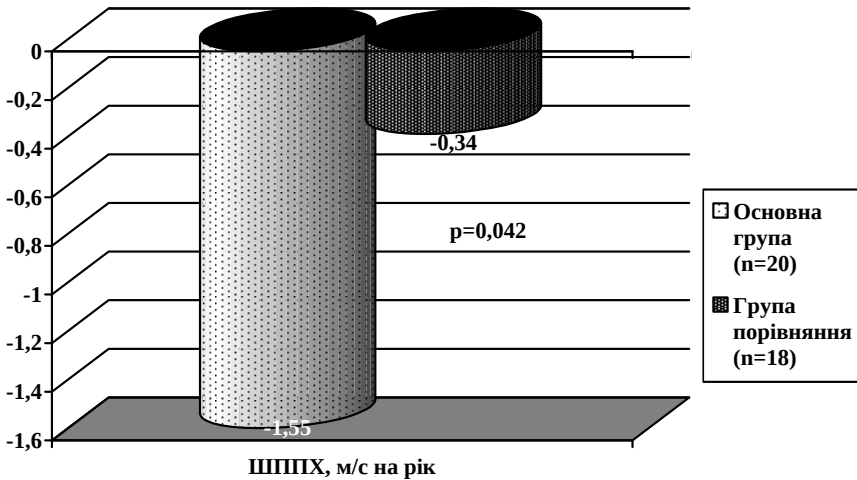


Рис. 8.3. Зміна середнього значення швидкості поширення пульсової хвилі по аорті за рік у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

особливо ПАТ, сприяє регресії серцево-судинної симптоматики, а також покращує аортальну жорсткість у ГД-пацієнтів [48, 918, 919].

8.4.2. Зміни показників ремоделювання серця

Результати оцінки ефективності програм лікування щодо динаміки структурно-функціональних показників серця в обстежуваних групах пацієнтів із недіалізною стадією ХХН наведено в таблицях 8.8, 8.9.

Проведення тесту Фрідмана дозволило нам встановити вірогідні відмінності практично за усіма ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ-показниками у хворих основної групи, разом з тим, зміна зазначених показників (за винятком ЗСЛШ, ІММЛШ, тиск у ЛА, Е/А) у групі порівняння була незначною або відсутньою. Так, через 12 місяців терапії діаметр ЛП у пацієнтів, яким до базисного лікування включили комбінацію аргініну глютамату і мельдонію, зменшився на 5,7 % ($Z=3,04$, $p=0,002$), а в осіб, які отримували базисну терапію, – на

Таблиця 8.8

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі модифікованої терапії (M±m)

Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
Діаметр аорти, см	3,46±0,08	3,43±0,07	3,41±0,08	5,36/ 0,069
ЛП, см	4,02±0,08	3,92±0,08*	3,79±0,08***##	12,45/ 0,002
Передня стінка ПШ, см	0,45±0,02	0,44±0,02	0,42±0,02*	6,75/ 0,034
Діаметр ПШ, см	2,88±0,16	2,83±0,14	2,76±0,14**#	8,18/ 0,017
КДР ЛШ, см	5,11±0,10	5,02±0,11*	4,90±0,11***#	8,44/ 0,015
МШП, см	1,27±0,04	1,23±0,03*	1,19±0,03**	10,98/ 0,004
ЗСЛШ, см	1,22±0,04	1,17±0,03*	1,10±0,03***##	17,06/ <0,001
ІММЛШ, г/м ²	167,8±8,9	153,2±7,3**	137,3±6,5***##	16,55/ <0,001
ФВ, %	57,4±1,9	59,6±1,7*	61,6±1,9***#	9,68/ 0,008
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	24,6±1,9	23,4±1,6*	22,1±1,4***#	18,75/ <0,001
Е/А	0,90±0,08	1,05±0,07**	1,17±0,08***##	11,21/ 0,004

Примітки: тут і в таблицях 8.9, 8.10, 8.11 та 8.12.

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з показниками до лікування;

2. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

Таблиця 8.9

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у недіалізованих пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі базисної терапії (M±m)

Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
Діаметр аорти, см	3,64±0,12	3,63±0,11	3,61±0,11	2,70/ 0,260
ЛП, см	4,10±0,10	4,06±0,09	4,01±0,10	4,68/ 0,096
Передня стінка ПШ, см	0,47±0,02	0,46±0,02	0,46±0,02	2,39/ 0,303
Діаметр ПШ, см	2,78±0,12	2,75±0,11	2,73±0,11	5,36/ 0,069
КДР ЛШ, см	5,09±0,10	5,07±0,10	5,03±0,11	4,17/ 0,124
МШП, см	1,26±0,05	1,24±0,04	1,22±0,04	5,89/ 0,053
ЗСЛШ, см	1,23±0,04	1,21±0,04	1,17±0,03*#	11,29/ 0,004
ІММЛШ, г/м ²	163,9±9,8	158,5±8,8	150,2±7,6*#	7,60/ 0,022
ФВ, %	58,0±2,3	58,6±2,2	59,1±2,2	2,77/ 0,250
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	24,1±1,8	24,0±1,8	23,4±1,9	6,75/ 0,034
Е/А	0,85±0,09	0,89±0,08	0,95±0,08*#	7,79/ 0,020

2,2 % (Z=1,96, p=0,050), діаметр ЛШ – на 4,1 % (Z=2,95, p=0,003) і на 1,2 % (Z=1,68, p=0,093) відповідно. На 3 термін обстеження показники МШП і ЗСЛШ у хворих основної групи склали 93,7 % (Z=2,85, p=0,004) і 90,2 % (Z=3,10, p=0,002) від початкового рівня, аналогічні показники пацієнтів групи порівняння – 96,8 % (Z=1,68, p=0,093) і

95,1 % ($Z=2,41$, $p=0,016$) відповідно, причому в зазначений термін спостереження показник ЗСЛШ ($Z=1,99$, $p=0,046$) першої і другої груп відрізнявся. До кінця дослідження показник ІММЛШ зменшився як у хворих, які отримували модифіковану терапію (на 18,2 %; $Z=3,33$, $p<0,001$), так і в пацієнтів, які перебували на базисному лікуванні (на 8,4 %; $Z=2,48$, $p=0,013$), проте ступінь зниження зазначеного показника за рік у хворих основної групи відносно пацієнтів групи порівняння був достовірним ($(-30,6\pm 6,4)$ vs. $(-13,7\pm 4,5)$ г/м²; $Z=2,02$, $p=0,044$), так само як і зменшення величини ЛП ($(-0,23\pm 0,05)$ vs. $(-0,09\pm 0,04)$ см; $Z=2,04$, $p=0,041$). Динаміка діаметра аорти у вищезгаданих групах до кінця лікування вірогідно не змінилась, але через рік цей показник у пацієнтів першої групи мав тенденцію до зниження ($p=0,063$) відносно початкового рівня.

Характер змін показників, які віддзеркалюють структурно-функціональний стан ПШ та ЛА у недіалізних хворих із ККС обох груп, мав аналогічну спрямованість (табл. 8.8, 8.9). Через рік від початку лікування у пацієнтів основної групи встановили зменшення діаметра ПШ на 4,2 % ($Z=2,55$, $p=0,011$), товщини стінки ПШ – на 6,7 % ($Z=2,11$, $p=0,035$), зниження середнього тиску в ЛА – на 10,2 % ($Z=2,65$, $p=0,008$), а у хворих групи порівняння зареєстровані лише тенденції до зменшення порожнини ПШ ($Z=1,69$, $p=0,091$) та зниження тиску в ЛА ($Z=1,73$, $p=0,083$).

Особливо цікавими, на наш погляд, були результати, отримані в ході аналізу показників, що характеризують глобальну та діастолічну функції ЛШ у досліджуваних групах пацієнтів із недіалізною стадією ХХН під впливом різних схем лікування. Через 12 місяців терапії у хворих, які отримували комплексне лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію, ми констатували збільшення ФВ ЛШ на 7,3 % ($Z=3,01$, $p=0,003$), чого не відбулось у пацієнтів групи порівняння ($Z=1,52$, $p=0,128$). До кінця спостереження показник Е/А основної групи збільшився на 30,0 % ($Z=3,26$, $p=0,001$), а у хворих, які перебували на базисній терапії, – на 11,8 % ($Z=2,34$, $p=0,019$), причому в 3-й термін дослідження зазначений показник хворих першої групи перевищував ($Z=2,05$, $p=0,041$) такий другої. Варто зазначити, що позитивний ефект комплексного лікування за більшістю ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ-показниками у пацієнтів основної групи встановили вже

через 6 місяців спостереження: діаметр ЛП ($Z=2,53$, $p=0,011$), ПШ ($Z=1,78$, $p=0,076$), ЛШ ($Z=2,52$, $p=0,012$), товщина МШП ($Z=2,22$, $p=0,026$), ЗСЛШ ($Z=2,24$, $p=0,025$), ІММЛШ ($Z=3,15$, $p=0,002$), ФВ ЛШ ($Z=2,40$, $p=0,017$), тиск у ЛА ($Z=2,43$, $p=0,015$), Е/А ($Z=3,01$, $p=0,003$). У зазначений термін зміни ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ-показників у пацієнтів групи порівняння не були вираженими і вірогідними: товщина ЗСЛШ ($Z=1,89$, $p=0,059$), ІММЛШ ($Z=1,88$, $p=0,060$), Е/А ($Z=1,80$, $p=0,071$) (див. табл. 8.8, 8.9, с. 274, 275).

Результати оцінки ефективності різних схем лікування щодо динаміки структурно-функціональних показників серця у групах пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН наведено в таблицях 8.10, 8.11. Ми встановили значні відмінності або тенденції до відмінностей практично за усіма ЕхоКГ-показниками у хворих основної групи, разом з тим, динаміка зазначених показників (за винятком ЗСЛШ, Е/А) в групі порівняння була незначною або відсутньою, що підтверджено результатами методу Фрідмана.

Таблиця 8.10

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі модифікованої терапії ($M \pm m$)

Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
	до лікування ($n=20$)	через 6 місяців ($n=20$)	через 12 місяців ($n=20$)	
1	2	3	4	5
Діаметр аорти, см	3,52±0,09	3,50±0,08	3,48±0,08	4,56/ 0,102
ЛП, см	4,34±0,15	4,23±0,14*	4,11±0,12**#	10,71/ 0,005
Передня стінка ПШ, см	0,51±0,02	0,50±0,02	0,49±0,02	5,40/ 0,067
Діаметр ПШ, см	2,79±0,13	2,74±0,11	2,68±0,10*	6,64/ 0,036
КДР ЛШ, см	5,42±0,15	5,35±0,14*	5,23±0,11*	7,63/ 0,022

Продовження табл. 8.10

1	2	3	4	5
МШП, см	1,45±0,06	1,42±0,06	1,38±0,06*	8,90/ 0,012
ЗСЛШ, см	1,42±0,05	1,36±0,05*	1,31±0,04**#	16,41/ <0,001
ІММЛШ, г/м ²	227,2±15,2	211,7±13,1**	194,1±10,9**#	11,63/ 0,003
ФВ, %	56,3±2,0	56,7±1,8	58,0±1,6	4,77/ 0,092
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	27,9±1,8	26,8±1,6*	25,3±1,4*#	9,12/ 0,010
Е/А	0,85±0,06	0,99±0,05**	1,09±0,08**#	14,70/ <0,001

Таблиця 8.11

Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі базисної терапії (М±m)

Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ ² /р
	до лікування (n=20)	через 6 місяців (n=20)	через 12 місяців (n=20)	
1	2	3	4	5
Діаметр аорти, см	3,66±0,10	3,65±0,10	3,67±0,10	3,26/ 0,196
ЛП, см	4,57±0,16	4,54±0,15	4,51±0,16	1,14/ 0,565
Передня стінка ПШ, см	0,54±0,03	0,55±0,03	0,54±0,03	1,56/ 0,459
Діаметр ПШ, см	2,97±0,12	2,94±0,12	2,93±0,12	1,58/ 0,453
КДР ЛШ, см	5,42±0,15	5,41±0,15	5,41±0,13	0,81/ 0,666
МШП, см	1,41±0,07	1,41±0,06	1,39±0,06	2,55/ 0,280

Продовження табл. 8.11

1	2	3	4	5
ЗСЛШ, см	1,37±0,07	1,34±0,06	1,32±0,06*	7,28/ 0,026
ІММЛШ, г/м ²	222,2±19,7	217,0±18,7	211,5±16,5	3,19/ 0,203
ФВ, %	52,9±2,1	53,4±2,0	53,4±1,8	1,19/ 0,553
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	28,4±1,6	28,0±1,7	28,6±2,0	0,84/ 0,657
Е/А	0,95±0,10	0,98±0,09	1,04±0,08	5,71 0,058

Через 12 місяців терапії у хворих, яким до базисного лікування включили комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, встановили зменшення діаметра ЛП на 5,3 % ($Z=3,01$, $p=0,003$), ЛШ – на 3,5 % ($Z=2,41$, $p=0,016$), товщини МШП – на 4,8 % ($Z=2,52$, $p=0,012$), ЗСЛШ – на 7,7 % ($Z=2,93$, $p=0,003$), зниження ІММЛШ – на 14,6 % ($Z=3,21$, $p=0,001$), тенденцію до збільшення ФВ ЛШ – на 2,9 % ($Z=1,94$, $p=0,053$), підвищення Е/А – на 28,2 % ($Z=3,12$, $p=0,002$), а у хворих, які перебували на базисній терапії, зареєстрували лише зменшення товщини ЗСЛШ – на 3,6 % ($Z=2,20$, $p=0,028$), тенденцію до зниження ІММЛШ – на 4,8 % ($Z=1,80$, $p=0,071$) та збільшення Е/А – на 9,5 % ($Z=1,78$, $p=0,075$). Динаміка діаметра аорти у вищезгаданих групах до кінця спостереження не змінилась.

Зміни показників, що характеризують структурно-функціональний стан ПШ та ЛА у хворих на ХХН 5Д стадії, які отримували хронічний ГД, із ККС обох груп були подібними до динаміки лівих відділів міокарда (див. табл. 8.10, 8.11). Через рік від початку лікування у пацієнтів першої групи встановили зменшення діаметра ПШ на 3,9 % ($Z=2,08$, $p=0,038$), товщини стінки ПШ – на 3,9 % ($Z=1,84$, $p=0,066$), зниження тиску в ЛА – на 9,3 % ($Z=2,51$, $p=0,012$), чого не відбулось у хворих другої групи.

Варто відзначити, що позитивний ефект модифікованого лікування в пацієнтів основної групи за ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ-показниками спостерігали вже у 2-й термін спостереження: діаметр ЛП

($Z=2,52$, $p=0,012$), товщина стінки ПШ ($Z=1,83$, $p=0,068$), діаметр ЛШ ($Z=2,38$, $p=0,017$), товщина МШП ($Z=1,78$, $p=0,076$), ЗСЛШ ($Z=2,52$, $p=0,012$), ІММЛШ ($Z=2,80$, $p=0,005$), тиск у ЛА ($Z=1,99$, $p=0,047$), Е/А ($Z=3,05$, $p=0,002$) (див. табл. 8.10, с. 277).

Характерним було те, що ступінь зниження гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ за рік у хворих, які у складі комплексної терапії отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, відносно пацієнтів, які перебували на базисному лікуванні, була достовірною ($(-33,1\pm 7,3)$ vs. $(-10,7\pm 5,6)$ г/м², $Z=2,07$, $p=0,039$), так само як і покращення діастолічної функції ЛШ за показником Е/А ($(0,24\pm 0,05)$ vs. $(0,10\pm 0,05)$; $Z=2,01$, $p=0,044$) чи зниження ЛГ за показником тиск у ЛА ($(-2,60\pm 0,92)$ vs. $(0,17\pm 0,61)$; $Z=2,080$, $p=0,038$). У 3-й термін спостереження величини діаметра ЛП ($Z=1,99$, $p=0,047$), ПШ ($Z=1,67$, $p=0,094$) та ФВ ЛШ ($Z=2,01$, $p=0,045$) першої і другої груп відрізнялись.

Отже, тривале (не менше року) поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію на тлі базисного лікування у хворих із ККС як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН забезпечує позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів серця – зменшує гіпертрофію ЛШ і ПШ, порожнини ЛП й обох шлуночків, знижує ЛГ, покращує функцію ЛШ. Базисна терапія попереджує прогресування гіпертрофії ЛШ, його функціональних порушень і призупиняє патологічне ремоделювання ПШ [48, 899, 901, 918, 920].

8.4.3. Оцінка прогресування кальцифікації клапанів серця та атеросклеротичного ушкодження сонних артерій

Порівняльний аналіз ефективності різних схем лікування щодо прогресування ККС у хворих на ХХН визначив наступне.

Згідно з даними таблиці 8.12, на додіалізній стадії ХХН до кінця спостереження встановили збільшення інтенсивності КМК (на 11,9 %), КМК+КАК (на 11,9 %), тенденцію до вищих значень ступеня КАК у пацієнтів, які перебували на базисному лікуванні, разом з тим, в осіб, які отримували модифіковану терапію, навпаки,

спостерігали зменшення інтенсивності КАК (на 16,2 %), обох клапанів (на 14,1 %) та тенденцію до менших величин ступеня КМК. Варто відзначити, що через 12 місяців показники КМК (у 1,31 раза; $\chi^2=8,38$, $p=0,039$), КАК (в 1,52 раза; $\chi^2=11,69$, $p=0,020$), КМК+КАК (у 1,40 раза; $\chi^2=17,43$, $p=0,008$) основної та групи порівняння відрізнялись.

Таблиця 8.12

Ступінь вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів та їх поєднання у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)			Група порівняння (n=20)		
	до лікування	після лікування	Z/p	до лікування	після лікування	Z/p
КМК, бали	2,05±0,15	1,80±0,14	1,69/0,091	2,10±0,20	2,35±0,23 [^]	2,02/0,043
КАК, бали	1,85±0,13	1,55±0,15	2,20/0,028	2,10±0,16	2,35±0,17 [^]	1,69/0,091
КМК+КАК, бали	3,90±0,17	3,35±0,20	2,80/0,005	4,20±0,24	4,70±0,24 ^{^^}	2,55/0,011

Примітка. Тут і в таблиці 8.15: [^] – $p < 0,05$, ^{^^} – $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників основної групи та групи порівняння після лікування.

Абсолютну зміну ступеня вираження ККС за рік у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, залежно від програм терапії, продемонстровано на рисунку 9.4. До кінця спостереження динаміка інтенсивності КМК ((-0,25±0,12) vs. (0,25±0,10) бала на рік; $Z=2,85$, $p=0,004$), КАК ((-0,30±0,11) vs. (0,25±0,12) бала на рік; $Z=3,00$, $p=0,003$), КМК+КАК ((-0,55±0,14) vs. (0,50±0,14) бала на рік; $Z=4,21$, $p < 0,001$) у хворих, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, та у тих, які перебували на стандартній терапії, була відмінною.

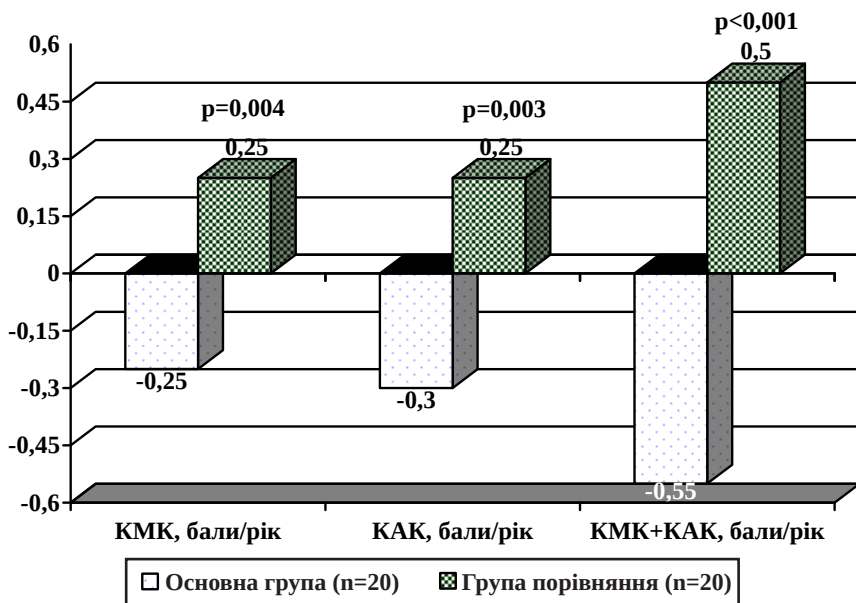


Рис. 8.4. Зміна середнього значення ступеня вираження кальцифікації мітрального й аортального клапанів та їх поєднання за рік у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

Прогресування ККС у недіалізних пацієнтів групи порівняння супроводжувалось негативними гемодинамічними зрушеннями як на АК, так і на МК при відсутності достовірних змін у хворих основної групи. Через рік від початку дослідження у пацієнтів, які отримували базисне лікування, прогресування КАК полягало у зменшенні площі відкриття АК, збільшенні максимальної швидкості кровоплину через АК та градієнта тиску на АК (табл. 8.13). Більше того, зміни зазначених доплер-ЕхоКГ-показників за рік у хворих першої та другої груп вірогідно відрізнялись (табл. 8.14).

У хворих на ХХН 2–4 стадій, які отримували комплексне лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію, площа МК до кінця спостереження не змінилась ((3,96±0,16) vs. (3,96±0,17) см²;

Таблиця 8.13

Гемодинамічна характеристика аортального клапана у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)			Група порівняння (n=20)		
	до лікування	після лікування	Z/p	до лікування	після лікування	Z/p
АК, швидкість кровоплину, м/с	1,96±0,11	1,92±0,12	1,42/0,155	2,00±0,11	2,12±0,14	2,52/0,012
АК, градієнт тиску, мм рт. ст.	16,3±2,0	15,7±2,1	1,48/0,139	17,0±1,9	19,3±2,4	2,62/0,009
АК, площа, см ²	2,61±0,13	2,62±0,13	1,24/0,214	2,54±0,12	2,50±0,12	2,69/0,007

Таблиця 8.14

Зміни гемодинамічних показників аортального клапана у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=20)	Z	p
АК, швидкість кровоплину, м/с на рік	-0,04±0,02	0,12±0,04	3,07	0,002
АК, градієнт тиску, мм рт. ст. на рік	-0,57±0,37	2,32±0,75	3,08	0,002
АК, площа, см ² на рік	0,01±0,01	-0,04±0,01	3,05	0,002

Z=0,06, p=0,953), тоді як у пацієнтів, які перебували на базисній терапії, площа МК достовірно ((3,87±0,17) vs. (3,80±0,17) см²; Z=3,10, p=0,002) зменшилась. Протягом дослідження зміна площі МК ((0,00±0,02) vs. (-0,07±0,02) см² на рік; Z=2,78, p=0,005) в осіб основної групи та групи порівняння відрізнялась (рис. 8.5).

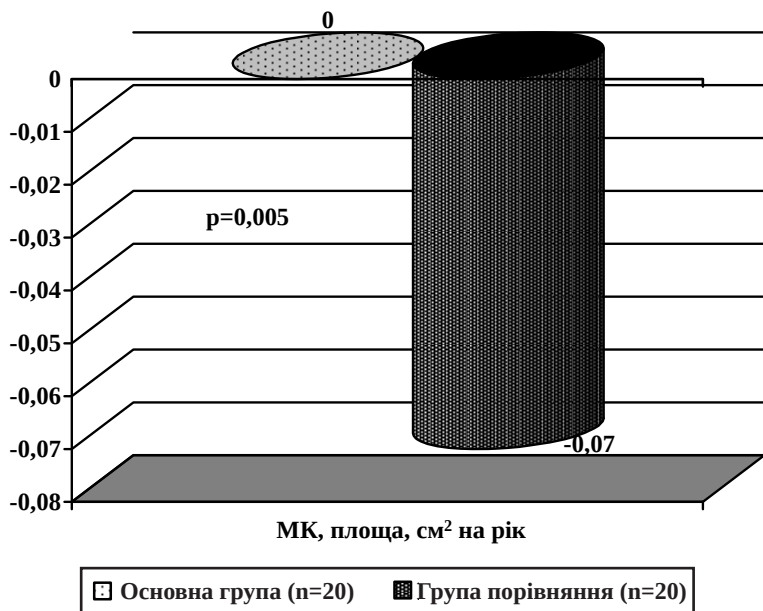


Рис. 8.5. Зміна середнього значення площі мітрального клапана за рік у недіалізних хворих із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування.

Через 12 місяців дослідження прогресування ККС встановили й для хворих на ХХН 5Д стадії, які отримували базисну терапію, разом з тим, в осіб, які перебували на модифікованому лікуванні, достовірного збільшення ступеня вираження КМК, КАК чи КМ-К+КАК зареєстровано не було (табл. 8.15).

До кінця року інтенсивність кальцифікації обох клапанів у хворих групи порівняння збільшилась на 18,6 %, КМК – на 18,0 %, КАК – на 19,5 %, причому в 3-й термін спостереження показники КМК (у 1,26 раза; $\chi^2=11,17$, $p=0,011$), КМК+КАК (в 1,15 раза; $\chi^2=12,75$, $p=0,026$) досліджуваних груп відрізнялись.

Зміна ступеня вираження КМК+КАК ((0,05±0,25) vs. (0,89±0,20) бала на рік; $Z=2,70$, $p=0,007$), КМК ((0,05±0,11) vs. (0,50±0,12) бала на рік; $Z=2,49$, $p=0,013$), КАК ((0,00±0,19) vs. (0,39±0,14) бала на рік;

Таблиця 8.15

Ступінь вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів та їх поєднання у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=20)			Група порівняння (n=20)		
	до лікування	після лікування	Z/p	до лікування	після лікування	Z/p
КМК, бали	2,55±0,22	2,60±0,21	0,40/ 0,686	2,78±0,19	3,28±0,21 [^]	2,67/ 0,008
КАК, бали	2,35±0,23	2,35±0,21	0,07/ 0,944	2,00±0,26	2,39±0,23	2,20/ 0,028
КМК+КАК, бали	4,90±0,26	4,95±0,31	0,04/ 0,969	4,78±0,31	5,67±0,32 [^]	2,93/ 0,003

Z=1,99, p=0,047) у ГД-пацієнтів, які у складі комплексної терапії отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, була меншою, ніж в осіб, які перебували на базисному лікуванні (рис. 8.6).

Цікавими були результати, отримані внаслідок аналізу ефективності модифікованої та базисної терапії на характер гемодинамічного прогресування КАК у ГД-хворих із ККС (табл. 8.16, 8.17).

Площа МК у пацієнтів із діалізалежною стадією ХХН першої групи до кінця спостереження вірогідно не змінилась: з (3,71±0,19) до (3,68±0,20) см² (Z=1,75, p=0,080), тобто зменшилась на (0,03±0,01) см², а у пацієнтів другої групи – на (0,12±0,02) см², з (3,67±0,21) до (3,55±0,22) см² (Z=3,46, p<0,001) (рис. 8.7). Через 12 місяців зміна площі МК у групах обстежуваних пацієнтів відрізнялась (Z=3,214, p=0,001).

Характерним було те, що у групі ГД-хворих основної групи площа відкриття АК через рік не змінилась (p=0,116), тоді як у пацієнтів групи порівняння площа отвору АК зменшилась (p=0,002), що призвело до зростання максимальної швидкості кровоплину через АК та підвищення на ньому градієнта тиску (табл. 8.16).

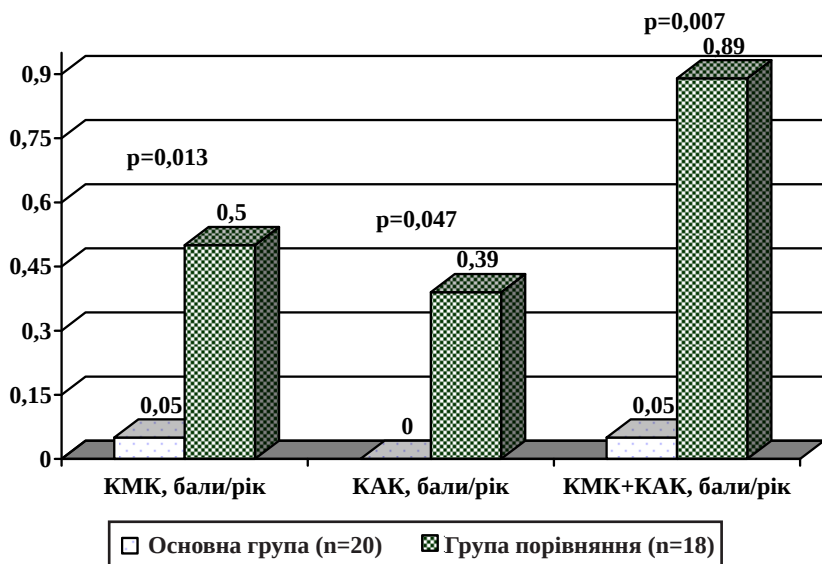


Рис. 8.6. Зміна середнього значення ступеня вираження кальцифікацій мітрального й аортального клапанів та їх поєднання за рік у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

Таблиця 8.16

Гемодинамічна характеристика аортального клапана у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=20)			Група порівняння (n=20)		
	до лікування	після лікування	Z/p	до лікування	після лікування	Z/p
АК, швидкість кровоплину, м/с	2,05±0,12	2,10±0,14	1,61/0,107	2,13±0,14	2,33±0,18	3,08/0,002
АК, градієнт тиску, мм рт. ст.	17,9±2,2	19,0±2,5	1,98/0,093	19,4±2,3	23,8±3,2	3,08/0,002
АК, площа, см ²	2,49±0,12	2,47±0,12	1,57/0,116	2,39±0,13	2,32±0,14	3,06/0,002

Таблиця 8.17

Зміни гемодинамічних показників аортального клапана у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=20)	Z	p
АК, швидкість кровоплину, м/с на рік	0,05±0,03	0,20±0,05	2,55	0,011
АК, градієнт тиску, мм рт. ст. на рік	1,07±0,64	4,37±1,08	2,57	0,010
АК, площа, см ² на рік	-0,02±0,01	-0,08±0,02	3,08	0,002

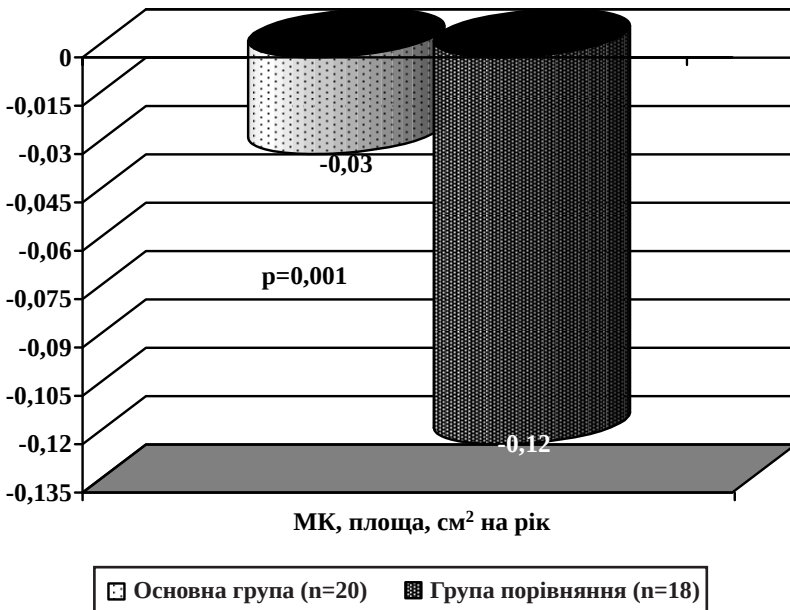


Рис. 8.7. Зміна середнього значення площі мітрального клапана за рік у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування.

Отже, включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації аргініну глутамату і мельдонію у хворих із ККС, незалежно від стадії ХХН, перешкоджає прогресуванню КМК, КАК та обох клапанів, сприяє збереженню їх функції. Базисне лікування не призупиняє прогресування ККС, хоча, можливо, знижує темпи прогресування клапанного ушкодження та його функціональних порушень [48, 899, 901, 902, 921, 922].

Важливим етапом нашого дослідження було визначення ефективності пропонованих лікувальних програм на процеси ремоделювання екстракраніальних артерій, прогресування атеросклерозу у хворих на ХХН із ККС. Проведений аналіз дозволив констатувати наступне.

Під впливом комплексного лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН до кінця спостереження реєстрували зменшення ТІМ ЗСА (на 7,4 %; $Z=2,04$, $p=0,041$), а в осіб із діалізалежною стадією ХХН – динаміка зазначеного показника була відсутньою, що підтверджено результатами тесту Фрідмана (табл. 8.18, 8.19).

Таблиця 8.18

Показники ремоделювання сонних артерій у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування ($M \pm m$)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців	
1	2	3	4	5	6
Основна ($n=20$)	ЗСА діаметр, мм	163,0 \pm 4,3	137,0 \pm 2,7***	130,5 \pm 2,4***#	14,95/ <0,001
Порівняння ($n=20$)	ЗСА діаметр, мм	164,8 \pm 5,1	139,5 \pm 4,1**	138,5 \pm 4,2**	7,85/ 0,020
Основна ($n=20$)	ЗСА ТІМ, мм	98,3 \pm 3,5	85,5 \pm 2,1***	83,0 \pm 2,9**	19,13/ <0,001
Порівняння ($n=20$)	ЗСА ТІМ, мм	97,0 \pm 3,6	85,8 \pm 3,1**	82,5 \pm 2,9**	10,95/ 0,004

Продовження табл. 8.18

1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	ЗСА ТІМ/ діаметр $\times 10^2$, ум. од.	64,8 \pm 4,1	51,5 \pm 3,7**	47,5 \pm 2,8***#	14,99/ <0,001
Порівняння (n=20)	ЗСА ТІМ/ діаметр $\times 10^2$, ум. од.	67,8 \pm 3,5	53,8 \pm 3,7**	56,0 \pm 2,8*^	7,56/ 0,023

Таблиця 8.19

Показники ремоделювання сонних артерій у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M \pm m)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців	через 12 місяців	
Основна (n=20)	ЗСА діаметр, мм	7,08 \pm 0,20	7,03 \pm 0,17	7,06 \pm 0,19	0,47/ 0,792
Порівняння (n=18)	ЗСА діаметр, мм	6,78 \pm 0,17	6,89 \pm 0,19	7,11 \pm 0,22*#	9,17/ 0,010
Основна (n=20)	ЗСА ТІМ, мм	0,91 \pm 0,03	0,90 \pm 0,03	0,91 \pm 0,03	0,88/ 0,641
Порівняння (n=18)	ЗСА ТІМ, мм	0,83 \pm 0,04	0,86 \pm 0,04	0,89 \pm 0,04*	8,89/ 0,012
Основна (n=20)	ЗСА ТІМ/ діаметр $\times 10^2$, ум. од.	12,9 \pm 0,5	12,9 \pm 0,5	13,0 \pm 0,5	1,00/ 0,607
Порівняння (n=18)	ЗСА ТІМ/ діаметр $\times 10^2$, ум. од.	12,3 \pm 0,5	12,5 \pm 0,4	12,6 \pm 0,5	0,62/ 0,734

Цікаво, що хворі, які перебували на базисній терапії, як на додіалізній (на 4,9 %; $Z=2,03$, $p=0,043$), так і діалізній (на 7,2 %; $Z=2,50$, $p=0,013$) стадіях ХХН характеризувались збільшенням величини ТІМ ЗСА відносно початкового рівня. Через 12 місяців лікування пацієнти із ХХН 2–4 стадій основної групи та групи порівняння за показником ТІМ ЗСА (у 1,13 раза; $Z=2,24$, $p=0,025$) відрізнялись. Варто відзначити, що прогресування атеросклеротичного ушкодження СА як у недіалізних, так і у ГД-пацієнтів, які отримували стандартне лікування, спостерігали від 2-го до 3-го етапу дослідження – збільшення середнього значення ТІМ ЗСА на 3,7 % ($Z=1,84$, $p=0,066$) та на 3,5 % ($Z=1,72$, $p=0,086$) відповідно. Разом з тим, у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, які перебували на модифікованій терапії, у зазначений період спостереження встановлено зменшення величини ТІМ (на 3,8 %; $Z=1,68$, $p=0,093$).

Зміни діаметра ЗСА у хворих на ХХН, які отримували різні лікувальні програми, мали спрямованість, аналогічну до динаміки ТІМ (табл. 8.18, 8.19). Так, через рік від початку лікування у недіалізних і ГД-хворих групи порівняння встановили збільшення діаметра ЗСА (на 3,1 %; $Z=1,69$, $p=0,091$; на 4,9 %; $Z=2,43$, $p=0,015$ відповідно). Натомість, у недіалізних пацієнтів основної групи до кінця спостереження зареєстровано зменшення діаметра ЗСА (на 6,3 %; $Z=2,54$, $p=0,011$), а у ГД-хворих зазначений показник не змінювався. Характерним було те, що у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, які на тлі стандартної терапії отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, зменшення діаметра ЗСА відбулось вже через 6 місяців ($p=0,069$), разом з тим, в осіб, які перебували на базисному лікуванні, незалежно від стадії ХХН, спостерігали достовірне збільшення величини зазначеного показника від 2-го до 3-го відрізка дослідження – на додіалізному етапі (на 2,1 %; $Z=2,03$, $p=0,043$), на діалізному (на 3,2 %; $Z=2,03$, $p=0,043$). Варто відзначити, що ми не встановили вірогідної динаміки показника ЗСА ТІМ/діаметр у групах хворих на ХХН із ККС під впливом різних лікувальних програм.

Характер зміни показників ремоделювання ЗСА, відтак динаміку прогресування атеросклеротичного ушкодження, за рік у хворих на ХХН першої та другої груп наведено в таблицях 8.20, 8.21.

Таблиця 8.20

Зміни показників ремоделювання сонних артерій у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=20)	Z	p
ЗСА діаметр, мм на рік	-0,43±0,15	0,21±0,11	2,71	0,007
ЗСА ТІМ, мм на рік	-0,06±0,02	0,04±0,02	3,00	0,003
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од. на рік	-0,37±0,47	0,19±0,22	0,72	0,471

Таблиця 8.21

Зміни показників ремоделювання сонних артерій у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=18)	Z	p
ЗСА діаметр, мм на рік	-0,02±0,09	0,33±0,12	2,04	0,041
ЗСА ТІМ, мм на рік	0,01±0,02	0,06±0,02	2,23	0,026
ЗСА ТІМ/діаметр x10 ² , ум. од. на рік	0,11±0,19	0,26±0,22	0,12	0,902

Частота появи бляшок у СА в пацієнтів, які перебували на базисному лікуванні, склала 5,0 % на рік при недіалізній та 11,1 % на рік при діаліззалежній стадіях ХХН. Формування нових каротидних бляшок у хворих основної групи протягом обстеження ми не зареєстрували. Поширеність каротидних стенозів ≥ 50 % до кінця спостереження у хворих на ХХН із ККС, незалежно від лікувальної програми, не змінилась.

Отже, тривале (не менше року) поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію в складі комплексного лікування у пацієнтів із ХХН і ККС, на відміну від базисної терапії, попереджує прогресування атеросклеротичного ушкодження СА, покращує показники їх ремоделювання, зокрема при недіалізній стадії ХХН [48, 903, 904].

8.4.4. Зміни структурно-функціонального стану ендотелію та активності хронічного запалення

Дані, наведені в таблицях 8.22, 8.23, вказують на суттєву перевагу як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН комплексного лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію порівняно з базисним щодо відновлення структурно-функціонального стану ендотелію.

Таблиця 8.22

Показники ендотеліальної дисфункції у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	NO ₂ ; ммоль/л	0,054±0,003	0,076±0,004***	0,080±0,003***##	24,11/ <0,001
Порівняння (n=20)	NO ₂ ; ммоль/л	0,052±0,004	0,061±0,003***^	0,062±0,003***^	18,04/ <0,001
Основна (n=20)	ЦЕК, x10 ⁴ /л	11,0±0,7	7,9±0,5***	6,4±0,5***##	36,75/ <0,001
Порівняння (n=20)	ЦЕК, x10 ⁴ /л	11,4±0,5	10,1±0,5***^	9,2±0,5***##^	26,24/ <0,001
Основна (n=20)	ЕЗВД, %	4,71±1,09	8,27±0,71**	9,95±0,75***##	20,89/ <0,001
Порівняння (n=20)	ЕЗВД, %	4,76±0,93	6,45±0,53*^	7,45±0,70*^	9,63/ 0,008
Основна (n=20)	К, ум. од.	0,039±0,010	0,063±0,007*	0,074±0,008***##	10,13/ 0,006

Продовження табл. 8.22

1	2	3	4	5	6
Порівняння (n=20)	К, ум. од.	0,034±0,010	0,045±0,007 [^]	0,053±0,008* [^]	2,47/ 0,291

Примітки: тут і в таблицях 8.23, 8.24 та 8.25.

1. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з даними до лікування;

2. # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ – порівняно з даними попереднього терміну;

3. [^] – $p < 0,05$, ^{^^} – $p < 0,01$, ^{^^^} – $p < 0,001$ – вірогідність відмінностей показників основної групи і групи порівняння в термін спостереження.

Таблиця 8.23

Показники ендотеліальної дисфункції у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	NO ₂ , ммоль/л	0,069±0,003	0,091±0,004***	0,097±0,004***##	22,12/ <0,001
Порівняння (n=18)	NO ₂ , ммоль/л	0,072±0,004	0,079±0,004* [^]	0,084±0,004** [^]	9,13/ 0,010
Основна (n=20)	ЦЕК, $\times 10^4$ /л	18,4±0,8	12,3±1,0***	8,0±1,4***##	22,22/ <0,001
Порівняння (n=18)	ЦЕК, $\times 10^4$ /л	18,7±0,8	15,9±0,8* ^{^^}	13,3±1,5** ^{##^}	9,42/ 0,009
Основна (n=20)	ЕЗВД, %	2,43±0,96	6,21±0,58**	8,11±0,67***##	21,49/ <0,001
Порівняння (n=18)	ЕЗВД, %	2,86±1,16	4,55±1,01	6,07±0,71** ^{##^}	8,67/ 0,013

1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	К, ум. од.	0,013±0,011	0,051±0,007**	0,063±0,009***#	13,67/ 0,001
Порів- няння (n=18)	К, ум. од.	0,013±0,012	0,031±0,005^^	0,041±0,007#^	6,03/ 0,049

Вміст NO_2^- у пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН основної групи інтенсивно зростав, а кількість ЦЕК знижувалась протягом усього періоду спостереження, разом з тим, у хворих групи порівняння динаміка зазначених показників була менш вираженою.

Через 6 місяців терапії у ГД-хворих, яким до комплексної терапії було включено комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, плазмовий вміст NO_2^- зростав на 31,9 % ($Z=3,46$, $p<0,001$), у пацієнтів, які перебували на стандартному лікуванні, – на 9,7 % ($Z=2,04$, $p=0,041$), причому до кінця спостереження зазначений показник першої групи продовжував збільшуватися ($p=0,002$) при тенденції ($p=0,066$) до підвищення у другій. Через рік плазмовий вміст ЦЕК у хворих, які отримували модифіковане лікування, склав 43,5 % ($Z=3,68$, $p<0,001$) від початкового рівня, аналогічний показник у пацієнтів, які перебували на базисній терапії, – лише 71,1 % ($Z=2,79$, $p=0,005$) відповідно. На 2-му та 3-му етапах дослідження показники NO_2^- і ЦЕК основної групи та групи порівняння відрізнялись (табл. 8.23).

Результати проведеного тесту Целермайера – Соренсона в динаміці лікування показали істотне покращення судинорухової функції ендотелію в обох групах пацієнтів із недіалізною стадією ХХН, проте більшою мірою у хворих, які на тлі базисного лікування приймали аргініну глутамат і мельдоній. Так, через 12 місяців ЕЗВД ПА у пацієнтів першої групи збільшилась в 2,11 раза ($Z=3,26$, $p=0,001$), у хворих другої групи – в 1,57 раза ($Z=2,44$, $p=0,015$), причому в зазначений термін показник ЕЗВД у пацієнтів, які отримували модифіковану терапію, відносно хворих, які перебували на стандартному лікуванні, був (на 33,6 %; $Z=2,06$, $p=0,040$) вищим (табл. 8.22). Ди-

наміка ЕЗВД ПА в обстежуваних групах пацієнтів із діаліззалежною стадією ХХН мала подібну спрямованість (табл. 8.23). Варто відзначити, що починаючи з 2-го етапу дослідження, у хворих на ХХН 2–4 стадій обох груп не реєстрували вазоконстрикторні та інерційні реакції судинного ендотелію під час проби з РФ, разом з тим, у хворих на ХХН 5Д стадії групи порівняння, на відміну від основної, через 6 місяців лікування патологічні реакції (22,2 vs. 0,0 %; $\chi^2=2,98$, $p=0,089$) реєстрували. Частота виникнення адекватної вазодилатації ПА у недіалізних хворих із ККС, які отримували комплексне лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію, була вищою (45,0 vs. 15,0 %; $\chi^2=2,98$, $p=0,085$) від такої в осіб, які перебували на базисній терапії. Механочутливість ендотелію, незалежно від стадії ХХН, відновлювалась швидше та інтенсивніше у хворих, які отримували комплексну терапію, причому зростання показника К у недіалізних пацієнтів другої групи, порівняно з першою, відбувалось без певної закономірності, що підтверджували дані методу Фрідмана (табл. 8.22). Характерним було те, що хворі як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН основної групи та групи порівняння за більшістю показників, які характеризують тест Целермайера – Соренсона, вірогідно відрізнялись.

Відносну динаміку вмісту ЦЕК у хворих із ККС, залежно від стадії ХХН на тлі різних схем лікування, представлено на рисунках 8.8, 8.9.

Ми встановили позитивний вплив як базисного, так і модифікованого 12-місячного лікування на активність хронічного запалення у хворих на ХХН із ККС, проте більш виражені зміни маркерів хронічного запалення стосувались пацієнтів, які у складі комплексної терапії отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію (табл. 8.24, 8.25).

Через 6 місяців терапії у ГД-хворих основної групи концентрація СРБ знижувались на 38,7 % ($Z=3,15$, $p=0,002$), ЦІК – на 28,1 % ($Z=3,54$, $p<0,001$), ФГ – на 13,0 % ($Z=3,07$, $p=0,002$), разом з тим, у пацієнтів групи порівняння – на 9,0 % ($Z=1,80$, $p=0,071$), 11,9 % ($Z=2,52$, $p=0,012$), 5,6 % ($Z=2,50$, $p=0,013$) відповідно. До кінця спостереження сироватковий вміст СРБ у недіалізних хворих першої групи складав 49,6 % ($Z=3,72$, $p<0,001$), ЦІК – 53,4 % ($Z=3,72$,

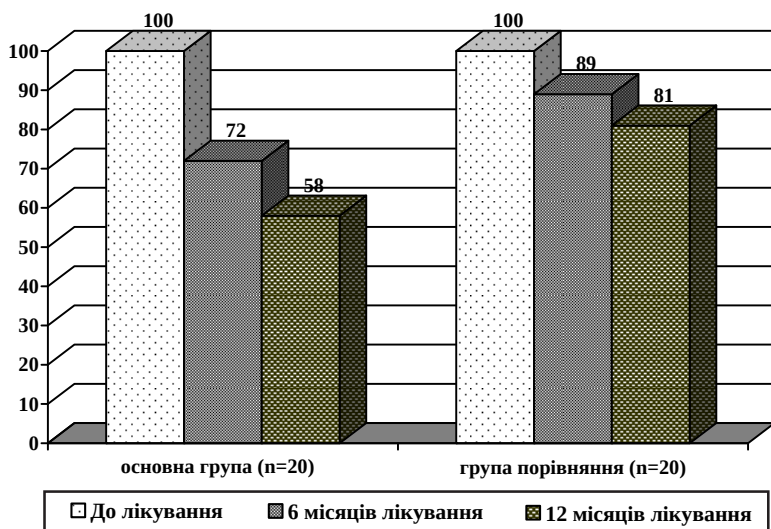


Рис. 8.8. Динаміка змін (у відсотках) кількості циркулюючих ендотеліальних клітин у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

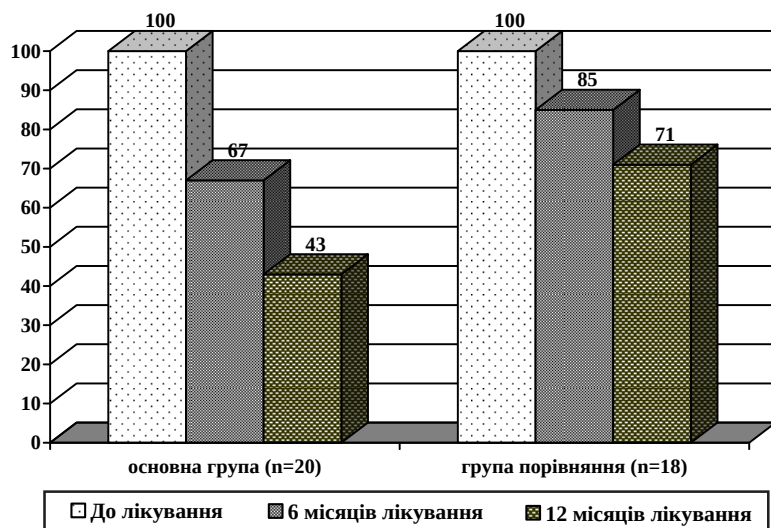


Рис. 8.9. Динаміка змін (у відсотках) кількості циркулюючих ендотеліальних клітин у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

Таблиця 8.24

Показники активності хронічного запалення у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
Основна (n=20)	СРБ, мг/л	16,3±2,2	10,0±1,1**	7,8±1,2***##	21,56/ <0,001
Порівняння (n=18)	СРБ, мг/л	18,9±3,2	17,2±2,9	14,7±2,4*^	8,83/ 0,012
Основна (n=20)	ФГ, г/л	5,45±0,28	4,74±0,20**	4,24±0,24***#	13,00/ 0,002
Порівняння (n=18)	ФГ, г/л	5,67±0,23	5,35±0,19*^	4,96±0,28*^	6,28/ 0,043
Основна (n=20)	ЦІК, ум. од.	275,8±14,9	198,2±18,4***	148,7±20,3***##	21,19/ <0,001
Порівняння (n=18)	ЦІК, ум. од.	299,6±17,5	264,0±18,4*^	226,3±21,2***#^	9,67/ 0,008

Таблиця 8.25

Показники активності хронічного запалення у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм 12-місячного лікування (M±m)

Група	Показник	Період обстеження			Фрідман ANOVA χ^2/p
		до лікування	через 6 місяців лікування	через 12 місяців лікування	
1	2	3	4	5	6
Основна (n=20)	СРБ, мг/л	11,1±2,2	7,0±1,3***	5,5±0,8***#	32,50/ <0,001
Порівняння (n=18)	СРБ, мг/л	12,2±2,0	10,7±1,5*^	9,5±1,2*#^	10,36/ 0,006
Основна (n=20)	ФГ, г/л	5,73±0,33	4,42±0,28**	4,05±0,27***#	21,78/ <0,001

Продовження табл. 8.25

1	2	3	4	5	6
Порівняння (n=18)	ФГ, г/л	5,88±0,47	5,30±0,27*^	4,87±0,25***##^	12,13/ 0,002
Основна (n=20)	ЦІК, ум. од.	251,5±24,1	158,7±11,0***	134,3±9,0***##	32,09/ <0,001
Порівняння (n=18)	ЦІК, ум. од.	227,7±14,8	202,0±14,1**^	176,9±9,9***##^^	9,67/ 0,008

$p < 0,001$), ФГ – 70,7 % ($Z=3,47$, $p < 0,001$) від початкового рівня, тоді як в осіб другої групи – 77,9 % ($Z=2,35$, $p=0,018$), 77,7 % ($Z=3,46$, $p < 0,001$), 82,8 % ($Z=2,90$, $p=0,004$) відповідно.

Характерним було те, що незалежно від стадії ХХН, у 2-й і 3-й терміни обстеження показники активності запального процесу в пацієнтів, які перебували на базисній терапії, були вищими аналогічних величин в осіб, які отримували модифіковану терапію (табл. 8.24, 8.25). Зокрема, при ХХН 5Д стадії через 6 місяців хворі, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, та ті, які перебували на базисній терапії, за показниками СРБ (у 1,72 раза; $Z=1,73$, $p=0,084$), ЦІК (у 1,33 раза; $Z=2,47$, $p=0,013$), ФГ (у 1,13 раза; $Z=2,11$, $p=0,035$) відрізнялись.

Відносну динаміку концентрації СРБ у хворих із ККС, залежно від стадії ХХН на тлі різних програм лікування, представлено на рисунках 8.10, 8.11.

Варто відзначити, що до та після тривалої модифікованої терапії ШКФ у пацієнтів із недіалізною стадією ХХН не змінилась: ((43,2±4,3) vs. (42,1±4,7) мл/хв на 1,73 м², $p=0,363$).

Отже, включення до комплексного 12-місячного лікування комбінації аргініну глутамату і мельдонію, на відміну від базисної терапії, ефективніше відновлює судинорухову функцію ендотелію, синтез NO, сприяє регенерації ендотелію та забезпечує ефективну редукцію маркерів хронічного запалення у хворих із ККС як на додіалізній, так і діалізній стадіях ХХН [48, 898, 900].

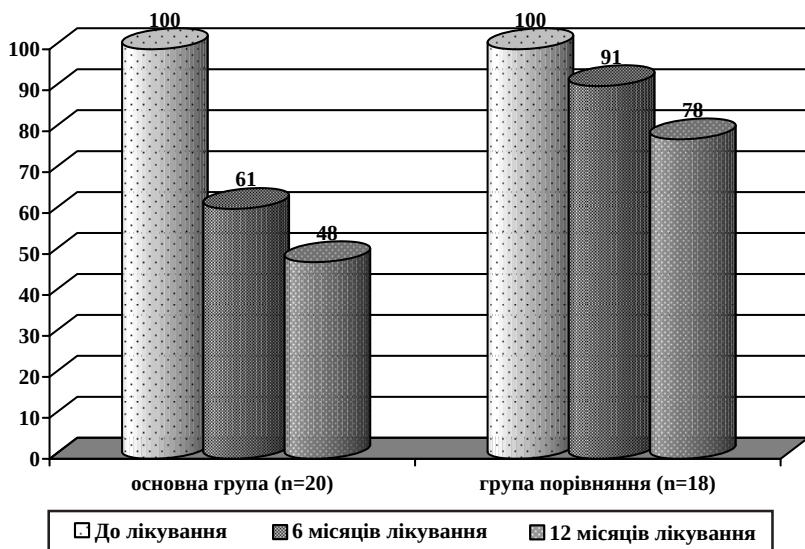


Рис. 8.10. Динаміка змін (у відсотках) концентрації С-реактивного білка у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

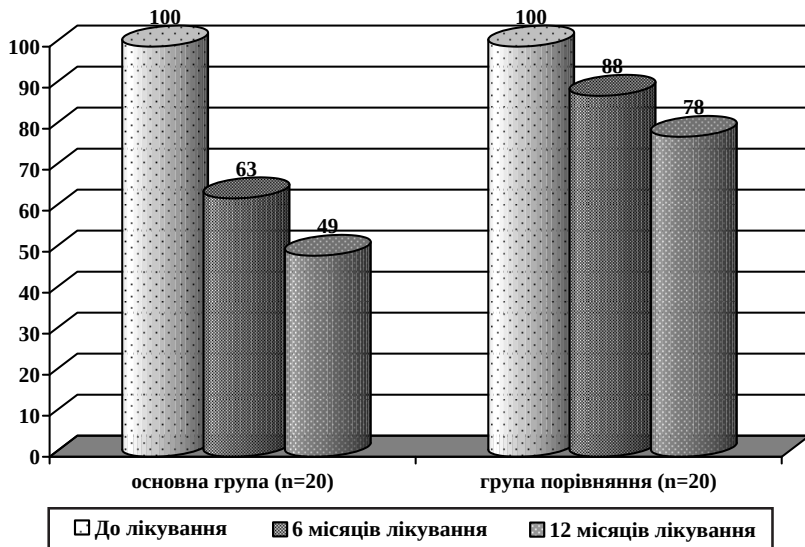


Рис. 8.11. Динаміка змін (у відсотках) концентрації С-реактивного білка у недіалізних пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

8.4.5. Вплив комбінації аргініну глутамату і мельдонію на показники довготривалого прогнозу

Метою підсумкового, особливо важливого етапу клінічного дослідження, яке ми провели, стала порівняльна оцінка ефективності модифікованого та базисного 12-місячного лікування на показники довготривалого прогнозу у хворих на ХХН 5Д стадії, а саме: 5-річної виживаності ГД-пацієнтів, динаміки кардіоваскулярних ускладнень і смертності, частоти госпіталізацій, у т. ч. зумовлених патологією серцево-судинної системи.

Основу клінічного аналізу склало спостереження за 40 хворими із ККС, яких лікували хронічним ГД (чоловіки/жінки, 23/17; вік $(49,9 \pm 1,5)$ року; тривалість ГД $(39,8 \pm 6,5)$ місяця), та перебували на диференційованих медикаментозних програмах. Пацієнтів із хронічним гломерулонефритом було 40,0 %, з ДН – 25,0 %, із хронічним пієлонефритом – 17,5 %, з полікістозом нирок – 15,0 %, із гіпертензивною нефропатією – 2,5 %.

Криві виживаності будували та аналізували за методом Каплана – Мейєра (Kaplan-Meier product-limit method); виживаність у групах порівнювали за допомогою логарифмічного рангового критерію (log-rank test). Оцінювали медіану (Me) часу виживаності – період часу, протягом якого досліджуваний результат відбудеться у 50 % учасників, а також 25-й і 75-й процентилі [25 %; 75 %] кривої дожиття. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Виживаність хворих із діаліззалежною стадією ХХН і ККС протягом 5-річного періоду спостереження, залежно від схем призначеної терапії, наведено у таблиці 8.26.

Кумулятивна частка хворих на ХХН 5Д стадії із клапанною кальцифікацією, які вижили на момент завершення спостереження, склала 47,5 %, проте через 60 місяців обсервації виживаність ГД-пацієнтів, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, була вищою, порівняно з особами, які перебували на базисній терапії (рис. 8.12). Час виживаності у хворих основної групи і групи порівняння склав $(60,0 [56,5; 60,0])$ і $(47,0 [32,5; 60,0])$ місяця відповідно.

Таблиця 8.26

Вживаність ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування (дані 5-річного проспективного дослідження)

Група	Вживаність, %				
	1-річна	2-річна	3-річна	4-річна	5-річна
Основна (n=20)	100	90	80	80	60
Порівняння (n=20)	90	85	60	45	35
Log-rank test/p	1,43/ 0,152	0,49/ 0,621	1,27/ 0,203	2,06/ 0,040	1,68/ 0,092

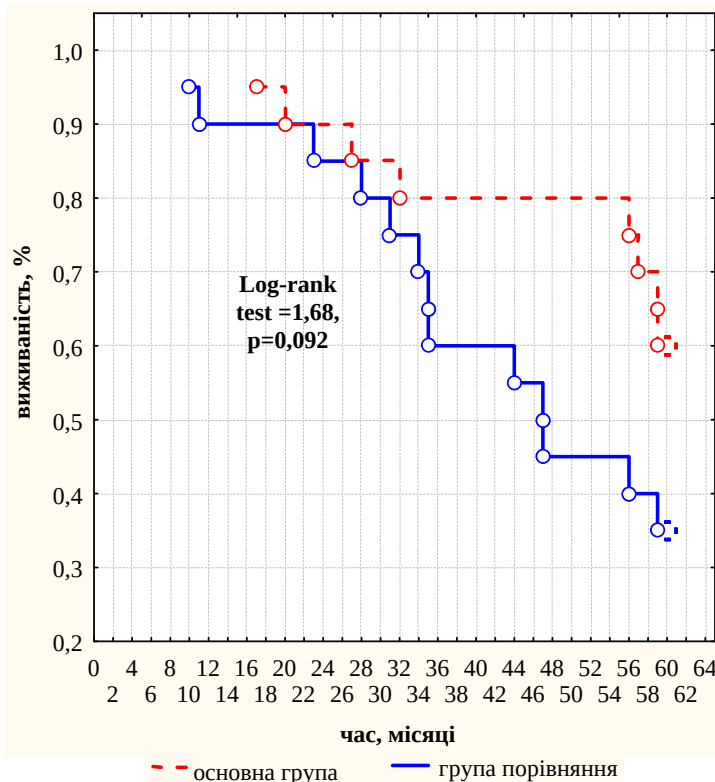


Рис. 8.12. П'ятирічна вживаність ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

Варто відзначити, що протягом 2 років обсервації (з 32 по 56 місяці) у хворих із діаліззалежною стадією ХХН, які отримували модифіковане лікування із включенням аргініну глутамату і мельдонію, ми не реєстрували завершені події.

Характерним було те, що достовірну відмінність щодо виживаності хворих на ХХН 5Д стадії, які перебували на різних лікувальних програмах, ми зареєстрували через 3 роки після завершення курсу терапії (рис. 8.13).

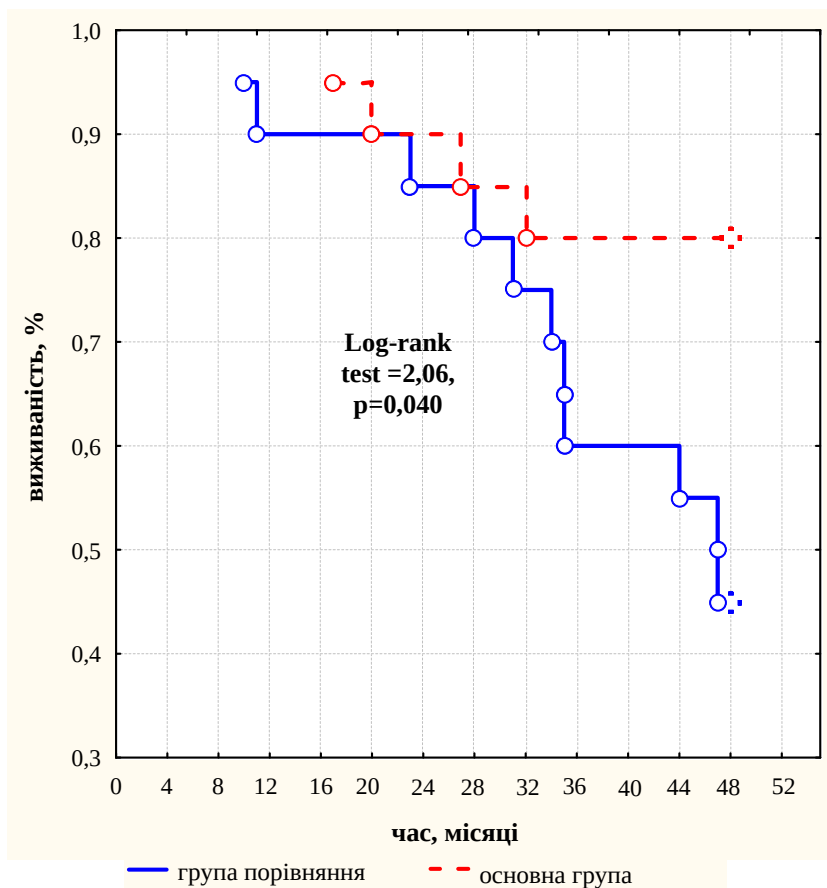


Рис. 8.13. Чотирирічна виживаність ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування.

Результати даних 5-річного проспективного спостереження показали значущу ефективність модифікованого патогенетичного лікування над стандартною терапією щодо частоти виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема ІМ, інсульту чи прогресування СН, тенденцію до вищих значень поширеності кардіоваскулярної смертності у ГД-хворих із ККС (табл. 8.27).

Таблиця 8.27

Серцево-судинні ускладнення та кардіоваскулярна смертність у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування (дані 5-річного проспективного дослідження)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=20)	χ^2	p
Серцево-судинна смертність, n/%	3/15	8/40	3,13	0,077
ІМ, n/%	1/5	6/35	4,33	0,038
Інсульт, n/%	0/0	5/30	5,71	0,017
Прогресування СН, n/%	3/15	11/55	7,03	0,008

Спрямованість, подібну до динаміки кардіоваскулярних ускладнень, демонструвала й оцінка впливу поєднаного застосування аргініну глутамату і мельдонію у складі комплексного лікування на характер госпіталізацій ГД-пацієнтів із ККС протягом 5-річного проспективного дослідження (табл. 8.28).

Отже, комплексна 12-місячна модифікована терапія з включенням аргініну глутамату і мельдонію у ГД-хворих із клапанною кальцифікацією забезпечує більш сприятливі показники 5-річної виживаності, кардіоваскулярної смертності, розвитку серцево-судинних ускладнень та динаміку госпіталізацій, порівняно з особами, які отримували базисне лікування [13, 48].

Результати клінічного проспективного обсерваційного дослідження, яке ми провели, наведені в пунктах 8.4.1–8.4.5 підрозділу 8.4 розділу 8 монографії, вперше довели ефективність модуляції L-аргінін–NO шляху щодо попередження прогресування кальцифі-

Динаміка і структура госпіталізацій у ГД-пацієнтів із кальцифікацією клапанів серця на тлі різних програм лікування (дані 5-річного проспективного дослідження)

Показник	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=20)	Z	p
Госпіталізація, кількість випадків/хворого	2,40±0,17	2,90±0,24	1,62	0,104
Госпіталізація, зумовлена серцево-судинними причинами, кількість випадків/хворого	0,60±0,13	1,20±0,19	2,37	0,018

кації серцево-судинної системи при ХХН, позитивної динаміки показників кардіоваскулярного ремоделювання, клініко-гемодинамічного статусу, редукції запального процесу, оптимізації метаболізму NO і регенерації ендотелію. Модифіковане патогенетичне лікування забезпечило кращу виживаність ГД-пацієнтів, зменшило частоту кардіоваскулярних ускладнень, кратність госпіталізацій, сприяло зниженню серцево-судинної смертності.

Тривале (протягом року) поєднане застосування аргініну глютамату і мельдонію у складі комплексного лікування у хворих на ХХН із ККС, порівняно з базисною терапією, дозволило більшою мірою досягнути цільових рівнів АТ у недіалізних і ГД-хворих, ефективно знижувало ПАТ та покращувало артеріальну жорсткість (зменшення ШППХ по аорті), зокрема у пацієнтів із діалізалежною стадією ХХН. Комплексне модифіковане лікування, незалежно від стадії ХХН, більш ефективно послаблювало активність хронічного запалення (зниження концентрації СРБ, ФГ, ЦІК), відновлювало показники структурно-функціонального стану ендотелію (збільшення вмісту NO₂⁻ і зменшення кількості ЦЕК, збільшення ЕЗВД ПА і підвищення К), порівняно з особами, які в динаміці лікування не застосовували попередника NO і цитопротекторного засобу. Включення до комплексної 12-місячної терапії комбінації аргініну глютамату і

мельдонію у хворих на ХХН із ККС перешкоджало прогресуванню КМК і КАК, зберігало їх функцію, причому на додіалізній стадії ХХН сприяло зменшенню інтенсивності КМК, КАК та обох клапанів, а на діалізній – призупиняло прогресування клапанного ушкодження. Модифікована патогенетична терапія при ХХН забезпечувала позитивний вплив на структурно-функціональний стан лівих і правих відділів серця – зменшувала товщину стінок обох шлуночків, ІММЛШ, порожнини ЛП, ЛШ, ПШ, знижувала середній тиск у ЛА, покращувала систолічну (ФВ) і більшою мірою діастолічну (Е/А) функції ЛШ, разом з тим, стандартне лікування попереджувало прогресування гіпертрофії ЛШ, його функціональних порушень, призупиняло патологічне ремоделювання ПШ, але не запобігало прогресуванню ККС. Поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію у складі комплексного лікування у хворих на ХХН із ККС, порівняно з базисною терапією, попереджувало прогресування атеросклеротичного ушкодження СА, при недіалізній стадії ХХН забезпечувало позитивну динаміку показників ремоделювання каротидних судин (зменшення ТІМ і діаметра ЗСА). Згідно з даними 5-річного проспективного спостереження, модифіковане лікування, порівняно зі стандартним у хворих на ХХН 5Д стадії, забезпечило кращу 4-річну їх виживаність, значуще зниження частоти розвитку несприятливих серцево-судинних подій – ІМ, інсульту, прогресування СН, а також меншу частоту госпіталізацій, зумовлених кардіоваскулярними причинами.

Характерним було те, що до та після 12-місячного комплексного лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію функція нирок (ШКФ) у хворих із ККС при недіалізній стадії ХХН вірогідно не змінилась. Зазначене вказує про безпечність застосування препаратів у такої категорії пацієнтів, а також про позитивний ефект модифікованої терапії щодо прогресування ХНН.

Позитивний, але не достатній вплив базисного лікування на вираження АГ, ЕД, активність запалення, патологічне ремоделювання серця у хворих на ХХН із ККС, очевидно, зумовлений властивостями інгібіторів АПФ, дигідропіридинових БКК і β -адреноблокаторів проявляти гемодинамічні, протиатеросклеротичні, протифібротичні, ендотеліопротективні й інші ефекти [18, 205, 923–925], що обґрун-

товує застосування останніх для профілактики кардіоваскулярної кальцифікації у загальній популяції [176, 200–202, 912]. Проте за умов ХХН, згідно з даними, які ми отримали, базисне лікування не дозволило попередити прогресування клапанного і судинного ушкодження та задовольнити показники довготривалого прогнозу. Саме це визначило необхідність пошуку нових патогенетичних терапевтичних стратегій і застосування в нашому дослідженні комбінації аргініну глютамату і мельдонію у комплексному лікуванні хворих на ХХН із кардіоваскулярною кальцифікацією. Накопичені клінічні та експериментальні дані [643, 661–664, 691, 860, 863–865, 867, 869–879, 881–897] щодо застосування препаратів L-аргініну і мельдонію при серцево-судинній і нирковій патології та розуміння того, що основними детермінантами ЕД при ХХН є дефіцит L-аргініну, ОС і накопичення ADMA [211], визначили наш вибір. Експериментально було доведено [880], що в умовах дефіциту NO поєднане застосування L-аргініну і мельдонію забезпечує максимальні ендотеліо-, кардіо- і нефропротективні ефекти.

Терапевтичний потенціал аргініну глютамату як препарату нового класу ендотеліопротекторів досить широкий і реалізується у зниженні продукції вільних радикалів і продуктів ПОЛ, зниженні активності NF- κ B, пригніченні синтезу ADMA, експресії молекул клітинної адгезії, зменшенні активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригніченні синтезу ET-1, перешкоджанні надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу [643, 662–664, 860–864]. Механізм дії L-аргініну, головним чином, полягає в постачанні субстрату для ендотелію; стимуляція вже виснаженого ендотелію інгібіторами АПФ, найімовірніше, не забезпечує бажаного синтезу базального NO та покращення судинорухової функції судин. Глутамінова кислота справляє антигіпоксичний, дезінтоксикаційний, енергопротективний, протизапальний (вплив на NOS) ефекти [926, 927]. Фармакологічні властивості мельдонію – синтетичного аналога γ -бутиробетаїну – полягають у блокаді транспорту й окиснення жирних кислот в мітохондріях, стимуляції процесів гліколізу, зниженні проявів ОС, індукції вивільнення NO та відновленні нормальної функції ендотелію [638, 649, 883–886, 928, 929].

У даному дослідженні модифіковане лікування найімовірніше, сприяло утилізації десквамованого ендотелію, процесам репаративної регенерації, ангиогенезу, які приводили до зміни співвідношення вазоактивних речовин на користь вазодилаторів, що підтверджувалось динамікою показників ЕЗВД ПА і К. Більш виражене зменшення ступеня деструкції ендотелію (зниження ЦЕК) протягом 12-місячного лікування у хворих із ККС, які у складі комплексного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, порівняно з пацієнтами, які перебували на базисному лікуванні, очевидно, зумовлено також зниженням проявів ОС і активності запалення. Відомо, що L-аргінін потенціює дію інгібіторів АПФ, БКК [867], що може відігравати суттєву роль у зменшенні гіпертрофії ЛШ, а мельдоній попереджує розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і деструктивних змін ендотелію судин [880]. Важливим було й те, що комплексна терапія, очевидно, сприяла зменшенню післянавантаження на міокард через зниження периферійного опору судин, покращення їх еластичності, відтак більш швидкому регресу гіпертрофованого міокарда хворих основної групи відносно групи порівняння. Дані щодо динаміки ШППХ під впливом різних програм лікування по аорті у ГД-пацієнтів із ККС, які ми отримали, обґрунтували зазначене припущення та перегукувались із працею [893], в якій встановлено ефективність терапії мельдонієм щодо зменшення ТІМ ЗСА, ШППХ і плечо-гомилково-судинного індексу при недіалізній стадії ХХН. Ефективність терапії мельдонієм щодо систолічної та попередження діастолічної дисфункцій ЛШ у хворих із гемодинамічно незначущим стенозом АК у загальній популяції наведено в [882]. Зниження тиску в ЛА, покращення показників ремоделювання ПШ у пацієнтів, які на тлі базисного лікування отримували комбінацію аргініну глутамату і мельдонію, можна пояснити можливим пригніченням синтезу ЕТ-1, посиленням продукції та біодоступності NO [76, 79, 930].

Більш виражений позитивний ефект модифікованого лікування у хворих на ХХН із ККС щодо динаміки показників АТ, порівняно зі стандартною терапією, очевидно, зумовлений балансувальним впливом аргініну глутамату і мельдонію на судинозвужувальні й судинорозширювальні механізми, відновленням синтезу базального NO, зменшенням оксидативних і запальних процесів та пролі-

ферації гладком'язових елементів судинної стінки та узгоджується з даними [872, 873, 889, 891, 662–664]. Згідно з даними нашого дослідження [898, 900], збільшення механочутливості ендотелію у зазначених пацієнтів підтвердило це припущення. Протиішемічні, протиатеросклеротичні, ендотеліопротективні, протизапальні, антигіпертензивні, нутритивні ефекти L-аргініну і мельдонію при ХХН було наведено в багатьох публікаціях [341, 662, 664, 882, 889–892, 895, 897], але відокремлено від процесів кардіоваскулярної кальцифікації. Позитивний вплив модуляції системи L-аргінін–NO на механізми ремоделювання каротидних судин і серця, субклінічні ознаки ураження органів-мішеней у загальній популяції продемонстровано у численних повідомленнях [366, 649, 663, 872, 873, 876, 877, 882, 886, 928, 931].

Загалом, зміни клініко-лабораторних й інструментальних показників, незалежно від стадії ХХН у процесі лікування, в нашому дослідженні [48] відбувались швидше та інтенсивніше у хворих із ККС, які отримували модифіковане патогенетичне лікування.

Таким чином, поєднане застосування аргініну глутамату і мельдонію на тлі базисної терапії у пацієнтів із ККС при ХХН може визначати характер структурно-функціональних перетворень серця, його клапанного апарату, екстракраніальних артерій, що в кінцевому підсумку сприятиме якості та тривалості життя такої категорії пацієнтів. Довготривалий прогноз ГД-хворих, які отримували модифіковане лікування, згідно з результатами дослідження, яке ми провели, був значно кращим, ніж в осіб, які перебували на стандартній терапії. Характерним було те, що вірогідну відмінність щодо виживаності хворих на ХХН 5Д стадії, які перебували на різних лікувальних програмах, ми зареєстрували через 3 роки після завершення курсу терапії.

Очевидно, кращу виживаність ГД-пацієнтів, які перебували на модифікованому 12-місячному лікуванні, можна пояснити безпосереднім впливом аргініну глутамату і мельдонію на функцію ендотелію з оптимізацією метаболізму в NO-системі та адекватною регенерацією ендотелію [59, 628, 877]. Разом із тим, 5-річна виживаність хворих із ККС основної групи і групи порівняння, яких лікували хронічним ГД, достовірно не відрізнялась [13]. У дослідженні Ми-

куляк [872] показано достовірний позитивний вплив комплексної терапії із включенням L-аргініну при гострому ІМ на 2-річну виживаність хворих, зменшення ускладнень, патологічного ремоделювання серця, попередження серцево-судинних подій. Крім того, у праці Соколової [932] нещодавно визначено ефективність ступінчастої терапії L-аргініном щодо функціонального стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, покращення процесів релаксації міокарда у хворих на ЦД 1 типу молодого віку.

Результати експериментальних даних щодо профілактичної ролі L-аргініну в експресії кальцифікуючого фенотипу інтерстиціальних клітин АК [328] та досліджений протективний вплив NO-донації для попередження трансформації гладком'язових клітин судин [310] і міофібробластів АК [329] до остеобластного фенотипу підтверджують позитивний ефект модифікованого патогенетичного лікування щодо прогресування ККС і КСА у хворих на ХХН, який ми встановили вперше.

Вірогідний вплив аргініну глутамату і мельдонію на поширеність й інтенсивність серцево-судинної симптоматики безумовно сприятиме підвищенню у пацієнтів із ХХН і ККС якості та тривалості життя.

Отже, ми патогенетично довели при ХХН ефективність модуляції системи L-аргінін–NO шляхом тривалого (не менше року) поєданого застосування аргініну глутамату і мельдонію у складі комплексного лікування для попередження прогресування клапанної кальцифікації та кальцифікації каротидних судин, покращення показників кардіоваскулярного ремоделювання, а також довготривалого прогнозу, зокрема у ГД-пацієнтів. Ми наголошуємо на доцільності проведення повторного курсу модифікованого лікування через 2 роки після закінчення первинного курсу 12-місячної терапії для підвищення виживаності пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок, попередження чи редукції серцево-судинних подій.

Крім того, ми визначили необхідність модуляції системи L-аргінін–NO у хворих на ХХН із високою активністю запалення, тяжкими порушеннями вазореактивності й ушкодженням ендотелію з метою первинної профілактики ектопічної кальцифікації.

8.5. Нові діалізні технології та інвазивні втручання

В останні роки з'являється все більше повідомлень [51, 288, 291, 756, 579–582, 933–946] щодо позитивного впливу різних методів ГД-лікування та інноваційних діалізних мембран на механізми чи фактори ризику кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН. Згідно з даними рандомізованого контрольованого дослідження PERCI trial [934], 3-тижневе застосування HDx із використанням *high cut-off* мембран, порівняно з високопоточним ГД, призводило до вірогідного зниження сироваткового вмісту медіаторів запалення, зокрема розчинного TNF receptor-1 (sTNFR1), проте не змінювало щільність експресії CD162 на моноцитах. Більше того, в зазначеному спостереженні профіль експресії декількох прозапальних генів у лейкоцитах протягом міждіалізного періоду залишався достовірно редукованим. Пізніше Zickler та співавт. [581] показали, що проведення *high cut-off* ГД знижує (шляхом модуляції VCAM-1) прокальцифікуючі ефекти сироватки на гладком'язових клітинах судин *in vitro*, причому жоден із таких прозапальних біомаркерів, як sTNFR-1, sTNFR-2 чи розчинний IL-2 receptor (sIL2R), не підсилював кальцифікації коронарних артерій. У праці Willy та співавт. [756], опублікованій у 2018 р., зазначено, що застосування діалізних мембран із високим ступенем утримування (*high retention onset*), порівняно з *high cut-off* діалізаторами, сповільнює прогресування судинної кальцифікації у ГД-пацієнтів. Дослідники *in vitro* встановили, що в умовах *high retention onset* ГД-кальцифікація гладком'язових клітин, оцінена за допомогою алізарину червоного S, та активність ЛФ достовірно знизилась на 36 і 24 % відповідно через 4 тижні лікування, та на 48 і 33 % – через 3 місяці обсервації. Важливо, що використання *high retention onset* мембран, на відміну від високопоточного ГД, забезпечує ефективну редукцію маркерів апоптозу, вивільнення MGP, остеопонтину, а також фактора диференціації росту-15 (GDF-15) у супернатанті компетентних клітин [935]. Вважають [51, 291], що застосування діалізаторів із високим ступенем утримування, порівняно з мембранами з високою точкою відсікання сприяє меншим

втратам альбуміну у хворих на ХХН 5Д стадії. Варто зазначити, що застосування *high cut-off* ГД (шляхом зниження AGEs) може обмежити прогресування ремоделювання судинної стінки при ХХН [139]. Більше того, мембрани з високою точкою відсікання шляхом видалення великих СМ послаблюють прокальцифікуючі ефекти сироватки на прогеніторні клітини судин, сприяють адекватному ангиогенезу, що може покращити прогноз у ГД-пацієнтів [941].

Як відомо, ХХН призводить до накопичення широкого спектра уремічних токсинів, негативні ефекти яких, імовірно, зумовлені комбінованим впливом їх розмаїття, що включає малі молекули, СМ та протеїновмісні субстанції. Накопичення саме великих СМ в організмі ГД-хворого призводить до хронічного запалення, ушкодження/дисфункції ендотелію і відповідно підвищених серцево-судинних ризиків та, як наслідок, несприятливого прогнозу [51, 288, 291, 933].

Останні досягнення у технології виробництва діалізних мембран призвели до поліпшення їх біосумісності й селективності щодо великих СМ за рахунок розробки нової хімічної складової мембрани та особливої тришарової структури зі збільшеним діаметром пор. Інноваційна щодо видалення великих СМ високопроникна діалізна мембрана діалізатора THERANOVA дозволила впровадити якісно новий вид діалізної терапії у світову нефрологічну практику – HDx [580]. Варто відзначити, що гладка поверхня поверхневого шару, що контактує з кров'ю, містить гідрофобні/гідрофільні мікродомени, що дозволяє мінімізувати взаємодію з компонентами крові, зменшує адсорбцію білка і клітинну взаємодію, забезпечуючи менші ризики тромбоутворення. Незважаючи на свою більш високу проникність, мембрана THERANOVA являє собою безпечний і ефективний бар'єр для екзотоксинів. Внутрішній діаметр мембрани THERANOVA значно зменшений з метою підвищення внутрішньої фільтрації уздовж мембрани, що сприяє високій ефективності видалення великих СМ [291].

Таким чином, HDx став черговою еволюцією діалізної терапії, оскільки ефективно спрямований на видалення тих СМ, які не видаляли раніше за допомогою сучасних методів діалізу, включаючи як традиційний ГД, так і ГДФ [51]. HDx на основі THERANOVA має ефективні показники економіки бюджетного ресурсу, що витра-

чається на високоякісну діалізу терапію за рахунок відсутності необхідності у додатковій підготовці значного обсягу води для проведення ГДФ [291].

Переваги *on-line* ГДФ над високопоточним ГД при ТНН продемонстрували у 2014 р. Bellien та співавт. [288]. Довели, що *on-line* ГДФ попереджує ЕД та жорсткість провідних артерій у ГД-пацієнтів, знижує концентрацію уремічних токсинів, судинне запалення та асоціюється з поліпшенням функціональної активності eNOS, що в кінцевому підсумку (шляхом усунення ЕД) сприяє поліпшенню у них клінічних наслідків. Разом з тим, класичні високопоточні мембрани добре видаляють невеликі та деякі СМ, але не ефективні щодо великих СМ. При використанні мембран для високооб'ємної ГДФ, найважливішою детермінантою є видалення β_2 -мікроглобуліну, що підтверджено у згаданому вище дослідженні [288]. Проте великі СМ, у т. ч. гепсидин, λ -вільні легкі ланцюги і κ -вільні легкі ланцюги, IL-6, TNF- α , прямо асоційовані з хронічним запаленням та кардіоваскулярними подіями, протягом тривалого часу залишались недосягнутими мішенями щодо їх ефективного видалення. Характерним є те, що проведення ГДФ не призводить до вірогідно нижчого зменшення концентрації протеїновмісних уремічних токсинів порівняно з хронічним ГД після 12-місячного лікування у дитячій популяції [946].

Варто відзначити, що на сьогодні *on-line* ГДФ репрезентує нову парадигму зміни при НЗТ, її поширеність у ГД-популяції із кожним роком зростає, причому за кількістю пацієнтів, які отримують зазначену програмну гемокорецію, Україна входить у топ-10 країн Європи [947].

У дослідженні PERCI-MCO [936], яке завершили у 2015 р., а результати опублікували в 2017 р., первинну кінцеву точку – зниження генної експресії IL-6 і TNF- α на мононуклеарах периферійної крові унаслідок застосування *middle cut-off* ГД було досягнуто; крім того, зареєстровано вірогідну щодо високопоточного ГД редуцію вмісту sTNFR1, λ - і κ -вільних легких ланцюгів у плазмі, підвищення активності ліпопротеїнасоційованої фосфоліпази A2 (Lp-PLA2), що вказує на ефективне вивільнення прозапальних розчинних медіаторів у зазначеній категорії ГД-хворих.

Нещодавно встановили, що зниження циркулюючих рівнів кількох середніх і великих уремичних токсинів, включаючи VEGF-A, після 3-місячного ГД-лікування було більш вираженим при використанні мембран із середньою точкою відсікання, порівняно з мембранами з високою пропускнуою здатністю, тоді як їх вплив на запальні медіатори був подібним [938]. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні Lim та співавт. [948] зазначено, що проведення *middle cut-off* ГД позитивно впливає на показники якості життя. Фізичні навантаження під час сеансу ГД можуть мати протективний вплив на міокардільну ішемію, розвиток інтрадіалізної гіпотензії, маніфестацію СН [949], проте дані рандомізованого контрольованого дослідження RENEXC [950] переконують, що фізичні тренування протягом 12 місяців у хворих із недіалізною стадією ХХН не супроводжуються сповільненням прогресування кальцифікації черевної аорти.

Важливо, HDx шляхом модуляції VEGF-, TNF- α - та AP-1-сигнальних шляхів ослаблює активність хронічного запалення та зменшує вираження ЕД, що може позитивно вплинути на драматичні серцево-судинні показники у ГД-хворих [951].

Ми вважаємо, що незважаючи на достатню обнадійливі результати щодо ефективності HDx та інших діалізних технологій у процесах сповільнення прогресування кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН 5Д стадії, на сьогодні необхідне підтвердження встановлених змін у проспективних багатоцентрових дослідженнях, у т. ч. з метою оцінки довгострокових клінічних наслідків.

Перспективи інтервенційних інвазивних технологій при ККС у хворих на ХХН на сучасному етапі кореспондуються з настановами Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів із лікування клапанних вад серця [952]. Визначили, що хірургічними показаннями, зокрема у симптомних пацієнтів із тяжким аортальним стенозом, є: середній градієнт тиску на АК ≥ 40 мм рт. ст. або пікова швидкість через АК ≥ 4 м/с [953]. Транскатетерну імплантацію АК (TAVI) рекомендують пацієнтам, які не підходять для хірургічної заміни АК за оцінкою Heart Team або за індивідуальними характеристиками, причому TAVI надають перевагу людям похилого віку, придатних для трансфеморального доступу [953].

Вважають, що як хірургічна заміна клапана, так і TAVI можливі у хворих на ХХН [149, 155]. TAVI не лише набирає популярності серед пацієнтів із нормальною функцією нирок, але й також визначають як терапевтичну опцію для хворих на ХХН, у т. ч. і ГД-пацієнтів [954]. Проте як і в багатьох кардіологічних рекомендаціях хворі з тяжкою ХХН або ТНН не представлені в цих рекомендаціях, тому дані про можливість передачі доказів, отриманих з когорти пацієнтів без ниркової дисфункції (non-renal patients) до нефрологічної популяції є нечисленними. Ретроспективний аналіз хворих, які отримують хронічний ГД, показав, що в них хірургічна заміна клапана призводить до подібних наслідків у пацієнтів із відсутністю ККН [955]. Крім того, хоча існує певне занепокоєння щодо використання біопротезів клапанів, результати досліджень показали, що тканину клапанів можна безпечно використовувати у ГД-пацієнтів і вибирати протез потрібно індивідуально [956]. Отже, діалізне лікування не повинно бути офіційним протипоказанням для заміни клапана або TAVI; ендovasкулярний підхід є безпечною процедурою у хворих на ХХН 5Д стадії [954].

Варто відмітити, що ризик смертності у пери- та післяопераційному періодах вищий у пацієнтів із ТНН, порівняно з хворими із нормальною функцією нирок, що пов'язано з більшими витратами, тривалішою госпіталізацією та частішою вимогою проведення реабілітаційних заходів [149]. Таким чином, подальші дослідження повинні підтвердити ці попередні дані, але ми вважаємо, що настанови, розроблені для клапанних захворювань серця, неасоційованих із ХХН [953], можуть бути орієнтиром також і для популяції хворих із прогресуючою нирковою дисфункцією.

Отже, з огляду на надзвичайну складність і різноманітність характеру процесів, що призводять до кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН, їх динамічність, можна поставити під деякий сумнів ефективність ізольованих терапевтичних втручань на один патогенетичний компонент ектопічної кальцифікації. Натомість, інтервенції, спрямовані на кілька патологічних паралельних інтерактивних механізмів із використанням, наприклад адаптованих фармакологічних засобів, які можуть включати сполуки, що модулюють мінеральний і кістковий метаболізм, редукують активність запалення, послаблю-

ють ушкодження/дисфункцію ендотелію, сприяють його регенерації, відтак покращують серцево-судинний ризик, повинні стати корисним підходом для майбутніх досліджень [26, 48, 59, 97, 137, 143, 149, 150, 152, 153, 245, 418, 470, 697, 721, 957].

У прогностичному плані, на думку Ketteler та співавт. [397], додаткова «поліпіплюля», спрямована на *bone and vascular health* при всіх стадіях ХХН, може складатися з вітамінів К, D і Mg, що вимагає ідеального дизайну дослідження для передбачення чистого ефекту від такого втручання в реальних клінічних сценаріях. Натомість, Долженко та співавт. [697] вважають, що новим і перспективним терапевтичним підходом для лікування остеопорозу та атеросклерозу може стати розробка й застосування медикаментів подвійного спрямування – антагоніста рецептора NF-κβ деносумабу та інгібітора катепсину К оданакатибу, проте ефективність запропонованого лікування при ХХН потребує підтвердження в багатоцентрових рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях. Більше того, на сьогодні *in vivo* досліджують ефективність адміністрації SCH527123 як конкурентного інгібітора рецепторів до IL-8 щодо попередження розвитку чи прогресування кардіоваскулярної кальцифікації в умовах хронічної дисфункції нирок [195]. Важливо, що IL-8 розглядають як посередник між взаємодією ендотеліальних і гладком'язових клітин при судинній кальцифікації [195], індукованій уремічними токсинами. Вважають [48, 59, 149, 152, 154, 195, 308, 316, 412], що *unhealthy* ендотелій із надмірною активністю ВМР через різні механізми може сприяти формуванню і прогресуванню кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН.

Підсумок

Коекспресія серцево-судинної і ниркової патології є яскравим прикладом того, як використовуючи системний (мережевий) підхід, медицина в цілому і, зокрема нефрологія, набуває формату П4 – стає персоніфікованою (personalized), передбачуваною (predictive), превентивною (preventive) і партнерською (participatory). У зв'язку з цим, проблема кардіоваскулярної кальцифікації при ХХН може стати таргетним механізмом застосування зазначеного підходу.

Ми живемо у час доказової медицини. На жаль, на сьогодні немає достатньої кількості багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих сліпих досліджень щодо попередження і лікування кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН, щоб дати відповіді на усі питання нефрологів, кардіологів, трансплантологів, хірургів і терапевтів.

Дані, представлені у монографії, вказують на те, що кардіоваскулярна кальцифікація при ХХН є надзвичайно мультифакторним, багатогранним і динамічним процесом. Визначено важливу роль порушень мінерального і кісткового метаболізму, вільнорадикального гомеостазу, хронічного запалення, уремичної інтоксикації та ушкодження ендотелію в реалізації механізмів кальцифікації серця й судин. Показано, що ЕД, зокрема дефект у системі обміну NO, у хворих на ХХН може втручатись в процеси ектопічної кальцифікації як на етапі її формування, так і прогресування, суттєво впливаючи на механізми репаративної регенерації.

Результати досліджень, викладені у цій монографії, переконливо засвідчують, що клапанна і судинна кальцифікації тісно пов'язані з прогресуванням атеросклеротичного ушкодження, причому при діаліздезалежній стадії ХХН вагоме значення в реалізації цих уражень відіграють розлади фосфорно-кальцієвого метаболізму. Доведено,

що ГД-лікування є важливим додатковим чинником пришвидшення процесів атеро-, артеріосклерозу в пацієнтів із ТНН.

Кардіоваскулярні ускладнення атеросклеротичної та неатеросклеротичної природи, асоційовані з ККС, кальцифікацією медії- та інтими артерій, є головною причиною смертності хворих із ТНН. Згідно з позицією робочої групи «ХХН-МКП» ERA, основним драйвером прогресування серцево-судинних ускладнень в умовах хронічної дисфункції нирок, вважають ушкодження ендотелію. Тому терапевтичні стратегії, спрямовані на покращення *endothelial health*, тобто на усунення дисбалансу між підвищеною деструкцією ендотелію та зниженою його регенерацією, повинні ґрунтуватись на корекції порушень мінерального гомеостазу, видаленні уремічних токсинів та обмеженні ОС. При лікуванні зазначеної категорії хворих необхідно якнайшвидше виявляти та починати корекцію факторів ризику ураження серцево-судинної системи. Ефективність модуляції системи L-аргінін–NO щодо попередження прогресування ККС і КСА, покращення показників кардіоваскулярного ремоделювання, а також довготривалого прогнозу, зокрема у ГД-пацієнтів, яку ми встановили при ХХН, підтверджує цю концепцію.

Незважаючи на значний поступ у розумінні шляхів формування і прогресування кардіоваскулярної кальцифікації у хворих на ХХН, ми все ще далекі від повного розуміння суті цього явища; багато питань її виникнення і, особливо, корекції залишаються нез'ясованими, для чого потрібні багатоцентрові рандомізовані дослідження та тісна співпраця кардіологів і нефрологів з метою пошуку ефективних лікувальних стратегій.

Список літератури

1. Carney E. F. The impact of chronic kidney disease on global health / E. F. Carney // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 251. DOI: 10.1038/s41581-020-0268-7.
2. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney disease / K. J. Jageri, C. Kovesdysz, R. Langham [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1803–1805.
3. Бабенко З. В. Епідеміологічні аспекти хронічної хвороби нирок : огляд літератури / З. В. Бабенко // *Вісник морської медицини.* – 2019. – № 2. – С. 135–140.
4. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / B. Bikbov, C. A. Purcell, A. S. Levey [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 709–733.
5. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease / D. N. Koye, D. J. Magliano, R. G. Nelson, M. E. Pavkov // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 25, № 25. – P. 121–132.
6. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS One.* – 2016 J. – Vol. 11, № 7. – P. e0158765.
7. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts / J. Radhakrishnan, G. Remuzzi, R. Saran [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86. – P. 246–250.
8. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030 / K. P. McCullough, H. Morgenstern, R. Saran [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 127–135.
9. Іванов Д. Д. Нова ера діалізу: розширений гемодіаліз (HDx) / Д. Д. Іванов // *Нирки.* – Т. 8, № 1. – С. 62–67.
10. Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України» – 20 років поспіль / М. Колесник, В. Дріянська, Л. Ліксунова [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2021. – № 4. – С. 3–9.
11. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients / K.-U. Eckardt, K. Kim, F. Kronenberg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1765–1775.

12. Mortality in Incident Maintenance Dialysis Patients Versus Incident Solid Organ Cancer Patients: A Population-Based Cohort / K. L. Naylor, S. J. Kim, E. McArthur [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 73, № 6. – P. 765–776.
13. Модуляція L-аргинин – оксид азота пути и долгосрочный прогноз у больных с кальцификацией клапанов сердца, находящихся на хроническом гемодиализе / А. Б. Сусла, И. Р. Мисула, А. И. Гоженко, З. И. Литовкина // IV конгресс Ассоциации нефрологов новых независимых государств, 29–30 сентября 2016 г. : материалы конгр. – Минск : СтойМедиаПроект, 2016. – С. 75–76.
14. Активация оксидативного стрессу, коморбідність та виживаність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які лікуються гемодіалізом / І. М. Шіфріс, Л. В. Король, Е. К. Красюк, С. Л. Дудар // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2021. – № 4. – С. 67–77.
15. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K. C. Abbott [et al.]. – *Am J. Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 73, № 3 (Suppl. 1). – P. A7–A8.
16. Parfeni M. A systematic review regarding the association of illness perception and survival among end-stage renal disease patients / M. Parfeni, I. Nistor, A. Covic // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2407–2414.
17. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C. A. Herzog, R. W. Asinger, A. K. Berger [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80. – P. 572–586.
18. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Тащук та ін.]. – К. : ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. – 224 с.
19. US Renal Data System 2018 Annual Data Report. Volume 2 – ESRD in the United States Chapter 8: Cardiovascular Disease in Patients with ESRD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 73, № 3 (Suppl. 1). – P. 463–500.
20. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies / S. Genovesi, G. Boriani, A. Covic [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 396–405.
21. Катеренчук І. П. Фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі / І. П. Катеренчук // *Кардиология: от науки к практике.* – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 48–64.
22. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок : 2020 рік / уклад. Н. І. Козлюк, О. О. Разважачева ; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2021. – 180 с.
23. Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії / І. М. Шіфріс, В. Ф. Крот, Ю. І. Гончар [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2014. – № 4. – С. 31–40.

24. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л. В. Козловская, Н. А. Мухин // *Терапевтический архив*. – 2013. – № 6. – С. 17–24.
25. Echocardiographic assessment of cardiac structural and functional abnormalities in patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis / H. Matsuo, K. Dohi, H. Machida [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82, № 2. – P. 586–595.
26. Mark P. B. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease / P. B. Mark // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33. – P. 23–25.
27. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: aetiology and risk reduction strategies / L. C. Pickup, J. P. Law, J. N. Townend, C. J. Ferro // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 1386–1388.
28. Сусла О. Б. Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих із клапанним кальцинозом на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2012. – № 2. – С. 152–157.
29. Association of aortic valve calcification with carotid artery lesions and peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study / Y. Arita, M. Nakayama, Yu. Matsukuma [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 203. – DOI: 10.1186/s12882-020-01864-z.
30. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / R. W. Major, M. R. Cheng, R. A. Grant [et al.] // *Plos One*. – 2018. – Vol. 3, № 3. – P. e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
31. Дисфункция почек при поступлении в блок кардиореанимации – фактор риска госпитальной летальности у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. В. Макарычева, Т. Н. Хмара, Н. В. Якушева [и др.] // *Креативная кардиология*. – 2010. – № 2. – С. 35–40.
32. Daly C. Is early chronic kidney disease an important risk factor for cardiovascular disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease / C. Daly // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 22 (Suppl. 9). – P. ix19–ix25.
33. Schiffrin E. L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 85–97.
34. Shiba N. Chronic kidney disease and heart failure – bidirectional close link and common therapeutic goal / N. Shiba, H. Shimokawa // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 8–17.
35. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с хроническим заболеванием почек / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Л. С. Холопов [и др.] // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2013. – № 3 (Додаток № 1). – С. 6–9.
36. Есаян А. М. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном /

- А. М. Есаян, А. Ж. Карабаева, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 40–45.
37. Campese V. M. Left ventricular function and chronic kidney disease: how soon does it start? / V. M. Campese // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1989–1991.
38. Paoletti E. Left ventricular hypertrophy and progression of chronic kidney disease / E. Paoletti // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 847–850.
39. Prognostic values of left ventricular mass index in chronic kidney disease patients / G. Tripepi, G. D'Arrigo, F. Mallamaci [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 665–672.
40. Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: interrelationship and clinical impacts / H. S. Hwang, J. S. Cho, Y. A. Hong [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 557–563.
41. Демихова Н. В. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией с хронической почечной недостаточностью / Н. В. Демихова // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки.* – 2013. – № 1. – С. 30–34.
42. Шалімова А. С. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі хронічної хвороби нирок / А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // *Український терапевтичний журнал.* – 2010. – № 3. – С. 42–47.
43. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек / А. М. Шутов, Н. Я. Мардер, Г. А. Хамидулина [и др.] // *Нефрология.* – 2005. – Т. 9, № 5. – С. 30–34.
44. Ромашева Е. П. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.06 «Кардиология» / Е. П. Ромашева. – Самара, 2009. – 25 с.
45. Візір В. А. Кардіальне ремоделювання та асоційовані фактори у пацієнтів, що лікуються програмним гемодіалізом / В. А. Візір, О. Г. Овська, І. Б. Приходько // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2013. – № 3 (Додаток № 1). – С. 97–102.
46. Диастолическая дисфункция при различных вариантах гипертрофии левого желудочка у больных с терминальной стадией почечной недостаточности: влияние длительной терапии эритропоэтином / Ф. У. Дзгоева, Т. М. Гагагонова, З. К. Кадзаева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2013. № 6. – С. 44–50.
47. Кальциноз клапанного аппарата сердца, ремоделювання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, М. І. Швед, О. Б. Сусла, Н. М. Білик // *Український медичний альманах.* – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 128–131.

48. Сусла О. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування шляхів оптимізації діагностики, лікування і профілактики кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на хронічну хворобу нирок : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Сусла Олександр Богданович. – Тернопіль, 2016. – 441 с.
49. Association of LV hypertrophy with prevalent and incident valve calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S. Elmariah, J. A. C. Delaney, D. A. Bluemke [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 5, № 8. – P. 781–788.
50. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis / S. Panino, S. Barrio-Vazquez, M. Naves-Diaz [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2013. – Vol. 28. – P. 2735–2744.
51. Прусський Ф. О. Серцево-судинні ускладнення у хворих, які лікуються гемодіалізом: сучасні підходи для пролонгації та підвищення якості життя пацієнтів / Ф. О. Прусський // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2019. – № 3. – С. 53–61.
52. Erben R. G. Pleiotropic Actions of FGF23 / R. G. Erben // *Toxicol. Pathol.* – 2017. – Vol. 45, № 7. – P. 904–910.
53. Зв'язок стану міокарду з порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію / І. І. Топчій, В. П. Денисенко, О. М. Кірієнко [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2017. – № 2. – С. 39–46.
54. Komaba H. Phosphate – a poison for humans? / H. Komaba, M. Fukagawa // *Kidney Int*. – 2016. – Vol. 90, № 4. – P. 753–763.
55. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек / И. М. Кутырина, Т. Е. Руденко, С. А. Савельева [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, № 9. – С. 69–76.
56. Peev V. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease / V. Peev, A. Nayer, G. Contreras // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 54–60.
57. Litovkina Z. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 144–157.
58. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease / S.-C. Chen, J.-C. Huang, H.-M. Su [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 1388–1407.
59. Most exposed: the endothelium in chronic kidney disease / M. V. Cuenca, P. L. Hordijk, M. G. Vervloet // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2020. – Vol. 35. – P. 1478–1487.
60. Сусла О. Б. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які перебувають на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла,

3. І. Літовкіна, О. В. Буштинська // Український журнал нефрології та діалізу. – 2019. – № 4. – С. 39–48.
61. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек / М. М. Волков, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 31–35.
62. Rangaswami J. Heart Failure in End-Stage Kidney Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Strategies / J. Rangaswami, P. A. McCullough // *Semin Nephrol.* – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 600–617.
63. Glowinska I. Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy / I. Glowinska, J. Grochowski, J. Malyszko // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol. 118, № 7–8. – P. 404–411.
64. Смирнов А. В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов // *Нефрология.* – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7–15.
65. Сердечная недостаточность и дисбаланс химических элементов в миокарде больших ишемической болезнью сердца / А. М. Чернявский, Е. Н. Левичева, И. Ю. Логинова [и др.] // *Кардиология.* – 2011. – № 8. – С. 15–21.
66. Шалімова А. С. Мозковий натрійуретичний пептид у діагностиці серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / А. С. Шалімова // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2009. – № 2. – С. 128–132.
67. Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis / S. H. Barberato, S. G. E. Buchares, A. M. Sousa [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2010. – Vol. 94, № 4. – P. 431–436.
68. Prevalence, prognosis, and therapeutic implications of unrecognized left ventricular systolic dysfunction in patients with chronic anemia and chronic kidney disease / S. Bhatti, A. Hakeem, K. S. Dillie [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2010. – Vol. 16. – P. 271–277.
69. Шутов А. М. Структурно-функциональные изменения сердца, влияющие на динамику трансмитрального кровотока во время сеанса гемодиализа / А. М. Шутов, О. М. Едигарова, В. Э. Мاستыков // *Терапевтический архив.* – 2006. – № 5. – С. 51–54.
70. Сусла О. Б. Кальцифікація клапанів серця у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 204–209.
71. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н. А. Томилина, Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов, И. Г. Ким // *Нефрология и диализ.* – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 15–24.
72. Волгина Г. В. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью / Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Российский кардиологический журнал.* – 2003. – № 2. – С. 23–29.

73. Михеева Ю. С. Нарушения ритма при лечении хроническим гемодиализом / Ю. С. Михеева, А. М. Есяян, А. Ш. Румянцев // *Нефрология*. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 58–62.
74. Echocardiographic assesment of left atrial size in patients with end-stage renal disease / D. Kocinaj, M. Gashi, M. Berisa [et al.] // *Cardiovasc. Afr.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 183–186.
75. Фосфорно-кальцієвий баланс і кальциноз клапанів серця у хворих на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, О. Б. Сусла, І. В. Смачило, А. І. Гоженко // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 1. – С. 16–18.
76. Sise M. E. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage renal disease / M. E. Sise, A. M. Courtwright, R. N. Channick // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 682–692.
77. Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study / Y. He, Y. Wang, X. Luo [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – Vol. 47, № 11. – P. 1889–1897.
78. Yang Q. M. Pulmonary hypertension in patients with stage 1–3 chronic kidney disease / Q. M. Yang, X. R. Bao // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 5695–5703.
79. Fouda R. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease patients on conservative treatment and on dialysis. Relation to nitric oxide / R. Fouda, Y. Abdelhamid, D. Alsayed // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. ii131.
80. Echocardiography and right ventricular function in NKF stage III chronic kidney disease: Ultrasound nephrologists' role / F. Floccari, A. Granata, R. Rivera [et al.] // *J. Ultrasound.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 252–256.
81. Ellouali F. Evaluation of the effect of duration on dialysis on echocardiographic parameters: a preliminary study / F. Ellouali, F. Berkchi, S. Elhoussni // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 83–89.
82. Solak Y. Role of nitric oxide, asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction in arteriovenous fistula failure: should we be more hopeful with neбиволол / Y. Solak, Z. Blylk, M. Kanbay // *Nephrol. Rev.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 8–12.
83. Genctoy G. Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria / G. Genctoy, S. Arican, O. Gedik // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – Vol. 47, № 2. – P. 353–358.
84. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis / T. M. Yu, Y. H. Chen, J. Y. Hsu [et al.]. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1946–1951.
85. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD / C. Zoccali, C. Torino, R. Tripery [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 639–646.

86. Роль ремоделирования крупных сосудов в развитии гипертрофии левого желудочка на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / И. М. Кутьрина, Т. Е. Руденко, М. Ю. Шевцов, В. В. Кушнир // *Терапевтический архив*. – 2008. – № 6. – С. 37–41.
87. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity / P. Lilitkarntakul, N. Dhaun, V. Melville [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 217–225.
88. London G. M. Arterial stiffness in chronic kidney disease and end-stage renal disease / G. M. London // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 154–158.
89. Chronic kidney disease and pulse wave velocity: a narrative review / N. Lioufas, C. M. Hawley, J. D. Cameron, N. D. Toussaint // *Int. J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 2019. – P. e9189362. – DOI: 10.1155/2019/9189362.
90. Алипова О. Є. Артеріальна гіпертензія в контексті судинного ремоделювання: вирішені та невирішені питання / О. Є. Алипова // *Запорозький медичинський журнал*. – 2014. – № 2. – С. 72–76.
91. Enhanced blood pressure-lowering effect of olmesartan in hypertensive patients with chronic kidney disease associated sympathetic hyperactivity: HONEST study / K. Kario, I. Saito, T. Kushiro [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 555–561.
92. Дзяк Г. В. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Э. Л. Колесник // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 4. – С. 89–93.
93. Кальцифікація сонних артерій у хворих із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, А. І. Гоженко, А. В. Левицький // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2010. – № 4. – С. 29–34.
94. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease / A. W. Y. Chung, H. H. Clarice Yang, M. K. Sigrist [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 84. – P. 494–504.
95. Сусла О. Б. Метаболічні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетичною нефропатією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, З. І. Литовкіна // *Вісник наукових досліджень*. – 2018. – № 4. – С. 55–60.
96. Susla O. Blood pressure and cardiac valve calcification in patients with chronic kidney disease / O. Susla, A. Gozhenko, I. Mysula // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. iii561.
97. Pro: Cardiovascular calcification are clinically relevant / J. Bover, P. Evenepoel, P. Urena-Torres [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 345–351.
98. Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease / A. P. Guerin, G. M. London, S. J. Sylvain [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1014–1025.

99. Determinants of change in arterial stiffness over 5 years in early chronic kidney disease / N. J. McIntyre, A. Shardow, J. Richard [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 281–288.
100. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: the NEFRONA study / A. Betriu, M. Nartinez-Alonso, M. V. Arcidiacono [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1415–1422.
101. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assesment / B. Coll, A. Betriu, M. Martines-Alonso [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3017–3025.
102. Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with chronic kidney disease but not with the higher carotid intima-media thickness in type 2 diabetic subjects / C.-H. Chu, H.-C. Lam, J.-K. Lee [et al.] // *Endocrine Journal.* – 2011. – Vol. 58, № 10. – P. 841–847.
103. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients / A. Nakashima, N. Yorioka, Y. Asakimori [et al.] // *Intern. Med.* – 2003. – Vol. 42, № 11. – P. 1095–1099.
104. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients / A. Papagianni, M. Kalovoulus, D. Lirmizis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 113–119.
105. Lipoproteine-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease / H. K. Aggarwal, D. Jain, M. Lathar [et al.] // *Ren. Fail.* – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 647–652.
106. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів та хронічного запалення з атеросклеротичними змінами судин та показниками ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН II–IV стадій / І. О. Дудар, І. В. Красюк, В. В. Алексеева [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2015. – № 1. – С. 13–20.
107. Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease / Y. Sumida, M. Nakayama, M. Nagata [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 360–369.
108. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis / M. Tanaka, Y. Abe, S. Furucado [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 47–51.
109. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: the Suita study / T. Ohara, Y. Kokubo, K. Toyoda [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 12. – P. 3537–3539.
110. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11–16.

111. Prognostic value of carotid intima media thickness and wall plaques in haemodialysis patients / J. E. Sanches-Alvarez, P. Delgado-Mallen, A. Gonzalez-Rinne [et al.] // *Nefrologia*. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 427–434.
112. Прогнозування несприятливого наслідку ішемічного інсульту у хворих на хронічну хворобу нирок / А. В. Антоненко, К. В. Антоненко, Л. О. Вакулєнко, З. О. Дубовєнко // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2021. – № 4. – С. 53–59.
113. Effects of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic profiles in diabetic haemodialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / H. R. Talari, M. Zakizade, A. Soleimani [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2019. – Vol. 121, № 7. – P. 809–817.
114. 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. Saadatnia [et al.] // *Eur. Neurol* – 2013. – Vol. 69, № 5. – P. 309–316.
115. Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease / O. Susla, Z. Litovkina, A. Gozhenko, M. Shved, S. Danyliv // *CardioNephrology* 2019, March 12–14, 2019 : Abstract. – Rome, Italy, 2019. – Режим доступу : <https://fenicia-events.eu/cardionefro/en/abstract-2/>.
116. Сусла О. Б. Кальцифікація сонних артерій у додіалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок / О. Б. Сусла // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2012. – № 2. – С. 180–186.
117. Ohtake T. Chronic Kidney Disease and Atherosclerosis: An Important Implication of Carotid Intima-Media Thickness / T. Ohtake, S. Koba-yashi // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 471–473.
118. Chronic kidney disease is associated with carotid atherosclerosis and symptomatic ischaemic stroke / N. Kajitani, H. A. Uchida, I. Suminoe [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46, № 9. – P. 3873–3883.
119. The relationship between sclerostin and carotid artery atherosclerosis in patients with stage 3-5 chronic kidney disease / B. Zhao, A. Chen, H. Wang [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 1329–1336.
120. Возможности инструментальных методов диагностики нестабильных атеросклеротических бляшек каротидных артерий / Л. Р. Токлуєва, Т. В. Балахонова, Е. Ю. Страздєнь [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 37–44.
121. Коваль С. М. Вплив сучасної гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії на ремоделювання сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію / С. М. Коваль, Л. А. Резнік, К. О. Юшко // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – № 5. – С. 72–78.

122. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients / Y. Nishizawa, T. Shoji, K. Maekawa [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. S76–S79.
123. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин молодого и старшего возраста с ишемической болезнью сердца / С. Г. Козлов, Т. В. Балахонова, Х. А. Махмудова [и др.] // *Кардиология.* – 2013. – № 5. – С. 13–19.
124. Carotid artery calcification on multislice detector-row computed tomography / T. Uwatoko, K. Toyoda, T. Inoue [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 20–26.
125. The relationship between coronary artery calcification and renal function in nondialyzed patients / J. H. Chang, J. Y. Sung, J. Y. Jung [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 685–690.
126. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesion and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease / K. Kono, H. Fujii, K. Nakai [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 344–351.
127. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability / J. Pelisek, I. N. Hahntow, H. H. Eckstein [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1643–1649.
128. Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study / S. Prabhakaran, R. Singh, X. Zhou [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 195, № 1. – P. e197–e201.
129. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2-го типа / В. Н. Кретников, Ю. А. Беленькова, М. В. Зыков [и др.] // *Кардиология.* – 2013. – № 4. – С. 12–18.
130. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease / A. Y. Wang, S. S. Ho, M. Wang [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165, № 3. – P. 327–332.
131. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients / C. C. Russu, S. Racasan, I. M. Kacso [et al.] // *Clujul. Med.* – 2016. – Vol. 89, № 2. – P. 250–256.
132. Briet M. Chronic kidney disease and vascular remodeling: molecular mechanisms and clinical implications / M. Briet, K. D. Burns // *Clin. Sci. (Lond.)* – 2012. – Vol. 123, № 7. – P. 399–416.
133. Mysula I. Carotid artery remodeling and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / I. Mysula, A. Gozhenko, O. Susla // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. ii122.
134. Asymmetric dimethylarginine: a novel cardiovascular risk factor in end-stage renal disease / M. Y. Alsagaff, M. Thaha, M. Aminuddin [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 340–349.
135. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy / A. Mataradzija, H. Resic,

- S. Rasic [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. S.44–S50.
136. Rebic D. Impact of peritoneal dialysis treatment on arterial stiffness and vascular changes in diabetic type 2 and nondiabetic patients with end-stage renal disease / D. Rebic, S. Rasic, V. Rebic // *Int. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 681454. – DOI: 10.1155/2013/681454.
137. Kobayashi S. Cardiovascular events in hemodialysis patients: challenging against vascular calcification / S. Kobayashi // *Ann. Vasc. Dis.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 1–7.
138. Хабибулина М. М. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы / М. М. Хабибулина // *Терапевтический архив.* – 2011. – № 12. – С. 11–15.
139. Петросов С. Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертензией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте / С. Л. Петросов // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – № 6. – С. 29–33.
140. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек : обзор литературы и собственные данные / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, М. А. Меншутина [и др.] // *Нефрология.* – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28–46.
141. Казанцева Л. А. Структурно-функциональные показатели сердца, дисфункции эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, и реципиентов почечного трансплантата : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.05 «Внутренние болезни» / Л. А. Казанцева. – Екатеринбург, 2007. – 23 с.
142. Parathyroid hormone promotes osteoblastic differentiation of endothelial cells via the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and nuclear factor- κ B signaling pathways / Z.-Y. Cheng, T. Ye, Q.-Y. Ling [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 1754–1760.
143. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update / G. Schlieper, L. Schurgers, V. Brandenburg [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 31–39.
144. The key role of phosphate on vascular calcification / M. Cozzolino, P. Ciceri, A. Galassi [et al.] // *Toxins.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 213. – DOI: 10.3390/toxins11040213.
145. Disthabanchong S. Phosphate and Cardiovascular Disease beyond Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification / S. Disthabanchong // *Int. J. Nephrol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 3162806. – DOI: 10.1155/2018/3162806.
146. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. 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, № 1. – P. 1–59.
147. Егшатын Л. В. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева // *Нефрология.* – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 30–39.
 148. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis / Z. Wang, A. Jiang, F. Wei, H. Chen // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 12.
 149. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated / P. Ureña-Torres, L. D’Marco, P. Raggi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 2046–2053.
 150. Vervloet M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? / M. Vervloet, M. Cozzolino // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91 – P. 808–817.
 151. Кальцифікація серця і судин при хронічній хворобі нирок: проблемні питання етіології і патогенезу / О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, Й. Бергер [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 80–93.
 152. Dithabanchong S. Mechanisms of Vascular Calcification in Kidney Disease / S. Dithabanchong, S. Srisuwarn // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 26, № 6. – P. 417–426.
 153. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек / Ф. У. Дзгоева, О. В. Ремизов, В. Г. Голоева, З. Р. Икоева // *Нефрология.* – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 18–28.
 154. Zoccali C. Con: Vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease / C. Zoccali, G. London // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 352–357.
 155. Aortic valve calcification in chronic kidney disease / M. Rattazzi, E. Bertacco, A. Del Vecchio [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2968–2976.
 156. The Australian Calciphylaxis Registry: reporting clinical features and outcomes of patients with calciphylaxis / I. Ruderman, N. D. Toussaint, C. M. Hawley [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 649–656.
 157. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? / K. Hruska, S. Mathew, R. Lund, Y. Fang, T. Sugatani // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79 (Suppl. 121). – P. S9–S13.
 158. Valdivielso J. M. Vascular calcification: types and mechanisms / J. M. Valdivielso // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 142–147.
 159. London G. M. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome / G. M. London // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 644–647.
 160. Schlieper G. Vascular calcification in chronic kidney disease: not all arteries are created equal / G. Schlieper // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – P. 501–503.

161. Аронов Д. М. Диффузный кальциноз артерий: его отношение к атеросклерозу и очаговому кальцинозу артерий / Д. М. Аронов // *Терапевтический архив*. – 1963. – № 4. – С. 54–58.
162. Вихерт А. М. Кальциноз артерий (аорты и коронарных сосудов) / А. М. Вихерт, К. Р. Седов, Р. И. Соколова. – М. : Медицина, 1970. – 152 с.
163. Базарная Н. Кальциноз артерий при атеросклерозе / Н. Базарная. – Ставрополь : Кн. изд-во, 1976. – 212 с.
164. Кушаковский М. С. О дегенеративном (невоспалительном) кальцинированном стенозе устья аорты и его отличиях от ревматического кальцинированного стеноза устья аорты / М. С. Кушаковский, А. А. Балябин // *Кардиология*. – 1991. – № 1. – С. 56–59.
165. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients / G. A. Block, T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin, F. K. Port // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 31, № 4. – P. 604–607.
166. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD / K. L. Adeney, D. S. Siscovick, J. H. Ix [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 381–387.
167. Cross-sectional association of kidney function with valvular and an-nular calcification: the Framingham heart study / C. S. Fox, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 521–527.
168. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients / V. Percovic, D. Hunt, S. V. Griffin [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 94, № 2. – P. c40–c45.
169. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis / J. E. Ventura, N. Tavella, C. Romero [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1795–1801.
170. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis / T. Ohara, Y. Hashimoto, A. Matsumura [et al.] // *Circ. J.* – 2005. – Vol. 69, № 12. – P. 1535–1539.
171. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease / S. Rong, X. Qiu, X. Jin [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – № 5. – P. e9804. DOI: 10.1097/MD.00000000000009804.
172. 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.
173. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients / A. Bellasi, E. Ferramosca, C. Ratti [et al.] // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 211–218.
174. Волков М. М. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе / М. М. Волков,

- О. А. Дегтерева, О. А. Шевякова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 57–63.
175. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек / М. М. Волков, О. А. Дегтерева, А. В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 47–54.
176. Федоров Ю. В. Кальцинуоча хвороба клапанів серця: механізми розвитку, морфо-функціональний стан серця, клінічний перебіг, діагностика та підходи до медикаментозної корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Ю. В. Федоров. – Івано-Франківськ, 2004. – 52 с.
177. Calciphylaxis in end stage kidney disease: outcome data from the United Kingdom calciphylaxis study / R. Chinnadurai, A. Huckle, J. Hegarty [et al.] // *J. Nephrol.* – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 1537–1545.
178. Лутай М. И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова // *Український кардіологічний журнал.* – 2015. – № 2. – P. 99–112.
179. Early vascular ageing in chronic kidney disease: impact of inflammation, vitamin K, senescence and genomic damage / L. Dai, L. J. Schurgers, P. G Shiels, P. Stenvinkel // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. ii31–ii37.
180. Fok P.-W. Media sclerosis drives and localizes atherosclerosis in peripheral arteries / P.-W. Fok, P. Lanzer // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. e0205599. DOI: 10.1371/journal.pone.0205599.
181. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья / И. А. Скрипникова, Э. С. Абирова, Н. А. Алиханова, О. В. Косматова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 95–102.
182. Arterial «inflammaging» drives vascular calcification in children on dialysis / P. Sanchis, C. Y. Ho, Y. Liu [et al.] // *Kidney Int.* – 2019. – Vol. 95. – P. 958–972.
183. Волков М. М. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы / М. М. Волков, А. В. Смирнов // *Нефрология.* – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 37–45.
184. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease / T. Savage, A. L. Clarke, M. Giles [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 2004–2012.
185. Remodeling of carotid arteries and endothelial dysfunction in patients with end-stage renal disease / O. Susla, A. Gozhenko, I. Mysula, M. Shved // *Nephrol. Dial. Transplant. Plus.* – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. iii179.

186. Carotid plaque calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / A. Gozhenko, O. Susla, M. Shved [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant. Plus.* – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 2). DOI: 10.1093/ndtplus/4.s2.31.
187. Сусла А. Б. Эндотелиальная дисфункция и кальцификация сонных артерий у пациентов с додиализной хронической болезнью почек / А. Б. Сусла // *Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал* – 2013. – № 4. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1103.
188. Emerging role of vitamins D and K in modulating uremic vascular calcification: the aspect of passive calcification / Y-C. Hou, C-L. Lu, C-M. Zheng [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 152.
189. Giachelly C. M. The emergency role of phosphate in vascular calcification / C. M. Giachelly // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – P. 890–897.
190. Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826–834.
191. Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease / K. Nitta // *Ther. Apher. Dial.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 513–521.
192. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function / L. Hénaut, A. Mary, J.-M. Chillon [et al.] // *Toxins (Basel).* – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 1–21.
193. Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification / A. D. ter Braake, C. Eelderink, L. W. Zeper [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 765–773.
194. Research progress on the relationship between coronary artery calcification and chronic renal failure / J. Lai, G. Akindavyi, Q. Fu [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2018. – Vol. 131, № 5. – P. 608–614.
195. Endothelial cells exposed to phosphate and indoxyl sulphate pro-mote vascular calcification through interleukin-8 secretion / J. Bouabdallah, K. Zibara, H. Issa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1125–1134.
196. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation / K. Benz, K.-F. Hilgers, C. Daniel, K. Amann // *Int. J. Nephrol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 4310379. DOI: 10.1155/2018/4310379.
197. Massy Z. A. LDL cholesterol in CKD – to treat or not to treat? / Z. A. Massy, D. de Zeeuw // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 451–456.
198. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial / C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2181–2192.
199. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 259–305.

200. Скибчик В. А. Дегенеративний склероз аортального клапана та артеріальна гіпертензія: місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту / В. А. Скибчик, Ю. П. Мелень // Ліки України. – 2012. – № 3–4. – С. 71–73.
201. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium / K. O'Brien, J. L. Probstfield, M. T. Caulfield [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 858–862.
202. Slowing of mitral valve annular calcium in systemic hypertension by nifedipine and comparisons with enalapril and atenolol / F. Cacciapuoti, N. Perrone, R. Diaspro [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – P. 1038–1042.
203. Inrig J. K. Peridialytic hypertension and hypotension: another U-shaped BP-outcome association / J. K. Inrig // Kidney Int. – 2013. – Vol. 84. – P. 641–644.
204. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear / A. L. Sverdlov, D.T.M. Ngo, M. J. Chapman [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 185–199.
205. Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты суперселективного β_1 -блокатора небиволола при лечении артериальной гипертонии и ее осложнений / М. Г. Бубнова // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 9. – С. 52–60.
206. Метаболічна складова кальцифікації клапанного апарату серця у хворих на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла, І. Г. Якубишина // Медична хімія. – 2009. – Т.11, № 2. – С. 15–19.
207. Сусла О. Б. Ліпідний профіль і вільнорадикальний гомеостаз у додіалізованих пацієнтів із кальцинозом клапанів серця / О. Б. Сусла // Медична хімія. – 2010. – Т.12, № 4. – С. 46–50.
208. 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.
209. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease / G. Zalba, A. Fortuco, J. Diez // Nephrol. Dial. Transpl. – 2006. – Vol. 21. – P. 2686–2690.
210. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease / K. Tsuruya, M. Eriguchi, S. Yamada [et al.] // Blood Purif. – 2015. – Vol. 40, № 4. – P. 337–343.
211. Martens C. R. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease / C. R. Martens, D. G. Edwards // Card. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011. – P. 267257. DOI: 10.1155/2018/4310379.
212. Diniz H. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder / H. Diniz, J. M. Frazão // Nefrologia. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 835–844.
213. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Klotho / Л. Ю. Милованова, Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – № 6. – С. 66–72.

214. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification / J. J. Scialla, W. L. Lau, M. P. Reilly [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 1159–1168.
215. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study / J. D. Bundy, J. Chena, W. Yang [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 271. – P. 53–60.
216. Serum sclerostin in vascular calcification and clinical outcome in chronic kidney disease / C. Zeng, C. Guo, J. Cai [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 99–105.
217. Vascular calcification in chronic kidney disease is induced by bone morphogenetic protein-2 via a mechanism involving the Wnt/ β -catenin pathway / S. Rong, X. Zhao, X. Jin [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 2049–2060.
218. Роль системи остеопротегерина/RANKL/RANK в патогенезі аортального стенозу / О. Б. Иртюга, Е. В. Жидулева, П. М. Муртазалиева [и др.] // *Російський кардіологічний журнал.* – 2018. – Т. 154, № 2. – С. 39–43.
219. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review & perspective / J.-S. Shao, S.-L. Cheng, J. Sadhu, D. A. Towler // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 579–592.
220. Association between risk factors including bone-derived biomarkers and aortic arch calcification in maintenance hemodialysis patients / K. Nitta, N. Hanafusa, M. Okazaki [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 1554–1562.
221. The Correlation of Serum Osteoprotegerin with Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors and Arterial Stiffness in Patients with Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: Results from the KNOW-CKD Study / S. Y. Chae, W. Chung, Y. H. Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2018. – Vol. 33, № 53. – P. e322. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.
222. Мартинюк Л. П. Клініко-патогенетичні варіанти змін кісткової тканини при хронічній нирковій недостатності: діагностика, диференційовані програми профілактики і лікування (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.37 «Нефрологія» / Л. П. Мартинюк. – К., 2004. – 41 с.
223. Heart valve calcinosis and bone mineral density in patients with end-stage renal disease / O. B. Susla, A. I. Gozhenko, I. R. Mysula [et al.] // *V International Symposium Advances in Bone and Mineral Disorders in CKD, March 19–20, 2009 : Programme and Posters.* – Oviedo, Spain, 2009. – P. 69.
224. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок 5 стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу: наказ МОЗ України від 11.02.2016 р. № 89 – Режим доступу : http://nephrology.kiev.ua/?page_id=1236.

225. Increased FGF23 protects against detrimental cardio-renal consequences during elevated blood phosphate in CKD / E. L. Clinkenbeard, M. L. Noonan, J. C. Thomas [et al.] // *JCI Insight*. – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. e123817. DOI: 10.1172/jci.insight.123817.
226. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency / R. Jimbo, F. Kawakami-Mori, S. Mu [et al.] // *Kidney Int*. – 2014. – Vol. 85. – P. 1103–1111.
227. Wagner C. A. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: what is its role in cardiovascular disease? / C. A. Wagner, I. Rubio-Aliaga, D. Egli-Spichtig // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2019. – Vol. 34. – P. 1986–1990.
228. Остеопротегерин и 23-й фактор роста фібробластів (FGF-23) и Klotho в розвитку серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок / Ф. У. Дзгоева, Т. М. Гагагонова, Т. Л. Бестаева [и др.] // *Терапевтичний архів*. – 2014. – № 6. – С. 63–69.
229. Autophagy protects from uremic vascular media calcification / B. Frauscher, A. H. Kirsch, C. Schabhüttl [et al.] // *Front. Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1866. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01866.
230. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification / E. Neven, T. M. De Schutter, M. E. De Broe, P. C. D’Haese // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 79. – P. 1166–1177.
231. CDC42 promotes vascular calcification in chronic kidney disease / Z. Li, J. Wu, X. Zhang // *J. Pathol*. – 2019. – Vol. 249, № 4. – P. 461–471.
232. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate / C. M. Shanahan, M. H. Crouthamel, A. Kapustin, C. M. Giachelli // *Circ. Res*. – 2011. – Vol. 109, № 6. – P. 697–711.
233. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis / D. Torun, S. Sezer, M. Baltali [et al.] // *Ren. Fail*. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 221–226.
234. Risk factors associated with coronary artery calcification should be examined before kidney transplantation / S. Simic-Ogrizovic, N. Bogavac-Stanojevic, M. Vuckovic [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med*. – 2012. – Vol. 226. – P. 137–144.
235. 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.
236. Егшатын Л. В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом / Л. В. Егшатын // *Нефрология*. – 2020. – Т. 24, № 6. – С. 100–106.
237. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // *J. Nephrol*. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616–622.

238. Uraemic hyperparathyroidism causes a reversible inflammatory process of aortic valve calcification in rats / M. Shuvy, S. Abedat, R. Beeri [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 79, № 3. – P. 492–499.
239. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease – mineral and bone disorders: a commentary from a Kidney Disease: Im-proving Global Outcomes / M. Ketteler, G. J. Elder, P. Evenepoel [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87. – P. 502–508.
240. Is chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) really a syndrome? / M. Cozzolino, P. Urena-Torres, M. G. Vervloet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1815–1820.
241. Vervloet M. G. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: changing insights form changing parameters / M. G. Vervloet // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 385–389.
242. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease / R. Mehrotra, C. A. Peralta, S.-C. Chen [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 989–997.
243. Understanding the role of the cytoprotective transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – lessons from evolution, the animal kingdom and rare progeroid syndromes / P. Stenvinkel, C. J. Meyer, G. A. Block [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 2036–2045.
244. The receptor activator of nuclear factor κ B ligand receptor leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 4 contributes to parathyroid hormone-induced vascular calcification / N. Carrillo-Lo'pez, L. Mart'inez-Arias, C. Alonso-Montes [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 618–631.
245. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease / J. P. Kooman, M. J. Dekker, L. A. Usvyat [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2017. – Vol. 313, № 4. – P. F938–F950.
246. Małyszko J. Endothelium, asymmetric dimethylarginine, and atherosclerosis in chronic kidney disease / J. Małyszko, J. Matuszkiewicz Rowińska // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 128, № 3. – P. 145–147.
247. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with coronary artery calcification and cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis / W. Wu, Y. Cui, J. Hu [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 664–672.
248. Iron and vascular calcification. Is there a link? / E. Neven, T. M. De Schutter, G. J. Behets [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1137–1145.
249. Comparison of atherosclerotic inflammation and calcification in subjects with end stage renal disease (ESRD) on hemodialysis to normal controls utilizing 18F-FDG PET/CT / G. G. Bural, D. A. Torigian, M. Sözmen [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 169–174.

250. Экспрессия остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции каппа-В при кальцификации аортального клапана / И. В. Воронкина, О. Б. Иртюга, Л. В. Смагина [и др.]. – Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 57–62.
251. Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease / N. R. Aeddula, W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, S. Pathireddy // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – P. 299. DOI: 10.3390/jcm8030299.
252. Free p-cresyl sulfate shows the highest association with cardiovascular outcome in chronic kidney disease / G. Glorieux, R. Vanholder, W. Van Biesen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 998–1005.
253. High fibroblast growth factor 23 is associated with coronary calcification in patients with high adiponectin: analysis from the KoreaN cohort study for Outcome in patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) study / Y. Y. Hyun, H. Kim, Y. K. Oh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 123–129.
254. Kidney disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation / R. C. Amorim, G. da Silva Guedes, S. M. de Lima Vasconcelos, J. C. de Farias Santos // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019. – Vol. 112, № 5. – P. 577–587.
255. Endothelial injury is closely related to osteopontin and TNF receptor-mediated inflammation in end-stage renal disease / K. Batko, M. Krzanowski, M. Gaida [et al.] // *Cytokine.* – 2019. – Vol. 121. – P. 154729. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.05.016.
256. Лутай М. И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, статификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда / М. И. Лутай, И. П. Голикова // *Український кардіологічний журнал.* – 2014. – № 6. – P. 92–100.
257. Коваленко В. Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. Ю. Титов // *Український кардіологічний журнал.* – 2010. – № 1. – С. 96–103.
258. Olszowska M. Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults / M. Olszowska // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 11. – P. 409–413.
259. Virmani R. Recent Highlights of ATVB: Calcification / R. Virmani, M. Joner, K. Sakakura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1329–1332.
260. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 1071–1079.
261. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans / J. D. Miller, Y. Chu,

- R. M. Brooks [et al.] // *Am. J. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 843–850.
262. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling / C. H. Byon, A. Javed, Q. Dai [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 15319–15327.
263. Bone, inflammation and the bone marrow niche in chronic kidney disease: what do we know? / S. Mazzaferro, G. Cianciolo, A. De Pascalis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33. – P. 2092–2100.
264. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients / B. A. Mohamed, W. Yang, H. Litt, S. E. Rosas // *J. Heart Valve Dis.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 584–590.
265. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis / R. Ikee, K. Honda, K. Ishioka [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 622–626.
266. Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients / H. Savarlioqlu, G. Acar, M. Sahin [et al.] // *Iran J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 129–134.
267. Tumor necrosis factor alpha and magnesium are linked to cardiac valve calcification in diabetic hemodialysis patients / O. Susla, Z. Litovkina, I. Mysula, A. Gozhenko // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36 (Suppl. 1). – P. i420.
268. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease / M. Huang, L. Zheng, H. Xu [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2020. – Vol. 138. – P. 256–258.
269. Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic haemodialysis patients with accelerated atherosclerosis / B. Dursum, E. Dursum, G. Suleymanlar [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1697–1703.
270. Susla O. Oxidative stress and systemic inflammation as important components of cardiac valve calcification in predialysis patients / O. Susla // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl. 2). – P. ii405.
271. Хныченко Л. К. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда / Л. К. Хныченко, В. В. Бульон, Н. С. Сапронов // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 38–40.
272. Руда М. М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М. М. Руда, Е. В. Парфенова, Ю. А. Карпов // *Кардиология.* – 2008. – № 1. – С. 66–73.
273. Тугушева Ф. А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина, О. В. Митрофанова // *Нефрология.* – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 29–47.

274. Куценко Л. А. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления / Л. А. Куценко, И. П. Кайдашев // Лабораторна діагностика. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 59–68.
275. Волчегорский И. А. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И. А. Волчегорский, И. И. Шапошник, Е. Н. Алексеев, Н. В. Харченкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 11–13.
276. Сусла О. Б. Оксидативний стрес і кальцифікація сонних артерій у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла, О. Л. Сидоренко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 148–151.
277. Susla O. B. Oxidative stress and inflammation as important components of carotid plaque calcification in predialysis patients / O. B. Susla, I. R. Mysula // ISN Nexus Symposium 2012 Bone and the Kidney, September 20-23, 2012 : Book of Abstracts. – Copenhagen, Denmark, 2012. – P. 12.
278. Арьев А. Л. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра) / А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, Г. Т. Арьева // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 76–83.
279. Сусла О. Б. Активність хронічного запалення і пошкодження ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця при діаліздезалежній хронічній хворобі нирок / О. Б. Сусла // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 59–64.
280. Сусла О. Б. Хронічне запалення і кальцифікація клапанів серця у хворих на хронічну хворобу нирок / О. Б. Сусла // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 21 травня 2014 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2014. – С. 38.
281. Гоженко А. І. Хронічне запалення як важливий механізм прогресування атеросклеротичного пошкодження сонних артерій у хворих на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, О. Б. Сусла, І. Р. Мисула // Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології : наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціал., 23–25 вересня 2014 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2014. – С. 12–13.
282. Шевченко А. О. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A : обзор литературы / А. О. Шевченко, Ю. С. Слесарева, О. П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 3–10.
283. Дудар І. О. Системне хронічне запалення у хворих на хронічну хворобу нирок та можливі лікувальні підходи / І. О. Дудар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2020. – № 2. – С. 52–62.
284. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdoia,

- E. Cassetti [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458–463.
285. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю. И. Рагино, В. А. Баум, Я. В. Полонская [и др.] // *Кардиология*. – 2009. – № 9. – С. 4–8.
286. Galperin T. A. Cutaneous manifestation of ESRD / T. A. Galperin, A. J. Cronin, K. S. Leslie // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 201–218.
287. Moradi H. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease / H. Moradi, D. A. Sica, K. Kalantar-Zadeh // *Am. J. Nephrol*. – 2013. – Vol. 38. – P. 136–148.
288. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients / J. Bellien, C. Freguin-Bouilland, R. Joannides [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2013. – Vol. 29. – P. 414–422.
289. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review / R. Vanholder, E. Schepers, A. Pletinck [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. 1897–1907.
290. Impact of Indoxyl Sulfate on Coronary Plaques in Patients on Hemodialysis / M. Asami, K. Tanabe, S. Ito [et al.] // *Int. Heart J*. – 2018. – Vol. 59, № 3. – P. 489–496.
291. Алексеева Н. Г. Переваги розширеного гемодіалізу (HDx) перед стандартним гемодіалізом / Н. Г. Алексеева // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2019. – № 4. – С. 56–61.
292. Receptor for advanced glycation end products: a key molecule in the genesis of chronic kidney disease vascular calcification and a potential modulator of sodium phosphate co-transporter PIT-1 expression / K. Belmokhtar, J. Orillon, S. Jaisson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2019. – Vol. 34. – P. 2018–2030.
293. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients / F. C. Barreto, D. V. Barreto, S. Liabeuf [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2009. – № 4. – P. 1551–1558.
294. Динамика показателей липидного профиля, оксидативного стресса и эндогенной интоксикации у пациентов с кальцинозом клапанов сердца на хроническом гемодиализе / А. Б. Сусла, А. И. Гоженко, И. Р. Мисула [и др.] // *Нефрология*. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 118–119.
295. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений: обзор литературы / Е. В. Корякина, С. В. Белова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
296. Wolley M. J. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease / M. J. Wolley, C. A Hutchison // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2018. – Vol. 33 (Suppl. 3). – P. iii6–iii11.

297. Гоженко А. І. Функціональна активність ендотелію у хворих із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 4. – С. 21–24.
298. Гоженко А. И. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с кальцификацией сонных артерий на хроническом гемодиализе / А. И. Гоженко, А. Б. Сусла // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 37–42.
299. Сусла О. Б. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, А. І. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 3–4. – С. 64–68.
300. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у пацієнтів із клапанним кальцинозом на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, І. Р. Мисула [та ін.] // III з'їзд нефрологів України, 15–16 жовтня 2009 р. : матеріали з'їзду. – Луганськ, 2009. – С. 56–57.
301. Сусла О. Дефект системи оксиду азоту як фактор патогенезу кальцифікації сонних артерій у хворих із термінальною нирковою недостатністю / О. Сусла // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 13–15 квітня 2010 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 37.
302. Сусла О. Б. Дисфункція ендотелію, артеріальна гіпертензія і жорсткість аорти у хворих із термінальною нирковою недостатністю / О. Б. Сусла, О. М. Цісар, О. А. Гоженко // IX читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 27–28 травня 2010 р. : матеріали наук. конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2010. – С. 147–148.
303. Cardiac valve calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / O. B. Susla, I. R. Mysula, A. I. Gozhenko, O. S. Martynyuk // WCN 2011 Satellite Symposium 8th Conference on Kidney Disease in Disadvantaged Populations : Disparities in Renal Disease – Moving Towards Solutions, April 12-14, 2011 : Program and Abstract book. – Victoria BC, Canada, 2011. – P. 90.
304. Сравнительный анализ показателей структуры и функции эндотелия у пациентов с кальцинозом сердечных клапанов на додиализной и диализной стадии хронической болезни почек / А. Б. Сусла, А. И. Гоженко, А. А. Клим [и др.] // Украинский журнал нефрологии и диализа. – 2011. – № 3 (Приложение № 1). – С. 43.
305. Смирнов А. В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии / А. В. Смирнов // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 11–19.
306. Druke T. B. Report on 2012 ISN Nexus Symposium: 'Bone and the Kidney' / T. B. Druke, K. Olgaard // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83. – P. 557–562.

307. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II / G. S. Di Marco, M. Konig, C. Stock [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 213–222.
308. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification / P. Buendia, A. Montes de Oca, J. A. Merino [et al.] // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 173–181.
309. Novel insight into osteogenesis and matrix remodeling associated with calcific uremic arteriolopathy / R. Kramann, V. M. Brandenburg, L. J. Schurgers [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 856–868.
310. Vascular calcification – is aldosterone a culprit? / F. Lang, E. Ritz, J. Voelkl, I. Alesutan // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1080–1084.
311. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- β signaling / Y. Kanno, T. Into, C. I. Lowenstein, K. Matsushita // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77. – P. 221–230.
312. High Phosphate-Induced Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells is Associated with the TLR4/NF- κ b Signaling Pathway / D. Zhang, X. Bi, Y. Lu [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2017. – Vol. 42. – P. 1205–1215.
313. Parathyroid hormone-mediated chondrocyte transition of endothelial cells promotes mediate calcification in experimental secondary hyperparathyroidism / M. Wu, R.-N. Tang, H. Liu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. i34.
314. Indoxyl sulfate potentiates endothelial dysfunction via reciprocal role for reactive oxygen species and RhoA/ROCK signaling in 5/6 nephrectomized rats / S. Chu, X. Mao, H. Guo [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2017. – Vol. 51. – P. 237–252.
315. Ryu J. H. The effects of indoxyl sulfate-induced endothelial microparticles on neointimal hyperplasia formation in an ex vivo model / J. H. Ryu, H. Park, S. J. Kim // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2017. – Vol. 93. – P. 11–17.
316. Indoxyl sulfate suppresses endothelial progenitor cell-mediated neovascularization / S. C. Hung, K. L. Kuo, H. L. Huang [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89. – P. 574–585.
317. Nusair M. B. Chronic inflammation and coronary atherosclerosis in patients with chronic kidney disease / M. B. Nusair, N. Rajpurohit, M. A. Alpert // *Cardiorenal. Med.* – 2012. – Vol. 2. – P. 117–124.
318. Zawada A. M. Clinical relevance of epigenetic dysregulation in chronic kidney disease-associated cardiovascular disease / A. M. Zawada, K. S. Rogacev, G. H. Heine // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1663–1671.
319. Jean C. Sclerostin in CKD-MBD: one more paradoxical bone protein / C. Jean, C. Chazot // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2932–2935.
320. Atherosclerosis is associated with plasminogen activator inhibitor type-1 in chronic haemodialysis patients / Y. Peng, H. Liu, F. Liu [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 579–586.

321. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function / F. Addabbo, F. Mallamaci, D. Leonardis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 3521–3526.
322. Asymmetric dimethylarginin as a risk factor for radial artery calcification in chronic kidney disease patients / K. Janda, M. Krzanowski, M. Gajda [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29 (Suppl. 3). – P. iii237.
323. Endothelial dysfunction and cardiac valve calcification in patients with diabetic kidney disease undergoing chronic hemodialysis / Z. Litovkina, O. Susla, I. Mysula, B. Susla // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1353.
324. Association of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension / R. Dubin, C. Owens, W. Gasper [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 350–358.
325. Скибчик В. А. Дегенеративний кальциноз аортального клапана: патогенетичні механізми виникнення, перебіг, класифікація / В. А. Скибчик, Ю. П. Мелень // *Ліки України.* – 2012. – № 6. – С. 33–36.
326. Dkk1 and MSX2-Wnt7b signaling reciprocally regulate the endothelial-mesenchymal transition in aortic endothelial cells / S. L. Cheng, J. S. Shao, A. Behrmann [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1679–1689.
327. Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study / T. Nakano, T. Ninomiya, S. Sumiyoshi [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 373–380.
328. Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // *J. Proteome. Res.* – 2010. – Vol. 9, № 11. – P. 5913–5921.
329. Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors / J. A. Kennedy, X. Hua, K. Mishra [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 602, № 1. – P. 28–35.
330. Balachandran K. Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification / K. Balachandran, P. Sucosky, A. J. Yoganathan // *Int. J. Inflamm.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 263870. – Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC3133012/pdf/IJI2011-263870.pdf>.
331. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification / S. Mokas, R. Lariviere, L. Lamalice [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90. – P. 598–609.
332. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности / Ф. У. Дзгоева, Т. М. Гагагонова, Ф. С. Дзугкоева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2010. – № 1. – С. 51–56.

333. Сусла О. Б. Особливості патогенезу кальцифікації серця і судин у нефродіалізних хворих / О. Б. Сусла // Пленум правління Української асоціації нефрологів, 1–2 жовтня 2007 р. : матеріали пленуму. – Одеса, 2007. – С. 76.
334. Гоженко А. І. Оцінка вираження кальцинозу клапанів серця у хворих на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла // VII читання ім. В. В. Підвисоцького : наук. конф., 22–23 травня 2008 р. : матеріали наук. конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2008. – С. 66–67.
335. Comparative analysis of endothelial dysfunction in patients with carotid plaque calcification at the stages of predialysis and dialysis of chronic kidney disease / O. Susla, M. Shved, I. Mysula, H. Susla // ISN World Congress of Nephrology 2013, May 31-June 4, 2013 : Abstracts. – Hong Kong, 2013. – Режим доступу : http://www.abstracts2view.com/wcn/view.php?nu=WCN13L_351.
336. Сусла О. Б. Судинна кальцифікація у хворих на ХХН: механізми розвитку та перспектива досліджень / О. Б. Сусла // Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 3 – С. 32–33.
337. Виноградов А. А. Особенности реактивности плечевой артерии у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / А. А. Виноградов, Н. П. Шилкина, Н. А. Костырева // Терапевтический архив. – 2010. – № 1. – С. 43–46.
338. Лишневак В. Ю. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В. Ю. Лишневак, Н. Н. Коберник // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 88–93.
339. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress / J. T. Butcher, S. Tressel, T. Johnson [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 69–77.
340. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики / А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова [и др.] // Эндокринологія. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 171–181.
341. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Е. Н. Щенявская [и др.] // Семейна медицина. – 2010. – № 3. – С. 35–39.
342. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.
343. Киселик И. А. Особенности определения нитратов и нитритов в крови больных вирусными гепатитами и желтухами другой этиологии / И. А. Ки-

- селик, М. Д. Луцьк, Л. Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.
344. Пат. 57841 Україна, А 61 В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О. Б., Мисула І. Р. ; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 2010 11243 ; заявл. 20.09.2010 ; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
345. Коркушко О. В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные особенности, антитромбоцитарная терапия / О. В. Коркушко, Ю. В. Лишне-вская. – К. : Медкнига, 2011. – 240 с.
346. Сусла О. Б. Особливості судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в осіб із кальцинозом клапанів серця, які знаходяться на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, А. І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 89–92.
347. Сусла О. Б. Активність плазмової і тромбоцитарної ланок системи гемостазу у хворих із кальцифікацією сонних артерій на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 101–104.
348. Сусла О. Б. Дефект гемостазу і кальцифікація клапанів серця у хворих на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 1. – С. 23–25.
349. Сусла О. Б. Стан системи гемостазу у пацієнтів із кальцифікацією сонних артерій на додіалізованому етапі хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 3. – С. 26–30.
350. Сусла О. Б. Зміни системи гемостазу у пацієнтів із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 13–14 жовтня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 58–59.
351. Протромботичні розлади гемостазу у хворих із кальцифікацією сонних артерій на програмному гемодіалізі / І. Р. Мисула, О. Б. Сусла, І. Г. Якубишина, В. Б. Сусла // XIII Конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств, 30 вересня – 03 жовтня 2010 р. : матеріали конгр. – Львів ; Київ ; Чикаго, 2010. – С. 322–323.
352. Судинно-тромбоцитарний гемостаз і кальцифікація клапанів серця у хворих на хронічну хворобу нирок / О. Б. Сусла, А. В. Левицький, З. І. Літовкіна [та ін.] // Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 3 березня 2017 р. : матеріали конф. – Тернопіль : ФОП Осадца Ю. В., 2017. – С. 129–130.
353. Заїчко Н. В. Вплив навантаження тіолактоном гомоцистеїну на обмін аде-нозину у щурів: зв'язок з гіперактивністю тромбоцитів, корекція пору-

- шень його обміну вітамінно-мікроелементним комплексом / Н. В. Заїчко // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 59–66.
354. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена системы гемостаза / Н. Т. Ватутин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинкина [и др.] // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41–49.
355. Черній В. І. Діагностичне значення змін функції ендотелію у пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою / В. І. Черній, Р. І. Чернявський, Г. І. Єрмілов // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можасва. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 32–35.
356. Михеева Ю. С. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе / Ю. С. Михеева, А. Ш. Румянцев, А. М. Есаян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 21–25.
357. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией / И. И. Топчий, В. Ю. Гальчинская, П. С. Семеновых [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 85–87.
358. Coagulation activation and ultrasound characteristics in patients with carotid artery disease / T. Kolbel, I. Concalves, N. Dias [et al.] // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 171–177.
359. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічній червоній вовчак з використанням антиагрегантів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Мухаммед Анис Шамех. – Харків, 2001. – 19 с.
360. Woywodt A. Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / A. Woywodt, T. Kirch, M. Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 7–10.
361. The interplay of SIRT1 and Wnt signaling in vascular calcification / F. Bartoli-Leonard, F. L. Wilkinson, A. W. Langford-Smith [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 183.
362. Liao J. K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation / J. K. Liao // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 2. – P. 540–541.
363. Markers of endothelial damage in patients with chronic kidney disease on hemodialysis / A. Carmona, M. Agüera, C. Luna-Ruiz [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 4. – P. F673–F681.
364. Soluble Urokinase Receptor and chronic kidney disease / S. S. Hayek, S. Sever, Y.-A. Ko [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 20. – P. 1916–1925.
365. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor predicts peripheral artery disease severity and outcomes / C. Höbaus, M. Ursli, S. M. Yussef [et al.] // *Vasc. Med.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – P. 11–17.
366. Вацеба М. О. Ендотеліальна дисфункція як маркер синдрому раннього судинного старіння на фоні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби

- серця, подагри та ожиріння / М. О. Вацеба // Лікарська справа. – 2013. – № 6. – С. 10–16.
367. Safder O. Pediatric CKD and cardiovascular disease / O. Safder, S. Al Sharif, J. A. Kari // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 177–184.
368. Monk B. A. The effect of ageing on vascular smooth muscle cell behavior – A mini-review / B. A. Monk // *Gerontology*. – 2015. – Vol. 61. – P. 416–426.
369. Shanahan C. M. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? / C. M. Shanahan // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol. 9. – P. 661–670.
370. Prelamin A accelerates vascular calcification via activation of the DNA damage response and senescence-associated secretory phenotype in vascular smooth muscle cells / Y. Liu, I. Drozdov, R. Shroff [et al] // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112. – P. e99–e109.
371. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging / C. D. Ragnauth, D. T. Warren, Y. Liu [et al]. – *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2200–2210.
372. Scaffidi P. Reversal of the cellular phenotype in the premature aging disease Hutchinson-Gilford progeria syndrome / P. Scaffidi, T. Misteli // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 440–445.
373. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A. L. Durham, M. Y. Speer, M. Scatena [et al] // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – Vol. 114, № 4. – P. 590–600.
374. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis / W. G. Goodman, J. Goldin, B. D. Kuizon [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 20. – P. 1478–1483.
375. Links the DNA Damage Response and Biomineralization / K. H. Müller, R. Hayward, R. Rajan [et al] // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 27, № 11. – P. 3124–3138.
376. Schmidlin C. J. Filtering through the role of NRF2 in kidney disease / C. J. Schmidlin, M. B. Dodson, D. D. Zhang // *Arch. Pharm. Res.* – 2020. – Vol. 43, № 3 – P. 361–369.
377. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation / P. Aghagolzadeh, R. Radpour, M. Bachtler [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 265. – P. 78–86.
378. Wei R. Activation of KEAP1/NRF2/P62 signaling alleviates high phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by suppressing reactive oxygen species production / R. Wei, M. Enaka, Y. Muragaki // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1 – P. 10366. DOI: 10.1038/s41598-019-46824-2.
379. Davinelli S. Extending healthy ageing: nutrient sensitive pathway and centenarian population / S. Davinelli, D. C. Willcox, G. Scapagnini // *Immun Ageing*. – 2012. – Vol. 9. – P. 9. DOI: 10.1186/1742-4933-9-9.

380. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription / E. H. Kobayashi, T. Suzuki, R. Funayama [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 11624. DOI: 10.1038/ncomms11624.
381. A Bibliometric Review of the Keap1/Nrf2 Pathway and its Related Antioxidant Compounds / A. Paunkov, D. V. Chartoumpekis, P. G. Ziros, G. P. Sykiotis // *Antioxidants (Basel)*. – 2019. – Vol. 8, №9. – P. 353. DOI: 10.3390/antiox8090353.
382. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study / J. Morinaga, T. Kakuma, H. Fukami [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 854–860.
383. MicroRNA-142-3p improves vascular relaxation in uremia / M. Kétszeri, A. Kirsch, B. Frauscher [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 280. – P. 28–36.
384. MicroRNAs mediate the senescence-associated decline of NRF2 in endothelial cells / S. M. Kuosmanen, V. Sihvola, E. Kansanen [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 18. – P. 77–83.
385. The aging of the immune system and fragility: two features in peritoneal dialysis and end-stage renal disease patients / P. J. Caro Espada, N. C. Costoco, C. Yuste [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1526.
386. Activation of Nrf2 by dimethyl fumarate improves vascular calcification / C.-M. Ha, S. Park, Y.-K. Choi [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 29–36.
387. Repression of the Antioxidant NRF2 Pathway in Premature Aging / N. Kubben, W. Zhang, L. Wang [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 165, № 6. – P. 1361–1374.
388. Is Matrix Gla Protein Associated with Vascular Calcification? A Systematic Review / H. Barrett, M. O’Keeffe, E. Kavanagh [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 415. DOI: 10.3390/nu10040415.
389. The K-factor in chronic kidney disease: biomarkers of calcification inhibition and beyond / M. Ketteler, H. Rothe, V. M. Brandenburg, R. Westenfeld // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1267–1270.
390. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study / M. Fusaro, M. Noale, V. Viola [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – Vol. 27, № 11. – P. 2271–2278.
391. Wasilewski G. B. The bone-vasculature axis: calcium supplementation and the role of vitamin K / G. B. Wasilewski, M. G. Vervloet, L. J. Schurgers // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 6. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00006.
392. Caluwe R. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients / R. Caluwe, F. Verbeke, A. De Vriese // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 23–33.
393. Vitamin K antagonists, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, and vascular calcification in patients with atrial fibrillation / F. Peeters, E. Dudink, D. Kimenai [et al.] // *TH Open*. – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. e391–e398.

394. Schurgers L. J. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease / L. J. Schurgers // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 782–784.
395. Joint association of vitamins D and K status with long-term outcomes in stable kidney transplant recipients / A. J. van Ballegooijen, J. W. J. Beulens, C. A. Keyzer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 706–714.
396. Гарбузова В. Ю. Матриксний Gla-протеїн та його роль в кальцифікації судинної стінки / В. Ю. Гарбузова, А. В. Атаман // *Фізіологічний журнал.* – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 96–112.
397. Ketteler M. Vitamin K: should we supplement to protect the kidneys and the heart? / M. Ketteler, M. Schanz, S. Schriker // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 2196–2198.
398. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study / I. J. Riphagen, C. A. Keyzer, N. E. A. Drummen [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – P. 1334. DOI: 10.3390/nu9121334.
399. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVask trial) / T. Krueger, G. Schlieper, L. Schurgers [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1633–1638.
400. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VI-TAL study / D. W. Coyne, D. L. Andress, M. J. Amdahl [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2260–2268.
401. Статус витамина D у пациентов с хронической болезнью почек и его связь с сердечно-сосудистой патологией / М. М. Волков, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.] // *Нефрология.* – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 60–64.
402. Земченков А. Ю. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация / А. Ю. Земченков // *Нефрология и диализ.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 276–291.
403. Keung L. Vitamin D and kidney disease / L. Keung, F. Perwad // *Bone Reports.* – 2018. – Vol. 9. – P. 93–100.
404. Agarwal R. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease / R. Agarwal, P. I. Georgianos // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 706–713.
405. Active vitamin D is cardioprotective in experimental uraemia but not in children with CKD Stages 3–5 / A. Schon, M. Leifheit-Nestler, J. Deppe [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 442–451.
406. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice / O. Andrukhova, S. Slavic, U. Zeitz [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 53–64.
407. Vitamin D receptor activation raises soluble thrombomodulin levels in chronic kidney disease patients: a double blind, randomized trial / G. D'arrigo, P. Pizzini, S. Cutrupi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 819–824.

408. Stabilization of cell-cell junctions by active vitamin D ameliorates uraemia-induced loss of human endothelial barrier function / M. V. Cuenca, J. van Bezu, R. H. Beelen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 252–264.
409. Bacchetta J. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials / J. Bacchetta, S. Pelletier // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 33. – P. 1679–1682.
410. Lee S. M. Supplementary nutrients for prevention of vascular calcification in patients with chronic kidney disease / S. M. Lee, W. S. An // *Korean J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 34, № 3. – P. 459–469.
411. Redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect / D. Ivanova, Z. Zhelev, P. Getsov [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 352–358.
412. A role for the endothelium in vascular calcification / Y. Yao, M. Jumabay, A. Ly [et al.] // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113. – P. 495–504.
413. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries / M. Y. Speer, H. Y. Yang, T. Brabb [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 733–741.
414. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis / E. Ammirati, F. Moroni, G. D. Norata [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 718329. DOI: 10.1155/2015/718329.
415. Частота алейних варіантів гена матричного Gla-протеїну у хворих з гострим коронарним синдромом / В. Ю. Гарбузова, В. Л. Гур'янова, О. М. Пархоменко [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 16–24.
416. Inactive matrix Gla-protein and arterial stiffness in type 2 diabetes / M. Sardana, I. Vasim, S. Varakantam [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 30. – P. 196–201.
417. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD study / J. D. Kopple, T. Greene, W. C. Chumlea [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 1688–1703.
418. Recent advances in the management of vascular calcification in patients with end-stage renal disease / K. Nitta, T. Ogawa, N. Hanafusa, K. Tsuchiya // *Contrib. Nephrol.* – 2019. – Vol. 198. – P. 62–72.
419. Keane W. F. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease / W. F. Keane, J. E. Tomassini, D. R. Neff // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 171. – P. 135–142.
420. Low vitamin k1 intake in haemodialysis patients / M. Fusaro, C. D'Alessandro, M. Noale [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36. – P. 601–607.
421. Vitamin K metabolism in a rat model of chronic kidney disease / K. M. McCabe, S. L. Booth, X. Fu [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2017. – Vol. 45. – P. 4–13.

422. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis / S. U. Nigwekar, D. B. Bloch, R. M. Nazarian [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1717–1722.
423. Impaired vitamin k recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation / N. Kaesler, E. Magdeleyns, M. Herfs [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86. – P. 286–293.
424. Vitamin K intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein levels in kidney transplant recipients / P. Y. Boxma, E. van den Berg, J. M. Geleijnse [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – P. e47991. DOI: 10.1371/journal.pone.0047991.
425. Warfarin, but not rivaroxaban, promotes the calcification of the aortic valve in ApoE^{-/-} mice / M. Rattazzi, E. Faggini, E. Bertacco [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 36. – P. e12438. DOI: 10.1111/1755-5922.12438.
426. Vitamin K2 can suppress the expression of toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4, and inhibit calcification of aortic intima in ApoE^{-/-} mice as well as smooth muscle cells / Z. Wang, Z. Wang, J. Zhu [et al.] // *Vascular.* – 2018. – Vol. 26. – P. 18–26.
427. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors / S. U. Nigwekar, S. Zhao, J. Wenger [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 3421–3429.
428. Vitamin K antagonism aggravates chronic kidney disease-induced neointimal hyperplasia and calcification in arterialized veins: Role of vitamin K treatment? / E. Zaragatski, J. Grommes, L. J. Schurgers [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89. – P. 601–611.
429. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study / R. Caluwe, S. Vandecasteele, B. Van Vlem // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1385–1390.
430. Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular calcification in patients with coronary artery disease: rationale and study protocol (VitaK-CAC Trial) / L. M. Vossen, L. J. Schurgers, B. J. van Varik [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 8905–8915.
431. Смирнов А. В. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек : обзор литературы и собственные данные / А. В. Смирнов, М. М. Волков, В. А. Добронравов [и др.] // *Нефрология.* – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 30–38.
432. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis / X. Li, Y. Liu, Y. Zheng [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. 375. DOI: 10.3390/nu10030375.
433. The impact of vitamin d in the treatment of essential hypertension / C. Legarth, D. Grimm, M. Wehland [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 455. DOI: 10.3390/ijms19020455.

434. Murni I. K. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: Implications for the Asia pacific region / I. K. Murni, D. C. Sulistyoningrum, V. Oktaria // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 25. – P. s8–s19.
435. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts / N. Miyake, K. Hoshi, Y. Sano [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2001. – Vol. 12. – P. 680–687.
436. D3-induced osteogenesis in hMSCs: Modulation of key effectors in mineralization and vascularization / A. Gigante, F. Bruge, S. Cecconi [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 691–701.
437. In vitro vitamin K(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) combination enhances osteoblasts anabolism of diabetic mice / C. C. Poon, R. W. Li, S. W. Seto [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 767. – P. 30–40.
438. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin k status, and its relationship to bone health indices in Danish girls / E. O'Connor, C. Molgaard, K. F. Michaelsen [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2007. – Vol. 97. – P. 661–666.
439. Synergistic effect of low k and d vitamin status on arterial stiffness in a general population / O. Mayer, J. Seidlerova, P. Wohlfahrt [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2017. – Vol. 46. – P. 83–89.
440. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in overweight type 2 diabetic patients with CHD / Z. Asemi, F. Raygan, F. Bahmani [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2016. – Vol. 116. – P. 286–293.
441. Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins / M. Fusaro, S. Giannini, M. Gallieni [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 51. – P. 333–341.
442. Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders / C. Chiang // *Nephrology.* – 2017. – Vol. 22 (Suppl. 2). – P. 11–13.
443. Massy Z. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney / Z. Massy, T. Drueke // *J. Nephrol.* – 2017. – Vol. 30. – P. 629–634.
444. Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs: Modulation of key effectors in mineralization and vascularization / A. Gigante, F. Bruge, S. Cecconi [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 691–701.
445. Vitamins D3 and K2 may partially counterbalance the detrimental effects of pentosidine in ex vivo human osteoblasts / R. Sanguineti, F. Monacelli, A. Parodi [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2016. – Vol. 30. – P. 713–726.
446. Paricalcitol supplementation during the first year after kidney transplantation does not affect calcification propensity score / A. Ussif, H. Pihlstrom, A. Pasch

- [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 212. DOI: 10.1186/s12882-018-1000-8.
447. Ikee R. Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: growing interest in magnesium-related interventions / R. Ikee // *Renal Replacement Therapy.* – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 1–9.
448. Abnormalities of magnesium (Mg) metabolism and therapeutic significance of Mg administration in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes, heart failure and chronic hemodialysis / K. Kikuchi, H. Tanaka, M. Gima [et al.]. – *Clin Calcium.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 1217–1226.
449. 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, № 7. – P. 1591–1597.
450. De Borst M. H. Low serum magnesium as a risk factor for peripheral artery disease in chronic kidney disease: an open verdict / M. H. de Borst, J. F. de Baaij // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1831–1833.
451. Leenders N. H. Magnesium: a magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? / N. H. Leenders, M. G. Vervloet // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 455. DOI: 10.3390/nu11020455.
452. Maier J. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis / J. Maier // *Clin. Sci.* – 2012. – Vol. 122, № 9. – P. 397–407.
453. Magnesium and mortality in patients with diabetes and early chronic kidney disease / A. P. Silva, A. Frago, C. Silva [et al.] // *J. Diabetes Metab.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 1–6.
454. Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials / J. R. Muñoz-Castañeda, M. V. Pendón-Ruiz de Mier, M. Rodríguez, M. E. Rodríguez-Ortiz // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 664. DOI: 10.3390/ijms19030664.
455. Oral magnesium supplementation in chronic kidney disease stages 3 and 4: efficacy, safety, and effect on serum calcification propensity – a prospective randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial / I. Bressendorff, D. Hansen, M. Schou [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 380–389.
456. Van de Wal-Visscher E. R. Magnesium in chronic kidney disease: should we care? / E. R. van de Wal-Visscher, J. P. Kooman, F. M. van der Sande // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 45, № 1–3. – P. 173–178.
457. Magnesium but not nicotinamide prevents vascular calcification in experimental uraemia / N. Kaesler, C. Goettsch, D. Weis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 65–73.
458. Magnesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation / A. D. Ter Braake, P. T. Tinnemans, C. M. Shanahan [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2069. DOI: 10.1038/s41598-018-20241-3.

459. Massy Z. A. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival / Z. A. Massy, T. B. Drüeke // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5 (Suppl 1). – P. i52–i61.
460. Hamano N. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? / N. Hamano, H. Komaba, M. Fukagawa // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1034–1036.
461. Serum magnesium, boneminerall metabolism markers and their interactions with kidney function on subsequent risk of peripheral artery disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / S. Menez, N. Ding, M. E. Grams [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1878–1885.
462. Routine hemodialysis induces a decline in plasma magnesium concentration in most patients: a prospective observational cohort study / N. Leenders, F. J. van Ittersum, T. Hoekstra [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 10256. DOI: 10.1038/s41598-018-28629-x.
463. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: a randomized, controlled clinical trial / I. Bressendorff, D. Hansen, M. Schou [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. 1373–1380.
464. Serum magnesium, hepatocyte nuclear factor 1b genotype and posttransplant diabetes mellitus: a prospective study / A. C. van der Burgh, A. Moes, B. Kieboom [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 176–183.
465. Diabetes mellitus modifies the associations of serum magnesium concentration with arterial calcification and stiffness in incident hemodialysis patients / W. Chen, J. Fitzpatrick, J. M. Monroy-Trujillo [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2019. – Vol. 4, № 6. – P. 806–813.
466. Гипомагниемия и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с диабетической нефропатией на программном гемодиализе / А. Б. Сусла, З. И. Литовкина, Б. А. Сусла, С. В. Даньилив // Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки : VI конгресс Ассоциации нефрологов новых независимых государств, совмещенный с XIV Республиканской научно-практической конференцией с международным участием, посвященной 50-летию трансплантации почки в Республике Беларусь, IV конгресс Ассоциации нефрологов новых независимых государств, 7–8 декабря 2020 г. : материалы конгр. – Минск : «Проф-Пресс», 2020. – С. 84–85.
467. Magnesium and Mortality in Patients with Diabetes and Early Chronic Kidney Disease / A. P. Silva, A. Fragoso, C. Silva // *J. Diabetes Metab.* – 2014. – № 5. – P. 347. DOI: 10.4172/2155-6156.1000347.
468. Hypomagnesemia and cause-specific mortality in hemodialysis patients: 5-year follow-up analysis / G. S. Selim, G. Spasovski, L. Tozija [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 40, № 10. – P. 542–549.

469. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and noncardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis / Y. Sakaguchi, N. Fujii, T. Shoji [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – P. 174–181.
470. Susla O. Experience of magnesium and L-carnitine combine use for correction of structural and functional heart changes in type 2 diabetic patients with end-stage kidney disease / O. Susla, Z. Litovkina, I. Yakubshyna // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 286–303.
471. Effect of calcium acetate/magnesium carbonate in the treatment of hyperphosphataemia in dialysis patients in real clinical practice. One year follow up / Á. M. de Francisco, L. Belmar, C. Piñera [et al.] // *Nefrologia.* – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 617–627.
472. Hutchison A. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease / A. Hutchison, M. Wilkie // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5 (Suppl 1). – P. i62–i70.
473. Effect of a magnesium-based phosphate binder on medial calcification in a rat model of uremia / T. M. De Schutter, G. J. Behets, H. Geryl [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 1109–1117.
474. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? / J. Floege // *J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 269–277.
475. The relationship between magnesium and endothelial function in end-stage renal disease patients on hemodialysis / S. Lee, J.-H. Ryu, S.-J. Kim [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2016. – Vol. 57, № 6. – P. 1446–1453.
476. Tzanakis I. P. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study / I. P. Tzanakis, E. E. Stamataki, A. N. Papadaki // *Int. Urol. Nephrol.* – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 2199–2205.
477. Jahnen-Dechent W. Magnesium basics / W. Jahnen-Dechent, M. Ketteler // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5 (Suppl 1). – P. i3–i14.
478. Бурчинський С. Г. Проблема дефіциту магнію в кардіоневрології: можливості фармакологічної корекції / С. Г. Бурчинський // *Здоров'я України.* – 2019. – № 11. – С. 1–3.
479. Сердечная недостаточность и дисбаланс химических элементов в миокарде больных ишемической болезнью сердца / А. М. Чернявский, Е. Н. Левичева, И. Ю. Логинова // *Кардиология.* – 2011. – № 8. – С. 15–21.
480. Применение магния при сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническом коронарном синдроме, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности) / А. В. Ежов, А. Н. Чураков, А. Н. Шипицин, Л. Т. Пименов // *Российский кардиологический журнал.* – 2003. – № 2. – С. 87–91.
481. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis / J. Maier, C. Malpuech-Brugere, W. Zimowska [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1689, № 1. – P. 3–21.
482. Kostov K. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension /

- K. Kostov, L. Halacheva // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1724. DOI: 10.3390/ijms19061724.
483. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients / J. P. Matias, A. Azevedo, I. Laranjinha [et al.] // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 38. – P. 244–252.
484. Geiger H. Magnesium in disease / H. Geiger, C. Wanner // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5 (Suppl 1). – P. i25–i38.
485. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1058–1070.
486. Deluyker D. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs / D. Deluyker, L. Evens, V. Bito // *Amino Acids.* – 2017. – Vol. 49, № 9. – P. 1535–1541.
487. Suryavanshi S.V. NF- κ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes / S. V. Suryavanshi, Y. K. Kulkarni // *Front. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 798. DOI: 10.3389/fphar.2017.00798.
488. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiography study in 656 asymptomatic type2 diabetic patients // I. Pham, E. Cosson, M. T. Nguyen [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 743503. DOI: 10.1155/2015/743503.
489. Кияк Ю. Г. Специфічність діабетичної кардіоміопатії за наявності коморбідних серцево-судинних захворювань: клініко-ультраструктурні дослідження / Ю. Г. Кияк, Г. Ю. Кияк, О. Ю. Барнетт // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2016. – № 5. – С. 33–38.
490. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
491. Risk factors of chronic kidney disease influencing cardiac calcification / H. Iyer, G. Abraham, Y. N. Reddy [et al.] // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 1189–1194.
492. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // *J Heart Valve Dis.* – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429–438.
493. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease / S. Rong, X. Qiu, X. Jin [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 5. – P. e9804. DOI: 10.1097/MD.00000000000009804.
494. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells / L. Louvet, J. Büchel, S. Steppan [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 869–878.
495. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum / A. Pasch, S. Farese, S. Gräber [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, № 10. – P. 1744–1752.
496. Ogawa C. High serum magnesium levels are associated with favorable prognoses in diabetic hemodialysis patients, retrospective observational study /

- C. Ogawa, K. Tsuchiya, K. Maeda // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0238763. DOI: 10.1371/journal.pone.0238763.
497. King D. E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? / D. E. King // *Magnes. Res.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 57–59.
498. Meema H. E. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease / H. E. Meema, D. G. Oreopoulos, A. Rapoport // *Kidney Int.* – 1987. – Vol. 32. – P. 388–394.
499. Clearance of fetuin-A-Containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A / M. Herrmann, C. Schafer, A. Heiss [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111. – P. 575–584.
500. Cellular clearance and biological activity of calciprotein particles depend on their maturation state and crystallinity / S. Koppert, A. Buscher, A. Babler [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1991. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01991.
501. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α / P. Aghagolzadeh, M. Bachtler, R. Bijarnia [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 251. – P. 404–414.
502. Patients with advanced chronic kidney disease and vascular calcification have a large hydrodynamic radius of secondary calciprotein particles / W. Chen, V. Anokhina, G. Dieudonne [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 992–1000.
503. Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia / S. Yamada, M. Tokumoto, K. Tsuruya [et al.] // *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 309. – P. F744–F754.
504. Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the evolve trial / A. Pasch, G. A. Block, M. Bachtler [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 315–322.
505. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / I. Ruderman, E. R. Smith, N. D. Toussaint [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 113. DOI: 10.1186/s12882-018-0910-9.
506. Nik A. B. Extracellular vesicles as mediators of cardiovascular calcification / A. B. Nik, J. D. Hutcheson, E. Aikawa // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 78. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00078.
507. Zazzeroni L. Mechanisms of arterial calcification: the role of matrix vesicles / L. Zazzeroni, G. Faggioli, G. Pasquinelli // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 55. – P. 425–432.
508. Endothelial- and immune cell-derived extracellular vesicles in the regulation of cardiovascular health and disease / F. Jansen, Q. Li, A. Pfeifer, N Werner // *JACC*. – 2017. – № 2. – P. 790–807.
509. Leopold J. A. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification / J. A. Leopold // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 25. – P. 267–274.

510. Ngai D. Cell-matrix interactions and matricrine signaling in the pathogenesis of vascular calcification / D. Ngai, M. Lino, M. P. Bendeck // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 5. – P. 174. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00174.
511. Sena B. F. Cathepsin S as an inhibitor of cardiovascular inflammation and calcification in chronic kidney disease / B. F. Sena, J. L. Figueiredo, E. Aikawa // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 4. – P. 88. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00088.
512. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / T. V. Fiorentino, A. Prioleta, P. Zuo, F. Folli // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5695–5703.
513. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications / M. Kitada, Z. Zhang, A. Mima, G. L. King // *J. Diabetes Investig.* – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 77–89.
514. Doron A. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / A. Doron // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 3–12.
515. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 1615–1625.
516. Демидова Т. Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля / Т. Ю. Демидова // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3. – С. 111–116.
517. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D’Alessio, J. Fradkin [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 2669–2701.
518. Дедов И. И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
519. Inhibition of reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinases pathway by pioglitazone attenuates advanced glycation end products induced proliferation of vascular smooth muscle cells in rats / X Yuan, Z. Zhang, K. Gong [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 34. – P. 618–623.
520. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis / T. Sakaguchi, S. F. Yan, S. D. Yan [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2003. – Vol. 111. – P. 959–972.
521. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury / Z. Zhou, K. Wang, M. S. Penn [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2238–2243.
522. Advanced glycation end-product Ne-carboxymethyl-lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes / Z. Wang, Y. Jiang, N. Liu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 221. – P. 387–396.

523. Induce Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells: A Mechanism for Vascular Calcification / S. Koike, S. Yano, S. Tanaka [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1567. DOI: 10.3390/ijms17091567.
524. Activation of receptor for advanced glycation end products induces osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells / T. Suga, T. Iso, T. Shimizu [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18. – P. 670–683.
525. S100A12 in vascular smooth muscle accelerates vascular calcification in apolipoprotein E-null mice by activating an osteogenic gene regulatory program / M. A. Hofmann Bowman, J. Gawdzik, U. Bukhari [et al.] // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 337–344.
526. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes / M. R. Brodeur, C. Bouvet, S. Bouchard [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – P. e85922. DOI: 10.1371/journal.pone.0085922.
527. Thomas S. S. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease / S. S. Thomas, L. Zhang, W. E. Mitch // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 1233–1239.
528. Haffner S. M. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk / S. M. Haffner // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 61, № 1. – P. S9–S18.
529. Watson R. T. Intracellular organization of insulin signaling and GLUT-4 translocation / R. T. Watson, J. E. Pessin // *Recent Prog. Horm. Res.* – 2001. – Vol. 56. – P. 175–193.
530. Кіхтяк О. П. Інсуліночутливі тканини та маркери інсулінорезистентності за цукрового діабету 2-го типу / О. П. Кіхтяк // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2010. – № 2. – С. 58–63.
531. Peraldi P. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects / P. Peraldi, B. Spiegelman // *Mol. Cell. Biochem.* – 1998. – Vol. 182, № 1–2. – P. 169–175.
532. Шестакова М. В. Дисфункція ендотелія – причина или следствие метаболічного синдрому / М. В. Шестакова // *Російський медичинський журнал.* – 2001. – № 2. – С. 88.
533. Korda M. Leptin increases the bioavailability of NO in human vascular endothelial cells / M. Korda, M. Madajka, T. Malinski // *Int. J. Obes.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1603.
534. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity / M. Korda, R. Kubant, S. Patton, T. Malinski // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 4. – P. H1514–H1521.
535. The role of leptin in obesity induced nitrooxidative stress and endothelial dysfunction – nanomedical approach / M. Korda, S. Yavorska, T. Yaroshenko [et al.] // *Ann. Univers. Mariae Curie-Sklodowska.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 221–227.
536. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes / S. J. Cleland, J. R. Petrie, M. Small [et al.] // *Hypertension.* 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 507–511.

537. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелийзависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелина / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71–85.
538. Катеренчук І. П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря / І. П. Катеренчук, В. М. Ждан // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – № 1. – С. 39–43.
539. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А. С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.
540. Optimal cutoff for the assessment of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population / J. Salazar, V. Bermudez, M. Calvo [et al.] // F1000Res. – 2017. № 6. – P. 1337. DOI: 10.12688/f1000research.12170.3.
541. Літовкіна З. І. Клініко-патогенетичні особливості ремоделювання серця та його корекція у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом : дис. ... д-ра філософії : 222 «Медицина» / Літовкіна Зоряна Іванівна. – Тернопіль, 2021. – 230 с.
542. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study / W. K. Leung, L. Gao, P. M. Siu, C. W. Lai // Life Sci. – 2016. –Vol. 166. – P. 121–130.
543. Роль сахарного діабета в виникненні і розвитку ендотеліальної дисфункції / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47–55.
544. Deluyke D. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs / D. Deluyker, L. Evens, V. Bito // Amino Acids. – 2017. – Vol. 49, № 9. – P. 1535–1541.
545. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминемия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 24–32.
546. High serum TNF-alpha level in type 2 diabetic patients with microangiopathy is associated with eNOS down-regulation and apoptosis in endothelial cells / N. Makino, T. Maeda, M. Sugano [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2005. – Vol. 19, № 6. – P. 347–355.
547. Determination of oxidative stress and cellular inflammation in patients with diabetic nephropathy and non-diabetic nephropathy being administered hemodialysis treatment due to chronic renal failure / E. Avci, E. Çakir, S. Cevher [et al.] // Fail. – 2014. –Vol. 36, № 5. – P. 767–773.
548. Metabolic acidosis of chronic kidney disease and subclinical cardiovascular disease markers: Friend or foe? / C. Căpușă, G. Ștefan, S. Stancu [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 47. – e8802. DOI: 10.1097/MD.0000000000008802.

549. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats / F. J. Mendoza, I. Lopez, A. Montes de Oca [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 407–414.
550. Hepcidin, iron indices and bone mineral metabolism in non-dialysis chronic kidney disease / H. K. Min, S. A. Sung, Y. K. Oh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 147–154.
551. Effect of ferric citrate on serum phosphate and fibroblast growth factor 23 among patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease: path analyses / G. A. Block, P. E. Pergola, S. Fishbane [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1115–1124.
552. The efficacy and safety of the sucroferric oxyhydroxide in hemodialysis patients: results of a prospective randomized controlled trial / E. Shutov, G. Kotlyarova, K. Lysenko [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1731.
553. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial / U. Thiem, I. Soellradi, B. Robl [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 631–638.
554. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients / M. Ketteler, S. M. Sprague, A. C. Covic [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1163–1170.
555. Efficacy and safety of PT20, an iron-based phosphate binder, for the treatment of hyperphosphataemia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging, Phase IIb study in patients with haemodialysis-dependent chronic kidney disease / M. Sampson, N. Faria, J. J. Powell [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 1399–1407.
556. Renoprotective effects of sucroferric oxyhydroxide in a rat model of chronic renal failure / E. Neven, R. Corremans, B. A. Vervaet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1689–1699.
557. Ferric citrate attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in a rat model of chronic kidney disease / A. Goto, Y. Suematsu, A. Nunes [et al.] // *Iran J. Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 13, № 2. – P. 98–104.
558. Iron citrate reduces high phosphate-induced vascular calcification by inhibiting apoptosis / P. Ciceri, F. Elli, P. Braidotti [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 254. – P. 93–101.
559. Pharmacological induction of ferritin prevents osteoblastic transformation of smooth muscle / G. Becs, A. Zarjou, A. Agarwal [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 20. – P. 217–230.
560. Seto T. Suppressive effects of iron overloading on vascular calcification in uremic rats / T. Seto, Ch. Hamada, Y. Tomino // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 135–142.

561. Protective role of histidine supplementation against oxidative stress damage in the management of anemia of chronic kidney disease / M. Vera-Aviles, E. Vantana, E. Kardinasari [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 111. DOI: 10.3390/ph11040111.
562. Iron citrate blocks the progression of calcium deposition by reverting apoptosis and autophagy / P. Ciceri, M. Falleni, D. Tosi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1706.
563. Association between dietary zinc intake and abdominal aortic calcification in US adults / W. Chen, R. Eisenberg, W. B. Mowrey [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1171–1178.
564. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B / J. Voelkl, R. Tuffaha, T. T. D. Luong [et al.] // *J. Am. Soc Nephrol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 1636–1648.
565. Renal handling of zinc in chronic kidney disease patients and the role of circulating zinc levels in renal function decline / K. Damianaki, J. M. Lourenco, P. Braconnier [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1163–1170.
566. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches / P. Düsing, A. Zietzer, P. R. Goody [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2021. – Vol. 99. – P. 335–348.
567. Massy Z. A. MicroRNAs Are Associated with Uremic Toxicity, Cardiovascular Calcification, and Disease / Z. A. Massy, V. Metzinger-Le Meuth, L. Metzinger // *Contrib. Nephrol.* – 2017. – Vol. 189. – P. 160–168.
568. Liu S. Narrative review of exosomes: novel players in vascular calcification of chronic kidney disease / S. Liu, N. Zhang // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 13002–13008.
569. Wang S.-S. MicroRNAs are critical in regulating smooth muscle cell mineralization and apoptosis during vascular calcification / S.-S. Wang, C. Wang, H. Chen // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, № 23. – P. 13564–13572
570. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology / T. Staszal, B. Zapala, A. Polus [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 10. – P. 361–366.
571. Connor K. L. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of renal disease / K. L. Connor, L. Denby // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 428–429.
572. Skeletal muscle wasting in chronic kidney disease: the emerging role of microRNAs / A. K. Robinson, A. L. Baker, M. P. M. Graham-Brown, E. L. Watson // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1469–1478.
573. Вплив сеансу гемодіалізу на структурно-функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю / А. І. Гоженко, О. Б. Сусла, А. А. Клим, О. З. Яремчук // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2013. – № 3 (Додаток № 1). – С. 102–107.

574. Сусла О. Б. Динаміка маркерів оксидативного стресу до та після гемодіалізної сесії у хворих на хронічну хворобу нирок / О. Б. Сусла // Загально-нотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 7 листопада 2013 р. : матеріали конф. – Х., 2013. – С. 296.
575. Effect of a single hemodialysis session on endothelial dysfunction / P. R. Erraconda, R. Paladugu, A. R. Bitla [et al.] // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 83–90.
576. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes / H. I. Varan, B. Dursun, E. Dursun [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 3. – P. 39–45.
577. Endothelial function and oxidative stress in chronic kidney disease of varying severity and effect of acute hemodialysis / A. Khaira, S. Mahajan, A. Kumar [et al.] // *Ren. Fail.* – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 411–417.
578. Haemodialysis session: the perfect storm for vascular calcification / M. Seras, Á. L. M. de Francisco, C. Piñera [et al.] // *Nefrología* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 448–456.
579. Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial / M. Belmouaz, M. Bauwens, T. Hauet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 328–335.
580. Effects of a medium cut-off (Theranova®) dialyser on haemodialysis patients: a prospective, cross-over study / M. Cozzolino, L. Magagnoli, P. Ciceri [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 382–389.
581. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients reduces serum procalcific activity / D. Zickler, K. Willy, M. Girndt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1706–1712.
582. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality / D. Siriopol, M. Siriopol, S. Stuard [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1385–1393.
583. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort / M. J. E. Dekker, D. Marcelli, B. J. Canaud [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91. – P. 1214–1223.
584. Is high-volume post-dilution haemodiafiltration associated with risk of fluid volume imbalance? A national multicentre cross-sectional cohort study / C. Chazot, S. Deleuze, B. Fadel [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 2089–2095.
585. Using more frequent haemodialysis to manage volume overload in dialysis patients with heart failure, obesity or pregnancy / N. Sangala, M. Ficheux, H. Fessi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 2). – P. ii11–ii17.
586. Extracellular fluid excess is significantly associated with coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease / S. Park, C. J. Lee,

- J. H. Jhee [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 13. – P. e008935. DOI: 10.1161/JAHA.118.008935.
587. Extracellular overhydration linked with endothelial dysfunction in the context of inflammation in haemodialysis dependent chronic kidney disease / N. Mitsides, T. Cornelis, N. J. H. Broers [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0183281. DOI: 10.1371/journal.pone.0183281.
588. Vascular endothelial growth factor D is a biomarker of fluid overload in haemodialysis patients / S. von Moos, S. Segerer, A. Davenport [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 529–536.
589. Структурное и функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии / С. В. Гургенян, К. Г. Адамян, С. Х. Ватинян [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2011. – № 2. – С. 17–20.
590. Багмет А. Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / А. Д. Багмет // *Кардиология.* – 2002. – № 3. – С. 83–86.
591. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек / Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова, М. Л. Нанчикеева [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 6. – С. 66–72.
592. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики / В. Ю. Шило, Г. Е. Гендлин, Ю. Н. Переконкин [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2003. – Т. 5 (Приложение 1 к № 1). – С. 58–66.
593. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease / R. Sharma, D. Pellerin, D. S. Gaze [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191, № 2. – P. 348–354.
594. The prevalence of hypertension, valve calcification and left ventricular hypertrophy and geometry in peritoneal dialysis patients / M. Yimaz, A. Unsal, E. Oztekin [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 431–437.
595. Screening and risk factors of cardiac calcification in hemodialysis: Contribution of ultrafast multislice scanner and transthoracic echocardiography / M. El. Amrani, O. Maoujoud, M. Belarbi [et al.] // *Ann. Cardiol. Angiol.* – 2015. – Vol. 64, № 2. – P. 87–93.
596. Лесовой В. Н. Влияние вторичного гиперпаратиреоза на кальцификацию клапанов сердца у больных с хронической болезнью почек VД стадии / В. Н. Лесовой, Н. М. Андоньева, Т. Л. Валковская // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2017. – № 3. – С. 76–80.
597. Severe Aortic Stenosis in Dialysis Patients / Y. Kawase, T. Taniguchi, T. Morimoto [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. e004961. DOI: 10.1161/JAHA.116.004961.
598. Сусла О. Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих із клапанною кальцифікацією, які знаходяться на програмному гемодіалізі / О. Су-

- ла, Г. Симко, Н. Федунь // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27–29 квітня 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 35.
599. Сусла О. Б. Порівняльна оцінка структурно-функціональних показників міокарда у хворих із клапанним кальцинозом на додіалізованому та діалізованому етапах хронічної хвороби нирок / О. Б. Сусла // Українські Медичні Вісті. – 2013. – Т. 10, № 1–4. – С. 152.
600. The character of cardiac remodeling and valve calcification in type 2 diabetic patients with end stage renal disease / O. Susla, M. Shved, Z. Litovkina [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1597.
601. Кальциноз клапанного апарата серця и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек / М. М. Волков, А. В. Смирнов, О. А. Дегтерева [и др.] // *Нефрология.* – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 46–52.
602. Сусла О. Б. Кальциноз серцевих клапанів і гіпертрофія лівого шлуночка у додіалізованих хворих на хронічну хворобу нирок / О. Б. Сусла // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 1 (Додаток № 1). – С. 32–33.
603. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики / Ю. Н. Перекокин, В. Ю. Шило Г. Е. Гендлин [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 62–69.
604. Поддубный Д. А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологии у больных анкилозирующим спондилитом : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.05 «Внутренние болезни» / Д. А. Поддубный. – Саратов, 2008. – 26 с.
605. Aortic valve calcium content does not predict aortic valve area / E. R. Mohler, E. Medenilla, H. Wang, C. Scott // *J. Heart Valve Dis.* – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 322–328.
606. Calcification of the aortic valve in the dialysis patients / G. M. London, B. Pannier, S. J. Marchais, A. P. Guerin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 778–783.
607. Митральная регургитация у больных с хронической почечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек / А. М. Шутов, Е. В. Курзина, В. А. Серов, Т. Н. Ивашкина // *Нефрология.* – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 19–23.
608. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients undergoing dialysis / T. Kume, T. Kawamoto, T. Akasaka [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, № 7. – P. 914–918.
609. Mitral annular calcium causing mitral stenosis / G. S. Pressman, A. Agarwal, L. E. Braitman, S. M. Muddassir // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 389–391.

610. Chronic kidney disease and carotid atherosclerosis / M. Tanaka, Y. Abe, S. Furucado [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 47–51.
611. Морфологічний і функціональний стан ендотелію у хворих з ішемічною хворобою серця та хронічним гломерулонефритом / І. І. Топчий, О. М. Кірієнко, О. І. Циганков [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2013. – № 1. – С. 10–14.
612. Periferal obstructive arterial disease and carotid artery stenosis in end stage renal disease: a case-control study / S. Bilanchini, M. Lucchi, R. A. Mangiafico [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* – 2008. – Vol. 56, № 6. – P. 599–603.
613. Черська М. С. Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія і клінічна значимість / М. С. Черська, Х. М. Кухарчук, О. А. Гайова // *Ендокринологія.* – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 355–362.
614. Коморовський Р. Р. Комплексний підхід до ведення пацієнтів з атеросклерозом коронарних і сонних артерій : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Коморовський Роман Ростиславович. – Тернопіль, 2021. – 384 с.
615. Методи оцінки пружноеластичних властивостей артеріальних судин і біомеханічних сил, що діють на судинну стінку, у клініці внутрішніх хвороб / уклад. С. М. Поливода, О. О. Черепок, Р. О. Сичов ; Міністерство охорони здоров'я України, Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. – К., 2004. – 27 с.
616. Адзерихо И. Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность терапии / И. Э. Адзерихо // *Медицинские новости.* – 2010. – № 10. – С. 24–30.
617. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD / M. Briet, P. Boutouyrie, S. Laurent, G. M. London // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 388–400.
618. Сергієнко В. О. Ригідність артерій, серцево-судинні захворювання і цукровий діабет / В. О. Сергієнко // *Ендокринологія.* – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 40–52.
619. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек / В. М. Ермоленко, Г. В. Волгина, В. А. Добронравов [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 33–51.
620. Kotani K. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and its Potential Clinical Implications for Cardiovascular Disease / K. Kotani, A. T. Remaley // *Cardiol. Pharmacol.* – 2013. – № 2. – P. 108. DOI: 10.4172/cpo.1000108.
621. Influence of haemodialysis on variability of pulse wave velocity in chronic haemodialysis patients / B. Di Iorio, P. Nazzaro, E. Cucciniello [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1579–1583.
622. Di Lorio B. Does vascular calcification correlate with pulse wave velocity in hemodialysis patients / B. Di Lorio, E. Cucciniello // *Nephrology Reviews.* – 2009. – Vol. 1, № 4. – P. 11–17.

623. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients / T. Adragao, A. Pires, R. Birne [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 997–1002.
624. Сусла А. Б. Гиперэхогенные каротидные бляшки и аортальная артериальная жесткость у пациентов на хроническом гемодиализе / А. Б. Сусла // *Украинский журнал нефрологии и диализа.* – 2010. – № 3 (Приложение № 1). – С. 52–53.
625. Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease / T. Zapolski, A. Wysokinski, L. Janicka [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol. 118, № 3. – P. 111–118.
626. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients / P. Raggi, A. Bellasi, E. Ferramosca [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 802–807.
627. Сусла О. Б. Артеріальна жорсткість і кальцифікація клапанів серця у хворих із термінальною нирковою недостатністю / О. Б. Сусла, А. І. Гоженко // *Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-сольового обміну : наук.-практ. конф. з міжнар. участю та школою молодих вчених, 1–3 жовтня 2014 р. : матеріали конф.* – Х. : Титул, 2014. – С. 95–96.
628. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification / M. Tesaro, A. Mauriello, V. Rovella [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 285. – P. 471–482.
629. The influence of antihypertensive treatment on arterial stiffness, shear stress and activity of chosen matrix metalloproteinases / T. Pizoń, M. Rajzer, W. Wojciechowska [i in.] // *Przegl. Lek.* – 2015. – Т. 72, № 5. – S. 53–59.
630. Skin autofluorescence, arterial stiffness and Framingham risk score as predictors of clinical outcome in chronic kidney disease patients: a cohort study / H. Mukai, O. Svedberg, B. Lindholm [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 442–448.
631. Іванов В. П. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: клінічна симптоматика, чинники прогресування та несприятливого прогнозу / В. П. Іванов, О. В. Юзвишина, О. Л. Баранова // *Український медичний часопис.* – 2010. – № 2. – С. 84–88.
632. Діагностика, патогенез та лікування атеросклерозу судин головного мозку / В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, Л. Ю. Гладка [та ін.] // *Ліки України.* – 2009. – № 3. – С. 28–31.
633. Сусла О. Б. Аналіз клінічної симптоматики у хворих із кальцифікацією клапанів серця на хронічному гемодіалізі / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, О. А. Прокопович // *Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів : міжобласна наук.-практ. конф., 23–24 жовтня 2014 р. : матеріали конф.* – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 59–60.

634. Особливості клінічних симптомів у хворих із клапанною кальцифікацією при недіалізній хронічній хворобі нирок / О. Б. Сусла, А. А. Клим, Н. В. Коробова, С. В. Данилів // Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23–24 квітня 2015 р : матеріали конф. – Х., 2015. – С. 274.
635. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2850–2870.
636. Веснина Ж. В. Кардиоренальний синдром: современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы / Ж. А. Веснина, Ю. А. Арсеньева // *Клиническая медицина*. – 2012. – № 7. – С. 8–13.
637. Вплив дисфункції ендотелію на основні патогенетичні механізми прогресування ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / В. К. Ташук, Т. М. Амеліна, О. С. Полянська, Н. А. Турубарова–Леунова // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 3. – С. 39–42.
638. Федорова О. А. Метамакс – комплексный препарат для лечения широкого спектра ишемических заболеваний / О. А. Федорова // *Український медичний часопис*. – 2014. – № 3. – С. 67–71.
639. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи на ранних стадиях хронической болезни почек / А. В. Смирнов, Н. Н. Петрищев, И. Ю. Панина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2011. – № 6. – С. 13–18.
640. Даминов Б. Т. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии / Б. Т. Даминов, Ш. С. Абдуллаев, Д. А. Эгамбердиева // *Буковинський медичний вісник*. – 2013. – № 4. – С. 54–59.
641. Роль дисфункции эндотелия и нарушения суточного профиля артериального давления в механизме развития цереброваскулярной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом / Ю. Б. Лишманов, Н. Ю. Ефимова, В. И. Чернов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2013. – № 3. – С. 6–11.
642. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты / В. В. Киреева, Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц, К. А. Апарцин // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 10. – С. 64–67.
643. Сидорова Л. Л. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Л. Л. Сидорова // *Therapia*. – 2009. – № 10. – С. 32–43.
644. Перцева Н. О. Взаємозв'язок гіперглікемії з ендотеліальною функцією, функцією нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами

- формених елементів крові у хворих із недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу з артеріальною гіпертензією / Н. О. Перцева // Запорозький медичинський журнал. – 2014. – № 6. – С. 11–17.
645. Бондарь И. А. Ожирение и хроническая болезнь почек / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, А. И. Симакова // Терпевтический архив. – 2011. – № 6. – С. 66–70.
646. Lu X. The intrarenal rennin-angiotensin system: does it exist? Implications from a recent study in renal angiotensin-converting enzyme knockout mice / X. Lu, L. C. W. Roksnoer, A. H. Jan Danser // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 2977–2982.
647. Влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона и дисфункцию эндотелия у больных на программном гемодиализе / А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 55–58.
648. The relevance of congestion in the cardiorenal syndrome / J. F. Gnanaraj, S. von Haehling, S. D. Anker [et al.] // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83. – P. 384–391.
649. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин, Ю. М. Поздняков, Ф. Е. Хлебодаров, О. Н. Кольцова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95–102.
650. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 24. – P. 2850–2870.
651. Колесник М. О. Кардіоренальний синдром: новий підхід до вирішення старої проблеми / М. О. Колесник, К. М. Законь // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 4. – С. 25–34.
652. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703–711.
653. Шутов А. М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? / А. М. Шутов, В. А. Серов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 1. – С. 44–48.
654. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G. C. Fonarow, M. J. Budoff [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 99–111.
655. McCullough P. A. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention / P. A. McCullough // Int. J. Nephrol. – 2010. – Vol. 2011. – P. 7622590. DOI: 10.4061/2011/7625970.
656. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model / E. Cho, M. Kim, Y. S. Ko [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 2766–2778.

657. Major pathways of the reno-cardiovascular link: the sympathetic and renin-angiotensin systems / P. J. Blankestijn, G. London, D. Fliser [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 13–16.
658. Vane J. The endothelium: maestro of the blood circulation / J. Vane // *Pilos. Trans. R. Soc. Lond.* – 1994. – Vol. 343. – P. 225–246.
659. Effect of β -blockers on aging endothelium / M. Korda, O. Pokotylo, T. Yaroshenko [et al.] // *Ann. Univers. Mariae Curie-Sklodowska.* – 2008. – 21, № 2. – P. 281–284.
660. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease / J. Malyszko // *Clin. Chim. Acta.* 2010. – Vol. 411. – P. 1412–1420.
661. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
662. Курята О. В. Роль L-аргініну в лікуванні серцево-судинних захворювань: у фокусі – вибір ефективної дози / О. В. Курята, М. М. Гречаник // *Здоров'я України.* – 2019. – № 11. – С. 17–18.
663. Соколова Л. К. Роль аргинина в физиологических процессах в норме и при патологических состояниях / Л. К. Соколова, В. М. Пушкарев // *Здоров'я України.* – 2018. – № 11–12. – С. 37–38.
664. Барна О. М. L-аргінін: нові можливості застосування / О. М. Барна, В. О. Сірик, О. В. Гдира // *Ліки України.* – 2018. – № 3. – С. 24–28.
665. Гоженко А. И. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гемостаза / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. П. Реутов. – Одесса, 2005. – 139 с.
666. Сибірна Н. О. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах / Н. О. Сибірна, М. Я. Люта, Н. І. Климишин // *Біологічні студії.* – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 143–160.
667. Sumbayev V. V. Mechanisms of hypoxic signal transduction regulated by reactive nitrogen species / V. V. Sumbayev, I. M. Yasinska // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 65. – P. 399–406.
668. Hypoxia inducible factor stabilization improves defective ischemia-induced angiogenesis in a rodent model of chronic kidney disease / I. N. Schellinger, N. Cordasic, J. Panesar [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91. – P. 616–627.
669. Зинчук В. В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина / В. В. Зинчук // *Кардиология.* – 2009. – № 7–8. – С. 81–89.
670. Роль предупреждения гиперпродукции оксида азота в кардиопротекторном эффекте адаптации к периодической гипоксии / А. В. Горячева, Л. М. Белкина, О. Л. Терехина [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2012. – № 1. – С. 23–28.
671. Schiffrin E. L. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase / E. L. Schiffrin // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 31–34.

672. Олещук О. М. Прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці щурів при її ішемії-реперфузії за присутності модуляторів синтезу оксиду азоту / О. М. Олещук // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 49–53.
673. Марков Х. М. L-аргинин–оксид азота в терапії болезней сердца и сосудов / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87–95.
674. Застосування L-аргініну в лікуванні системної склеродермії / І. А. Палієнко, О. М. Кармазіна, О. М. Шепетько [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 4. – С. 80–84.
675. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
676. Boos C. J. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease / C. J. Boos, G. Y. H. Lip, A. D. Blann // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1538–1547.
677. Quantification of circulating endothelial cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a simple and reproducible method of assessing endothelial injury and repair / M. Elshal, A. Abdelaziz, A. Abbas [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 1495–1499.
678. Завгородняя А. Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях / А. Н. Завгородняя // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 21–24.
679. Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients / M. Koc, H. B. Richards, A. Bihorac [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 1078–1083.
680. Байгильдина А. А. Возможные источники циркулирующих в крови эндотелиальных клеток / А. А. Байгильдина, А. И. Лебедева, В. Ш. Вагапова // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 58–61.
681. Endothelial microparticles in disease / G. N. Chironi, C. M. Boulanger, A. Simon [et al.] // Cell. Tissue Res. – 2009. – Vol. 335. – P. 143–151.
682. Mohandas R. Endothelial progenitor cells and endothelial vesicles – what is the significance for patients with chronic kidney disease / R. Mohandas, M. S. Segal // Blood. Purif. – 2010. – Vol. 29. – P. 158–162.
683. Содержание SCD40 и показатели повреждения эндотелия у больных хронической болезнью почек / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, М. М. Дунаевская [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 2. – С. 23–27.
684. Improvement of endothelial nitric oxide synthase activity retards the progression of diabetic nephropathy in db/db mice / H. Cheng, H. Wang, X. Fan [et al.] // Kidney Int. – 2012. – Vol. 82. – P. 1176–1183.
685. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism / H. You, T. Gao, T. K. Cooper [et al.] // Kidney Int. – 2013. – Vol. 84. – P. 1189–1197.

686. Козловська Х. Ю. Показники профіброгенних цитокінів, ендотеліальної дисфункції і гемостазу у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від ступеня порушення функції нирок / Х. Ю. Козловська // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 83–88.
687. Харламова У. В. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных на гемодиализе / У. В. Харламова, О. Е. Ильичева // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 48–52.
688. Circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells in kidney disease – victims, witnesses, or accomplices? / J. Zavada, L. Kideryova, R. Pytlik, V. Tesar // Folia Biol. (Praha). – 2008. – Vol. 54. – P. 73–80.
689. Курята А. В. Липидный профиль и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии и их коррекция с помощью омега-3 полиненасыщенных жирных кислот / А. В. Курята, Е. А. Фролова // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 38–43.
690. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy / T. Gremmel, M. Muller, S. Steiner [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 2116–2122.
691. Топчий И. И. Влияние глутаргина на экспрессию адгезивных молекул и функциональную активность нейтрофилов при диабетической нефропатии / И. И. Топчий, Г. А. Кордеро // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 110–114.
692. Kone B. C. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney / B. C. Kone // Semin. Nephrol. – 1999. – Vol. 19. – P. 230–241.
693. Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ / В. Б. Чупрасов. – СПб : Фолиант, 2001. – 253 с.
694. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз: что общего? / И. Л. Федорченко, Д. В. Небиеридзе, А. С. Сафарян [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 5. – С. 116–119.
695. Барна О. М. Патолофізіологічні та клінічні паралелі ІХС та остеопорозу / О. М. Барна, Н. І. Ярема, А. Я. Базилевич // Ліки України. – 2009. – № 3. – С. 43–46.
696. Нішкумай О. І. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? / О. І. Нішкумай // Серце і судини. – 2016. – № 1. – С. 107–112.
697. Dolzhenko A. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy / A. Dolzhenko, T. Richter, S. Sagalovsky // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 513–534
698. Гуревич Е. А. Склеростин в контексте хронической болезни почек: обзор литературы / Е. А. Гуревич // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 339–349.
699. Іванов В. П. Прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу і кальциноз клапанів серця / В. П. Іванов,

- О. В. Юзвизина // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 69–74.
700. Талаева Т. В. Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Здоров'я України. – 2014. – № 2. – С. 56–60.
701. Hemodialysis-induced release of hemoglobin limits nitric oxide bioavailability and impair vascular function / C. Meyer, C. Heiss, C. Drexhage [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 454–459.
702. Acute effects of hemodiafiltration versus conventional hemodialysis on endothelial function and inflammation: a randomized crossover study / P. Jia, W. Jin, J. Teng [et.al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – P. e3440. DOI: 10.1097/md.0000000000003440.
703. Hemodialysis-induced changes in the blood composition affect function of the endothelium / W. Oleskowska-Florek, A. Polubinska, E. Baum [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 650–656.
704. Nitric oxide production and blood pressure reduction during haemodialysis / C. T. Chang, M. H. Chien, K. L. Yang [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 562–567.
705. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session / O. A. Gutierrez, M. E. Moraes, A. P. Almeida [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 366–372.
706. Кос М. Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients / М. Кос, А. Bihorac, М. S. Segal // *Am J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 704–712.
707. Іваночко Р. Б. Стан системи NO-синтаза/аргіназа й оксидативних процесів у лімфоцитах крові хворих із хронічною нирковою недостатністю до та після сеансу гемодіалізу / Р. Б. Іваночко, О. Я. Склярів // *Медична хімія.* – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 26–30.
708. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis / P. Ramakrishna, E. P. Reddy, M. M. Suchitra [et al.] // *Indian J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 200–205.
709. Impact of hemodialysis session on endothelial function and oxidative stress – evaluation in maintenance hemodialysis / G. Taduri, D. K. Venkata, V. K. Kutala, N. Mur // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 370–372.
710. Di Marco G. S. Soluble Flt-1 release response to heparin use: implications for dialysis patients? / G. S. Di Marco, H. Pavenstadt, M. Brand // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1112–1115.
711. Effect of a single hemodialysis session on inflammatory markers / A. R. Bilta, P. E. Reddy, S. M. Manohar [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 411–417.
712. Musial K. The impact of dialysis modality on novel markers of stress reaction, matrix remodeling and endothelial damage in children / K. Musial, D. Zwolinska // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 7–12.

713. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin / D. S. Raj, B. Vincent, K. Simpson [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61, № 2. – P. 697–704.
714. Prothrombic changes in platelet, endothelial and coagulation function following hemodialysis / J. A. Milburn, K. Cassar, I. Fold [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 280–287.
715. Амосова К. М. «Атеросклероз та артеріосклероз. Ішемічна хвороба серця»: чому цей розділ у новому національному підручнику «Патоморфологія» не варто рекомендувати для навчання студентів / К. М. Амосова // *Серце і судини.* – 2016. – № 2. – С. 112–123.
716. Бойцов С. А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертензии – старый вопрос в свете новых данных / С. А. Бойцов // *Терапевтический архив.* – 2009. – № 12. – С. 5–11.
717. Interleukin 8 and cardiovascular disease / S. Apostolakis, K. Vogiatzi, V. Amanatidou [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 84. – P. 353–360.
718. Impaired renal function impacts negatively on vascular stiffness in patients with coronary artery disease / S. H. Rossi, E. P. McQuarrie, W. H. Miller [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 173. DOI: 10.1186/1471-2369-14-173.
719. Pathological Role of Receptor for Advanced Glycation End Products in Calcified Aortic Valve Stenosis / K. Saku, N. Tahara, T. Takaseya [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – P. e015261. DOI: 10.1161/JAHA.119.015261.
720. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции κВ в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом / О. Б. Иртюга, Е. В. Жидулева, О. Б. Дубровская, О. М. Моисеева // *Кардиология.* – 2014. – № 6. – С. 44–48.
721. Егшатын Л. В. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева // *Нефрология.* – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 50–58.
722. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? / S. Liabeuf, H. Okazaki, L. Desjardins [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1275–1284.
723. Лутай М. И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, статификация риска. Часть 2. Кальциноз венечных артерий: диагностика, интерпретация данных, взаимосвязь с другими диагностическими методами выявления ишемической болезни сердца / М. И. Лутай, И. П. Голикова // *Український кардіологічний журнал.* – 2015. – № 1. – P. 92–102.
724. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, И. А. Шибанова, А. Н. Кокков // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25 (Прилож. 3). – С. 40–49.

725. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / К. Н. Журавлев, Е. Ю. Васильев, В. Е. Синицын, А. В. Шпектор // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – Т. 24, № 12. – С. 154–161.
726. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method / T. O. Callister, B. Cooil, S. P. Raya [et al.] // *Radiology*. – 1998. – Vol. 208. – P. 807–814.
727. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multislice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis / G. Pundziute, J. D. Schuijff, J. W. Jukema [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2373–2381.
728. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study / L. I. Kaupilla, J. F. Polak, L. A. Cupples [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 132, № 2. – С. 245–250.
729. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study / A. E. Hak, H. A. Pols, A. M. van Hermet [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 8. – С. 1926–1931.
730. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – Vol. 18, № 3. – С. 254–275.
731. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice / H. Baumgartner, J. Hung, J. Bermejo [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 1–23.
732. Вилкеншоф У. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У. Вилкеншоф, И. Крук. – М. : Мед. лит., 2008. – 240 с.
733. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / [Л. Г. Воронков, В. М. Корнацький, В. В. Корпачов [та ін.]; за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. – К. : МОПІОН, 2011. – 408 с.
734. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 75–80.
735. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis – Society of Radiologist in Ultrasound consensus conference / E. G. Grant, C. B. Benson, G. L. Moneta [et al.] // *Ultrasound Q.* – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 190–198.
736. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography / G. Geroulakos, G. Ramaswamy, A. Nicolaides [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80, № 10. – P. 1274–1277.

737. Кондратюк В. Є. Вікові особливості структурно-функціонального стану серця та артерій еластичного типу, системної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В. Є. Кондратюк, Л. М. Єна // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 98–115.
738. Зубко Н. Н. Взаимосвязь ремоделирования сердца и сонных артерий у женщин с артериальной гипертензией / Н. Н. Зубко // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 31–33.
739. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolism óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM) / J.-V. Torregrosa, J. Bover, J. Cannata Andía [et al.] // Nefrología. – 2011. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. 3–32.
740. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients / A. Bellasi, E. Ferramosca, P. Muntner [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1623–1628.
741. Akdam H. Arterial stiffness and 25-hydroxyvitamin D levels in chronic kidney disease patients / H. Akdam, A. Alp // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). – 2017. – Vol. 63. – P. 910–916.
742. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles / A. Heiss, T. Eckert, A. Aretz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 14815–14825.
743. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом / А. Г. Кутихин, Д. К. Шишкова, О. Н. Хрячкова [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 39–48.
744. Dialysis initiation improves calcification propensity / B. Ponte, M. Pruijm, A. Pasch [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 495–502.
745. Elevated Circulating Osteoprotegerin Levels in the Plasma of hemodialyzed Patients With Severe Artery Calcification / M. Krzanowski, K. Krzanowska, P. Dumnicka [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2018. – Vol. 22, № 5. – P. 519–529.
746. The aging of the immune system and fragility: two features in peritoneal dialysis and end-stage renal disease patients / P. J. C. Espada, N. C. Costoso [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1526.
747. Proteoglycan/glycosaminoglycan and collagen content in the arterial wall of patients with end-stage renal disease: new indicators of vascular disease / K. Batko, M. Krzanowski, M. Gajda [et al.] // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 129, № 11. – P. 781–789.
748. Beta C-terminal telopeptide of type I collagen: correlations with mineral metabolism parameters and cardiac valvular calcifications in a cohort of haemodialysis patients / A. Regalia, S. Malvica, S. Vettoretti [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1750.
749. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 α Inhibits Vascular Calcification Through Sirtuin 3-Mediated Reduction of Mitochondrial

- Oxidative Stress / H. Feng, J. Y. Wang, B. Yu [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 75–91.
750. Oxidative stress by Ca²⁺ overload is critical for phosphate-induced vascular calcification / N. T. Nguyen, T. T. Nguyen, D. Da Ly [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 319, № 6. – P. H1302–H1312.
751. Hypoxemia and uremia induce oxidative imbalance in endothelial cells / A. N. Moreno-Amara, C. C. Silva, G. B. Andrade [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1269.
752. Lower Serum Irisin Levels Are Associated with Increased Vascular Calcification in Hemodialysis Patients / L. He, W.-Y. He, L.-T. A [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2018. – Vol. 43. – P. 287–295.
753. Decreases in angiogenic cells are predictive biomarkers of vascular dysfunction and atherosclerosis in chronic kidney disease / N. Carnillo-Lopes, J. Rodrigues-Carrio, C. Ulloa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1615.
754. Fibroblast growth factor 23 produces arterial stiffness through changes in vascular smooth muscle cell phenotype / J. R. Munoz-Castaneda, C. Rodelo-Haad, M. V. Pendon-Ruiz de Mier [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1211.
755. Jiang L. Fibroblast growth factor 21 promotes and predicts vascular calcification in haemodialysis patients / L. Jiang, B. Wang, B. Liu // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii228.
756. Expanded Haemodialysis Therapy of Chronic Haemodialysis Patients Prevents Calcification and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in vitro / K. Willy, M. Gimdt, J. Voekl [et al.] // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 45, № 1–3. – P. 131–138.
757. Кардіоваскулярна кальцифікація у хворих із недіалізною хронічною хворобою нирок: ефективність нових діагностичних тестів / О. Б. Сусла, М. І. Швед, А. І. Гоженко, Л. М. Михайлів // *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє : Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4 листопада 2016 р. : матеріали конф.* – Харків., 2016. – С. 214.
758. Cardiovascular calcification in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: effectiveness of new diagnostic tests / O. Susla, A. Levitsky, Z. Litovkina, V. Vodvud // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32 (Suppl. 3). – P. iii327–iii328.
759. Оксидативний стрес і кальцифікація клапанів серця у хворих на хронічну хворобу нирок / О. Б. Сусла, І. Р. Мисула, О. Л. Сидоренко, В. Б. Сусла // *Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 20–21 березня 2014 р. : матеріали конф.* – Тернопіль : ТДМУ, 2014. – С. 27–28.
760. Взаимосвязь факторов системного воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии /

- A. М. Мамбетова, М. Х. Хутуева, И. К. Тхабисимова, А. Ш. Кегадуев // *Нефрология*. – 2020. – Т. 24, № 5. – С. 58–63.
761. Chertow G. M. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients / G. M. Chertow, S. K. Burke, P. Raggi // *Kidney Int*. – 2002. – Vol. 62. – P. 245–252.
762. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis / G. A. Block, D. M. Spiegel, J. Ehrlich [et al.] // *Kidney Int*. – 2005. – Vol. 68. – P. 1815–1824.
763. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification – results from the BRiC study / D. V. Barreto, F. de C. Barreto, A. B. de Carvalho [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 110, № 4. – P. c273–c283.
764. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients / Q. Zhang, M. Li, Y. Lu [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 115, № 4. – P. c259–c267.
765. Progression of cardiac valve calcification and decline renal function in CKD patients / L. Di Lullo, F. Floccary, A. Santoboni [et al.] // *J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 739–744.
766. Di Lorio B. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study / B. Di Lorio, A. Bellasi, D. Russo // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 487–493.
767. Lemos M. M. Effect of rosuvastatin and sevelamer on the progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: a pilot study / M. M. Lemos, R. Watanabe, A. B. Carvalho // *Clin. Nephrol.* – 2013. – Vol. 80, № 1. – P. 1–8.
768. Effects of phosphate binders in moderate CKD / G. A. Block, D. C. Wheeler, M. S. Persky [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 1407–1415.
769. Lanthanum carbonate delays progression of coronary artery calcification compared with calcium-based phosphate binders in patients on hemodialysis: a pilot study / T. Ohtake, S. Kobayashi, M. Oka [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18. – P. 439–446.
770. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis / S. A. Jamal, B. Vandermeer, P. Raggi [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 1268–1277.
771. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis / E. Ok, G. Ascì, S. Bayraktaroglu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 2475–2486.
772. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients survival in haemodialysis: the COSMOS study / J. L. Fernandez-Martin, A. Dusso, P. Martinez-Cambor [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 673–681.

773. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis / P. Raggi, G. M. Chertow, P. Urena-Torres [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1327–1339.
774. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis / G. M. Chertow, G. A. Block, R. Correa-Rotter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 26. – P. 2482–2494.
775. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement / D. Goldsmith, A. Covic, M. Vervloet [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 698–700.
776. Егшатын Л. В. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Л. В. Егшатын, Л. Я. Рожинская, Н. С. Кузнецов // *Эндокринология. Остеопороз.* – 2011. – № 10. – С. 40–46.
777. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism / P. A. Urena-Torres, I. Bridges, C. Christiano [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1241–1254.
778. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism / D. A. Bushinsky, G. M. Chertow, S. Cheng [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1769–1778.
779. Рожинская Л. Я. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом / Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая, А. С. Луценко // *Остеопороз и остеопатии.* – 2017. – Т. 20, №1. – С. 32–38.
780. Cortical porosity development and progression is mitigated after etelcalcetide treatment in an animal model of chronic kidney disease / E. A Swallow, C. E. Metzger, C. L. Newman [et al.] // *Bone.* – 2022. – Vol. 157. – P. 116340. DOI: 0.1016/j.bone.2022.116340.
781. Rodríguez-Ortiz M. E. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease / M. E. Rodríguez-Ortiz, M. Rodríguez // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. F1000 Faculty Rev-1077. DOI: 10.12688/f1000research.22636.1.
782. Vitamin D receptor agonist increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet / W. L. Lau, E. M. Leaf, M. C. Hu [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 1261–1270.
783. Qu Y. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review /

- Y. Qu, Y. Wu, H. Jiang // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 11 17711 190.
784. Paricalcitol regulatory effect on inflammatory, fibrotic and anticalcificating parameters in renal patients. Far beyond mineral bone disease regulation / L. S. Villanueva, Y. G. Giraldo, B. S. Sánchez-Rey [et al.] // *Nefrologia (Engl. Ed.)*. – 2020. – Vol. 40, № 2 – P. 171–179.
785. Negri A. L. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialyzed and dialysed patients with CKD / A. L. Negri // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24 – P. 341–344.
786. Cholecalciferol, Calcitriol, and Vascular Function in CKD: A Randomized, Double-Blind Trial / J. Kendrick, E. Andrews, Z. You [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1438–1446.
787. A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM) / J. B. Wetmore, K. Gurevich, S. Sprague [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1031–1040.
788. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats / M. Mizobuchi, J. L. Finch, D. R. Martin, E. Slatopolsky // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. – P. 709–715.
789. Cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease: restoration of vitamin D status and impact on parathyroid hormone / M. G. Garcia-Lopes, R. Pillar, M. A. Kamimura [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2012. – Vol. 61. – P. 74–82.
790. Cholecalciferol additively reduces serum parathyroid hormone and increases vitamin D and cathelicidin levels in paricalcitol-treated secondary hyperparathyroid hemodialysis patients / J. Q. Zheng, Y. C. Hou, C. M. Zheng [et al.] // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – P. 708. DOI: 10.3390/nu8110708.
791. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters / P. J. Matias, C. Jorge, C. Ferreira [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 905–911.
792. Cholecalciferol additively reduces serum parathyroid hormone levels in severe secondary hyperparathyroidism treated with calcitriol and cinacalcet among hemodialysis patients / C. M. Zheng, C. C. Wu, C. F. Hung [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. 196. DOI: 10.3390/nu10020196.
793. Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety study / P. Delanaye, L. Weekers, X. Warling [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28 – P. 1779–1786.
794. Association between vitamin D levels and mortality in hemodialysis patients: a cohort study / M. Machado da Silva Canhos, R. Carvalho de Oliveira, L. G. Modelli de Andrade 1 [et al.] // *Ren Fail.* – 2020. – Vol. 42, № 1 – P. 225–233.

795. Effects of vitamin D on parathyroid hormone and clinical outcomes in peritoneal dialysis: a narrative review / R. Russo, M. Ruospo, M. Cozzolino // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, № 5 – P. 483–494.
796. Связывающие фосфаты препараты при хронической болезни почек: позиции севеламера / В. В. Фомин, Е. М. Шилов, А. А. Свистунов, Ю. С. Милованов // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 6. – С. 96–99.
797. Can we improve cardiovascular outcomes through phosphate lowering in ckd? Rationale and protocol for the IMpact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study / N. Lioufas, N. D. Toussaint, E. Pedagogos [et al.] // *B. M. J. Open.* – 2019. – Vol. 9, № 2 – P. e024382. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024382.
798. Ketteler M. Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease – challenges and solutions / M. Ketteler, R. P. Wuthrich, J. Floege // *Clin. Kidney J.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 128–136.
799. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study / An S. De Vriese, R. Caluwé, L. Pyfferoen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – Vol. 31, № 1 – P. 186–196.
800. The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial / T. Oikonomaki, M. Papisotiriou, T. Ntriniias [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2019. – Vol. 51, № 11. – P. 2037–2044.
801. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease / R. M. Holden, S. L. Booth, A. G. Day [et al.] // *Can. J. Kidney Health Dis.* – 2015. – Vol. 2. – P. 17. DOI: 10.1186/s40697-015-0053-x.
802. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study / J. M. Geleijnse, C. Vermeer, D. E. Grobbee [et al.] // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134, № 11 – P. 3100–3105.
803. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study / V. M. Brandenburg, S. Reinartz, N. Kaesler [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 21 – P. 2081–2083.
804. Effects of atorvastatin on warfarin-induced aortic medial calcification and systolic blood pressure in rats / C. Liu, J. Wan, Q. Yang [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 28, № 5 – P. 535–538.
805. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients / M. Hayashi, I. Takamatsu, Y. Kanno [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1580–1584.
806. Management of Cutaneous Calciphylaxis / V. Kodumudi, G. M. Jeha, N. Mydlo, A. D. Kaye // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 37, № 12. – P. 4797–4807.

807. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment / S. U. Nigwekar, D. Kroshinsky, R. M. Nazarian [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 133–146.
808. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry / V. M. Brandenburg, R. Kramann, H. Rothe [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32. – P. 126–132.
809. Vitamin K and Osteoporosis / M. Fusaro, G. Cianciolo, M. L. Brandi [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3625. DOI: 10.3390/nu12123625.
810. Poor Vitamin K Status Is Associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Risk in End-Stage Renal Disease / P. Evenepoel, K. Claes, B. Meijers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 262–269.
811. Menaquinone-4 modulates the expression levels of calcification-associated factors to inhibit calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner / L. Cui, J. Xu, J. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 3172–3178.
812. The Vessels-Bone Axis: Iliac Artery Calcifications, Vertebral Fractures and Vitamin K from VIKI Study / M. Fusaro, G. Tripepi, M. Plebani [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3567. DOI: 10.3390/nu13103567.
813. Nakagawa K. Due to the Deficiency in Vitamin K Conversion System and Its Prevention / K. Nakagawa // *Yakugaku Zasshi.* – 2021. – Vol. 141, № 5. – P. 669–674.
814. Sato T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength / T. Sato, N. Inaba, T. Yamashita // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 965. DOI: 10.3390/nu12040965.
815. Treatment to reduce vascular calcification in hemodialysis patients using vitamin K (Trevasc-HDK). A study protocol for a randomized controlled trial / S.-W.-P. Haroon, B.-C. Tai, L.-H. Ling [et al.] // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99. – P. 965. DOI: 10.1097/MD.00000000000021906.
816. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial / R. Westenfeld, T. Krueger, G. Schlieper [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59. – P. 186–195.
817. Treatment of hyperphosphatemia with bixalomer in Japanese patients on long-term hemodialysis with gastrointestinal symptoms / K. Itto, A. Takeshima, K. Shishido [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2014. – Vol. 18 (Suppl. 2). – P. 19–23.
818. Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular calcification in patients with coronary artery disease: rationale and study protocol (VitaKCAC Trial) / L. M. Vossen, L. J. Schurgers, B. J. van Varik [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 8905–8915.
819. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women / M. H. Knapen, L. A. Braam, N. E. Drummen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – P. 1135–1144.

820. Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium / A. C. Montezano, D. Zimmerman, H. Yusuf [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 453–462.
821. Magnesium modulates the expression levels of calcification-associated factors to inhibit calcification in a time-dependent manner / J. Xu, Y. Bai, J. Jin [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1028–1034.
822. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats / J. M. Diaz-Tocados, A. Peralta-Ramirez, M. E. Rodriguez-Ortiz [et al.] // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1084–1099.
823. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort / X. Qu, F. Jin, Y. Hao [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 8, № 3. – P. e57720. DOI: 10.1371/journal.pone.0057720.
824. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / L. C. Del Gobbo, F. Imamura, J. H. Wu [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98. – P. 160–173.
825. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial / I. Bressendorff, D. Hansen, A. Pasch [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 713–721.
826. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD / Y. Sakaguchi, T. Hamano, Y. Obi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 1073–1085.
827. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells / A. M. de Oca, F. Guerrero, J. M. Martinez-Moreno [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. e89525. DOI: 10.1371/journal.pone.0089525.
828. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner / F. Kircelli, M. E. Peter, E. S. Ok [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P. 514–521.
829. Magnesium Modifies the Impact of Calcitriol Treatment on Vascular Calcification in Experimental Chronic Kidney Disease / J. G. Zelt, K. M. McCabe, B. Svajger [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2015. – Vol. 353, № 3. – P. 451–462.
830. The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease – a randomised clinical trial (MAGiCAL-CKD): essential study design and rationale / I. Bressendorff, H. Ditte Hansen, M. Schou [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. e016795. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016795.
831. Lima L. M. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-evidences for its relation to insulin resistance / L. M. Lima, T. Cruz, L. Rodrigues // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 257–262.
832. Effects of magnesium citrate, magnesium oxide and magnesium sul-fate supplementation on arterial stiffness in healthy overweight individuals: a

- study protocol for a randomized controlled trial / J. C. Schutten, P. J. Joris, R. P. Mensink [et al.] // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 295. DOI: 10.1186/s13063-019-3414-4.
833. Susla O. Impact of magnesium and L-carnitine administration on 3-year survival in diabetic patients with end stage renal disease / O. Susla, Z. Litovkina, O. Bushtynska // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36 (Suppl. 1). – P. i374–i375.
834. O'Neill W. C. Recent progress in the treatment of vascular calcification / W. C. O'Neill, K. A. Lomashvili // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78. – P. 1232–1239.
835. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients / E. Zitt, M. Konig, A. Vychytil [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1232–1240.
836. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification / W. C. O'Neill, K. A. Lomashvili, H. H. Malluche [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 512–517.
837. Salubrinol improves osteoclast differentiation and vascular calcification in uremic millennium through inhibition of the endoplasmic reticulum (ER) stress condition / C.-M. Zheng, H.-W. Chiu, K.-C. Lu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35 (Suppl. 3). – P. iii1230.
838. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients / S. Adirekkiat, V. Sumethkul, A. Ingsathit [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 1923–1929.
839. Drüeke T. B. Vascular calcification – any place left for nicotinamide? / T. B. Drüeke, Z. A. Massy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 18–22.
840. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in endstage renal disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / P. Djuric, N. Dimkovic, G. Schlieper [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 162–169.
841. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies / C. Caffarelli, A. Montagnani, R. Nuti, S. Gonnelli // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1819–1828.
842. Medical treatment of aortic stenosis / G. Marquis-Gravel, B. Redfors, M. B. Leon [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134. – P. 1766–1764.
843. Головач І. Ю. Чи всі бісфосфонати однакові? Подібність і відмінність у механізмах дії та потенційний вплив на клінічну ефективність / І. Ю. Головач // *Раціональна фармакотерапія*. – 2010. – № 4. – С. 22–25.
844. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? / O. Aksoy, A. Cam, S. S. Goel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1452–1459.
845. Price P. A. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption /

- P. A. Price, S. A. Faus, M. K. Williamson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 817–824.
846. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model / K. Tamura, Y. Suzuki, M. Matsushita [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 558. – P. 159–166.
847. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial / N. D. Toussaint, K. K. Lau, B. J. Strauss [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 57–68.
848. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients / J. V. Torregrosa, D. Fuster, M. A. Gentil [et al.] // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89, № 12. – P. 1476–1481.
849. Effects of bisphosphonates on long-term kidney transplantation out-comes / S. H. Song, H. Y. Choi., H. Y. Kim [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36. – P. 722–729.
850. Rodriguez-Granillo G. A. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? / G. A. Rodriguez-Granillo, P. Carrascosa, N. Bruining // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2016. – Vol. 6. – P. 250–258.
851. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve / N. Rajamannan, M. Subramaniam, S. Stock [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91, № 6. – P. 806–810.
852. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease / B. Wu, S. Elmariah, F. S. Kaplan [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 592–597.
853. Association between intensity of statin therapy and mortality in persons with chronic kidney disease / C. P. Walther, P. A. Richardson, S. S. Virani [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 312–319.
854. Increased risk of developing peripheral artery disease in hemodialysis patients receiving statin treatments: a population-based cohort study in Taiwan / Y.-H. Hsu, F.-C. Sung, C.-H. Muo [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1753–1760.
855. Characterization of SNF472 pharmacokinetics and efficacy in uremic and non-uremic rats models of cardiovascular calcification / M. D. Ferrer, M. Ketteler, F. Tur [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. e0197061. DOI: 10.1371/journal.pone.0197061.
856. Improvement in wound healing, pain, and quality of life after 12 weeks of SNF472 treatment: a phase 2 open-label study of patients with calci-phylaxis / V. M. Brandenburg, S. Sinha, J.-V. Torregrosa [et al.] // *J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 811–821.
857. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study / P. Raggi, A. Bellasi, D. Bushinsky [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. 728–739.

858. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis / S. Panino, S. Barrio-Vazquez, M. Naves-Diaz [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2735–2744.
859. Милованова Л. Ю. Опыт применения активных метаболитов витамина D при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у больных с додиализными стадиями хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, И. А. Добромислов, Ю. С. Милованов // *Терапевтический архив.* – 2014. – № 6. – С. 52–56.
860. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М. І. Лугай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко [та ін.] // *Український кардіологічний журнал.* – 2011. – № 4. – С. 96–107.
861. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda / D. Fliser, A. Wiecek, G. Suleymanlar [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 6–9.
862. Свиридова Н. К. Використання L-аргініну при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих / Н. К. Свиридова, Н. О. Жгільова // *Східно-європейський неврологічний журнал.* – 2017. – № 1. – С. 4–8.
863. Алмакаева Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // *Ліки України.* – 2011. – № 1. – С. 23–26.
864. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease / A. Popolo, S. Adesso, A. Pinto [et al.] // *Amino Acids.* – 2014. – Vol. 46, № 10. – P. 2271–2286.
865. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 77–84.
866. Літовкіна З. І. Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом / З. І. Літовкіна, О. Б. Сусла // *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 8–9 жовтня 2020 р. : матеріали конф.* – Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. – С. 35–37.
867. Покровская Т. Г. Комбинированная фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота : автореф. дисс. на соискание учен. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Т. Г. Покровская. – Курск, 2009. – 42 с.
868. Лис О. Б. Вплив препарату L-аргініну на зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові за умов коморбідної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда / О. Б. Лис, М. С. Регада // *Медична та клінічна хімія.* – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 119–124.

869. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников, А. А. Слепнев // Практична ангіологія. – 2015. – № 1. – С. 25–27.
870. Себов Д. М. Влияние L-аргинина на качество жизни и переносимость физической нагрузки у больных ишемической болезнью сердца / Д. М. Себов, Е. О. Пенина // Семейная медицина. – 2014. – № 2. – С. 62–66.
871. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 24–30.
872. Микуляк В. Р. Диференційоване призначення метаболічної терапії при гострому інфаркті міокарда в умовах коморбідності : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / В. Р. Микуляк. – Тернопіль, 2014. – 20 с.
873. Гоженко О. А. Відновлювальне лікування хворих на гіпертонічну хворобу з дисциркуляторною енцефалопатією / О. А. Гоженко, В. С. Волянська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 58–61.
874. Коноплева Л. Ф. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной гипертензии различного генеза / Л. Ф. Коноплева, Л. В. Кушнир // Український медичний часопис. – 2013. – № 1. – С. 115–119.
875. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years / S. M. Bode-Böger, J. Muke, A. Surdacki [et al.] // Vasc. Med. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 77–81.
876. Жаринова В. Ю. Эффективность применения L-аргинина в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутинец, Л. А. Павленко // Сімейна медицина. – 2014. – № 5.– С. 47–52.
877. Sun L. Нарушение функции эндотелия – препятствие для терапевтического ангиогенеза / L. Sun, Y. Bai, G. Du // Therapia. – 2011. – № 7–8. – С. 68–75.
878. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging / K. S. Heffernan, C. A. Fahs, S. Ranadive, E. A. Patvardhan // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 17–23.
879. Sudar-Milovanovic E. Benefits of L-Arginine on Cardiovascular System / E. Sudar-Milovanovic, M. Obradovic, A. Jovanovic // Mini Rev. Med. Chem. – 2016. – Vol. 16, № 2. – С. 94–103.
880. Артюшкова Е. В. Сравнительное исследование эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазидина при моделировании дефицита оксида азота в эксперименте: автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Е. В. Артюшкова. – Курск, 2011. – 22 с.

881. Доценко Н. Я. Пороки сердца у пожилых – преобладание дегенеративного кальцинированного стеноза аортального клапана / Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова // *Therapia*. – 2008. – № 11. – С. 49–52.
882. Kuriata A. V. The use of metabolic therapy in the treatment of ischemic heart disease in hemodynamically formed insignificant aortic stenosis with chronic heart failure / A. V. Kuriata, I. L. Karavanskaia, Iu. S. Kushnir // *Lik. Sprava*. – 2011. – № 7–8. – P. 51–58.
883. Головач І. Ю. Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І. Ю. Головач, О. М. Авраменко // *Ліки України*. – 2011. – № 8. – С. 68–72.
884. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILLS I» / V. Dzerve, MILLS I Study Group // *Medicina (Kaunas)*. – 2011. – Vol. 47, № 10. – P. 544–551.
885. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study / V. Dzerve, D. Matisone, I. Kukulis // *Arta Medica*. – 2011. – № 4. – P. 35–41.
886. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония «Милдронат» / М. М. Таняшан, М. Ю. Максимова, А. А. Шабалина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 10. – С. 14–21.
887. Сравнительное исследование действия He-Ne лазера и L-аргинина на гладкомышечные клетки воротной вены и миокард крыс с ХПН / Н. Н. Петрищев, А. В. Смирнов, Т. А. Барабанова [и др.] // *Нефрология*. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 80–87.
888. Acute administration of L-arginine does not improve arterial endothelial function in chronic renal failure / J. M. Cross, A. E. Donald, R. Kharbanda // *Kidney Int*. – 2001. – Vol. 60. – P. 2318–2323.
889. Антиоксиданти в лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок II–III стадії / І. О. Дудар, О. М. Лобода, О. М. Мюнталь [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
890. Могильник А. І. Корекція ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на перитонеальному діалізі / А. І. Могильник // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2011. – № 4. – С. 67–73.
891. Лісова Г. В. Вплив донатора оксиду азоту тівортину на клінічні прояви коморбідної патології у хворих на хронічний гломерулонефрит в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Г. В. Лісова // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 53–55.
892. Курята О. В. Застосування інфузійної форми L-аргініну в комплексному лікуванні хворих з хронічним захворюванням нирок II–III ступеня у поєд-

- нанні з ішемічною хворобою серця / О. В. Курята, Є. О. Фролова // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4 (Додаток). – С. 235–238.
893. Середюк Н. М. Терапевтична ефективність мельдонію дигідрату та канефрону Н у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом / Н. М. Середюк, О. Р. Лучко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 122–125.
894. Лучко О. Р. Вплив антигіпертензивного лікування із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н на показники системного запалення у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною гіпертензією / О. Р. Лучко // Архів клінічної медицини. – 2013. – № 1. – С. 53–55.
895. Курята О. В. Ефективність метаболічної терапії під час комплексного лікування хворих на ІХС у поєднанні з ХХН I-II стадії / О. В. Курята, Є. О. Фролова, В. М. Ключко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 3. – Р. 13–16.
896. L-arginine supplementation improves function and reduces inflammation in renal allografts / I. H. C. Vos, T. J. Rabelinc, B. Dorland [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – Vol. 12, № 2. – Р. 361–367.
897. Клінічна ефективність нефротекта у гемодіалітичних пацієнтів / І. О. Дудар, В. Є. Дріянська, Є. М. Григор'єва, Ю. І. Гончар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 1. – С. 44–48.
898. Гоженко А. І. Вплив комбінації аргініну глутамату і мельдонію на хронічне запалення та функцію ендотелію у хворих із кальцифікацією клапанів серця на додіалітичному етапі хронічної хвороби нирок / А. І. Гоженко, О. Б. Сусла, О. Л. Сидоренко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3, ч. 2. – С. 83–88.
899. Gozhenko A. Experience of arginine glutamate and meldonium use for correction of structural and functional heart changes in patients with valve calcification on predialysis stage of chronic kidney disease / A. Gozhenko, O. Susla // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, № 8. – Р. 133–144.
900. Сусла А. Б. Влияние аргинина глутамата и мельдония на эндотелиальную дисфункцию и активность воспаления у больных с кальцификацией клапанов сердца на хроническом гемодиализе [Электронный ресурс] / А. Б. Сусла // Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал – 2013. – № 6. – Режим доступа : http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1204.
901. Мисула І. Р. Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом комплексного лікування з включенням аргініну глутамату і мельдонію у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, О. Б. Сусла, А. І. Гоженко // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 4. – С. 7–12.
902. Сусла О. Б. Модуляція системи L-аргінін – оксид азоту і прогресування кальцифікації клапанів серця у хворих із діаліззалежною хронічною

- хворобою нирок / О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, Г. Б. Симко // XIV чтения им. В. В. Подвысоцкого : науч. конф., 27–28 мая 2015 г. : материалы конф. – Одеса : Фенікс, 2015. – С. 178–180.
903. Динаміка показників ремоделювання сонних артерій під впливом модифікованого 12-місячного лікування з включенням аргініну глутамату і мелдонію у хворих на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла, О. Л. Сидоренко, О. А. Прокопович [та ін.] // Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : Всеукраїнська міждисципл. наук.-практ. конф., 1–2 березня 2018 р. : зб. наук. праць. – Тернопіль : Підручники і посібники, 2018. – С. 123–126.
904. Вплив модуляції системи L-аргінін–оксид азоту на характер ремоделювання сонних артерій у хворих із діалізнезалежною хронічною хворобою нирок / О. Б. Сусла, А. І. Гоженко, І. Р. Мисула [та ін.] // Гостре ушкодження та хронічна хвороба нирок як клініко-патогенетичні синдроми: наук.-практ. конф., 23–24 травня 2019 р.: матеріали конф. – Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2019. – С. 59–62.
905. Badal S. S. Strategies to reverse endothelial dysfunction in diabetic nephropathy / S. S. Badal, F. R. Danesh // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 1151–1154.
906. Hand M. F. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction / M. F. Hand, W. G. Haynes, D. J. Webb // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 53. – P. 1068–1077.
907. Koziy M. Effect of levocarnitine on lipid metabolism and oxidative stress in patients with chronic kidney disease / M. Koziy, L. Martynyuk // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 3). – P. iii522.
908. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial / K. Iseki, H. Arima, K. Kohagura [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1579–1589.
909. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community / R. Rosenhek, F. Rader, N. Loho [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1291–1295.
910. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis / F. Antonini-Canterin, M. Hirsu, B. A. Popescu [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 738–742.
911. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis / L. M. Moura, S. F. Ramos, J. L. Zamorano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 554–561.
912. Losartan inhibits vascular calcification by suppressing the BMP2 and RUNx2 expression in rats in vivo / M. Li, P. Wu, J. Shao [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 172–181.
913. Medical treatment of aortic stenosis / G. Marquis-Gravel, B. Redfors, M. B. Leon [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134. – P. 1766–1784.

914. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression / R. Puri, S. J. Nicholls, M. Shao [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1273–1282.
915. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification / M. Henein, G. Granasen, U. Wiklund [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 581–586.
916. Наказ МОЗ України від 12.12.2004 р. № 593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-04#Text>.
917. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1–150.
918. Susla O. B. Modulation of the arginine-nitric oxide pathway for the treatment of left ventricular hypertrophy in predialysis CKD patients with valve calcification and hypertension / O. B. Susla // *ISN Nexus Symposium 2014 Hypertension and the Kidney, September 25–28, 2014 : Book of Abstracts.* – Brisbane, Australia, 2014. – P. 61.
919. Недільська Н. Модуляція системи L-аргінін–оксид азоту і жорсткість аорти у хворих на програмному гемодіалізі / Н. Недільська, Б. Сусла, О. Говда // XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 15–17 квітня 2019 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 264–265.
920. Сусла О. Б. Корекція гіпертрофії лівого шлуночка у хворих із клапанною кальцифікацією на програмному гемодіалізі / О. Б. Сусла // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 18 червня 2013 р. : матеріали конф.* – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – С. 38–39.
921. Влияние аргинина глутамата и мельдония на прогрессирование повреждения аортального и митрального клапанов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / А. Б. Сусла, А. И. Гоженко, Н. И. Швед, С. В. Даньлив // *Нефрология и диализ.* – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 348–349.
922. Сусла О. Б. Ефективність поєднаного застосування аргініну глутамату і мельдонію для попередження прогресування кальцифікації клапанів серця у хворих із недіалізною хронічною хворобою нирок / О. Б. Сусла, Т. О. Мильнікова, С. В. Данилів // *Здобутки та перспективи внутрішньої медицини: лікарська тактика при невідкладних станах : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 24–25 березня 2016 р. : матеріали конф.* – Тернопіль : Вектор, 2016. – С. 81–82.
923. Недогода С. В. Сочетание периндоприла и амлодипина как оптимальная основа для реализации желаемых клинических эффектов в лечении артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации препаратов / С. В. Недогода // *Кардиология.* – 2011. – № 1. – С. 112–120.

924. Effect of beta-Blockers on Endothelial Function During Biological Aging: A Nanotechnological Approach / P. Funovic, M. Korda, R. Kubant [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51, № 2 – P. 208–215.
925. Korda M. M. Mechanisms of β -blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors effects on nitric oxide bioavailability in normal and sclerotic endothelium / M. M. Korda // *The Ukrainian Biochemical Journal.* – 2014. – Vol. 86, № 5 (Suppl. 2). – P. 17–18.
926. Кардиопротективні ефекти глутаміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, оперированих в умовах ІК / В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов, В. А. Шмырєв [и др.] // *Анестезіологія і ревматологія.* – 2012. – № 2. – С. 14–18.
927. Савченко Н. В. Вплив похідних глутамінової кислоти на показники енергетичного обміну в органах щурів при експериментальних критичних станах / Н. В. Савченко, Н. О. Горчакова // *Фармакологія і лікарська токсикологія : ІV національний з'їзд фармакологів України, 10–12 жовтня 2011 р. : матеріали з'їзду.* – К., 2011. – № 5. – С. 273–274.
928. Беловол А. Н. Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // *Ліки України.* – 2012. – № 5. – С. 51–55.
929. Скрипник Н. В. Метаболічна терапія – перспективний патогенетичний напрям лікування цукрового діабету / Н. В. Скрипник // *Ліки України.* – 2013. – № 4. – С. 32–36.
930. Коноплева Л. Ф. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной гипертензии различного генеза / Л. Ф. Коноплева, Л. В. Кушнир // *Український медичний часопис.* – 2013. – № 1. – С. 115–119.
931. Ханюков А. А. Опыт использования мельдония (Вазопро®) в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом (атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца) / А. А. Ханюков // *Здоров'я України.* – 2014. – № 1–2. – С. 26–27.
932. Бельчина Ю. Б. L-аргинин в лечении пациентов сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией / Ю. Б. Бельчина, Л. К. Соколова // *Ендокринологія.* – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 60–64.
933. Суржко Л. М. Розширений гемодіаліз: нові можливості та надії / Л. М. Суржко // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2020. – № 2. – С. 47–51.
934. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients / M. Girndt, R. Fiedler, P. Martus [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 45, № 12 – P. 1333–1340.
935. In Vitro Dialysis of Cytokine-Rich Plasma With High and Medium Cut-Off Membranes Reduces Its Procalcific Activity / K. Willy, M. Hulko, M. Storr [et al.] // *Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 41, № 9. – P. 803–809.
936. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chron-ic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial / D. Zickler, R. Schindler,

- K. Willy [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169024. DOI: 10.1371/journal.pone.0169024.
937. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: a randomized in vivo study / C. Kneis, W. Beck, O. Boenisch [et al.] // Blood Purif. – 2013. – Vol. 36, № 3–4. – P. 287–294.
938. Comparison of Circulating Levels of Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Treated with Medium Cut-Off Membranes and High-Flux Membranes: Theranova in Sisli Hamidiye Etfal (THE SHE) Randomized Control Study / M. Sevinc, N. B. Hasbal, V. Yilmaz [et al.] // Blood Purif. – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 733–742.
939. High-Flux versus High-Retention-Onset Membranes: In vivo Small and Middle Molecules Kinetics in Convective Dialysis Modalities / I. S. F. Cordeiro, L. Cordeiro, C. S. Wagner [et al.] // Blood Purif. – 2020. – Vol. 49, № 1–2. – P. 8–15.
940. Wolley M. J. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease / M. J. Wolley, C. A. Hutchison // Nephrol. Dial. Transplant. – 2018. – Vol. 33 (Suppl. 3). – P. iii6–iii11.
941. High cut-off dialysis mitigates pro-calcific effects of plasma on vascular progenitor cells / T. Schaub, D. Janke, D. Zickler [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1144. DOI: 10.1038/s41598-020-80016-7.
942. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management / C. Loutradis, P. A. Sarafidis, C. J. Ferro, C. Zoccali // Nephrol. Dial. Transplant. – 2021. – Vol. 36. – P. 2182–2193.
943. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers / A. H. Kirsch, R. Lyko, L.-G. Nilsson [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2017. – Vol. 32. – P. 165–172.
944. Intradialytic kinetics of middle molecules during hemodialysis and hemodiafiltration / J. K. Leypoldt, M. Storr, B. U. Agar [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2019. – Vol. 34. – P. 870–877.
945. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: A randomized in vivo study / C. Kneis, W. Beck, O. Boenisch [et al.] // Blood Purif. – 2013. – Vol. 36, № 3–4. – P. 287–294.
946. Haemodiafiltration does not lower protein-bound uraemic toxin levels compared with haemodialysis in a paediatric population / E. Snauwaert, W. V. Biesen, A. Raes [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35. – P. 648–656.
947. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration / B. Canaud, K. Kohler, J.-M. Sichert, S. Moller [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2020. – Vol. 35. – P. 398–407.
948. Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients / J.-H. Lim, Y. Park, J.-M. Yook [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 7780. DOI: 10.1038/s41598-020-64622-z.

949. Hart A. Cardiovascular protection and mounting evidence for the benefits of intradialytic exercise / A. Hart, K. L. Johansen // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1816–1818.
950. Twelve months of exercise training did not halt abdominal aortic calcification in patients with CKD - a sub-study of RENEXC-a randomized controlled trial / Y. Zhou, M. Hellberg, T. Hellmark [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 233. DOI: 10.1186/s12882-020-01881-y.
951. Expanded Hemodialysis Therapy Ameliorates Uremia-Induced Systemic Microinflammation and Endothelial Dysfunction by Modulating VEGF, TNF- α and AP-1 Signaling / R. Catar, G. Moll, J. Kamhieh-Milz [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 774052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774052.
952. The 2017 European Society of Cardiology (ESC) / European Association of Cardiothoracic Surgeons (EACTS) Guidelines for Management of Valvular Heart Disease-Highlights and Perioperative Implications / A. K. Martin, D. Mohanane, S. Ranka [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32. – P. 2810–2816.
953. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner, V. Falk, J. J. Bax [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2739–2791.
954. Transcatheter aortic valve implantation in dialysis patients / S. Rau, M. Wessely, P. Lange [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 120. – P. c86–c90.
955. Early and late outcomes of aortic valve replacement in dialysis patients / K. Tanaka, K. Tajima, Y. Takami [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 65–70.
956. Heart valve prosthesis selection in patients with end-stage renal disease requiring dialysis: a systematic review and meta-analysis / V. Chan, L. Chen, L. Mesana [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 2033–2037.
957. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology / S. Z. Vahed, S. Mostafavi, S. M. H. Khatibi [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2020. – Vol. 16. – P. 167–180.

Наукове видання

**Олександр Богданович Сусла
Анатолій Іванович Гоженко
Ігор Романович Мисула та ін.**

**КАРДІОВАСКУЛЯРНА КАЛЬЦИФІКАЦІЯ
ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК**

Монографія

Редагування і коректура *Орися Шпак*
Технічний редактор *Світлана Демчишин*
Дизайн обкладинки *Павло Кушик*
Комп'ютерне верстання *Ірина Петрикович*

Підп. до друку 09.06.2022. Формат 60×84/16.
Папір офсет. № 1. Гарн. «Тінос». Друк офсет.
Ум. друк. арк. 23,02. Обл.-вид. арк. 19,90.
Тираж 300 пр. Зам. № 74.

Видавець і виготовлювач
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 7242 від 02.02.2021 р.