

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

На правах рукописи

Бестаева Тамара Лаврентиевна

Влияние минерально-костных нарушений на развитие сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Дзгоева Ф. У.

Владикавказ - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные факторы риска развития хронической болезни почек.....	10
1.2. Факторы риска и механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек	12
1.3. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек. Роль нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии кардиоваскулярных осложнений	18
1.4.1. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) при хронической болезни почек и его роль в развитии кардиоваскулярных осложнений	24
1.4.2. Остеопротегерин и RANKL при хронической болезни почек и их влияние на развитие кардиоваскулярных осложнений	26
1.5. Роль коррекции фосфорно-кальциевых нарушений в лечении и профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек.....	36

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных.....	41
2.2. Характеристика методов исследования.....	43
2.3. Характеристика консервативной и диализной терапии у больных хронической болезнью почек	53
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	54

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности структурно-функционального состояния сердца и крупных	
--	--

сосудов у больных на разных стадиях хронической болезни почек	56
3.2. Состояние минерально-костного обмена, гемопоэза и обмена железа у больных на разных стадиях хронической болезни почек в начале исследования.....	65
3.3. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений в I группе больных (1-2 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.....	70
3.4. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений во II группе больных (3 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.	75
3.5. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений во III группе больных (4 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования..	80
3.6. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений в IV группе больных (5 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.....	84
ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А - максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДФ – диастолическая функция
- ИКДД – индекс конечно-диастолического диаметра
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КДД – конечно - диастолический диаметр
- КНТ – коэффициент насыщения трансферрина
- МКН – минерально-костные нарушения
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- НГ – нормальная геометрия левого желудочка
- ОПГ - остеопротегерин
- ОТС – относительная толщина стенок
- ПТГ - паратиреоидный гормон
- ПГД – программный гемодиализ
- RANKL- (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) - лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора-каппа В
- СД – систолическая дисфункция
- СПВА – скорость пульсовой волны аорты
- ТЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ТИМ_{ОБА} - толщина интима-медиа общих бедренных артерий
- ТИМ_{ОСА} – толщина интима-медиа общих сонных артерий
- ТМЖП – толщина межжелудочковая перегородка
- ФРФ-23 – фактор роста фибробластов -23
- ФВ – фракция выброса
- ХБП - хроническая болезнь почек
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Среди хронических неинфекционных болезней патология почек занимает важное место в связи со значительной распространенностью, снижением качества жизни, высокой смертностью и в необходимости применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) в терминальной стадии заболевания – диализа и пересадки почки. Около 10% населения развитых стран страдают ХБП. ХБП увеличивает риск преждевременной смерти, при этом ведущей причиной летальности считается патология сердечно-сосудистой системы (ССС) [47, 161].

При ХБП нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что вызывает не только минеральные, но и костные изменения и отложения депозитов фосфата кальция в различных органах и тканях [42,37].

Комплекс метаболических нарушений по рекомендации KDIGO обозначен как СКД – (ХБП - минерально-костные нарушения) и характеризуются отклонением от нормальных значений кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), дефицитом активного метаболита витамина D – кальцитриола и структурными изменениями костной ткани в сочетании с кальцификацией сосудов, мягких тканей и суставов [37, 141].

Одним из проявлений нарушений минерального-костного обмена является эктопическая кальцификация с отложением кальция фосфата в стенке сосудов и сердечных клапанах [41].

Нарастание жесткости артерий повышает левожелудочковую постнагрузку, ведет к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и редукции субэндокардиальной перфузии. Распространенность сердечно - сосудистой патологии и прежде всего гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), его систолической и диастолической дисфункции при хронической болезни почек (ХБП) намного превышает таковую в общей популяции [46, 48, 95].

По сравнению с общей популяцией, где частота ГЛЖ составляет около 15-20%, при ХБП ГЛЖ выявляется в 75-80%. Это объясняется наличием

факторов свойственных ХБП: нарушение гомеостаза кальция и фосфора, анемия, ретенция натрия, гиперволемиа, наряду с традиционными (в первую очередь – АГ) [32, 37] .

Хроническое давление и объемные перегрузки также участвуют в ремоделировании левого желудочка с развитием концентрической или эксцентрической ГЛЖ. Факторами, ускоряющими развитие ГЛЖ, являются гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, активация симпатической части вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензивной системы, усиление свободно-радикального окисления [20, 108].

В последнее время внимание исследователей привлекло к новым маркером поражения почек и формированию сердечно-сосудистых осложнений – морфогенетическим белкам – фактору роста фибробластов-23, остеопротегерину и RANKL [17,21,135].

В ряде исследований продемонстрировано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 по мере прогрессирования ХБП прямо связан с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофии миокарда и кальцификацией стенок сосудов [14,184].

Вместе с тем связь роль нарушений фосфорно-кальциевого обмена, в частности влияния FGF-23, остеопротегерина и RANKL в кардиоренальных взаимосвязях остается малоизученной. Выявление методов предупреждения развития кардиоваскулярных осложнений при ХБП требует дальнейшего изучения проблемы на разных стадиях заболевания, включая ранние.

Цель исследования: изучить влияние минерально-костного нарушений на развитие сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка и сосудистой стенки крупных артерий и аорты у больных на разных стадиях ХБП.

2. Определить характер ишемического поражения миокарда по уровню высокочувствительного кардиоспецифического белка – тропонина I у больных с ХБП.

3. Исследовать состояние минерально-костных нарушений с определением в крови уровня фосфора, кальция, ПТГ, FGF-23 у больных на разных стадиях ХБП.

4. Изучить влияние процессов ремоделирования костной ткани на развитие кардиоваскулярных осложнений по оценке изменений сывороточного метаболизма остеопротегерина и RANKL при ХБП.

5. Определить изменения показателей минерально-костных нарушений и состояния ССС через 6 месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые установлены механизмы влияния таких маркеров минерально-костных нарушений, как морфогенетические белки – фибробластический фактор роста-23 (FGF-23), остеопротегерин, лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора KB (RANKL) на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ГЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция, кальцификация и утолщение сосудистой стенки крупных артерий) при хронической болезни почек.

Практическое значение полученных результатов. У больных с хронической болезнью почек, включая стадии хронической и терминальной почечной недостаточности, часто выявляются структурно-функциональные изменения миокарда, включая различные варианты ГЛЖ, нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, структурные изменения сосудистой стенки крупных артерий, связанных с минерально-костными нарушениями, анемией, артериальной гипертензией, что требует проведения медикаментозной коррекции для предупреждения развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. В этой связи необходим контроль и коррекция минерально-костных нарушений, анемии, артериальной гипертензии уже на самых ранних стадиях ХБП препаратами,

корректирующими фосфорно-кальцевый обмен (фосфатбиндеры, активные метаболиты витамина D₃, кальцимитетики), эритропоэтинстимулирующие препараты, адекватная антигипертензивная терапия.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. По мере прогрессирования ХБП выявляются различные варианты поражения сердечно-сосудистой системы – ГЛЖ, нарушения диастолической и систолической функции сердца.
2. Факторами, способствующими развитию тяжелых форм ГЛЖ при ХБП являются, наряду с артериальной гипертензией, анемией, минерально-костные нарушения.
3. У подавляющего большинства больных с хронической болезнью почек выявленные минерально-костные нарушения (гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, изменения уровня кальция), также как изменения содержания морфогенетического белка FGF-23, тесно связаны с выраженностью кардиоваскулярных осложнений и тяжестью ХБП.
4. Изменения содержания гормонов – ОПГ и RANKL играют существенную роль в развитии кальцификации крупных артерий и аорты, коррелируют с выраженностью ССО и тяжестью ХБП.
5. Адекватная коррекция минерально-костных нарушений способствуют уменьшению выраженности ССО у больных на разных стадиях ХБП, включая ее ранние стадии.

Внедрение в практику. Полученные результаты комплексного обследования и лечения больных используются в практике отделения нефрологии гемодиализа Республиканской клинической больницы, а также в учебном процессе кафедры внутренних болезней №5 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинской государственной медицинской академии».

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием – «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ,

2014г.), международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2014г.), 11-й юбилейной научной сессии посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации «Актуальные проблемы медицины» (Владикавказ, 2014г.), научно-практической конференции Северо-Осетинского филиала Научного общества нефрологов России (Владикавказ, 2014г.), I региональной научно-практической конференции нефрологов в Южном федеральном округе «Актуальные вопросы современной нефрологии» (Ростов-на-дону, 2014г.), IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Владикавказ, 2014г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 202 источников из них – 112 зарубежных. Работа содержит 36 таблиц и 6 рисунков.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные факторы риска развития хронической болезни почек

Среди хронических неинфекционных болезней патология почек занимает важное место в связи со значительной распространенностью, снижением качества жизни, высокой смертностью и в необходимости применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) в терминальной стадии заболевания – диализа и пересадки почки. [48].

Под хронической болезнью почек (ХБП) следует понимать повреждение почек, сопровождающееся нарушением их структуры и функции и продолжающееся в течение трех и более месяцев [48].

Для унификации подходов к оценке стадии хронических заболеваний почек рабочей группой K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – инициатива качества исходов болезней почек) Национального почечного фонда США в 2002 г. принята классификация ХБП в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [6,53,135]. Выделяют пять стадий ХБП: 1 стадия, повреждение почек с нормальной СКФ >90 мл/мин/1,73м²; 2 стадия, повреждение почек с незначительно сниженной СКФ - 60-89 мл/мин/1,73м²; 3 стадия, повреждение почек с умеренно сниженной СКФ - 30-59 мл/мин/1,73м²; 4 стадия, повреждение почек с выраженным снижением СКФ -15-29 мл/мин/1,73м²; 5 стадия, терминальная стадия заболевания почек, СКФ < 15 мл/мин/1,73м² [].

Отмечается неуклонный рост уровня ХБП в мире. По данным статистических и эпидемиологических исследований, выполненных в течение двух последних десятилетий, доля ХБП в структуре заболеваемости и смертности населения постоянно увеличивается. Неуклонный рост распространенности заболевания обусловлен с одной стороны расширением патологии почек, а с другой – увеличением продолжительности жизни больных, страдающих ХБП, что связано с прогрессом заместительной почечной терапии (ЗПТ). Увеличение нефрологической заболеваемости в

свою очередь связано с вовлечением почек в патологический процесс при широком спектре заболеваний внутренних органов. Это относится прежде всего к сахарному диабету, артериальной гипертензии и атеросклерозу. В связи с этим в структуре нефрологической заболеваемости констатируют неуклонное увеличение ренальных васкулопатий [46, 65].

По данным почечной базы США, ежегодное количество случаев впервые диагностированной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в этой стране возросло с 79 тыс. в 1997г. до 109 тыс. человек в 2005г. [65, 110].

Во всем мире за период с 2000 по 2006 гг. ежегодный прирост больных получающих ЗПТ, составил 6%, и к концу 2006г. ее получало около 2 млн человек, из которых 69% лечились гемодиализом (ГД), 8,5% - перитонеальным диализом (ПД), а у 23% больным жизнь обеспечивал функционирующий почечный трансплантат [2, 65].

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2007г. различные виды ЗПТ получали более 20 тыс. человек, ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,5%. В нашей стране средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, т.е. в большей мере страдает молодая, трудоспособная часть населения [3, 164].

Факторы риска развития ХБП делятся на немодифицируемые (пожилой возраст, мужской пол, расовые и генетические особенности, врожденное уменьшение количества нефронов) и модифицируемые (персистирующая активность основного патологического процесса, сахарный диабет, протеинурия, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, анемия, гипергликемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, хроническое воспаление, сопутствующие заболевания (обструкция мочевыводящих путей, сердечная недостаточность, ожирение), ятрогенные факторы (нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, нефротоксичные антибиотики)) [10, 61,56].

Таким образом, высокой распространенности и тяжести ХБП способствует наличие множества факторов, среди которых выделяют немодифицируемые такие как пол, возраст, генетическая предрасположенность к почечным заболеваниям, так и модифицируемые, такие как гипергликемия, артериальная гипертензия, иммунное и инфекционное воспаление, факторы прогрессирования почечной недостаточности (АГ, анемия, дислипидемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) и собственно сама уремия.

1.2. Факторы риска и механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной высокой летальности среди больных с хронической болезнью почек. У больных с заболеваниями почек нарушения в системе кровообращения начинаются уже на ранних стадиях ХБП. Частота кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек значительно превышает таковую в общей популяции. С прогрессированием ХБП риск кардиоваскулярной патологии неуклонно возрастает, достигая максимума в терминальной стадии ХПН [15,127].

В ряде исследований показано, что кардиоваскулярный риск повышается даже при умеренном нарушении функции почек. Так, например, Британское региональное исследование сердца (British Regional Heart Study 1997) показало, что повышение сывороточного креатинина до 150-200 мкмоль/л в 2-4 раза повышало количество сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [29,91,169]. Ретроспективное исследование 16075 нефрологических больных показало, что смертность от сердечно-сосудистых причин более чем в 4.1 раз превышает количество летальных исходов от всех почечных болезней, в том числе и от терминальной ХПН. По данным как зарубежных, так и российских регистров в общей структуре смертности диализных больных на долю патологии сердца приходится более 40% [124,187].

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП обусловлено широким распространением как традиционных, свойственных общей популяции, так и нетрадиционных факторов риска. К традиционным факторам риска ССЗ относят некорректируемые (пол, возраст, семейную, наследственную предрасположенность) и корректируемые факторы (гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни) [54,98].

По мере прогрессирования ХБП в механизм формирования патологии сердечно-сосудистой системы включаются новые факторы. К нетрадиционным факторам риска относят нарушенный фосфорно-кальциевый метаболизм, анемия. Гиперфосфатемия инициирует развитие кальцификации сосудов. Синдром системного воспаления, часто осложняющий терминальную ХПН, и свойственные уремии метаболические нарушения с развитием оксидативного стресса еще больше усугубляют эндотелиальную дисфункцию [65,87,112].

Характер поражения сердечно-сосудистой системы разнообразный и включает различные варианты гипертрофии левого желудочка, изменения сосудистой стенки, ведущие к развитию хронической сердечной недостаточности [12,56].

Сердечно сосудистые осложнения (ССО) развивающиеся при ХБП, оказывают существенное влияние на прогноз заболевания. В международных многоцентровых исследованиях, посвященных изучению различных аспектов ССО при ХБП, показано, что АГ, ГЛЖ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются факторами неблагоприятного кардиального прогноза, значительно увеличивают риск развития внезапной смерти и общей летальности [23,45,114].

К началу диализной терапии около 75% больных имеют ГЛЖ, 40% страдают ИБС, более 6% - болезнью периферических артерий.

Частота ИБС при ХБП в несколько раз превышает таковую в общей популяции. Клиническая характеристика ИБС при ХБП характеризуется

ангинозными приступами. Однако в происхождении ангинозных болей при ХБП основную роль играет некоронарогенная ишемия миокарда, возникающая при отсутствии нарушений проходимости коронарных артерий. Она обусловлена характерной для ХБП ГЛЖ со снижением капилляризации миокарда, так и атеросклерозом. Важным фактором усугубляющим течение ИБС при ХБП является анемия в случае ее недостаточной коррекции. У больных получающих ЗПТ, во время проведения сеанса ГД ангинозные приступы могут провоцироваться интрадиализной артериальной гипотензией и аритмией [54,177].

ГЛЖ начинает формироваться уже на 3 стадии ХБП, частота ее коррелирует со степенью утраты функции почек. ГЛЖ – кардиомиопатия, характеризующаяся увеличением массы миокарда левого желудочка и толщины стенок левого желудочка, в основе которых лежат гипертрофия кардиомиоцитов и диффузный фиброз эндокарда и кальцификацией клапанов сердца и аорты. Как следствие увеличение толщины кардиомиоцитов и диффузного кардиофиброза происходит снижение капилляризации миокарда и формирование диастолической дисфункции ЛЖ. Систолическая дисфункция развивается в далеко зашедших стадиях заболевания [124,137].

В целом ГЛЖ при ХБП имеет многофакторную природу. В ее формировании участвуют как гемодинамические, так и негемодинамические факторы. Гемодинамическим фактором следует отнести артериальную гипертензию, анемию и атеросклероз.

Начиная с 3-ей стадии ХБП, повышение АД наблюдается практически у всех больных. Степень и длительность артериальной гипертензии при ХБП являются наиболее ранним фактором, определяющим массу миокарда левого желудочка и формирование концентрической гипертрофии. Значение артериальной гипертрофии как одного из ведущих механизмов ГЛЖ при ХБП подтверждают данные о ее регрессе после трансплантации почки в условиях адекватного контроля АД. Механизмы развития АГ при ХБП

разнообразны, в 95% случаев АГ вызвана задержкой натрия и воды, так называемая объем-натрийзависимая гипертензия. Особое место в регуляции АД занимает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет центральную роль в формировании стойкой внутриклубочковой гипертензии. Избыточная активация медиаторов вазоконстрикции (ангиотензина II и эндотелина 1) при нефрогенной АГ сочетается с угнетением гуморальных систем, регулирующих процессы вазодилатации, прежде всего эндотелиального релаксирующего фактора – оксид азота [54,65].

Хроническая перегрузка давлением вызывает систолическое напряжение стенок левого желудочка, что приводит к формированию концентрической гипертрофии за счет добавления новых саркомеров. При этом увеличивается толщина стенок левого желудочка без увеличения размеров его полости. Этот процесс сопровождается снижением эластичности и ухудшением расслабления левого желудочка, по мере прогрессирования которых его диастолическое наполнение уменьшается, возникает диастолическая дисфункция [127,165].

Хроническая перегрузка объемом вызывает эксцентрическое ремоделирование левого желудочка, которое характеризуется дилатацией полости без существенного утолщения его стенок. Происходит изменение длины кардиомиоцитов с увеличением полости левого желудочка в ответ на повышение давления в его полости.

Смешанная форма гипертрофии ЛЖ характеризуется значительным увеличением толщины стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости, что связывают с комбинированным воздействием на миокард различных гемодинамических факторов: перегрузки и давлением, и объемом.

Анемия, частота и выраженность которой увеличиваются по мере прогрессирования ХБП, - еще один из важных гемодинамических, патогенетических механизмов развития ГЛЖ. Основными причинами развития анемия при ХБП являются недостаток выработки эритропоэтина,

уменьшение срока жизни эритроцитов в условия уремии и дефицит железа. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные с гемодиализом (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из вен пункции), а также скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте. Роль анемии в механизмах поражения ССС связана с изменениями системной гемодинамики (компенсаторное увеличение частоты сердечного выброса) и гипоксией миокарда. Развивающаяся анемия при нарушении функции почек создает благоприятные условия для развития и прогрессирования ХСН. Снижение концентрации гемоглобина крови на 10 г/л увеличивает риск гипертрофии на 6% и ассоциируется с развитием дилатации левого желудочка и сердечной недостаточности. Коррекция анемии при ХБП способствует регрессии ГЛЖ [124,157].

Третий гемодинамический фактор развития ГЛЖ при ХБП, - артериосклероз. При гистологическом исследовании характерно фиброэластическое утолщение интимы, фрагментация внутренней эластической мембраны и кальцификация медиа при отсутствии отложений липидов. У экспериментальных животных они возникают даже при предотвращении артериальной гипертензии. При УЗИ-исследовании обнаруживают утолщение интимы и медиа, степень утолщения коррелирует с возрастом, концентрацией фосфора и ПТГ в крови [64,84,114].

По современным представлениям, уремическая кальцификация медиа артерии, это биологически активный процесс, инициируемый гиперфосфатемией. Повышение содержания фосфора в плазме крови приводит к увеличению внутриклеточной концентрации фосфора, что вызывает изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудистой стенки, они приобретают свойства остеобластов. В окружающее внеклеточное пространство сосудистой стенки начинают секретироваться матричные матричные пузырьки, белки костного матрикса, которые в последующем подвергаются минерализации. В условиях гиперкальциемии и повышенного производства кальция и фосфора минерализация ускоряется. Кальцификация

артерий также усиливается при повышении содержания паратгормона и провоспалительных цитокинов [57,124].

Артериосклероз приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, обеспечивающий непрерывность кровотока во время диастолы благодаря формированию в артериях эластического типа так называемой волны отражения. Нарушение демпфирующей функции артерий способствует формированию ГЛЖ путем увеличения постнагрузки на миокард.

Артериосклеротическим изменениям подвержены преимущественно аорта и центральные артерии и в меньшей степени артерии мышечного типа. Для артериосклероза характерно расширение просвета сосуда с одновременной диффузной гипертрофией его стенки, утолщением его внутренней и средней оболочки (увеличение ТИМ) и кальцификацией последней. Выявленные морфологические изменения стенки сосудов приводят к увеличению их жесткости, что наиболее выражено в аорте и ее ветвях. Существенный вклад в этот процесс вносит кальцификация средней оболочки стенки артерий. Накоплению депозитов кальция способствует разрушению эластических фибрилл. Выраженность кальцификации средней оболочки зависит от длительности диализной терапии и значения произведения кальция и фосфора в плазме крови. По данным ряда исследований кальцификация сосудистой стенки в начале лечения гемодиализом составляет 27% случаев, то через 9 лет подобной терапии – 90% [167,187].

Увеличение концентрации фосфора и кальция в плазме крови является доказанным фактором риска кальцификации сосудов и развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП.

Универсальным показателем проводящей и демпфирующей функции сосуда является растяжимость, т.е. способность адекватно реагировать на изменения эластичности стенки сосуда. Ухудшение растяжимости происходит при уменьшении числа эластических волокон, увеличении

содержании коллагена и отложении кальция в стенке сосуда. При ХБП увеличение жесткости артерий возникает на додиализной стадии и увеличивается по мере прогрессирования заболевания и достигает максимума у больных получающих ЗПТ (леченных гемо- или ПАПД) [164,178].

С целью диагностики демпфирующей функции аорты применяют метод дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера (сканер ToshibaAplioMX). Метод основан на исследовании пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (V_{ps} – peak systolic velocity), соотношенную со средним артериальным давлением, для проведения количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих и о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Скорость распространения волны зависит: от возраста и индивидуальных особенностей сосудистой стенки, от степени ее напряжения и тонуса, от величины артериального давления. При атеросклерозе в большей степени увеличивается скорость пульсовой волны по эластическим сосудам, чем по сосудам мышечного типа. Гипертоническая болезнь дает увеличение скорости пульсовой волны по обоим типам сосудов, что объясняется повышенным артериальным давлением и повышенным сосудистым тонусом. При увеличении упругого сопротивления скорость передачи пульсовых колебаний нарастает и иногда достигает больших величин. Большая скорость распространения пульсовой волны является безусловным признаком увеличения упругого сопротивления артериальных стенок и уменьшения их растяжимости [154,168].

Чрезмерная жесткость магистральных артерий вызывает повышение систолического и диастолического АД, т.е. увеличение пульсового давления. Структурные и функциональные изменения сосудов, характерные для старческого возраста, у лиц с ХПН наблюдаются уже в 40 лет (на 15-20 лет раньше чем в общей популяции). у пожилых людей (у пациентов преклонного возраста) и у пациентов с гипертонией наблюдается увеличение

артериальной жесткости (arterial stiffness), вследствие чего пульсовые волны быстрее распространяются по артериальной системе.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по кровеносным сосудам позволяет оценивать риск снижения эластичности (ригидности) сосудистой стенки и, следовательно, прогнозировать возникновение заболеваний сердечно-сосудистой системы [24,26,157].

К негемодинамическим механизмам формирования ГЛЖ при ХБП относят синтез кардиомиоцитами предсердного натрийуретического пептида, который обладает гипертрофическим эффектом, действие провоспалительных цитокинов, дисфункция эндотелия, прямой эффект на миокард ангиотензина II, альдостерона, симпатической нервной системы. Немаловажную роль в формировании ГЛЖ играет и вторичный гиперпаратиреоз. В миокарде паратгормон стимулирует деятельность фибробластов и миокардиофиброз обладающего прогипертрофическим эффектом [156,187].

Одним из осложнений у больных с ХБП является хроническая сердечная недостаточность (диастолическая и систолическая дисфункция). Диастолическая дисфункция – состояние, при котором для заполнения левого желудочка необходимо повышение давления в левом предсердии и легочных венах. В норме диастола ЛЖ состоит из четырех периодов: изоволюмического расслабления ЛЖ, быстрого раннего заполнения ЛЖ, медленного заполнения ЛЖ и сокращения левого предсердия. Течение диастолы зависит от жесткости и растяжимости ЛЖ. Основным методом диагностики диастолической дисфункции является метод доплерэхокардиографии с определением следующих параметров: IVRT м/с - (isovolumic relaxation time) - время изоволюмического расслабления ЛЖ (продолжительность этого параметра определяется скоростью релаксации миокарда), DT м/с - время замедления раннего диастолического потока, E м/с - максимальная скорость раннего диастолического наполнения (зависит от скорости и степени релаксации ЛЖ и величины давления в левом предсердии

в момент открытия митрального клапана), A м/с - максимальная скорость диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердий (зависит от состояния левого предсердия и его наполнения к моменту предсердного сокращения, а также жесткости миокарда), E/A – отношение максимальной скорости в пике E к максимальной скорости в пике A [65,147].

Выделяют три типа ДД: первый тип характеризуется нарушенной релаксацией- при котором замедляется заполнение ЛЖ в раннюю диастолу, в результате чего к моменту систолы левого предсердия в нем происходит накопление избыточного объема крови, что приводит к увеличению силы предсердного сокращения, за счет чего диастолическое наполнение ЛЖ поддерживается на нормальном уровне и не происходит повышения давления в легочных венах. Соотношение E/A уменьшается за счет увеличения пика A . Второй тип ДД – псевдонормальный, в данном варианте нормальное заполнение ЛЖ обеспечивается за счет повышения давления не только в левом предсердии, но и в легочных венах. При этом доплерографический спектр трансмитрального кровотока может выглядеть как нормальный даже при выраженной диастолической дисфункции ЛЖ. Это явление называется «псевдонормализации» трансмитрального кровотока. Третий тип ДД – рестриктивный, возникает при значительном снижении сократительной способности миокарда вследствие выраженного снижения эластичности и упругости сердечной мышцы. При этом скорость пика E - раннего диастолического наполнения - увеличивается, а скорость пика A уменьшается, время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления позднего пика E (DT) также уменьшены [47,157].

Со временем ДД может привести к развитию систолической дисфункции ЛЖ []. Систолическая дисфункция является более неблагоприятным вариантом дисфункции ЛЖ, наиболее часто СД развивается у больных получающих ЗПТ. Частота нарушений систолической функции ЛЖ при ХБП, в том числе у лиц, получающих ЗПТ, составляет, по данным различных авторов, от 32 до 62 %. [].

Развитию сердечной недостаточности у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, способствует и наличие артерио-венозной (AV) -фистулы. Циркуляция крови через фистулу происходит в условиях низкого сосудистого сопротивления и повышенного венозного возврата. Увеличение сердечного выброса происходит пропорционально выбросу крови через фистулу, а увеличение сердечного выброса и высокий кровоток через фистулу создают благоприятные условия для развития сердечной недостаточности и дилатации левого желудочка.

При ХБП характерно небольшое повышение концентрации тропонина I и T, что мало значимо в диагностике инфаркта миокарда. Однако выявление четырехкратного повышения с последующим снижением до исходного уровня диагностически имеет большое значение. Тропоныны – семейство белков, которые содержатся в сердечной мышце и скелетной мускулатуре. Существует три типа тропонина: тропонин C, тропонин I и тропонин T. Тропонин I и тропонин T обнаруживаются только в сердечной мышце. Тропоныны расположены на миофибриллах сердечной и скелетной мускулатуры и играют ключевую роль в кальций-зависимой регуляции мышечного сокращения. Тропонин I препятствует сокращению в отсутствие ионов кальция, подавляя АТФ-азную активность актиномиозинового комплекса [154,168].

Тропоныны (обозначаются еще как сТнI и сТнT) в норме практически не содержатся в крови. При повреждении миокарда, сердечные тропонины I и T в больших количествах проникают в системный кровоток. Уровень повышения тропонинов в крови напрямую зависит от объема повреждения миокарда. Наиболее чувствительным и специфичным в отношении повреждения сердечной мышцы является тропонин I. При инфаркте миокарда уровень тропонинов в крови повышается через 3-4 часа с момента повреждения и могут оставаться повышенными в течение 10-14 дней.

Высокая чувствительность и специфичность Тн позволяет выявить минимальные зоны некроза миокарда у больных с ХБП. Регистрация

повышенной концентрации ТnI и ТnT в крови больных с острым коронарным синдромом, даже при минимальных изменениях ЭКГ (например, депрессия сегмента ST или инвертированный T-зубец) или при нетипичной клинической картине является достаточным основанием для постановки диагноза инфаркт миокарда [46,157].

Высококчувствительный тропонин T является предикторами сердечной недостаточности (СН) в общей популяции. В ряде исследований показано, что высококчувствительный тропонин T связан с заболеваемостью СН в разнообразной когорте пациентов с легкой и тяжелой ХБП. Повышение уровней этих биомаркеров может указывать на субклинические изменения миокарда, что впоследствии приведет к клиническому проявлению СН.

У пациентов с патологией почек количество случаев повышения тропонина T находится в диапазоне 12 - 66%, а тропонина I от 0,4 до 38%.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью и стабильной клиникой повышение уровня тропонина T >0.1 нг/мл, не связанное с ИМ, дает худший отдаленный прогноз и возрастание общей смертности в 2–5 раз (Goicoechea M. et al, 2004; Khan N.A. et al, 2005). Повышение уровня тропонинов у больных с ХБП имеющих ССО связано с постоянной гибелью кардиомиоцитов, однако точные механизмы данного феномена до сих пор не изучены. В условиях ЗПТ кардиоваскулярная заболеваемость независимо от возраста многократно превышает таковую в общей популяции [59,135].

1.3. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек. Роль нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии кардиоваскулярных осложнений

Почки играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП являются одной из основных составляющих прогрессирующего поражения почек [58,124].

При ХБП нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что вызывает не только минеральные, но и костные изменения и отложения депозитов фосфата кальция в различных органах и тканях [17,58,].

Комплекс метаболических нарушений по рекомендации KDIGO обозначен как СКД – (ХБП - минерально-костные нарушения) и характеризуются отклонением от нормальных значений кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), дефицитом активного метаболита витамина D – кальцитриола и структурными изменениями костной ткани в сочетании с кальцификацией сосудов, мягких тканей и суставов [18,54,98].

Нарушения метаболизма витамина D и повышение продукции паратгормона развиваются уже у больных с 3-ей стадией ХБП и усугубляются по мере ухудшения функции почек, достигая максимальной выраженности у пациентов находящихся на ЗПТ [56,87].

Избыточное поступление фосфора с пищей в норме выводится почками, однако уже на ранних стадиях ХБП фильтрационный заряд фосфата снижается. Благодаря повышению уровня ПТГ в сыворотке крови снижается реабсорбция фосфата в проксимальных канальцах, нормализуя его уровень в крови. Но при падении СКФ менее 20-25 мл/мин этот механизм перестает адекватно функционировать, гиперфосфатемия прямо увеличивает секрецию ПТГ, а также снижает концентрацию кальция в крови. Повышенный уровень фосфора также снижает активность 1-гидроксилазы, с помощью которого происходит превращение кальцидиола (1,25(OH)D₃) в кальцитриол (1,25(OH)₂D₃), тем самым поддерживая дефицит последнего [54,87,112].

Основными причинами дефицита кальцитриола у больных с ХБП является уменьшение массы действующих нефронов, которое обусловлено нутриционным дефицитом предшественника кальцитриола – кальцидиола, снижением активности 1 α -гидроксилазы [15,78].

Дефицит кальцитриола способствует уменьшению абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, индуцируя развитие гипокальциемии, которая в свою очередь, стимулирует секрецию ПТГ. Не менее важно влияние

кальцитриола на парашитовидные железы, осуществляемое через активацию специфических рецепторов к кальцитриолу (VDR), локализованных на мембранах главных клеток ПЩЖ. При взаимодействии кальцитриола с VDR на ПЩЖ тормозится гиперплазия секретирующих ПТГ клеток и поступление последнего в кровотоки. У больных с ХБП в условиях дефицита кальцитриола, в полном объеме не происходит взаимодействие этого гормона с VDR, вследствие этого развивается гиперплазия клеток ПЩЖ и повышение секреции ПТГ [16,28,115].

Наряду с VDR на ПЩЖ присутствуют рецепторы, контролирующие уровень кальция в сыворотке крови (CaR). Эти рецепторы реагируют на гипокальциемию, что приводит к повышению секреции в кровь ПТГ, усилению остеокластической резорбции костной ткани и поступлению высвобождающихся из костей кальция и фосфора в кровь. Персистирующая гипокальциемия приводит к гиперплазии ПЩЖ, обеспечивая усиленную секрецию ПТГ [27,45].

Пусковым механизмом в развитии ВГПТ являются дефицит кальцитриола, вызывающий нарушение активного транспорта кальция в тонком кишечнике, гипокальциемия и гиперфосфатемия, стимулирующая гиперплазию ПЩЖ и увеличивая секрецию ПТГ. Дефицит кальцитриола дополнительно усугубляется уменьшением активности 1α -гидроксилазы, вследствие чего снижается синтез кальцитриола $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и снижением поступления витамина D с пищей. Дополнительно ингибируют активность 1α -гидроксилазы фактор роста фибробластов 23, о котором будет сказано ниже [27,36,85].

Даже частичная утрата почечных функций, приводящая к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, индуцирует развитие патологии костной ткани, морфологически характеризуемой как ренальная остеодистрофия и усугубляет частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно классификации D. Sherrard поражение скелета у больных с ХБП (ренальная остеодистрофия) протекает в виде трех основных форм:

поражение скелета, протекающее с усилением метаболизма костной ткани (вторичный гиперпаратиреоз и фиброзный остеит), со снижением метаболизма костной ткани (остеомалация и адинамическое заболевание скелета) и смешанное поражение. РОД клинически проявляется болями в костях, проксимальной миопатией, патологическими переломами и эктопической кальцификацией [54,68].

В норме ремоделирование костной ткани осуществляют остеокласты и остеобласты. Остеокласты образуются из гемопозитических клеток костного мозга и представляют собой многоядерные клетки, богатые лизосомами и митохондриями, примыкающие зазубренной поверхностью к костным балкам [67,98,114].

Под влиянием ПТГ в костях образуются полости резорбции, заполненные неорганическим остеидом, увеличивающимся при снижении СКФ до 40 мл/мин и менее. Увеличение числа остеокластов наблюдается при незначительном снижении СКФ на фоне повышенной концентрации ПТГ в сыворотке крови. Остеокласты, активируемые ПТГ, могут резорбировать кость поверхностно или в глубине костной ткани. Резорбтивные полости заполняются остеобластами, но синтезированный ими коллаген располагается не параллельно поверхности трабекул, а повторяет очертания полости. Нарушение структуры матрикса кости приводит к образованию неупорядоченной кости. Данный вид изменений происходящий в костной ткани называется ренальной остеодистрофией (РОД) протекающий по высокообменному типу (вторичный гиперпаратиреоз). Надежным диагностическим критерием ВГПТ является повышение в сыворотке крови ПТГ [126,157].

Остеомалация и адинамическое заболевание скелета (АЗС) относятся ко второй разновидности поражения костной ткани при ХБП, к низкообменной форме РОД. Остеомалация характеризуется присутствием пластов неминерализованного остеоида и достаточного количества остеобластов, хотя процессы ремоделирования костной ткани резко

замедлены. Для остеомалации свойственно медленная минерализация остеоида. Основными симптомами РОД при остеомалации являются боли в костях, проксимальная миопатия, патологические переломы и метастатическая кальцификация. Недостаточное обызвествление остеоида приводит к размягчению костей, развитию деформаций и патологических переломов [45,26,124].

При АЗС в костной ткани уменьшено количество остеобластов, остеокластов и остеоида, ремоделирование костной ткани полностью прекращено. При АЗС в отличие от остеомалации объем неминерализованного остеоида остается нормальным, как и скорость минерализации, однако скелет не в состоянии ассимилировать кальциевую нагрузку, клинически АЗС характеризуется кальцификацией, склонностью к переломам [26,32,125].

Смешанная форма РОД характеризуется сочетанием умеренного гиперпаратиреоза и нарушений процессов минерализации.

В России ВГПТ является наиболее частым вариантом РОД, хотя в последние годы существенно повысилось доля больных с АЗС, что связано с увеличением на ЗПТ пациентов страдающих диабетической нефропатией, больных пожилого возраста, бесконтрольным приемом фосфатбиндеров содержащих кальций и активных метаболитов витамина D [12,36,158].

Одним из проявлений нарушений минерального-костного обмена является эктопическая кальцификация с отложением кальция фосфата в стенке сосудов и сердечных клапанах.

По локализации при ХБП выделяют 3 основных типа кальцификации сосудов: интимальную (атеросклеротическую), часто встречающуюся и в популяции, у больных артериальной гипертензии и гиперлипидемией, у пожилых; медиальную, при котором депозиты кальция локализуются в меди артерий, встречающегося преимущественного при ХБП и кальцифицирующую артериопатию, которая может приводить к развитию обширных кожных некрозов и высокой смертностью [14,27,159].

Кальцификация медиа связано в первую очередь с гиперфосфатемией. Фосфор в избытке накапливается в матричных пузырьках на плазменных мембранах гладкомышечных клетках сосудов и при высвобождении вызывает остеобластическую трансформацию гладкомышечных клеток сосудов, с экспрессией на их поверхности остеопонтин, остеокальцин и других белков, участвующих в минерализации костной ткани. Одновременно снижается продукция ингибиторов кальцификации – фетуина А, остеопротегерина [16,38,187].

Кальцификация интимы в свою очередь обусловлено с отложением в интима липидов и хроническим воспалением. Интимальная кальцификация встречается в атеросклеротически измененной аорте, коронарных артериях, почечных артериях, клапанах сердца и обуславливает развитие реноваскулярной гипертензии, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов [24,28,125].

Отложение кальция в медиа сосудов приводит к кальцифицирующему склерозу Мекенберга, увеличивает жесткость артерий, усугубляет гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию. Нередко оба вида кальцификации встречаются совместно и повышают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности, в том числе у молодых пациентов на ЗПТ [164].

Эктопическая кальцификация развивается у как у больных с вторичным гиперпаратиреозом, так и при динамическом заболевании скелета, однако механизм ее развития несколько различен. При ВГПТ кальцификации способствует остеокластическая резорбция кости с избыточным поступлением кальция и фосфора в циркуляцию, в то время как при АЗС кальцификация индуцируется гиперфосфатемией и неспособностью костной ткани вследствие сниженного метаболизма ассимилировать кальций и фосфаты [59,157].

Отложение кальция может быть в виде вкраплений, но по мере усугубления процесса кальцификации происходит поражение клапанного

аппарата сердца и сосудов, что в последствии приводит к тяжелой степени кальциноза с формированием клапанного порока сердца [65]. Чаще всего кальцинозу подвергаются митральный и аортальный клапаны, что отмечается у 29-45% диализных больных [87]. По мере прогрессирования кальциноза недостаточность клапанов может переходить в стеноз, что является прогностически неблагоприятным фактором и ассоциируется с высокой смертностью больных.

Отложение солей кальция около суставов ограничивает их подвижность и сопровождается тендовагинитом.

L.Jacobs и соавт. (1979) наблюдали 63-летнего больного, у которого кальцификация достигала такой степени, что сосуды конечностей невозможно было пережать манжеткой при измерении АД. H.Rosen и соавт. (1972) описали развитие гангрены у больного на фоне кальцификации артерий нижних конечностей [65,157].

Кальцификация сосудов создает дополнительные трудности при пересадке почки. Артериальные кальцификаты медленно рассасываются после медленно рассасываются после субтотальной паратиреоидэктомии и у больных с почечным трансплантатом.

R.Henderson и соавт. (1971) описали больного 27 лет с ХПН, умершего от нарушения ритма сердца, у которого кальцификаты при вскрытии были обнаружены в проводящей системе сердца. K.Devasaanthan и соавт. (1976) наблюдали массивную кальцификацию легких у 35 летнего больного, сопровождавшую выраженную дыхательную недостаточностью [19,37].

Таким образом, нарушения фосфорно-кальциевого обмена начинаются на ранних стадиях ХБП и усугубляются по мере прогрессирования почечной недостаточности, вызывая поражение костной ткани в виде ренальной остеодистрофии и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, о которых подробнее поговорим в следующей главе.

1.4.1. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) при хронической болезни почек и его роль в развитии кардиоваскулярных осложнений

Нарушение минерально-костного обмена при ХБП способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, заболеваний кости и ведет к повышению кардиоваскулярной заболеваемости и летальности. Новые парадигмы, существенно изменившие современные представления о патогенезе ВГПТ, в первую очередь, были связаны с открытием новых фосфат-регулирующих факторов - фактора роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23) и белка Клото. FGF-23 представляет собой белок, состоящий из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 kDa), продуцируется в основном остеоцитами и в физиологических условиях при фосфатной нагрузке способствует снижению реабсорбции фосфора в почечных проксимальных канальцах и тормозит синтез кальцитриола, ингибируя активность 1α -гидроксилазы [18,65].

FGF-23 проявляет свои биологические эффекты через активацию FGF-рецепторов (FGFR1, FGFR3 и FGFR4) и ко-рецептора Klotho. FGFR-рецепторы, связываясь с Клото белком, становятся в 1000 раз более чувствительными для взаимодействия с FGF-23, чем другие FGF-рецепторы или Клото-белок отдельно. Белок Клото — это 130 kDa трансмембранный белок, бета-глюкорозонидаза, который был открыт в 1997 г. М. Kuro-o. Белок Клото был назван в честь одной из трех древнегреческих богинь судьбы, которая прядет нить жизни. Было обнаружено, что уровень белка Клото в организме с возрастом существенно снижается. Генетически модифицированные мыши, в организме которых уровень белка Клото был повышен в течение всей жизни, жили на треть дольше своих диких собратьев. Мыши с дефицитом белка Клото быстро старели, и у них стремительно развивался атеросклероз и кальциноз [45,68,114].

Сочетанное действие системы FGF23/ Klotho на почки заключается в ингибировании проксимальной реабсорбции фосфора (подобно

эффекту ПТГ) и снижении фосфор в крови вследствие снижения экспрессии натрий-фосфатных ко-транспортеров NPT2a и NPT2c [47,128].

Другой ключевой аспект биологического действия FGF23 заключается в снижении 1α -гидроксилазной активности (противоположно эффекту ПТГ), что приводит к торможению синтеза кальцитроила ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$), является его контррегуляторным фактором.

FGF23/Klotho также участвуют в регуляции ПТГ, действуя через рецепторы в ПЩЖ. FGF23 снижает экспрессию мРНК ПТГ и его секрецию через стимуляцию системы Klotho / FGFR в ПЩЖ [64,158].

Наряду с усугублением нарушений образования кальцитрола и инициации ВГПТ, FGF23 у больных с ХБП ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, вызывает гипертрофию ЛЖ, развитие сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда) и необходимости хирургического вмешательства на коронарных сосудах с увеличением сердечно-сосудистой смертности [24,158].

При высоком уровне фосфора в крови наблюдается и высокий уровень FGF-23 у больных с терминальной стадией ХБП, этот факт мог бы отражать вторичность влияния FGF-23 на летальность. Однако недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что летальность у больных на диализе прямо коррелирует с уровнем FGF-23, независимо от уровня концентрации фосфора в крови [35]. Одним из объяснений высокой смертности пациентов при повышении уровня FGF-23 может служить выявленная независимая ассоциация FGF-23 с гипертрофией левого желудочка [154]. Однако до последнего времени не был выяснен вопрос: FGF-23 — только простой маркер ГЛЖ или имеется патогенетическая связь между ними.

Новые очень убедительные эксперименты на животных показывают, что FGF 23 прямо вызывает развитие ГЛЖ, независимо от артериального давления. В фундаментальной работе Christian Faul с большим авторским коллективом [145] было убедительно показано, что FGF-23 может прямо приводить к развитию гипертрофии левого желудочка. FGF-23 также

уменьшают экспрессию предсердного и мозгового натрийуретического пептида, маркеров ГЛЖ [43]. FGF-23 вызывает ГЛЖ независимо от корцептора белка Клото, который экспрессируется преимущественно в почках и паращитовидных железах и отсутствует в кардиомиоцитах. Биологические эффекты факторов роста фибробластов проявляются после связывания с FGF1-FGF4-рецепторами, при этом FGF-23 может связываться с разными изоформами FGF-рецепторов с различной степенью аффинности [47, 48]. В работе Christian Faul с соавт. был показан прогипертрофический эффект FGF-23 на кардиомиоциты, который исчезал после применения ингибитора FGF-рецепторов PD173074, что доказало возможность воздействия FGF-23 через FGF-рецепторы, независимо от белка Клото. В ряде достаточно крупных обсервационных исследований также показано, что повышение FGF23 связано с нарушениями эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда, сосудистой кальцификацией [145].

В последнее время получены данные о прямой корреляционной связи уровня FGF-23 с кальцификацией сосудов. Ассоциация FGF-23 с кальцификацией сосудов до сих пор не имеет ясного объяснения. Ряд авторов рассматривает FGF-23 как только биомаркер минерального нарушения при ХБП, так как понятна роль повышения уровня FGF-23 в ответ на повышение уровня фосфора в крови, а гиперфосфатемия доказанный фактор развития кальцификации сосудов. Однако новые данные свидетельствуют и о другой возможности воздействия FGF-23 на кальцификацию сосудов. Giorgio Coen и соавт. показали обратную зависимость между фетуином А и FGF-23, а между тем известно, что фетуин А может синтезироваться остеобластами и храниться в костях, что может предполагать влияние FGF-23 на уровень фетуина А, который, как известно, предотвращает кальцификацию сосудов [54,125].

В работе Majd A. I. и соавт. получены данные и о корреляции уровня FGF-23 с атеросклерозом, в ней авторы высказывают гипотезу,

объясняющую это явление с повреждающим влиянием FGF-23 на эндотелий сосудов [62,124].

В ряде исследований было выявлено, что повышение остеоцитами FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо связано с выраженностью атеросклероза, с дисфункцией эндотелия, степенью гипертрофии миокарда, кальцификацией сосудистой стенки. При этом повышение концентрации уровня FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в 6 раз увеличивало риск атеросклероза [78,145].

Повышенный уровень FGF-23 является независимым фактором риска смертности среди диализных пациентов и ускоренных темпов снижения скорости клубочковой фильтрации на ранних стадиях ХБП. T. Isakova et al. провели крупное проспективное исследование, включив 3879 пациентов с ХБП. Целью исследования явилось – подтвердить или отвергнуть гипотезу о независимой роли FGF-23 как фактора смерти и развития терминальной почечной недостаточности. Авторы обнаружили прямую зависимость между уровнем FGF-23, высоким риском смерти и развития терминальной почечной недостаточности. Показано, что уровень FGF-23 прямо коррелирует с выраженностью ГЛЖ начиная с ранних стадий ХБП. У больных получающих диализное лечение имеются чрезвычайно высокие уровни FGF-23, после трансплантации почки наблюдается обратное развитие ГЛЖ с пропорциональным снижением уровня FGF-23[124].

D.Fliser et al. установили, что не уровень сывороточного фосфора, а FGF-23 является независимым предиктором прогрессирования ХБП. У больных с терминальной стадией ХБП уровень FGF-23 значительно повышен в ответ на хроническую перегрузку фосфором. Тем не менее, нарастание уровня FGF-23 не может компенсировать ретенцию фосфора, т.к. снижение количества массы действующих нефронов ограничивает возможности почек по экскреции фосфора [54,126,187].

O. Gutierrez et al. выявили у больных начинающих лечение гемодиализом следующее: более высокий уровень FGF-23 ассоциирован с

повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности в течение первого года диализного лечения. При этом, в данном исследовании результаты не зависели от уровня сывороточного фосфора, а взаимосвязь между высоким уровнем FGF-23 и смертностью оставалась значительной даже для пациентов с нормофосфатемией [18,6,204].

В другом перекрестном исследовании, была отмечена прямая корреляция между уровнем FGF-23 и такими параметрами сосудистой функции, как ригидность артериальной стенки, определяемая по скорости пульсовой волны, и эндотелиальная дисфункция, оцененная инвазивным методом определения кровотока в предплечье. Многие исследователи отмечают корреляцию концентрации FGF-23 с выраженностью кальцификации периферических и коронарных артерий [57,59,124].

На ранних сроках после аллотрансплантации(АТП) почки у пациентов развивается гипофосфатемия и гиперкальциемия вследствие сохраняющегося высокого уровня FGF-23.

В исследовании P. Evenepoel et al. наблюдали реципиентов после АТП в течение 12 месяцев, а группой сравнения стали больные с аналогичным уровнем СКФ. В 14% случаев гипофосфатемия персистировала в течение года после АТП, а уровень ПТГ был выше среди реципиентов по сравнению среди реципиентов по сравнению с пациентами ХБП. Уровень FGF-23 у реципиентов почечного аллотрансплантата и у пациентов с ХБП был аналогичным [124,156].

Таким образом, результаты многочисленных исследований позволили установить, что FGF-23 является главным патогенетическим фактором развития синдрома гипофосфатемии после успешной АТП и сопутствующего дефицита витамина D. Гипофосфатемия способствует развитию у данных пациентов таких осложнений как мышечная слабость, метаболическая энцефалопатия.

Известно, что у пациентов с АТП наблюдается повышенный риск переломов костей. Это связано с деминерализацией костей вследствие

индуцированной FGF-23 фосфатурии, FGF-23 опосредованным ингибирование синтеза 1,25-гидроксистероидов D на фоне массивной иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами.

Выявлено прямая взаимосвязь между потреблением фосфора и уровнем FGF-23 подтвержденная исследованиями, в которых ограничение употребление продуктов с повышенным содержанием фосфора приводит к снижению уровня FGF-23, способствуя замедлению прогрессирования ХБП.

M.Wolf et al. в результате обследования 984 пациентов почечного аллотрансплантата выявили, что FGF-23 является независимым фактором риска потери почечного аллотрансплантата и смертности.

В заключении можно сказать, что открытие FGF-23 существенно изменило наше понимание нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП. Результаты многочисленных исследований позволяют говорить о тесной патофизиологической связи между FGF-23 и сердечно-сосудистой патологией при ХБП на всех этапах развития и прогрессирования ХБП и заканчивая трансплантацией почки. FGF-23 представляет собой новый фактор сердечно-сосудистого риска для пациентов с ХБП и разработка терапевтических воздействий на него позволила бы улучшить прогноз.

1.4.2. Остеопротегерин и RANKL при хронической болезни почек и их влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений

Одну из ключевых ролей в регуляции ремоделирования костной ткани играет активатор рецептора нуклеарного фактора-каппа В лиганд -RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) – белок с молекулярной массой 47 кДа, являющийся членом семейства факторов некроза опухоли (ФНО), продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами, участвует в механизмах активации остеокластогенеза и развитии гиперкальциемии. Он связывается со специфическим рецептором RANK, который расположен на остеокластах и дендритных клетках [154,168].

RANKL и ОПГ как остеокласт-ингибирующий фактор являются антагонистической парой гормонов, которые контролируют резорбцию кости [166].

ОПГ является цитокином, состоящим из 401 аминокислоты, экспрессируется остеобластами, Т-лимфоцитами, а также клетками гладкой мускулатуры сосудов, концентрация которого повышается при ХБП. В кости ОПГ действует как растворимая ловушка- рецептор для RANKL и как антагонист RANKL, повышающий минерализацию кости. Остеопротегерин блокирует связывание RANK и sRANKL, тем самым угнетая мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов [15,68].

Ремоделирование костной ткани определяется балансом между RANKL и остеопротегерином. Недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени экспрессируют RANKL и в меньшей – остеопротегерин. Повышенное соотношение RANKL/остеопротегерин ассоциируется со способностью поддерживать формирование и активацию остеокластов. Дисбаланс системы RANKL/RANK/OPG приводит к серьезным нарушениям ремоделирования кости [65,127].

ОПГ является ингибитором эктопической кальцификации [84]. М.Р. Whyte и соавт. выявили делецию гена, кодирующего ОПГ, у людей с тяжелыми деформациями скелета, рассматриваемыми в качестве ювенильной формы болезни Педжета. М. Schoppet и соавт. [90] отметили, что «ОПГ может являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза». Введение ОПГ взрослым мышам при его недостаточности тормозило развитие остеопороза, но не снижало уровень кальцификации; только введение генов ОПГ благоприятно воздействовало как на артерии, так и на кости.

S. Kiechl и соавт. [165] выявили сильную положительную корреляцию между повышением уровня ОПГ, атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью. Данные о том, что при однократном подкожном введении ОПГ

быстро и значительно снижается уровень маркеров костной резорбции, открывают возможности применения ОПГ в лечении остеопороза с повышенной резорбцией. Сверхэкспрессия ОПГ у трансгенных мышей снижала резорбцию костной ткани и предотвращала кальцификацию сосудов.

В норме экспрессия RANKL в сосудах отсутствует, но она была выявлена у мышей с дефицитом ОПГ и в аортальных клапанах людей с кальцифицированным аортальным стенозом. Процессы костной резорбции и сосудистой кальцификации могут быть связаны с повышенным уровнем RANKL [93]. К настоящему времени получены убедительные доказательства антирезорбтивного и противопереломного действия человеческого антитела к RANKL (деносумаб) при остеопорозе. Теоретически нельзя исключить положительного эффекта этого препарата в предотвращении кальцификации сосудов [164,187].

Повышение уровня ОПГ при нарушениях минерально-костного обмена можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на торможение избыточной активности остеокластов для предотвращения дальнейшей потери костной массы у больных ХБП [164,157].

ОПГ связывают с повышением скорости пульсовой волны аорты (СПВА), прогрессированием кальцификации артерий и повышением массы левого желудочка, с ростом летальности как при терминальной почечной недостаточности, так и в общей популяции.

1.5. Роль коррекции фосфорно-кальциевых нарушений в лечении и профилактике поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) – основная причина летальности у больных хронической болезнью почек (ХБП) с различной степенью нарушения почечной функции, включая пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ), у которых смертность от ССО в

зависимости от возраста в 100-500 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции [56,38,145].

Наряду с традиционными факторами риска такая частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП обусловлена нарушениями минерального метаболизма (ХБП-МКН), одним из проявлений которых является эктопическая кальцификация с отложениями кальция фосфата в стенке сосудов и сердечных клапанов.

Основная цель лечения МКН при ХБП – достижение оптимального уровня ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови, нормализация процессов ремоделирования костной ткани и предотвращение развития метастатической кальцификации [126].

На начальных стадиях ХБП снижение сывороточной концентрации фосфора осуществляется путем ограничения поступления фосфора с продуктами питания.

По мере прогрессирования стадии ХБП с целью коррекции гиперфосфатемии в нашей стране чаще всего используют соли кальция: карбонат кальция, ацетат кальция. Однако, основным недостатком солей кальция как фосфатбиндеров – их способность вызывать гиперкальциемию и усугублять метастатическую кальцификацию. Синтетическое вещество севеламера гидрохлорид не содержит ни кальция, ни алюминия и способен снижать в крови не только фосфор, но и улучшить липидный профиль и замедлить коронарную кальцификацию [58,145].

Многочисленными исследованиями, выполненными в последние 15 лет, показано, что лечение севеламером гидрохлоридом пациентов с ХБП на ЗПТ, наряду с фосфором снижает производство СахРi в сыворотке, содержание паратгормона, общего холестерина, холестерина ЛНП, СРБ, конечных продуктов гликирования. На фоне приема севеламера гидрохлорида значительно реже, чем при использовании в качестве фосфатбиндеров ацетата и карбоната кальция, наблюдаются эпизоды гиперкальциемии [8,10,141]. Эти обусловленные изменения, как полагают,

замедляют темпы кальцификации сосудов и, в конечном итоге, снижают риск общей и сердечно-сосудистой морбидности и летальности диализных больных, уменьшают частоту госпитализаций.

Под влиянием севеламера уменьшается скорость пульсовой волны, что свидетельствует об уменьшении жесткости аорты [19], и, облегчая работу сердца, снижает частоту госпитализаций, в том числе от ССО.

В лечении ВГПТ решающую роль играет восполнение дефицита кальцитриола путем назначения синтетических метаболитов витамина D (альфакальцидола), уменьшающих секрецию ПТГ. Этот эффект достигается не только путем его взаимодействия с VDR на ПЩЖ, но и вследствие повышения всасывания кальция в кишечнике. Клинически на фоне лечения альфакальцидолом уменьшаются боли в костях, увеличивается сила мышц, уменьшается выраженность фиброзного остеоита. Однако, альфакальцидол имеет ряд побочных эффектов в виде усиления всасывания кальция и фосфора в кишечнике, что может усугубить метастатическую кальцификацию [54,58].

Кальцимитетики (цинакальцет) – новый класс препаратов, способность которых эффективно подавлять секрецию ПТГ. Цинакальцет вызывает изменения кальциевых рецепторов ПЩЖ, повышая их чувствительность к внеклеточному кальцию, что уменьшает продукцию ПТГ. У небольшого количества больных на фоне приема препарата развивается гипокальциемия, при этом рекомендуют назначать кальция карбонат или альфакальцидол. Основное препятствие для широкого использования цинакальцета – его высокая стоимость [164,178].

У пациентов с ХБП нуждающихся в коррекции артериального давления, в качестве препаратов первой линии применяют ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА).

Многолетние многоцентровые исследования REIN, AIPPI, MDRD показали, что в результате длительного приема иАПФ прогрессирование

ХБП значительно замедляется, отдаляя развитие терминальной стадии ХПН [51,143,199,219,]. При анализе результатов лечения пациентов, включенных в базу данных USRDS (2550 пациентов), было показано, что препараты этого ряда снижают риск сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц без клинических проявлений ХСН на 31%, в то время как у больных с уже сформировавшейся ранее сердечной недостаточностью эти препараты не влияли на уровень сердечно-сосудистых осложнений [73,82,156,174].

При наличии избыточного веса (индекс массы тела >27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов. Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных и безопасных препаратов должен решаться положительно [Смирнов А.В., 2002].

Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка [Locatelli F. и соавт., 2003] и ИБС [Muntner P. и соавт., 2005] ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [Locatelli F. и соавт., 2003]. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина, и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором СН, ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [Silverberg D.S. и соавт., 2004] [73,52,156,184].

Коррекция анемии при ХБП в настоящее время является одним из основных принципов ведения таких больных. Основным методом лечения почечной анемии у больных, находящихся на программном гемодиализе,

является применения препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО и парентерального железа, которые позволили практически отказаться от частых гемотрансфузий [24,33,56,180,215]. Эритропоэтин стимулирует рост стволовых эритроидных предшественников, которые называют колониобразующими единицами эритропоэза. Железосодержащие препараты и препараты эпоэтина взаимодействуют как синергисты. Препараты эпоэтина стимулируют синтез примерно 2 млн новых эритроцитов в секунду [14], при недостатке доступного железа из костного мозга в кровь поступают ретикулоциты с пониженным содержанием гемоглобина [12]. В свою очередь, наличие адекватного количества доступного железа стимулирует эритропоэз и сокращает потребность в эпоэтине [53].

В первых международных многоцентровых исследованиях, начатых около 20 лет назад, было показано, что неполная коррекция анемии (Hb не более 110 г/л) препаратами ЭПО снижала заболеваемость и смертность у больных на заместительной почечной терапии, у части больных вызывала обратное развитие ГЛЖ [83,113,151,202]. Эти результаты побуждали постоянно повышать верхнюю границу целевого уровня Hb. Однако результаты нескольких больших многоцентровых контролируемых исследований последних лет не подтвердили гипотезу о целесообразности полной нормализации уровня Hb по сравнению с его частичной коррекцией [116,155,172,202].

Подводя итоги, важно отметить, что с практической точки зрения дальнейшее изучение кардиоренальных взаимодействий при хронической болезни почек открывает новые терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы и способствующие улучшению качества жизни больных.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В обследование включили 110 больных с ХБП, находящихся на лечении в отделении нефрологии и отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы. Из них 57 мужчин и 53 женщин в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст составил $56 \pm 2,2$ года). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

По нозологическим формам больные распределялись следующим образом (рис 1.).

Рисунок 1.



Среди 34 больных страдающих хроническим гломерулонефритом (ХГН) нефропатия протекала в различной форме: латентного течения – у 5, гипертонического типа – у 3, нефротического типа у 6, смешанная форма у 4. Из всех 34 больных ХГН функция почек у 12 была исходно сохранной, у 20 – сниженной (креатинин крови > 115 мкмоль/л). Морфологически ХГН был представлен гломерулонефритом с минимальными изменениями, фокально-сегментарным гломерулосклероз (ФСГС), мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН), мембранозной нефропатией (МН), мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН), склерозирующим гломерулонефритом (СГН).

Пиелонефрит диагностирован у 17 больных, из них у 8 – хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, у 9 – в стадии обострения.

Диабетическая нефропатия диагностирована 27 больных, из них у 5 в стадии протеинурии, у 11 в стадии ХПН.

В исследуемые группы не включали больных, имеющих следующие заболевания: инфекционный эндокардит, ревматические пороки сердца, перенесенный инфаркт миокарда или стенокардия высоких функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964), гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, онкологические заболевания, поражение костей, не связанное с ХБП (первичный гиперпаратиреоз, миеломная болезнь), острые нарушения мозгового кровообращения.

Больные были распределены по группам в зависимости от стадии хронической болезни почек: в I группу вошли 23 больных с 1-2 стадией ХБП, во II группу - 30 больных с 3 стадией ХБП, в III группу – 32 больных с 4 стадией ХБП, в IV группу – 25 больных с 5 стадией ХБП. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями NKF –K/DOQI, скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Общеклиническое обследование включало определение гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), эритроцитарных индексов, ферритина сыворотки

крови и коэффициента насыщения трансферина железом (КНТж), общего белка и альбумина, холестерина крови, электролитов (натрий, калий), показателей азотистого обмена (креатинин, мочеви́на), мочевую кислоту.

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие сердечно-сосудистых изменений был исследован на разных стадиях ХБП уровень и ПТГ, кальция, фосфора. Исследование биохимических параметров крови проводили на биохимическом анализаторе Technicon (США). Дополнительные исследования включало определение уровня морфогенетического белка - FGF-23.

С целью выявления состояния метаболизма костной ткани определяли уровень остеопротегерина и RANKL.

Определяли уровень в крови кардиоспецифичного белка – тропонина I с целью выявления поражения миокарда ишемического характера у больных ХБП.

Всем пациентам определяли уровень АД и выполняли электрокардиографию. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовались эхокардиографические исследования.

2.2. Характеристика методов исследования

Количественную концентрацию остеопротегерина, RANKL, FGF-23, тропонина T, паратиреоидного гормона в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих иммуноферментных реактивов фирмы Biomedica (Австрия) методом иммуноферментного анализатора (ИФА). Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung».

Для проведения ИФА брали венозную кровь утром натощак, отделяли сыворотку центрифугированием и образцы сыворотки замораживали при температуре -20°C .

Определение FGF-23 в сыворотке крови

Принцип метода. Дно лунок микропланшета, поставляемого с данным набором, покрыто специфическими антителами к FGF23. Стандарты и

образцы вносят в соответствующие лунки микропланшета, вместе с антителами к FGF23, конъюгированными с биотином. На следующем этапе в лунки вносят авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) и инкубируют в течение необходимого времени. Затем в лунки вносят субстратный раствор ТМВ. Изменение окрашивания в лунках, обусловленное связыванием антител, конъюгированных с биотином, и авидина, конъюгированного с ферментом, будет наблюдаться только в лунках, содержащих FGF23. Ферментную реакцию останавливают добавлением серной кислоты, и интенсивность развившегося окрашивания измеряют с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Концентрацию FGF23 в образцах определяют сравнением полученной оптической плотности (ОП) образцов с построенной калибровочной кривой. Для обработки данных использовали программное обеспечение. Рекомендуемый диапазон нормальных значений 20-60- пг/мл.

Процедура метода включала в себя следующие этапы. Перед использованием все компоненты набора должны достичь комнатной температуры ($18-25 \text{ }^\circ\text{C}$). Затем определяли необходимое для текущей постановки количество лунок, с учетом приготовленных разведений стандарта, бланка и образцов. Готовили 7 лунок для стандартов, 1 лунку для бланка. Вносили в соответствующие лунки по 100 мкл каждого разведения стандарта, бланка и тестируемых образцов. Далее закрывали микропланшет и инкубировали на 2 часа при 37°C . Затем снимали крышку, удалили жидкость из лунок, не промывая. Вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку, закрывали микропланшет и инкубировали на 1 час при 37°C . Затем аспирировали раствор из лунок и вносили по 350 мкл готового буфера для промывок на каждую лунку, с помощью бутылки для промывания, многоканальной пипетки, ручного диспенсера или автоматического промывочного устройства, и оставляли не менее чем на 1~2 минуты и удаляли жидкость из всех лунок. Данную процедуру повторяли 3 раза. После последней промывки полностью удаляли

из лунок всю жидкость аспирацией или декантированием. Затем вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В во все лунки и инкубировали на 30 минут при 370С. Процедуру аспирации/промывки повторяли 5 раз, как описано выше. Затем вносили по 90 мкл субстратного раствора ТМВ в каждую лунку. Закрывали новой крышкой и инкубировали на 15 - 25 минут при 370С. При добавлении раствора субстрата цвет жидкости поменялся на голубой. Затем вносили по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Далее удаляли любые капли жидкости и отпечатки пальцев со дна микропланшета. Затем выполняли измерение с помощью микропланшетного ридера при длине волны 450 нм.

Определение интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови

Данный метод основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа с увеличенной чувствительностью в микропланшетном формате. Образцы и стандарты взаимодействуют с захватывающими поликлональными антителами (РАb, козы антитела к фрагменту 1-34 ПТГ), сорбированными в лунках микропланшета. После инкубации избыток антигена удаляется из лунок при промывке. Затем в лунки вносят моноклональные антитела (МАb, мышинные антитела к фрагменту 44-68 ПТГ), конъюгированные с пероксидазой (ПТГ). После инкубации, в ходе которой образуется «сэндвич»: иммобилизованные в лунках РАbs – человеческий ПТГ – МАb – НRP, лунки промывают для удаления несвязавшегося конъюгата антител с ферментом. Связавшиеся конъюгированные антитела выявляют с помощью хромогенной реакции. Затем в лунки вносят раствор хромогена (ТМВ) и инкубируют. Реакцию останавливают добавлением стоп-раствора, и развившееся окрашивание измеряют с помощью микропланшетного спектрофотометра при соответствующей длине волны. Количество превращенного субстрата, измеренное колориметрически, пропорционально концентрации ПТГ.

Калибровочную кривую строят, откладывая значения абсорбции против соответствующей концентрации человеческого ПТГ для каждого стандарта, концентрация человеческого ПТГ в протестированных образцах определяется непосредственно из калибровочной кривой. Диапазон нормальных значений 9,5-75пг/мл.

Определение остеопротегерина в сыворотке крови

Методика включала в себя несколько этапов. Сначала все реагенты доведите до комнатной температуры (18-26⁰С). Затем вносили по 150 мкл рабочего буфера во все ячейки. В ячейки бланка вносили дополнительно ещё по 100 мкл рабочего буфера. Далее вносили по 20 мкл стандартов, контроля или образцов в соответствующие ячейки в дублях. Затем вносили по 50 мкл биотинилированных антител во все ячейки, кроме бланка, осторожно встряхните планшет. Накрывали стрипы пленкой и инкубируйте в 4 часов при температуре 18-26⁰С. Далее удаляли пленку со стрипов. Полностью удаляли содержимое ячеек и промывали их 5 раз 300 мкл разбавленного промывающего буфера. Затем добавляли 200 мкл ферментного конъюгата во все ячейки и накройте стрипы пленкой и инкубировали на 1 час при комнатной температуре 18-26⁰С. Потом полностью удаляли содержимое ячеек и промывали их 5 раз 300 мкл разбавленного промывающего буфера. Затем вносили по 200 мкл ферментного субстрата во все ячейки и инкубировали 30 минут при комнатной температуре 18-26⁰С в темноте. Затем добавляли по 50 мкл стоп-раствора во все ячейки. В дальнейшем определяли оптическую плотность ячеек немедленно при 450 нм с фильтром сравнения 620 нм. Оптическая плотность бланка вычитывали из значений оптической плотности всех остальных ячеек. Калибровочную кривую построили на основе результатов измерения стандартов. Результаты измерения образцов определили по калибровочной кривой. Обработку результатов данного анализа осуществляли с использованием алгоритма 4-параметрической кривой. Рекомендуемый диапазон нормальных значений для остеопротегерина - 2,7 пмоль/л.

Определение RANKL в сыворотке крови

Методика включала в себя несколько этапов. Перед проведением анализа все реагенты доводили комнатной температуры (18-26°C). Затем вносили по 100 мкл STD/SAMPLE/CTRL стандартов, образцов и контролей в соответствующие лунки (исключая БЛАНК). Далее вносили по 100 мкл АВ (биотинилированные антитела к sRANKL) в каждую лунку, кроме лунки бланка, аккуратно перемешайте. Закрывали лунки адгезивной пленкой и инкубировали в течение ночи (18-24 часа) при комнатной температуре (18-26°C) при интенсивном шейкировании. Затем удалили пленку с стрипов. Полностью удаляли содержимое лунок и промывали их 5 раз, используя по 300 мкл разведенного WASHBUF (буфера для промывок) на одну лунку на один цикл промывки и удаляли остатки буфера из лунок после последней промывки. Затем добавляли по 200 мкл CONJ (конъюгата) во все лунки, кроме бланка, заклеивали лунки адгезивной пленкой и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре (18-26°C). Затем удалили пленку со стрипов. Полностью удаляли содержимое лунок и промывали их 5 раз, используя по 300 мкл разведенного WASHBUF (буфера для промывок) на одну лунку на один цикл промывки. Удаляли остатки буфера из лунок после последней промывки. Вносили по 100 мкл реагента Amplifier А и по 100 мкл реагента Amplifier В во все лунки и инкубировали на 30 минут при комнатной температуре (18-26°). Далее вносили по 50 мкл стоп-раствора во все лунки. Затем определите ОП в лунках при 490 нм с фильтром сравнения 620 нм, если возможно. Потом проводили расчет результатов. Калибровочная кривая строилась на основе результатов измерения стандартов. Результаты измерения образцов определялись по калибровочной кривой. Нормальные значения: медиана (женщины) - 0,37 пмоль/л; медиана (мужчины) - 0,46 пмоль/л.

Определение кардиоспецифичного Тропонина I в сыворотке крови

Принцип метода. Данный тест основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа. В методе используются четыре типа

уникальных моноклональных антител к различным антигенным детерминантам молекулы. Три типа мышинных моноклональных антитела к Тропонину I иммобилизованы в унках микропланшета. Четвертый тип антител конъюгирован с ферментом пероксидазой хрена (HRP). Образцы инкубируются одновременно со всеми четырьмя типами антител, в результате чего образуется иммобилизованный комплекс, содержащий связанные с HRP антитела. После 90 минут инкубации при комнатной температуре лунки микропланшета промываются водой для удаления не связавшихся компонентов. В течение второй инкубации (20 минут) с субстратом тетраметилбензидином (ТМБ) развивается голубая окраска. Развитие окраски останавливается добавлением стоп-раствора (1 Н соляная кислота), при этом цвет изменяется на желтый. Концентрация Тропонина I прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. Абсорбция измеряется спектрофотометрически при длине волны 450 нм.

Методика включала в себя несколько этапов. Вначале поместили требуемое количество стрипов в держателе и добавили по 100 мкл каждого стандарта, образца или контроля в соответствующие ячейки. Затем добавили по 100 мкл раствора конъюгата cTnI-HRP в каждую лунку и тщательно перемешивали в течение 30 секунд, затем инкубировали 90 минут при комнатной температуре 18-25°C. Далее полностью удалили содержимое ячеек в емкость для сбора отходов встряхиванием микропланшета. Далее добавили по 100 мкл раствора ТМБ в каждую лунку. Аккуратно перемешали в течение 5 секунд, инкубировали на 20 минут при комнатной температуре и остановили реакцию добавлением 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Аккуратно перемешали в течение 30 секунд. Голубой цвет во всех лунках полностью поменялся на желтый. Затем посчитали оптическую плотность при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере в течение 15 минут.

Провели расчет результатов. Рассчитали среднее значение поглощения для каждого стандарта, контроля и образца. Используя графическую бумагу построили калибровочную кривую. Используя среднее значение поглощения

для каждого образца определили соответствующую концентрацию Тропонина I (нг/мл) из стандартной кривой. Для обработки данных рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение. Рекомендуется диапазон нормальных значений –0,2-0,5 нг/мл.

ЭХО-кардиографическое исследование

ЭХО-кг исследование проводили на аппаратах «АЛОКА 4000» и «Arlio» фирмы Toshiba (Япония) с доплеровским режимом. Исследование проводили в В-режиме в положении больного на левом боку по стандартной методике. Исследование кровотока на митральном клапане проводили из апикальной четырехкамерной позиции в режиме импульсного доплера. Оценивались следующие параметры: были определены толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ), диаметр левого предсердия, максимальное давление в легочной артерии. Глобальная систолическая функция ЛЖ оценивалась по показателю фракции выброса, определяемой методами Teiholz и Simpson, нижней границей которой согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии считается 55% [305]. Диастолическая функция ЛЖ была исследована стандартно по трансмитральному кровотоку: в импульсно-волновом доплеровском режиме оценивались скорости раннего (пик E, см/с) и позднего (пик A, см/с) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение, время замедления волны раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс); в непрерывно-волновом доплеровском режиме определялось время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) [60]. Конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДД), конечно-систолический диаметр ЛЖ (КСД), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Расчет фракции выброса ЛЖ и его объемов в систолу (КДО) и диастолу (КДО), записанных из верхушечной четырехкамерной позиции выполняли с использованием метода Simpson.

Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ определяли по формуле

$$\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДРЛЖ}$$

ММЛЖ (г) рассчитывали по формуле Devereux. R и Reitchek.N. [47]

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП в конце диаст} + \text{ЗСЛЖ в конце диаст})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$

ИММЛЖ, г/м² определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела вычисляли по формуле BSA(м²) Haycock R [145]:

$$\text{S поверхности тела} = 0,024265 * \text{Вес}^{0,5378} * \text{Рост}^{0,3964}.$$

Для оценки геометрии ЛЖ применяли классификацию J. Gottdiner (1994г.) на основании расчета индекса конечно-диастолического диаметра (ИКДД) и относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) [67].

ИКДД см/м² определяли как отношение КДД к площади поверхности тела.

Согласно классификации J. Gottdiner, основанной на расчете индекса конечно-диастолического диаметра (ИКДД) ЛЖ, выделяют:

1. концентрическую ГЛЖ: ИКДД менее или равен 3,1 см/м², ОТС $\geq 0,45$;
2. эксцентрическую недилатационную ГЛЖ: ИКДД $\leq 3,1$ см/м², ОТС $< 0,45$;
3. эксцентрическую дилатационную ГЛЖ: ИКДД $> 3,1$ см/м², ОТС $< 0,45$;
4. смешанную форму ГЛЖ: – концентрическую дилатационную гипертрофию (mixed - форма или гипертрофическая и дилатационная): ИКДД $> 3,1$ см/м², ОТС $\geq 0,45$;

Классификация J. Gottdiner положена в основу классификации ГЛЖ Европейской ассоциации кардиологов (2003 год) [67].

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (норма $> 60\%$). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ $< 45\%$. Для оценки диастолической функции (ДФ) ЛЖ проводилась регистрация трансмитрального кровотока (ТМК). Оценивались следующие параметры:

E , м/с – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (норма 0,8 – 1,3 м/с);

A , м/с – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (норма 0,5 – 0,8 м/с);

Коэффициент E/A – отношение между максимальной скоростью раннего диастолического наполнения и максимальной скоростью позднего диастолического наполнения ЛЖ (норма 1,0 – 2,5).

Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ диагностировали по изменению соотношения величины пиковых скоростей диастолического наполнения левого желудочка: раннего диастолического наполнения ЛЖ – E и позднего диастолического наполнения ЛЖ – A и их соотношения E/A .

Согласно критериям M.J. Garcia и соавт. 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ, или нарушенное расслабление, диагностировался при: $E/A < 1$, $DT > 220$ мс, $IVRT > 100$ мс; 2-й тип диастолической дисфункции ЛЖ или псевдономальное наполнение при: $E/A = 1-2$, $DT = 150-220$ мс, $IVRT < 100$ мс; 3-й тип, или рестриктивное наполнение, при: $E/A > 2$, $DT < 150$ мс, $IVRT < 60$ мс.

$IVRT$ - время изоволюмического расслабления ЛЖ (норма 55-90мс).

ЭХО-КГ обследование проводили до начала исследования, через 12 и 18 месяцев, на следующий день после процедуры гемодиализа в относительном нормоволюмическом состоянии. Гипертрофию левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м^2 и более у мужчин и ИММЛЖ 110 г/м^2 и более у женщин. Результаты эхокардиографического исследования наблюдаемых больных были сопоставлены с данными для условной нормы [63].

Толщину комплекса интима – медиа общих сонных и общих бедренных артерий определяли при помощи ультразвуковой доплерографии в В-режиме линейным высокочастотным датчиком в положении больного на спине. Утолщением ТИМ считали увеличение его более чем 0.9 мм.

Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера (сканер ToshibaAplioMX) исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps} – peaksystolicvelocity), соотношенную со средним артериальным давлением, для проведения количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих и о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате NINON KONDEN CARDIOFAX Q по общепринятой методике.

“Сухой” вес у больных определяли на основании клинических данных, то есть как наименьший вес, переносимый больным без выраженных проявлений нарушения водно-электролитного гомеостаза (гипотонии, судорог, осиплости голоса).

2.3. Характеристика консервативной и диализной терапии у больных хронической болезнью почек

Терапия больных включала коррекцию АГ, анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена. У части больных с ХБП проводилась патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита – глюкокортикостероиды, цитостатики, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины, статины.

Для контроля артериального давления пациентам назначали различные группы антигипертензивных препаратов: ингибиторы-АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, блокаторы Са-каналов, блокаторы имидазолиновых рецепторов, блокаторы центрального действия, диуретики.

Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина (α - и β -эпрекс и эпоэтин- β) и сахарозным комплексом железа (III) гидроксида. Доза и кратность введения препаратов соответствовали общепринятым рекомендациям и тяжести анемии. Целевой уровень Hb составлял не менее 110 г/л у женщин и 120 г/л у мужчин, Ht–более 33%.

Коррекцию фосфорно-кальциевого обмена проводили назначением фосфат-связывающих препаратов (карбонат кальция, ацетат кальция, севеламера гидрохлорид) и активными формами витамина Д (альфакальцидол, парикальцидол).

С целью контроля липидного обмена назначались статины (правастатин, аторвастатин, розувастатин).

Больные с терминальной стадией почечной недостаточности получали заместительную почечную терапию - гемодиализ. Гемодиализ проводили по стандартной методике с подбором адекватного режима диализов - три раза в неделю сеансами по 4 -5 часов (в зависимости от массы тела для достижения Kt/V не менее 1,2), на аппаратах Fresenius Medical Care 4008 S, Fresenius Medical Care 5008. Адекватность гемодиализных процедур оценивалась по индексу KT/V , где K - фактический клиренс диализатора по мочеvine (мл/мин), T - время диализа (мин), V - объем распределения мочевины (мл).

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и SPSS 22.0 for Windows. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для сравнения средних величин определяли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U -теста Манна-Уитни, при сравнении связанных переменных использовали парный t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции r проводили по методу Пирсона, ранговый коэффициент корреляции проводили методом Спирмена r . Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности структурно-функционального состояния сердца и крупных сосудов у больных на разных стадиях хронической болезни почек

В исследование были включено 110 пациентов на разных стадиях хронической болезни почек (1-5 стадия) получающих лечение в отделении нефрологии и гемодиализа Республиканской клинической больницы города Владикавказа. Больные были распределены по группам в зависимости от стадии ХБП: в I группу вошли 23 больных с 1-2 стадией ХБП, во II группу - 30 больных с 3 стадией ХБП, в III группу – 32 больных с 4 стадией ХБП, в IV группу – 25 больных с 5 стадией ХБП.

Характеристика показателей общей гемодинамики и структурных параметров сердца у обследованных больных в зависимости от стадии ХБП представлена в таблице 1.

Таблица 1

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца в группах больных, выделенных в зависимости от стадии хронической болезни почек в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
САД мм рт.ст.	136,4±2,2	143,5±1,5***	163,4±1,5***	170,4±2,4*
ПАД мм рт.ст.	55,6±1,7	60,3±1,2***	72,5±1,1***	76,4±1,9**
ТЗСЛЖ 8-11мм	10,4±0,14	11,7±0,2***	12,3±0,2*	13,01±0,2**
ТМЖП 7-10 мм	10,3±0,13	11,5±0,2***	12,8±0,2**	13,08±0,2*
КДД 35-55 мм	47,4±0,7	50,7±0,8**	60,06±1,5*	66,12±1,4*
КДО 59-147 мл	126,7±4,1	139,9±4,2**	161,25±3,5*	167,7±3,8
ОТС	0,42±0,03	0,58±0,04**	0,40±0,03**	0,37±0,04

отн.ед.<0,45				
ИКДД см/м ²	2,47±0,09	2,69±0,04*	3,1±0,15**	3,3±0,08**
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² -м	108,1±2,5	156,3±4,7***	167,4±2,2*	178,4±4,3*

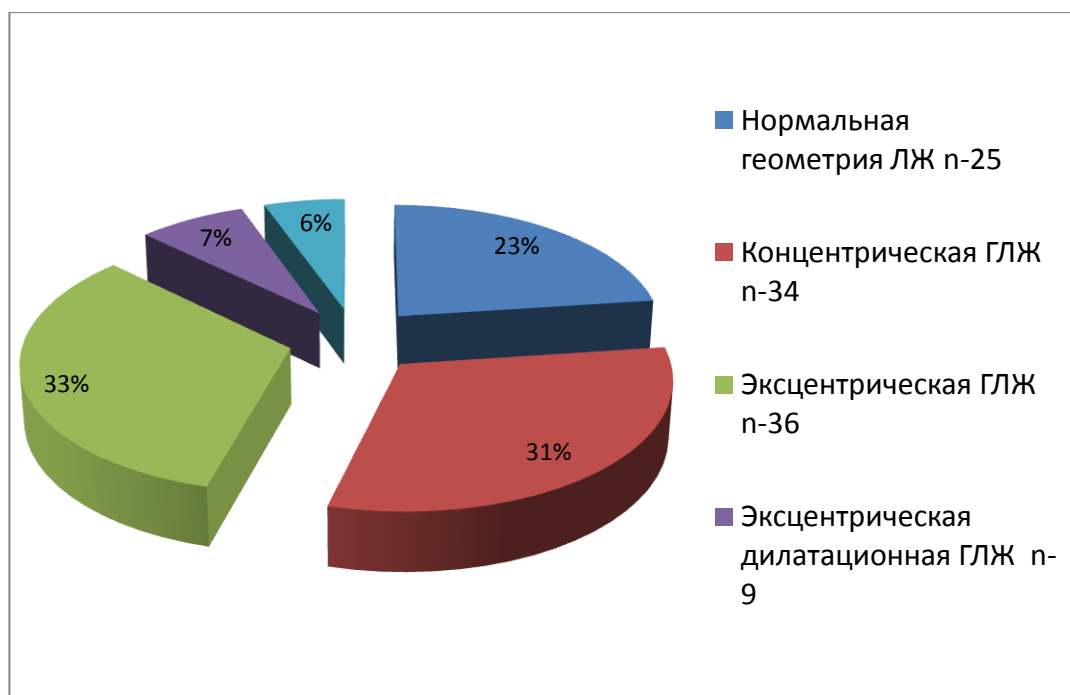
Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Из таблицы видно, что по мере прогрессирования стадии ХБП нарастают основные показатели общей гемодинамики и данные эхокардиографии. Выявлено достоверное повышение САД и ПАД во II, III, и IV группах больных по сравнению с показателями I группы (p<0,01).

Выявлено увеличение ИММЛЖ за счет достоверного увеличения линейных размеров сердца (ТЗСЛЖ и МЖП), а также увеличения левых камер сердца (КДД и КДО) во II, III и IV группе больных по сравнению с показателями I группы (p<0,01).

У подавляющего большинства больных 77% к началу исследования были выявлены различные варианты ремоделирования миокарда. Больные были распределены в зависимости от вариантов ГЛЖ соответственно классификации J. Gottdiener: концентрическая ГЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ, эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, концентрическая дилатационная (или смешанная) ГЛЖ.

Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от типа гипертрофии левого желудочка.



Как представлено на рисунке 2, у 25 (23%) больных выявлено нормальная геометрия ЛЖ. Развитие концентрической ГЛЖ отмечено у 34 (31%) больных, данный вид ГЛЖ характеризуется увеличением толщины стенок ЛЖ в ответ на гемодинамическую перегрузку, прежде всего при артериальной гипертензии. Эксцентрическая ГЛЖ характеризуется утолщением стенок ЛЖ при перегрузке объемом, выявлена у 36 (33%) больных. Эксцентрическая дилатационная приводит к увеличению полости сердца без существенного увеличения его полости, данный вид ГЛЖ обнаружен у 9 (7%) больных. Наиболее тяжелым видом ГЛЖ является смешанная форма или концентрическая дилатационная, характеризующаяся значительным увеличением толщины стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости, отмечено у 6 (5%) больных.

**Распределение больных по вариантам гипертрофии левого
желудочка и их параметры в начале исследования**

Показатель и нормы	Нормальная геометрия ЛЖ (n-25)	Концентрическая ГЛЖ (n-34)	Эксцентрическая ГЛЖ (n-36)	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ (n-9)	Концентрическая дилатационная ГЛЖ (n-6)
ТЗСЛЖ 8-11мм	9,4 ±0,7	12,9±0,8**	11,3±0,4*	11,1±0,73	13,7±0,91**
ТМЖП 7-10 мм	10,3±0,5	13,1±0,6**	11,6±0,5	11,8±0,4**	13,9±0,6**
КДД 35-55 мм	42,1±1,72	43,8±1,84	49,7±1,7**	55,0±1,9**	56,2±2,3**
КДО 59-147 мл	124±6,4	183±7,8**	196±6,9**	245±8,5**	254±10,5**
ОТС отн.ед.<45	0,43±0,008	0,58±0,02* **	0,40±0,005**	0,38±0,01** *	0,49±0,02**
ИКДД см/м ²	2,56±0,04	2,75±0,04* *	2,93±0,03***	3,37±0,15** *	3,42±0,13** *
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² -м	101,2±8,1	152,2±10,3 **	139,2±9,6**	178,5±8,2**	190,3±7,3**

Примечание: достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Из таблицы 2 видно, что большая часть определяемых параметров в группах больных с различными вариантами ГЛЖ отличались от таковых в группе с нормальной геометрией ЛЖ. ТЗСЛЖ и ТМЖП у больных с более тяжелыми вариантами (концентрической дилатационной и эксцентрической дилатационной) ГЛЖ достоверно превышал от таковой в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ (p<0,01). ИММЛЖ также нарастал по мере утяжеления степени ГЛЖ (p<0,05). ОТС, КДД, КДО, ИКДД нарастали по мере изменения геометрии ЛЖ.

Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей у обследованных больных с ХБП в зависимости от варианта ГЛЖ представлено в таблице 3.

Распределение типов гипертрофии левого желудочка у больных на разных стадиях хронической болезни почек в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
Нормальная геометрия ЛЖ (n-23)	25	-	-	-
Концентрическая ГЛЖ (n-34)	6	16	10	3
Эксцентрическая ГЛЖ (n-36)	7	10	15	4
Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ (n-9)	-	-	3	5
Концентрическая дилатационная ГЛЖ (n-7)	-	-	-	6

Как видно из таблицы 3, нормальная геометрия ЛЖ отмечено только лишь в I группе у 23 больных (1-2 стадия ХБП). Концентрическая ГЛЖ диагностирована у 6 больных в I группе, у 16 больных во II группе, у 10 - в III группе и у 3 больных в IV группе. Эксцентрическая ГЛЖ выявлено у 7 больных в I группе, у 15 больных в III группе, у 4 – в IV группе. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ наблюдалась в III группе у 3 больных и в IV группе у 5 пациентов. Наиболее тяжелая форма ГЛЖ – концентрическая дилатационная выявлено у 6 человек в IV группе больных получающих ЗПТ.

Всем больным оценивалось состояние диастолической и систолической дисфункции. Для определения сократительной функции ЛЖ определяли фракцию выброса ЛЖ, с целью выявления диастолической дисфункции

смотрели параметры трансмитрального кровотока - E, A, E/A, IVRT, в группах, выделенных в зависимости от стадии ХБП.

Таблица 4

Показатели диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от стадии хронической болезни почек, в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
E (0.8-1.3м/с)	0,99±0,04	0,62±0,02***	0,94±0,03	1,42±0,07***
A (0.5-0.8м/с)	0,62±0,03	0,99±0,02***	0,61±0,02	0,40±0,02***
E/A (1-2.5)	1,99±0,06	0,41±0,02**	1,77±0,05	3,02±0,08***
IVRT (55-90мс)	73,5±2,6	103,5±1,02***	103,5±1***	52±1,2***
ФВ (>60%)	63,35±0,5	57,8±1,52**	54,41±0,5**	48±0,17**

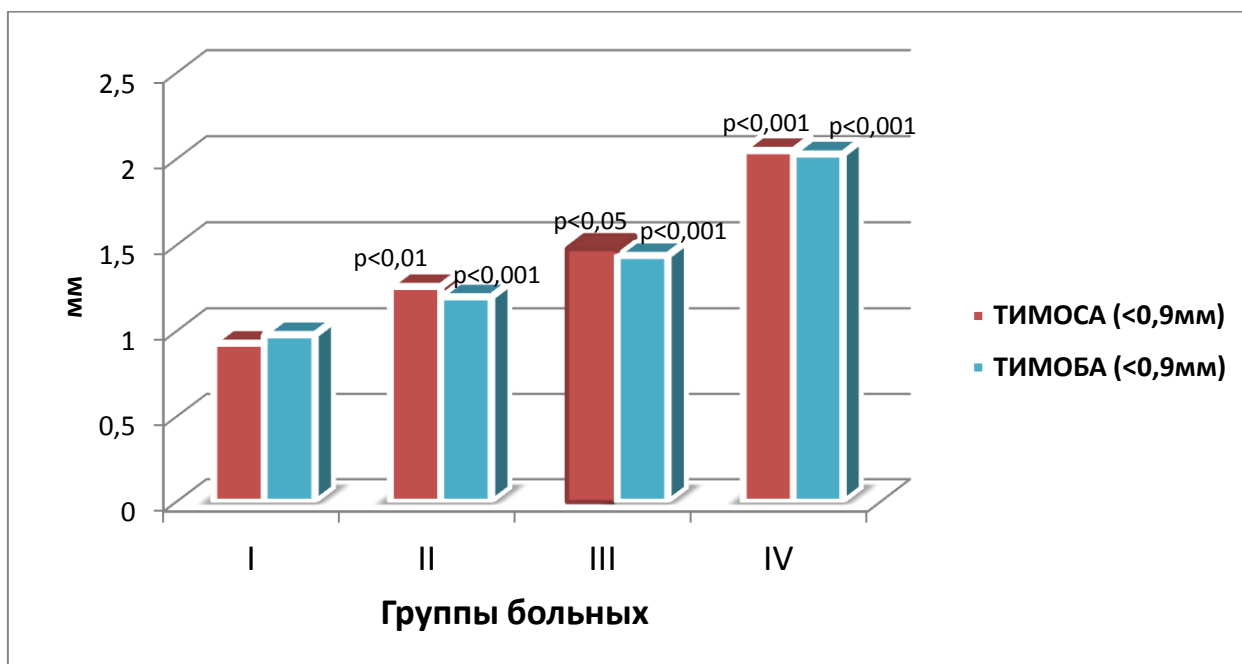
Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Как свидетельствуют данные таблицы 4, начиная с 3-й стадии ХБП (II группа) выявлено нарушение диастолической дисфункции различной степени тяжести. В I группе больных (1-2 стадия ХБП) ДД оставалась сохранной. Во II группе больных (3 стадия ХБП) показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии I типа диастолической дисфункции (нарушение релаксации), отмечено снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения E (p<0,01), увеличение максимальной скорости позднего диастолического наполнения – A (p<0,01), снижении отношения E/A (p<0,01) при увеличении времени изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ - IVRT (p<0,05) по сравнению с показателями в I группе больных. Показатели диастолической функции в III группе больных (4 стадия ХБП) свидетельствовали о наличие ДД II типа

(псевдонормальный тип). Наиболее выраженные изменения были выявлены в IV группе больных, что соответствовало развитию преимущественно рестриктивного типа ДД, изменения диастолической функции характеризовались увеличением максимальной скорости раннего диастолического наполнения – E ($p < 0,01$), снижением максимальной скорости позднего диастолического наполнения – A ($p < 0,01$), что свидетельствовало о развитии преимущественно рестриктивного варианта ГЛЖ. По мере прогрессирования ХБП отмечено снижение показателей, отражающих инотропную функцию ЛЖ, выявлено снижение ФВ ЛЖ во II, III, IV группах больных по сравнению с I группой ($p < 0,01$). Наиболее выраженные изменения отмечены в группе больных получающих диализную терапию ($48 \pm 0,17\%$).

С целью уточнения степени кальцификации и атеросклеротических изменений в сосудах, прежде всего в аорте, нами были исследованы толщина комплекса интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий. Изменения толщина ТИМ косвенно свидетельствует об изменениях сосудистой стенки аорты и коронарных артерий. Утолщением комплекса интима-медиа считали его увеличение более чем на 0,9мм.

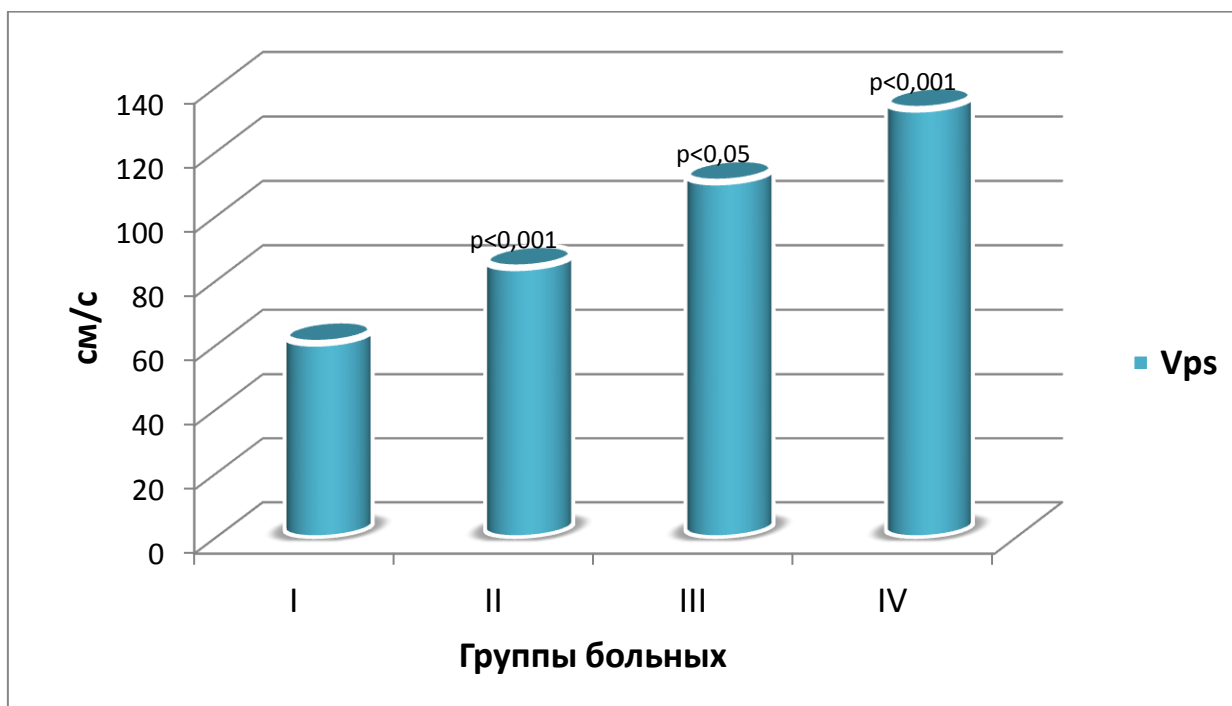
Рисунок 3. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале исследования



Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Из рисунка 3 видно, что по мере нарастания стадии ХБП наблюдалось увеличение ТИМ общих сонных артерий и ТИМ общих бедренных артерий. Показатели во II группе больных (3 стадия ХБП) достоверно превышали таковую норму по сравнению с показателями I группы (1-2 стадия ХБП) ($p < 0,01$). При анализе данных III группы, также обнаружены изменения свидетельствующие о нарастающем увеличении ТИМ ($p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения были выявлены в IV группе больных получающих ЗПТ (5стадия ХБП) ($p < 0,001$).

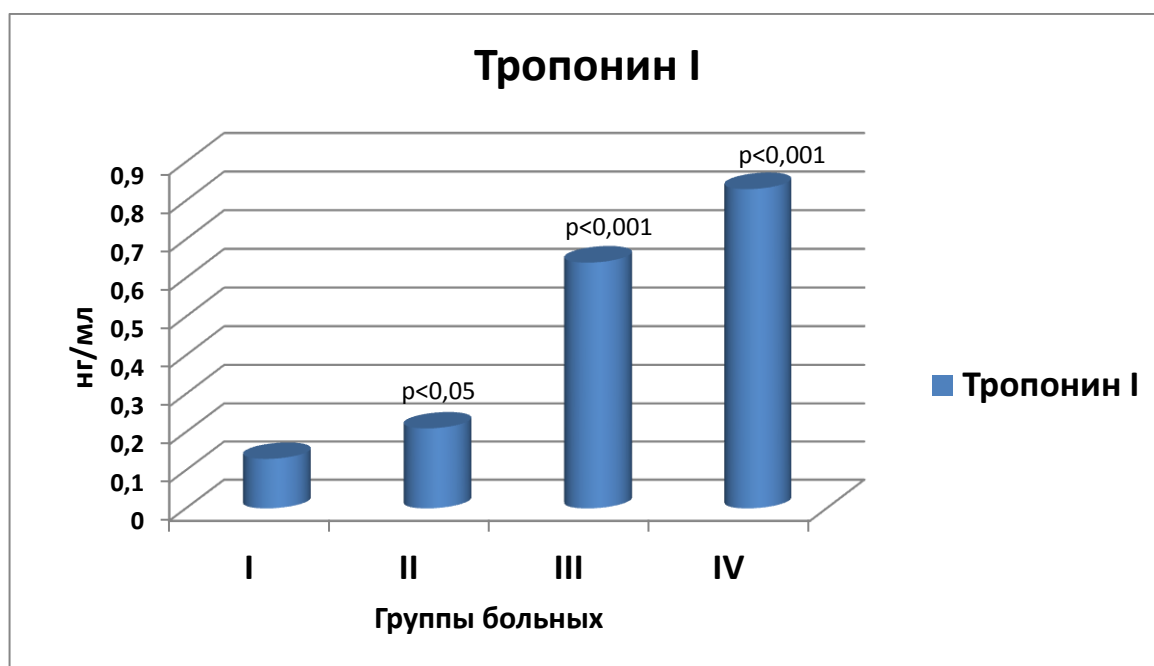
Рисунок 4. Пиковая систолическая скорость в дуге аорты в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале исследования



Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

По мере нарастания стадии ХБП достоверно увеличилась систолическая скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps}) во II и III группах больных по сравнению с показателями I группы ($p < 0,01$). Наиболее высокие показатели V_{ps} выявлены в группе больных получающих ЗПТ ($p < 0,001$). Полученные данные косвенно характеризуют состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции. Пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты является критерием жесткости аорты - основных участков артериального русла, считается хорошо обоснованным исследованием артериальной регидности, связанной с тяжелыми исходами на всем пути ХБП от нормальной функции почек до терминальной почечной недостаточности.

Рисунок 5. Динамика повышения уровня высокочувствительного кардиоспецифического белка - тропонина I на разных стадиях хронической болезни почек в начале исследования



Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Как свидетельствуют данные из рисунка 5, выявлено достоверное повышение уровня тропонина I в III и IV группах пациентов по сравнению с показателями I и II группы ($p < 0,01$). Наличие высокого уровня циркулирующего высокочувствительного тропонина I в популяции больных без симптомов заболевания связывают с растяжением миокарда, повышением мембранной проницаемости клеток и экспортом тропонина I из жизнеспособных кардиомиоцитов.

Таким образом, у обследованных нами больных выявлена высокая частота сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, различные варианты ГЛЖ, диастолическая дисфункция, сниженная ФВ ЛЖ, увеличение толщины интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий, увеличение пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты) по мере нарастания стадии хронической болезни почек.

3.2. Состояние минерально-костных нарушений, гемопоза и обмена железа у больных на разных стадиях хронической болезни почек в начале исследования

Минерально-костные нарушения начинаются уже на ранних стадиях ХБП, и достигают высоких значений в группе больных получающих ЗПТ. Нами были проанализированы изменения показателей минерально-костных нарушений на разных стадиях ХБП.

Таблица 5

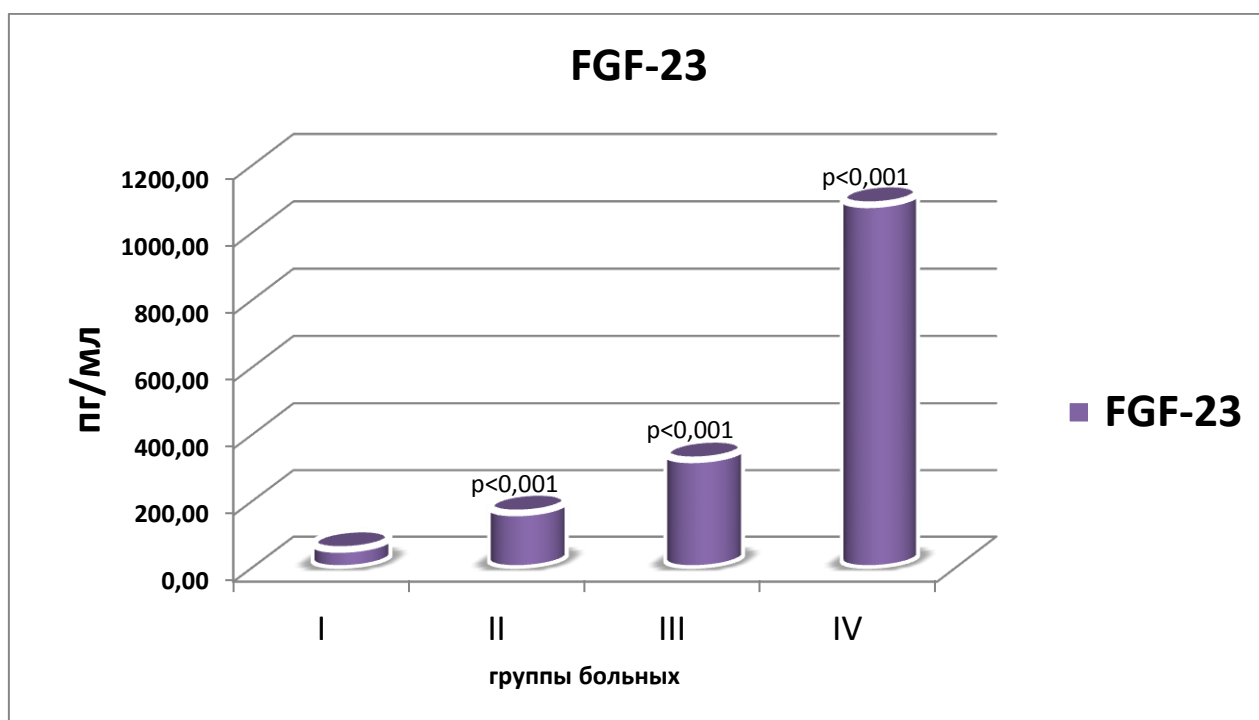
Динамика показателей минерально-костных нарушений в зависимости от стадии хронической болезни почек в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
СКФ мл/мин/1,73м ²	106±2	38,1±1,6***	20,4±0,7***	3,0±0,3***
Фосфор (0,8-1,45 ммоль/л)	1,04±0,05	1,58±0,06***	1,81±0,04**	2,09±0,08**
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	2,4±0,03	2,3±0,03*	1,9±0,05***	1,8±0,09***
ПТГ (9,5-75пг/мл)	59,6±2	158,4±12,8***	346,7±33 ***	783,9±60,5***

Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

При анализе данных выявлено достоверное повышение уровня фосфора во II, III и IV группе больных по сравнению с показателями I группы (p<0,01). Увеличение иПТГ в сыворотке крови начинается с 3-ей стадии ХБП (II группа больных), достигая максимума в группе больных, получающих заместительную почечную терапию (IV группа), (p<0,01). В отношении уровня кальция в крови наблюдалась тенденция к гипокалиемии начиная с 3-ей стадии ХБП (p<0,01).

Рисунок 6. Динамика повышения фактора роста фибробластов-23 в зависимости от стадии хронической болезни почек в начале исследования



Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

При исследовании уровня морфогенетического белка – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), играющее значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации FGF-23 по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума в IV группе больных (p<0,001).

Нами также были определены показатели нарушения фосфорно-кальциевого обмена в группах больных распределенных по тяжести ГЛЖ.

Таблица 6

Динамика показателей минерально-костных нарушений в зависимости от варианта гипертрофии левого желудочка в начале исследования

Показатель и нормы	Нормальная геометрия ЛЖ (n-25)	Концентрическая ГЛЖ (n-34)	Эксцентрическая ГЛЖ (n-36)	Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ (n-9)	Концентрическая дилатационная ГЛЖ (n-6)
Фосфор (0,8-1,45)	1,04±0,05	1,79±0,06***	1,88±0,04***	2,18±0,07***	2,97±0,28***

ммоль/л)					
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	2,43±0,03	1,97±0,06***	1,89±0,05***	1,59±0,1***	1,82±0,15***
ПТГ (9,5-75 пг/мл)	59,5±1,9	164,9±12,2***	347,3±32,4***	694,3±93,2***	511,7±76,3***
FGF-23 (20-60 пг/мл)	55,8±1,6	180,8±20,9***	374,3±34,8***	722,3±74,2***	641±106,1***

Примечание: достоверность различий между показателями при нормальной геометрии и всеми представленными вариантами ГЛЖ: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Как свидетельствуют данные таблицы 6, выявлено закономерное изменение минерально-костных нарушений при анализе их в группах пациентов выделенных в зависимости от ГЛЖ. Отмечено повышение уровня фосфора в группах больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ в сравнение с показателями нормальной геометрии ЛЖ ($p < 0,01$). Высокие показатели уровня фосфора в сыворотке крови выявлены в группах больных с наиболее тяжелыми вариантами ГЛЖ – концентрической дилатационной и эксцентрической дилатационной ($p < 0,001$). При анализе уровня сывороточной концентрации и ПТГ также выявлено нарастание последнего в группах больных с концентрической, эксцентрической и дилатационными вариантами ГЛЖ в сравнение с нормальной геометрией ЛЖ ($p < 0,001$). Нами также было исследовано динамика нарастания FGF-23 в зависимости от варианта ремоделирования ЛЖ, наиболее высокий уровень FGF-23 отмечен в группах больных с дилатационными формами ГЛЖ.

Таким образом, минерально-костные нарушения начинаются уже на ранних стадиях ХБП, по мере прогрессирования почечной недостаточности отмечается тенденция к увеличению степени выраженности данных нарушений. Наиболее выраженные изменения показателей минерально-костные нарушения были выявлены в терминальной стадии ХБП.

С целью уточнения факторов, влияющих на повышение FGF-23 в сыворотке крови проведен многофакторный регрессионный анализ.

Таблица 7

Корреляционные связи между уровнями FGF-23 и выраженностью нарушений фосфорно-кальциевого обмена, ССС и состоянием сосудистой стенки крупных артерий и метаболитами костной ткани группе больных с хронической болезнью почек, в начале исследования

Зависимая переменная	Независимая переменная	r	p
FGF-23	Фосфор	0,711*	0,05
	ПТГ	0,985**	0,01
	ТИМ _{ОСА}	0,951*	0,05
	ТИМ _{ОБА}	0,898*	0,05
	V _{ps}	0,754*	0,05
	ФВ	-0,910*	0,05
	ИММЛЖ	0,787*	0,01
	САД	0,674*	0,05
	ОПГ	0,988**	0,01
	RANKL	-0,833	0,05

Анализ связей FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена, выявил наличие достоверной прямой корреляции между уровнем FGF-23 и ПТГ ($r=0,985^{**}$; $p<0,01$) и FGF-23 и фосфором ($r=0,711$; $p<0,01$).

Анализ корреляционной зависимости между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы показал, что выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями FGF-23 и ИММЛЖ ($r=,787$; $p<0,01$) и достоверная обратная корреляция между FGF-23 и ФВ ($r=-0,910^{*}$; $p<0,05$). Наряду с этим выявлена прямая связь между уровнем FGF-23 и ТИМ_{ОСА} ($r=0,951^{*}$; $p<0,05$) и между FGF-23 и ТИМ_{ОБА} ($r=0,898^{*}$; $p<0,05$). Анализ изменений сывороточного уровня морфогенетических белков в зависимости от уровня АД выявил прямую корреляционную зависимость FGF-23 и САД ($r=0,574$; $p<0,05$).

В качестве маркеров метаболизма костной ткани исследовали содержание в крови. ОПГ и RANKL как остеокласт-ингибирующий фактор являются антагонистической парой гормонов, которые контролируют

резорбцию кости. Повышение уровня ОПГ при ХБП можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на торможение избыточной активности остеокластов для предотвращения дальнейшей потери костной массы у больных с ХБП.

Таблица 8

Динамика уровня морфогенетических белков (остеопротегерин и RANKL) в зависимости от стадии хронической болезни почек в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
Остеопротегерин (2,7 пмоль/л)	2,7±0,15	4,9±0,3***	7,6±0,3***	14,3±0,7***
RANKL (0,37-0,46 пмоль/л)	0,4±0,01	0,3±0,02***	0,18±0,03**	0,11±0,01*

Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Нами также установлено, что по мере прогрессирования ХБП с 3-й по 5-й стадии у больных достоверно увеличилась концентрация ОПГ в сыворотке крови по сравнению с показателями I группы (p<0,001). Одновременно отмечалось снижение концентрации RANKL (p<0,001). Наиболее выраженные изменения содержания белков, участвующих в ремоделировании костной ткани, были выявлены в группе больных, получающих диализную терапию.

Почечная анемия играет значительную роль в развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП. Мы исследовали показатели гемопоэза (гемоглобин и гематокрит) и обмена железа (ферритин и коэффициента насыщения трансферина железом – КНТ).

Таблица 9

Показатели гемопоэза и обмена железа в группах больных на разных стадиях хронической болезни почек в начале исследования

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия ХБП) n=23	II группа (3 стадия ХБП) n=30	III группа (4 стадия ХБП) n=32	IV группа (5 стадия ХБП) n=25
Нв (г/л)	134,3±2,7	106,9±1,6***	93,6±1,5***	86,6±1,4**

Ht (%)	36,7±0,4	29,1±0,6***	26,2±0,5***	24,2±0,5**
КНТ (20-50%)	36,04±0,9	29,7±1,63***	22,7±0,9***	20,08±0,5*
Ферритин (200- 500 нг/мл)	331,2±5,3	258,03±3,02***	129,9±4,7***	108,4±1,1***

Примечание: достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группами больных: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Из таблицы 9 видно, что по мере прогрессирования почечной недостаточности выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина и гематокрита во II, III и IV группах больных по сравнению с показателями I группы (p<0,01). Отмечено также снижение показателей обмена железа – КНТ и ферритина во II, III и IV группах по сравнению с показателями I группы (p<0,001).

3.3. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений в I группе больных (1-2 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.

Общий период наблюдения и лечения больных с ХБП составил в среднем 6 месяцев. Комплекс исследований был проведен в начале исследования и через 6 месяцев наблюдения и лечения. Динамика показателей общей гемодинамики и функционального состояния миокарда в I группе больных представлена в таблице 10.

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	p
САД мм рт.ст.	136,4±2,2	120,4±1,3	0,05
ПАД мм рт.ст.	55,6±1,7	44,35±1,9	0,05
ТЗСЛЖ 8-11мм	10,4±0,14	9,96±0,2	нд
ТМЖП 7-10 мм	10,3±0,13	10,09±0,14	нд
КДД 35-55 мм	47,4±0,7	48,5±0,6	нд
КДО 59-147 мл	126,7±4,1	123,35±2,8	нд
ОТС отн.ед.<0,45	0,42±0,03	0,43±0,02	нд
ИКДД см/м ²	2,47±0,09	2,46±0,10	нд
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² -м	108,1±2,5	105,6±1,53	нд

Как свидетельствуют данные таблицы 12, на фоне проводимой терапии через 6 месяцев обследования отмечено, что показатели общей гемодинамики (САД и ПАД) снизились до нормальных значений ($p < 0,05$). Структурные показатели миокарда (ТЗСЛЖ, ТМЖП, КДД, КДО), а также ИММЛЖ в I группе больных в целом не изменились по сравнению с показателями в начале исследования.

Для оценки сократительной функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения исследовали фракцию выброса ЛЖ, для оценки диастолической функции – параметры трансмитрального кровотока – E, A, E/A, IVRT (таблица 11).

Таблица 11

Показатели диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	р
Е (0.8-1.3м/с)	0,99±0,04	0,89±0,03	0,05
А (0.5-0.8м/с)	0,62±0,03	0,70±0,02	0,05
Е/А (1-2.5)	1,99±0,06	2,02±0,06	нд
IVRT (55-90мс)	73,5±2,6	77,61±2,03	нд
ФВ (>60%)	63,35±0,5	61,70±0,4	нд

Как видно из таблицы 13, на фоне проводимой терапии фракция выброса ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений (61,70±0,4%), что свидетельствовало о сохранности инотропной функции сердца. Параметры трансмитрального кровотока – максимальная скорость раннего диастолического наполнения Е и максимальная скорость позднего диастолического наполнения А при сравнении в динамике были незначительно изменены, однако, оставались в пределах допустимых значений, что свидетельствовало о сохранности диастолической функции у данной группы больных.

Таблица 12

Показатели толщины интима-медиа общих сонных и бедренных артерий и пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	р
ТИМ_{ОСА} (<9мм)	0,93±0,03	0,91±0,03	нд
ТИМ_{ОБА}	0,98±0,03	0,95±0,03	нд

(<9мм)			
V_{ps} (60-80 см/с)	60,87±2,1	64,35±2,25	нд

Как видно из таблицы 14, в I группе больных толщина комплекса интима – медиа (ТИМ) общих сонных артерий и общих бедренных артерий за время наблюдения практически не изменились (ТИМ_{ОСА} 0,91±0,03, ТИМ_{ОБА} 0,95±0,03). За время наблюдения также не отмечено изменений пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (64,35±2,25).

Таблица 13

Уровень тропонина I в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	р
Тропонин I (<0,5нг/мл)	0,13±0,008	0,16±0,03	нд

Исходя из полученных данных, уровень тропонина I не превышал допустимых значений при первоначальном обследовании и в ходе динамического обследования (0,13±0,008 и 0,16±0,03).

Динамика минерально-костных нарушений в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования представлено в таблице 16.

Таблица 14

Показатели минерально-костного обмена в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	р
СКФ мл/мин/1,73м ²	106±2	98,96±2,2	0,05
Фосфор (0,8-1,45 ммоль/л)	1,04±0,05	1,2±0,05	0,01
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	2,4±0,03	2,37±0,03	нд

ПТГ (9,5-75 пг/мл)	59,6±2	65,04±2,01	нд
FGF-23 (20-60 пг/мл)	56,1±1,7	60,74±1,5	0,05

Из таблицы видно, при первоначальном обследовании показатели минерально-костного обмена соответствовали целевым значениям. Через 6 месяцев исследования выявлено, что в сыворотке крови концентрация кальция ($2,37 \pm 0,03$ ммоль/л), фосфора ($1,2 \pm 0,05$ ммоль/л), и ПТГ ($65,04 \pm 2,01$ пг/мл) и FGF-23 ($60,74 \pm 1,5$ пг/мл) оставались в пределах допустимых значений по сравнению с исходными значениями.

Таблица 15

Показатели морфогенетических белков (остеопротегерин и RANKL) в I группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-23	через 6 месяцев n-23	p
Остеопротегерин (2,7 пмоль/л)	2,7±0,15	2,54±0,1	нд
RANKL (0,37- 0,46 пмоль/л)	0,4±0,01	0,36±0,02	нд

Исходя из данных таблицы видно, что уровень остеопротегерина ($2,54 \pm 0,1$ пмоль/л) и RANKL ($0,36 \pm 0,02$ пмоль/л) не изменялись в течение 6 месяцев наблюдения.

Таким образом, показатели структурно-функциональных параметров миокарда, сосудистой стенки крупных артерий и минерально-костных нарушений в I группе больных оставались в пределах целевых значений в течение всего периода наблюдения и лечения.

3.4. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоза, обмена железа и минерально-костных нарушений во II группе больных (3 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.

Во II группу вошли 30 больных с 3-ей стадией ХБП. Терапевтическая тактика включала коррекцию минерально-костных нарушений назначением фосфат-связывающих препаратов (карбонат кальция, ацетат кальция) и активных форм витамина Д (альфакальцидол, парикальцидол), коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина (α - и β - эпрекс и эпоэтин- β) и препаратами парентерального железа (сахарозным комплексом железа (III) гидроксида). Антигипертензивная терапия включала: ингибиторы-АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты Са-каналов.

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца представлено в таблице 16.

Таблица 16

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	p
САД мм рт.ст.	143,5±1,5	120,5±1,2	0,001
ПАД мм рт.ст.	60,3±1,2	52,2±2,05	0,01
ТЗСЛЖ 8-11мм	11,7±0,2	10,78±0,2	0,01
ТМЖП 7-10 мм	11,5±0,2	10,39±0,2	0,01
КДД 35-55 мм	50,7±0,8	45,67±1,5	0,01
КДО 59-147 мл	139,9±4,2	108±4,6	0,001
ОТС отн.ед.<0,45	0,58±0,04	0,48±0,02	0,05
ИКДД	2,69±0,04	2,47±0,10	0,05

см/м ²			
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² –м	156,3±4,7	123,9±2,5	0,01

Как свидетельствует данные таблицы, у данной группы больных исходно ИММЛЖ (156,3±4,7 г/м²) значительно превышал целевые значения. Преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ, о чем свидетельствовали показатели ИКДД и ОТС. Выявлено увеличение линейных размеров и левых камер сердца (КДД и КДО). На фоне проводимой терапии у больных регистрировалась положительная динамика по данным эхокардиографии и гемодинамических показателей. Выявлено нормализация ИММЛЖ (снижение его со 156,3±4,7 до 123,9±2,5) за счет достоверного снижения показателей ТЗСЛЖ до 10,78±0,2 и ТМЖП 10,39±0,2, а также снижения левых камер сердца КДД до 45,67±1,5 и КДО до 108±4,6. Также отмечено достоверное снижение показателей общей гемодинамики по сравнению с исходными данными: снижение САД с 143,5±1,5 до 120,5±1,2 (p<0,01).

Показатели диастолической и систолической функции ЛЖ у больных второй группы в динамике через 6 месяцев исследования представлены в таблице 17.

Таблица 17

Показатели диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	Р
Е (0.8-1.3м/с)	0,62±0,02	0,8±0,04	0,001
А (0.5-0.8м/с)	0,99±0,02	0,75±0,03	0,001
Е/А (1-2.5)	0,41±0,02	1,19±0,09	0,05
IVRT (55-90мс)	103,5±1,02	90,17±1,4	0,001
ФВ (>60%)	57,8±1,52	61,9±0,7	0,02

Как свидетельствуют данные таблицы 17, на фоне проводимой терапии во второй группе больных отмечено положительная динамика на относительно сохранную сократительную функцию миокарда, фракция выброса ЛЖ повысилась с $57,8 \pm 1,52\%$ до $61,9 \pm 0,7\%$. Выявлено нормализация ДФ в данной группе больных - отмечено изменение трансмитрального кровотока: увеличение скорости раннего диастолического наполнения E с $0,62 \pm 0,02$ до $0,8 \pm 0,04$, уменьшение скорости позднего диастолического наполнения A с $0,99 \pm 0,02$ до $0,75 \pm 0,03$, увеличение коэффициента E/A с $0,41 \pm 0,02$ до $1,19 \pm 0,09$, уменьшение времени изоволюмического расслабления с $103,5 \pm 1,02$ до $90,17 \pm 1,4$.

Таблица 18

Показатели толщины интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий и пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	p
ТИМ_{ОСА} ($<0,9$ мм)	$1,24 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,03$	0,001
ТИМ_{ОБА} ($<0,9$ мм)	$1,17 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,05$	0,01
Vps (60-80 см/с)	$84,3 \pm 3,3$	$72,5 \pm 2,8$	0,01

Как видно из таблицы 18, во II группе больных на фоне проводимой терапии отмечено снижение ТИМ_{ОСА} с $1,24 \pm 0,05$ до $0,96 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) и ТИМ_{ОБА} с $1,17 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,05$. Показатели пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты также имели тенденцию к снижению у данной категории больных с $84,3 \pm 3,3$ до $72,5 \pm 2,8$, что свидетельствовало об уменьшении артериальной регидности стенок аорты.

Таблица 19

Уровень тропонина I во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	р
Тропонин I ($<0,5$ нг/мл)	0,21 \pm 0,02	0,13 \pm 0,02	0,01

Как видно из таблицы 19, уровень тропонина I в данной группе больных оставаясь в пределах допустимых значений ($p < 0,01$).

Таблица 20

Показатели гемопоэза и обмена железа во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	р
Hb (г/л)	106,9 \pm 1,6	112,6 \pm 1,4	0,01
Ht (%)	29,1 \pm 0,6	36,4 \pm 1,2	0,001
КНТ (20-50%)	29,7 \pm 1,63	34,7 \pm 1	0,001
Ферритин (200- 500 нг/мл)	258,03 \pm 3,02	283,1 \pm 6,4	0,01

Как видно из таблицы 20, на фоне проводимой терапии через 6 месяцев исследования отмечалась положительная динамика показателей гемопоэза и обмена железа. Выявлено повышение уровня гемоглобина с 106,9 \pm 1,6 до 112,6 \pm 1,4 и гематокрита с 29,1 \pm 0,6 до 36,4 \pm 1,2. Также было диагностировано достоверное повышение уровня биодоступности железа, отмечено тенденция к повышению уровня КНТ с 29,7 \pm 1,63 до 34,7 \pm 1 и ферритина с 258,03 \pm 3,02 до 283,1 \pm 6,4.

Характер изменений и динамика минерально-костного нарушений представлено в таблице 23.

Таблица 21

Показатели минерально-костных нарушений во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	p
СКФ мл/мин/1,73м ²	38,13±1,6	43,8±1,2	0,01
Фосфор (0,8-1,45 ммоль/л)	1,58±0,06	1,28±0,08	0,01
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	2,1±0,03	2,49±0,03	0,01
ПТГ (9,5-75пг/мл)	158,4±12,8	97,3±4,07	0,001
FGF-23 (20-60 пг/мл)	166,2±21,7	94,94±13	0,01

Как видно из таблицы, к 6 месяцу исследования отмечалась положительная динамика показателей минерально-костных нарушений во II группе больных. Отмечено достоверное снижение фосфора до 1,28±0,08, повышение уровня кальция до 2,49±0,03. Выявлено снижение уровня паратиреоидного гормона 97,3±4,07. Уровень FGF-23 также был снижен с 166,2±21,7пг/мл до 94,94±13пг/мл по сравнению с исходными показателями (p<0,01).

Таблица 22

Показатели морфогенетических белков (остеопротегерин и RANKL) во II группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-30	через 6 месяцев n-30	p
Остеопротегерин (2,7 пмоль/л)	4,9±0,3	2,8±0,1	0,001
RANKL (0,37-0,46 пмоль/л)	0,3±0,02	0,4±0,03	0,001

Из таблицы видно, что у больных на фоне проводимой терапии отмечено уменьшение уровня остеопротегерина с $4,9 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,1$ и повышение уровня RANKL (0,001).

Таким образом, во II группе больных с изначально измененными показателями структурно-функциональных параметров сердца, сосудистой стенки, гемопоэза и обмена железа, а также показателями минерально-костных нарушений выявлено достоверное улучшение данных показателей через 6 месяцев исследования на фоне проводимой терапии.

3.5. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоэза, обмена железа и минерально-костных нарушений во III группе больных (4 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.

В III группу вошли 32 больных с 4 стадия ХБП. На фоне проводимой терапии через 6 месяцев исследования у данной группы больных отмечено статистически значимое снижение показателей, однако, данные показатели не достигли целевых значений.

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров миокарда представлены в таблице 23.

Таблица 23

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	p
САД мм рт.ст.	163,4±1,5	143,2±2,9	0,001
ПАД мм рт.ст.	72,5±1,1	60,53±2,2	0,001
ТЗСЛЖ 8-11мм	12,3±0,2	11,6±0,17	0,01
ТМЖП	12,8±0,2	11,53±0,2	0,001

7-10 мм			
КДД 35-55 мм	53,4±1,5	54±0,97	0,01
КДО 59-147 мл	151,8±4,0	145,2±2,3	0,001
ОТС отн.ед.<0,45	0,40±0,03	0,46±0,02	0,05
ИКДД см/м ²	3,1±0,15	2,8±0,08	0,05
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² -м	167,4±2,2	146,8±2,5	0,001

Как видно из таблицы, у больных III группы в начале исследования выявлены выраженные изменения общей гемодинамики (САД 163,4±1,5 мм рт.ст. и ПАД 72,5±1,1 мм рт.ст.) и структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ. Показатели ИКДД и ОТС свидетельствовали о значительной доле эксцентрических и дилатационных форм ГЛЖ. На проводимой терапии у больных выявлено снижение САД ($p<0,01$) и ПАД ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными. Выявлено уменьшение ИКДД и незначительное уменьшение ОТС. Отмечено достоверное уменьшение ИММЛЖ, хотя и не достигших целевых значений ($p<0,01$). Снижение ИММЛЖ происходило за счет уменьшения ТЗСЛЖ и ТМЖП при некотором уменьшении КДД и КДО ($p<0,01$).

Таблица 24

Показатели диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	p
E (0.8-1.3м/с)	0,94±0,03	0,83±0,04	0,001
A (0.5-0.8м/с)	0,61±0,02	0,71±0,03	0,01
E/A (1-2.5)	1,77±0,05	1,58±0,04	0,01
IVRT (55-90мс)	103,5±1	96,74±1,1	0,001
ФВ (>60%)	54,41±0,5	57,26±0,8	0,01

--	--	--	--

Как видно из таблицы 24, в начале исследования показатели внутрисердечной гемодинамики свидетельствовали о нарушениях как систолической, так и диастолической функции. На фоне проводимой терапии у больных имелась тенденция к увеличению показателей отражающие инотропную функцию сердца, ФВ повысилась с $54,41 \pm 0,5$ до $57,26 \pm 0,8\%$, однако, данные изменения существенно отличались от целевых значений. Показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о некотором улучшении диастолической функции, что отражалось в снижении скорости раннего диастолического наполнения E, увеличении скорости позднего диастолического наполнения A, снижении коэффициента E/A, снижении времени изоволюмического расслабления.

Таблица 25

Показатели толщины интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий и пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	p
ТИМ_{ОСА} (<9мм)	1,45±0,05	1,27±0,05	0,001
ТИМ_{ОБА} (<9мм)	1,45±0,1	1,21±0,05	0,01
V_{ps} (60-80 см/с)	110,9±2,1	97,32±3,7	0,01

Из таблицы видно, что в III группе больных при повторном обследовании через 6 месяцев выявлено тенденция к снижению ТИМ_{ОСА} с $1,45 \pm 0,05$ мм до $1,27 \pm 0,05$ мм и ТИМ_{ОБА} с $1,45 \pm 0,1$ мм до $1,21 \pm 0,05$ мм, однако, не достигнув целевых значений. Показатели пиковой систолической скорости в дуге аорты также имели тенденцию к снижению ($p < 0,01$).

Таблица 26

Уровень тропонина I в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	р
Тропонин I ($<0,5$ нг/мл)	0,64 \pm 0,02	0,22 \pm 0,03	0,001

Как видно из таблицы, уровень кардиоспецифического белка тропонина I у больных III группы снизился с 0,64 \pm 0,02 до 0,22 \pm 0,03 ($p<0,001$).

Таблица 27

Показатели гемопоза и обмена железа в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	р
Hb (г/л)	93,6 \pm 1,5	100,3 \pm 2,05	0,01
Ht (%)	26,2 \pm 0,5	30,2 \pm 0,8	0,001
КНТ (20-50%)	22,7 \pm 0,9	28 \pm 0,9	0,01
Ферритин (200- 500 нг/мл)	129,9 \pm 4,7	145,1 \pm 6,2	0,05

Как видно из таблицы, в III группе больных при первоначальном обследовании показатели гемопоза и обмена железа были ниже тех значений, которые рекомендованы для пациентов с ХБП. На фоне проводимой терапии препаратами эритропоетина и парентерального железа выявлено достоверное повышение уровня гемоглобина ($p<0,05$), но не достигших целевых показателей. Показатели обмена железа также имели тенденцию к повышению: КНТ увеличился до 28 \pm 0,9, ферритин - до 145,1 \pm 6,2 ($p<0,05$).

Таблица 28

**Показатели минерально-костных нарушений в III группе больных
в начале и через 6 месяцев исследования**

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	p
СКФ мл/мин/1,73м ²	20,4±0,7	23,4±0,6	0,001
Фосфор (0,8-1,45 ммоль/л)	1,81±0,04	1,64±0,04	0,01
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	1,9±0,05	2,02±0,03	0,02
ПТГ (9,5-75пг/мл)	346,7±33	189,6±12,9	0,001
FGF-23 (20-60 пг/мл)	326±36,6	202,68±24,8	0,01

Как видно в таблице, у данной группы больных через 6 месяцев исследования отмечено улучшение минерально-костных нарушений, но в целом данные показатели не достигли целевых значений. Снизилась концентрация фосфора в крови с 1,81±0,04 ммоль/л до 1,64±0,04 ммоль/л, уменьшился уровень ПТГ с 346,7±33 пг/мл до 189,6±12,9 пг/мл. Имелась тенденция к снижению фактор роста фибробластов-23 до 202,68±24,8 пг/мл, p<0.01.

Таблица 29

**Показатели морфогенетических белков (остеопротегерин и
RANKL) в III группе больных в начале и через 6 месяцев исследования**

Показатель и нормы	в начале n-32	через 6 месяцев n-32	p
Остеопротегерин (2,7 пмоль/л)	7,6±0,3	5,38±0,3	0,001
RANKL (0,37- 0,46 пмоль/л)	0,18±0,03	0,36±0,02	0,01

Как видно из таблицы, показатели ремоделирования костной ткани на фоне проводимой терапии имели тенденцию к улучшению, не достигнув

желаемых результатов. Отмечено снижение уровня остеопротегерина до $5,38 \pm 0,3$ пмоль/л параллельно с повышением RANKL.

3.6. Влияние проводимой терапии на состояние показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений миокарда, гемопоза, обмена железа и минерально-костных нарушений в IV группе больных (5 стадия ХБП) в начале и через 6 месяцев исследования.

В IV группу вошли 25 больных с 5-ой стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию. У данной группы больных при повторном исследовании через 6 месяцев на фоне проводимой терапии отмечалось ухудшение инструментально-лабораторных данных, что свидетельствовало о высокой степени поражения сердечно-сосудистой системы на фоне нарастающих минерально-костных нарушений, усугубление анемии.

Таблица 30

Показатели общей гемодинамики и структурных параметров сердца в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	Р
САД мм рт.ст.	170,4±2,4	181,1±3,5	0,01
ПАД мм рт.ст.	76,4±1,9	87,2±3,4	0,01
ТЗСЛЖ 8-11мм	13,01±0,2	14,1±0,3	0,01
ТМЖП 7-10 мм	13,08±0,2	14,06±0,4	0,001
КДД 35-55 мм	66,12±1,4	72,67±2,6	0,05
КДО 59-147 мл	167,7±3,8	178,89±4,5	0,05
ОТС отн.ед.<0,45	0,37±0,04	0,30±0,01	0,05
ИКДД см/м ²	3,3±0,08	3,5±0,06	0,05
ИММЛЖ <110г/м ² -ж <125г/м ² -м	178,4±4,3	193,5±5,4	0,05

Как видно из таблицы, у больных IV группы при первоначальном обследовании установлены выраженные изменения гемодинамических и морфофункциональных показателей миокарда по данным ЭхоКГ исследовании. В данной группе больных преобладали концентрические варианты ГЛЖ и был высокий процент дилатационных вариантов ГЛЖ, о чем свидетельствовали суммарные показатели: ИКДД и ОТС на фоне артериальной гипертензии – САД $170,4 \pm 2,4$ мм рт.ст., ПАД $76,4 \pm 1,9$ мм рт.ст. При повторном обследовании у больных выявлено достоверное нарастание ИММЛЖ до $193,5 \pm 5,4$ за счет увеличения ТЗСЛЖ и ТМЖП, а также увеличения полостей ЛЖ: росте КДД и КДО ($p < 0,05$).

Таблица 31

Показатели диастолической и систолической функции миокарда ЛЖ в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	p
E (0.8-1.3м/с)	$1,42 \pm 0,07$	$1,59 \pm 0,02$	0,02
A (0.5-0.8м/с)	$0,40 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	0,02
E/A (1-2.5)	$3,02 \pm 0,08$	$3,26 \pm 0,09$	0,05
IVRT (55-90мс)	$52 \pm 1,2$	$46,1 \pm 1,9$	0,01
ФВ ($>60\%$)	$48 \pm 0,17$	$41,3 \pm 1,1$	0,001

Как видно из таблицы, при первоначальном обследовании показатели внутрисердечной гемодинамики свидетельствовали о значительном прогрессировании как диастолической, так и систолической функции сердца. У подавляющего количества больных отмечалась отрицательная динамика в виде снижения инотропной функции сердца, ФВ снизилась с $48 \pm 0,17\%$ до $41,3 \pm 1,1\%$. Показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали об ухудшении диастолической функции, что проявилось в значительном повышении исходно увеличенной скорости раннего диастолического

наполнения Е до $1,59 \pm 0,02$, снижения скорости позднего диастолического наполнения А до $0,33 \pm 0,02$, увеличения коэффициента Е/А до $3,26 \pm 0,09$, уменьшения времени изоволюмического расслабления до $46,1 \pm 1,9$.

Таблица 32

Показатели толщины интима-медиа общих сонных и общих бедренных артерий и пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	р
ТИМ _{ОСА} ($<0,9$ мм)	$2,03 \pm 0,05$	$2,64 \pm 0,2$	0,01
ТИМ _{ОБА} ($<0,9$ мм)	$2,05 \pm 0,06$	$2,43 \pm 0,15$	0,05
V _{ps} (60-80 см/с)	$133,5 \pm 4,7$	$165,1 \pm 7,2$	0,01

В IV группе больных при изначальном обследовании выявлены наиболее выраженные изменения сосудистой стенки аорты и ее крупных ветвей, что свидетельствует об усугублении процессов кальцификации и атеросклеротических изменений в сосудах эластического типа. На фоне проводимой терапии отмечено отрицательная динамика в виде увеличения ТИМ_{ОСА} до $2,64 \pm 0,2$ и ТИМ_{ОБА} до $2,43 \pm 0,15$ мм. Показатели пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты также имела тенденцию к увеличению до $165,1 \pm 7,2$, ($p < 0,01$).

Таблица 33

Уровень тропонина I в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	р
Тропонин I ($<0,5$ нг/мл)	$0,83 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,05$	0,05

Как видно из таблицы, уровень тропонина I у больных имел тенденцию к повышению до $0,97 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Таблица 34

Показатели гемопоза и обмена железа в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	Р
Нв (г/л)	86,6±1,4	79,44±1,2	0,001
Нт (%)	24,2±0,5	20,78±0,5	0,001
КНТ (20-50%)	20,08±0,5	16,3±0,7	0,01
Ферритин (200- 500 нг/мл)	108,4±1,1	95,89±3,1	0,001

Как видно из таблицы, у больных IV группы показатели гемопоза характеризовались выраженной анемией (гемоглобин 86,6±1,4, гематокрит 24,2±0,5). Несмотря на проводимую терапию уровень гемоглобина имел тенденцию к снижению 79,44±1,2, гематокрит в динамике составлял 20,78±0,5. Также наблюдалась тенденция к снижению уровня КНТ до 16,3±0,7, ферритина до 95,89±3,1.

Таблица 35

Показатели минерально-костного обмена в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	р
СКФ мл/мин/1,73м ²	3,0±0,3	1,78±0,3	0,01
Фосфор (0,8-1,45 ммоль/л)	2,09±0,08	2,51±0,08	0,01
Кальций (2,0-2,6 ммоль/л)	1,8±0,09	1,5±0,2	0,001
ПТГ (9,5-75пг/мл)	783,9±60,5	924,3±35,5	0,05
FGF-23 (20-60 пг/мл)	1084,7±104,5	1358±56	0,05

Как видно из таблицы, в 4 группе больных при первоначальном обследовании установлены выраженные изменения, свидетельствующие о

нарушении минерально-костных нарушений при ХБП. Несмотря на проводимую терапию у больных отмечено повышение уровня фосфора до $2,51 \pm 0,08$, снижение уровня кальция до $1,5 \pm 0,2$. Выявлено также повышение показателей иПТГ по сравнению с исходными показателями до $924,3 \pm 35,5$ и FGF-23 до 1358 ± 56 ($p < 0,05$).

Таблица 36

Показатели морфогенетических белков (остеопротегерин и RANKL) в IV группе больных в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель и нормы	в начале n-25	через 6 месяцев n-25	p
Остеопротегерин (2,7 пмоль/л)	14,3±0,7	17,21±0,6	0,01
RANKL (0,37- 0,46 пмоль/л)	0,11±0,01	0,10±0,002	0,01

Как видно из таблицы, у больных IV группы преобладало повышение остеопротегерина и RANKL, которые говорят о высокой резорбтивной активности костной ткани. У данной группы больных несмотря на проводимую терапию отмечалось повышение остеопротегерина до $17,21 \pm 0,6$ и снижение уровня RANKL.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным эпидемиологических исследований последних лет, примерно у 10 % лиц в общей популяции выявляют хроническую болезнь почек (ХБП). Количество больных в мире, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), в течение последних 15 лет возросло в 4 раза. В связи с этим важное значение приобретают проблемы ранней диагностики и профилактики осложнений ХБП.

Среди факторов неблагоприятного прогноза больных при ХБП на первый план выходят сердечно-сосудистые осложнения. У пациентов с ХБП повышенная кардиоваскулярная смертность и заболеваемость сопоставима с таковыми у пожилых больных, и эта связь прямо пропорциональна тяжести ХБП. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) считается важнейшим независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений и общей летальности. У больных с ХБП ГЛЖ способствует развитию диастолической дисфункции, хронической сердечной недостаточности, аритмии и внезапной смерти. Распространенность ГЛЖ в общей популяции составляет 15-21%, ГЛЖ поражает 50-70% больных на промежуточных стадиях ХБП, и достигает 90 % у больных с терминальной почечной недостаточностью.

В последнее десятилетие наши представления о механизмах нарушения минерального и костного обмена при ХБП расширились благодаря выявлению ранее неизвестных факторов, участвующих в регуляции гомеостаза кальция, фосфора, витамина Д и минерализации костной ткани при почечной недостаточности, среди которых серьезное патогенетическое значение придают морфогенетическим белкам – фактору роста фибробластов-23 (FGF-23) и гормоном участвующих в метаболизме костной ткани – остеопротегерину и RANKL [23, 24].

Целью исследования явилось изучить влияние минерально-костного нарушений на развитие сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

6. Исследовать особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка и сосудистой стенки крупных артерий и аорты у больных на разных стадиях ХБП.

7. Определить характер ишемического поражения миокарда по уровню высокочувствительного кардиоспецифического белка – тропонина I у больных с ХБП.

8. Исследовать состояние минерально-костных нарушений с определением в крови уровня фосфора, кальция, ПТГ, FGF-23 у больных на разных стадиях ХБП.

9. Изучить влияние процессов ремоделирования костной ткани на развитие кардиоваскулярных осложнений по оценке изменений сывороточного метаболизма остеопротегерина и RANKL при ХБП.

10. Определить изменения показателей минерально-костных нарушений и состояния ССС через 6 месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии.

Комплекс запланированного исследования проводился в начале исследования и через 6 месяцев. В исследование включили 110 больных с ХБП. Из них 57 мужчин и 53 женщин в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст составил $56 \pm 2,2$ года). Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Больные были распределены по группам в зависимости от стадии хронической болезни почек: в I группу вошли 23 больных с ХБП 1-2 стадии, во II группу – 30 больных с ХБП 3 стадии, в III – 32 пациентов с 4 стадии ХБП и в IV группу – 25 больных с 5 стадии ХБП.

В работе использованы высокочувствительные иммуноферментные методы определения показателей (FGF-23, иПТГ, ОПГ, RANKL и тропонин

Г) в сыворотке крови с использованием коммерческих иммуноферментных реактивов фирмы Biomedica (Австрия).

В проведенном нами исследовании по данным эхокардиографического исследования выявлены различные варианты ГЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 25 (23%) больных с 1-2 стадией ХБП. Развитие концентрической ГЛЖ, которую связывают с адаптацией сердца к гемодинамическим перегрузкам, отмечено у 34 (31%) больных. Эксцентрическая ГЛЖ – недилатационная, которая характеризуется утолщением стенок ЛЖ и возникает при перегрузке объемом выявлены у 36 (33%) и дилатационная – характеризующая утолщением стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости выявлено у 9 (7%). Наиболее тяжелая форма ГЛЖ – концентрическая дилатационная – была выявлена у 6 (5%). С целью выявления вариантов ремоделирования ЛЖ нами была использована классификация Европейской ассоциации кардиологов, разработанная на базе классификации J. Gottdiener.

В поперечном (cross-sectional) исследовании CRICS у 3487 участников ГЛЖ, исследованная эхокардиографически, составила 32, 48, 57 и 75% при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >60, 45-59, 30-44 и <30 мл/мин/1.73м² соответственно.

Практически у всех больных выявлено наличие повышения как САД, так и ПАД, нарастающая по мере прогрессирования стадии ХБП.

Известно, что изменения структуры и функции ЛЖ при ХБП связаны с повышенным артериальным давлением, увеличенным объемом циркулирующей крови, с нарушением минерально-костного метаболизма, увеличением в крови FGF-23, а также с выраженностью почечной анемии.

Прогрессирование ГЛЖ приводит к гибели кардиомиоцитов с развитием фиброза миокарда, что впоследствии является причиной возникновения систолической дисфункции ЛЖ со снижением ФВ. Клиническим проявлением ГЛЖ является хроническая сердечная недостаточность. У обследованных нами пациентов снижение ФВ ЛЖ было

более выраженным в 3 и 4 группах (54% и 48%) и соответствовало тяжести ГЛЖ.

Начиная с 3-ей стадии ХБП, у пациентов выявлены различные варианты диастолической дисфункции. Диастолическая функция оставалась сохранной в первой группе больных. Во II группе больных (3 стадия ХБП) показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии I типа диастолической дисфункции (нарушение релаксации). Показатели диастолической функции в III группе больных (4 стадия ХБП) свидетельствовали о наличии ДД II типа (псевдонормальный тип). Наиболее выраженные изменения были выявлены в IV группе больных, что соответствовало развитию преимущественно рестриктивного типа ДД.

В издании NDT, Nerpin et al.(13) описали связь между СКФ и функцией ЛЖ в двух группах без клинических проявлений сердечной недостаточности, фракция выброса ЛЖ была $>40\%$ при $СКФ > 60$ мл/мин/1.73м². Первое проспективное исследование (PIVUS) включало 911 участников (50% женщин) среднего возраста 70 лет. Второе исследование (ULSAM) включало 538 мужчин в среднем возрасте 71года. В обоих исследованиях наблюдали значительную корреляцию между СКФ и систолической, диастолической и глобальной функцией ЛЖ. Это исследование интересно тем, что даже при $СКФ > 60$ мл/мин, имеется связь между функцией почек и функцией сердца.

У обследованных нами больных выявлено достоверное увеличение $ТИМ_{ОСА}$ и $ТИМ_{ОБА}$ в II, III IV группах больных по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$). Увеличение ТИМ общих сонных и общих бедренных артерий, косвенно свидетельствующие об увеличении стенки аорты и снижении ее эластичности как за счет атеросклеротического процесса, так и кальцификации сосудов.

При исследовании методом дуплексного сканирования пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (V_{ps}), косвенно свидетельствующих и о состоянии стенки аорты, ее просвета выявлено

увеличение скорости кровотока в дуге аорты по мере нарастания стадии ХБП, достигая максимальных значений в диализной группе больных.

Пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты является критерием жесткости аорты - основных участков артериального русла, считается хорошо обоснованным исследованием артериальной регидности, связанной с тяжелыми исходами на всем пути ХБП от нормальной функции почек до терминальной почечной недостаточности [14,16].

Было показано, что податливость артериальной стенки обусловлена множеством факторов, включающих артериальное давление, дисфункцию эндотелия и диабетический статус. Однако при этом сосудистой кальцификации при ХБП отводили наиболее важную роль [17,19,21].

Кальцификация медиального слоя артерий является результатом терминальной дифференциации клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) по остеобластическому фенотипу.

Наличие высокого уровня циркулирующего высокочувствительного тропонина (high-sensitivity cTnT) в асимптоматической популяции связывают с растяжением миокарда, повышением мембранной проницаемости и экспортом тропонина из жизнеспособных кардиомиоцитов. В проведенном нами исследовании отмечено повышение уровня тропонина I преимущественно в III и IV группах больных по сравнению с показателями I и II группы ($p < 0,001$).

При анализе данных фосфорно-кальциевого обмена по мере прогрессирования стадии ХБП выявлены изменения минерально-костных нарушений. Выявлено достоверное повышение уровня фосфора, снижение кальция и повышение уровня ПТГ во II, III и IV - группах больных по сравнению с показателями I группы ($p < 0,001$). При этом наиболее выраженные изменения были выявлены в группе больных получающих диализную терапию. Наличие высокого уровня ПТГ свидетельствовало о развитии вторичного гиперпаратиреоза у данной категории больных.

Уже при умеренном снижении СКФ (ниже 60 мл/мин/1,73 м²) повышается ретенция фосфатов, что активирует секрецию FGF-23, как фосфатурического гормона, а в дальнейшем - ПТГ. Мы установили, что уровень FGF-23 повышается в сыворотке крови у больных ХБП по мере снижения СКФ, а также по мере увеличения сывороточной концентрации фосфора и иПТГ. К тому времени, когда пациенты достигают терминальной ХПН, концентрация FGF-23 в десятки и более раз превышает нормальное его содержание. Как показано в нашем исследовании на ранних стадиях ХПН FGF-23 выполняет преимущественно компенсаторную функцию, направленную на поддержание целевого уровня фосфора и обеспечивает, таким образом, профилактику развития ВГПТ. Однако длительное стойкое повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови на более поздних стадиях ХБП имеет неблагоприятные последствия для организма, независимо от сывороточной концентрации фосфора. Высокие уровни FGF-23 в сыворотке крови независимо ассоциировались с частотой и выраженностью АГ, ГЛЖ, кальцинозом/атеросклерозом сосудов и клапанов сердца, с частотой концентрической формой ремоделирования ЛЖ и высоким риском госпитализаций, независимо от сывороточного уровня фосфора. Полученные данные дают основание полагать прямое влияние высоких концентраций FGF-23 на кардиомиоциты с инициацией гипертрофических изменений в них, а также сосуды с развитием вазоконстрикции и остеобластподобной трансформации сосудистых гладкомышечных клеток.

Сывороточный уровень FGF-23 в сыворотке крови связан с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений и смертью больных с ХБП [31]. В исследовании большой когорты пожилых людей повышенная концентрация FGF-23 ассоциировалась с увеличенной массой миокарда ЛЖ и ГЛЖ с сильной связью у участников исследования с ХБП [32]. FGF-23 вызывает патологическую гипертрофию изолированных кардиомиоцитов крысы через рецептор-зависимую активацию кальцийневрин-NFAT сигнальной системы, но этот эффект был независим от белка Klotho.

Внутримиокардиальные или внутривенные инъекции FGF-23 у полевых мышей приводили к ГЛЖ, у клоно-дефицитных мышей отмечался повышенный уровень FGF-23 и ГЛЖ.

В исследовании P. Manghat и соавт. также была выявлена связь FGF-23 с аортальной регидностью, с риском кардиоваскулярной летальности при ХБП и изменениями в ЛЖ у диализных больных.

В проведенных нами исследованиях анализ связей FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена, выявил наличие достоверной прямой корреляции между уровнем FGF-23 и ПТГ ($r=0,985^{**}$; $p<0,01$) и FGF-23 и фосфором ($r=0,711$; $p<0,01$).

Анализ корреляционной зависимости между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы показал, что выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями FGF-23 и ИММЛЖ ($r=,787$; $p<0,01$) и достоверная обратная корреляция между FGF-23 и ФВ ($r=-0,910^{*}$; $p<0,05$). Наряду с этим выявлена прямая связь между уровнем FGF-23 и ТИМОСА ($r=0,951^{*}$; $p<0,05$) и между FGF-23 и ТИМОБА ($r=0,898^{*}$; $p<0,05$). Анализ изменений сывороточного уровня морфогенетических белков в зависимости от уровня АД выявил прямую корреляционную зависимость FGF-23 и САД ($r=0,574$; $p<0,05$).

ОПГ играет ключевую роль в ингибировании костной резорбции. Развивающуюся у пациентов ГД артериальную регидность связывают с остеопенией. *In vitro* в уремической сыворотке было выявлено повышение уровня ОПГ и увеличение экспрессии RANKL в КГМС. Полагают, что система ОПГ/RANKL может, таким образом, быть маркером ряда сосудистых манифестаций ХБП-МКН [16,19,22].

В проведенном нами исследовании выявлено тенденция к нарастанию уровня ОПГ одновременно со снижением уровня RANKL начиная с 3-ей стадии ХБП, достигая максимальных значений в группе больных получающих диализную терапию ($p<0,001$). ОПГ и RANKL как остеокласт-

ингибирующий фактор являются антагонистической парой гормонов, которые контролируют резорбцию кости. Повышение уровня ОПГ при ХБП можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на торможение избыточной активности остеокластов для предотвращения дальнейшей потери костной массы у больных с ХБП.

Анемия при ХБП является предиктором развития ГЛЖ и ИБС, ассоциируется с ростом кардиоваскулярных осложнений и уменьшением качества жизни у данной категории пациентов. Развивающаяся анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Формируется замкнутый порочный круг, в котором хроническая сердечная недостаточность, ХБП и анемия усугубляют друг друга.

В проведенном нами исследовании снижение уровня гемоглобина и гематокрита отмечалась с 3-ей стадии ХБП, наиболее выраженные изменения выявлены в группах больных с 4 и 5 стадией ХБП ($p < 0,001$).

В ряде работ, представленных в последнее время, предпринимались попытки выявления связи между белками, регулирующими кальцификацию сосудов, и признанными высокоспецифичными маркерами поражения кардиоваскулярной системы - Vps и тропонином I, определявшимся новыми высокочувствительными методами даже в крайне низких концентрациях [11]. Основными результатами исследования стали выявленная независимая связь между FGF-23 и ОПГ и тропонином, также как связь между ОПГ и жесткостью аорты в группе больных с 3 и 4 стадией ХБП [12]. В других исследованиях находили связь между ОПГ и неблагоприятными кардиоваскулярными исходами у больных как с наличием, так и без почечной дисфункции [11,13,14].

Регидность аорты и связанные с ней патофизиологические механизмы повышения левожелудочковой постнагрузки с субэндокардиальной ишемией хорошо аргументированы как факторы кардиоваскулярного риска при ХБП.

В ряде исследований выявлена сильная прямая корреляция между Vps и высокочувствительным тропонином ($r=0,413$, $P<0,001$), в дополнение к выявленной прямой корреляции между обоими морфогенетическими белками -ОПГ и FGF-23- и тропонином. В то же время в мультивариантном анализе факторов, независимо связанных с высокочувствительным тропонином, связь с СПВА теряла достоверность, тогда как корреляция с ОПГ и FGF-23 оставалась сильной. Эти результаты были расценены как подтверждение того, что оба - ОПГ и FGF-23- связаны с высокой кардиоваскулярной morbidity и летальностью. Предполагается, что эта связь может быть следствием прямого воздействия на миокард исследуемых морфогенетических белков в большей степени, чем непрямого эффекта, такого как артериальная ригидность [11,23,24].

Подтверждением роли ОПГ в патогенезе кардиоваскулярных осложнений, независимой от артериальной ригидности, стали исследования, показавшие, что ОПГ экспрессирует в измененном сердце человека и повышается у пациентов с нестабильной стенокардией. В дополнение к этому появились сведения о том, что FGF-23 связан со стенокардией, ГЛЖ и кардиоваскулярной смертностью у субъектов с нормальной функцией почек [11,23,24].

Дальнейшие исследования показали, что СКФ, возраст и RANKL были независимо связаны с тропонином. Появились сведения о вовлечении RANKL в механизмы развития ишемической болезни сердца, об обнаружении RANKL в нестабильных атеросклеротических бляшках и в измененном миокарде, что попытались связать с его матриксной деградацией, обусловленной повышением активности матриксных металлопротеаз. Вместе с тем в проводимых исследованиях не уменьшали роль таких известных нетрадиционных факторов риска, как фосфаты и протеинурия [24,25,27].

Обсуждается возможность того, что повышение плазменного ОПГ, наблюдаемого при ХБП, является генерализованным адаптивным ответом на

почечную остеодистрофию. Или тот факт, что медиаторы воспаления могут повышать экспрессию ОПГ и активность щелочной фосфатазы- и что повышение ОПГ может просто отражать наличие воспаления [28-30]. Однако, в ряде исследований С-реактивный белок, определяемый высокочувствительными методами, не коррелировал с тропонином, делая это предположение менее состоятельным. Также результаты некоторых крупных исследований не исключается возможности того, что изменения в СПВА являются просто эпифеноменом (то есть явлением, не оказывающим влияния на сопровождаемые им процессы) в росте сердечно-сосудистой смертности. Однако подчеркивается сложность выполнения адекватных исследований с рядом требований подтвердить такое отсутствие ассоциаций [29,30]. Проведенные повторные исследования в группах пациентов с ХБП с наличием и без сердечно-сосудистых осложнений показали, что уровни ОПГ и FGF-23 были независимо связаны с содержанием тропонина в обеих подгруппах [28-30].

Вопросы о степени вовлечения ОПГ и FGF-23 в механизмы развития ХБП-МКН, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений остаются в поле дискуссий. Проведенные исследования дали начало одной из рекомендаций KDIGO Clinical Practice Guidelines (Клинических Практических Рекомендаций), а именно- проспективно исследовать циркулирующие биомаркеры для определения возможности их использования для ранней диагностики клинических осложнений при ХБП 3-5 стадии.

В дальнейшем через 6 месяцев исследования проанализированы данные структурно-функциональных изменений миокарда, сосудистой стенки крупных артерий, состояние минерально-костного обмена, гемопоеза и обмена железа в I, II, III и IV группе больных в отдельности. Проводимая терапия включало коррекцию нарушений минерально-костного обмена, АГ, анемии.

В проведенном исследовании в I группе (1-2 стадия ХБП) все показатели первоначально были нормальными и сохранились таковыми до конца исследования. Во II группе больных (3-я стадия ХБП) в начале исследования выявлены умеренные изменения минерально-костного метаболизма (повышение уровня фосфора, снижения кальция, повышения ПТГ, повышения уровня FGF-23) и изменения со стороны ССС (увеличение ИММЛЖ, снижение ФВ, нарушение ДД I типа, увеличения толщины ТИМ общих сонных артерий, повышение пиковой систолической скорости пульсовой волны аорты). На фоне проводимой терапии в динамике через 6 месяцев исследования отмечено нормализация всех показателей.

В III группе больных (4-я стадия ХБП) отмечено значительное изменение всех показателей в начале исследования по сравнению с данными II группы. В динамике через 6 месяцев обследования у больных было выявлено улучшение всех показателей, однако, полученные данные не соответствовали целевым значениям.

В IV группе больных получающих диализную терапию выявлены наиболее выраженные изменения со стороны ССС и на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена. В динамике через 6 месяцев обследования у подавляющего количества больных отмечено достоверное ухудшение всех показателей несмотря на проводимую терапию.

Адекватная коррекция нарушения минерально-костного метаболизма, почечной анемии, а также АГ во II и III группах вызвала достоверное уменьшение, а в ряде случаев нормализацию показателей ИММЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ. Некорригированная почечная анемия в IV группе, а также высокая АГ и нарушения фосфорно-кальциевого обмена сочетались с нарастанием выраженности ГЛЖ - то есть увеличением ИММЛЖ, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ и развитием ХСН.

Полученные нами данные свидетельствуют, что ранняя коррекция гиперфосфатемии, начиная с 3 стадии ХБП с достижением минимизации

продукции FGF-23 и иПТГ, обеспечивает профилактику развития вторичного гиперпаратиреоза, снижает частоту ССО.

Коррекция анемии способствует снижению выраженности, а в ряде случаев обратному развитию ремоделирования и дисфункций ЛЖ. Кроме того, оправдано использование ингибиторов АПФ в комбинации с БРА начиная с ранних стадий почечной недостаточности, поскольку выяснено, что они могут замедлять прогрессирование ГЛЖ собственными им антипролиферативными клеточными и сосудистыми эффектами, способностью улучшать органную микроциркуляцию, снижать экскрецию альбумина с мочой.

Таким образом, минерально-костные нарушения, в том числе повышение уровня ОПП и FGF-23 находятся в достоверной независимой связи с основными проявлениями кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП от умеренной до тяжелой ее формы, что свидетельствует об участии известных медиаторов фосфатного и костного метаболизма в патогенезе кардиоренальных взаимодействий. Полученные нами данные свидетельствуют, что ранняя коррекция гиперфосфатемии, начиная с 3 стадии ХБП с достижением минимизации продукции FGF-23 и иПТГ, обеспечивает профилактику развития вторичного гиперпаратиреоза, снижает частоту ССО.

На основании совокупности этих данных можно допустить возможность практического использования определения FGF-23 в сыворотке крови в качестве ранних диагностических маркеров почечного повреждения, оценки прогноза, а также совершенствования кардионефропротективной стратегии.

ВЫВОДЫ

1. У больных на разных стадиях ХБП выявляются различные варианты ГЛЖ, включая их дилатационные формы, увеличение толщины интима-медиа крупных артерий и аорты, обуславливающие развитие тяжелых форм застойной сердечной недостаточности.

2. Ишемический характер поражения сердца, выявляемый у больных у ХБП, подтверждается повышением высокочувствительного белка – тропонина I, концентрация которого изменяется уже на ранних стадиях ХБП.

3. В развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП значительную роль играют нарушения минерального обмена, проявляющиеся повышением уровня паратгормона, изменениями концентрации кальция и фосфора, увеличением уровня фосфатурического гормона – фактора роста фибробластов-23, приводящие к кальцификации сосудов и нарушению их эластических свойств.

4. Изменения уровней морфогенетических белков – остеопротегерина и RANKL- регулирующих процессы ремоделирования костной ткани, тесно коррелируют со степенью развития кардиоваскулярных осложнений и с тяжестью ХБП на разных стадиях ХБП.

5. Адекватная коррекция нарушений минерально-костного обмена способствует уменьшению выраженности сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с хронической болезнью почек необходимо проведение динамического эхокардиографического исследования для уточнения характера сердечно-сосудистых осложнений и ранней профилактики развития хронической сердечной недостаточности.

2. Для раннего обнаружения и оценки выраженности сосудистой кальцификации всем пациентам с ХБП с момента ее выявления показано выполнение доплерографического исследования сосудов.

3. С целью контроля за состоянием минерально-костного обмена при ХБП и для решения вопроса о необходимости терапии фосфат-связывающими препаратами и витамином D целесообразно определять уровни фосфора, кальция, паратгормона, FGF-23.

4. Для выявления ранних признаков ремоделирования костной ткани рекомендуется определять уровни остеопротегерина и RANKL у больных с ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н., Алехин // Кардиология. - 2010. - Т. 50. - № 1. - С. 72-77.
2. Бикбов, Б.Т. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе / Б.Т. Бикбов, В.В. Кирхман, А.И. Ушакова и др. // Нефрология и диализ. - 2004. - № 2. - С. 154–163.
3. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной почечной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2009. - Т. 11. - С. 144-233.
4. Борисенко, В.Г. Реакции миокарда на ишемию / В.Г. Борисенко, Е.А. Губарева, А.Х. Каде // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 3. - С. 64-67.
5. Васюк, Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю.А. Васюк // Сердечная недостаточность - 2004. -Т. 4. - № 2. - С. 25-33.
6. Васюк, Ю.А. Ингибиторы ренина – новое направление в лечении артериальной гипертензии / Ю.А. Васюк // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 9. - С. 53-59.
7. Ветчинникова, О.Н. Характер суточного ритма артериального давления у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе / О.Н. Ветчинникова // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 8. – С. 57-61.
8. Ветчинникова, О.Н. Современная медикаментозная терапия (вторичного) гиперпаратиреоза / О.Н. Ветчинникова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – С. 20-26.

9. Волгина, Г.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза / Г.В. Волгина, О.В. Балкарова, В.С. Штандель, Е.В. Ловчинский // Лечащий врач. – 2011. - № 3. – С. 1-4.
10. Волгина, Г.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью / Г.В. Волгина, Ю.В. Перепеченных, Б.Т. Бикбов и др. // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 4 - № 2. – С. 252–259.
11. Волков, М.М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий / М.М. Волков // Нефрология. – 2009. – Т. 13. - № 3. - С. 49-51.
12. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / М.М. Волков, И.Г. Каюков, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2010. – Т. 14. - № 1. - С. 91-103.
13. Гогин, Е.Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация, показания критерии / Е.Е. Гогин // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 2. - С. 5-10.
14. Дзгоева, Ф.У. Остеопротегерин и 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гагагонова, Т.Л. Бестаева, М.Ю. Сопоев и др. // Терапевтический архив. – 2014. - № 6. - С. 63-69.
15. Дзгоева, Ф.У. Ремоделирование миокарда у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / З.К. Кадзаева, Н.В. Калоева и др. // Сборник научных трудов Северо-Осетинского отделения Академии Наук Высшей Школы Российской Федерации. Владикавказ. - 2006. - № 4. - С. 253-256.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 6. - приложение 2.

17. Добронравов, В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: Роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho / В.А. Добронравов // Нефрология. - 2011. - № 4. – С. 11-20.

18. Добронравов, В.А. Динамика артериального давления и его суточного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга / В.А. Добронравов // Нефрология. - 2009. – Т. 13. - № 2. - С. 42-49.

19. Елисеев О.М. Оптимизация контроля уровня артериального давления. Какой вклад может дать применение комбинаций фиксированных доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов? / О.М. Елисеев // Терапевтический архив. - 2011. – Т. 83. - № 5. - С. 70-75.

20. Ермоленко, В.М. Лечение вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек: новые концепции и инновационные препараты / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова и др. // Нефрология и диализ. - 2012. - № 3. - С. 150-160.

21. Ермоленко, В.М. Спектр нарушений состояния костной ткани у больных III и IV стадии хронической болезни почек / В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11. - № 7.– С. 17-23.

22. Ермоленко, В.М. Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. С. 45-46.

23. Ермоленко, В.М. Ингибция ренин ангиотензин - альдостероновой системы и нефропротекция / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова, А.Ю. Николаев // Нефрология. - 2011. – Т. 15. - № 2. - С. 30-42.

24. Ильина, А.Е. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима – медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и

уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой / А.Е. Ильина // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 10. - С. 45-49.

25. Ильичева, О.Е. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / О.Е. Ильичева // Нефрология. - 2007. – Т. 11. - № 1. - С. 71-78.

26. Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция / В.И. Капелько // Кардиология. - 2011. - Т. 51. - № 1. - С. 79-90.

27. Кобалаева, Ж.Д. Достижения проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов / Ж.Д. Кобалаева, Ю.В. Котовская // Кардиология. - 2011. - Т. 51. - № 1. - С. 91-99.

28. Козлова, Т. В. Сравнительная оценка влияния моно и комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином на ремоделирование миокарда левого желудочка у больных на гемодиализе / Т. В. Козлова, В. В. Сафонов, Е. В. Шутов и др. // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7. - № 2. - С. 43-47.

29. Козловская, Л. В. Сердечно-сосудистые эффекты эритропоэтина у больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности / Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов, В. В. Фомин, Л. Ю. Милованова // Врач. – 2004. - № 10. - С. 57–59.

30. Кочисова, З.Х. Гипертрофия левого желудочка в терминальной стадии почечной недостаточности и возможности её обратного развития в результате коррекции анемии и артериальной гипертонии / З.Х. Кочисова, Ф.У. Дзгоева, Ф.С. Дзукоева и др. // Терапевтический архив. - 2011. - № 6. - С. 42-46.

31. Кутырина, И.М. Почечная недостаточность как фактор «старения» сосудов / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. – 2007. - № 6 – С. 49-52.

32. Кутырина, И.М. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной

недостаточности / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив. – 2006. - № 5. – С. 45-50.

33. Кузьмин, О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы / О.Б. Кузьмин // Нефрология. – 2007. - Т. 11. - № 1. – С. 28-37.

34. Кузьмин, О.Б. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертонии / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, Н.В. Бучнева // Нефрология. - 2008. – Т. 12. - № 2. - С. 39-46.

35. Мартынов, С.А. Лечение анемии при диабетической нефропатии: роль контроля вариабельности гемоглобина / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова // Врач. – 2009. - № 2. - С. 14-16.

36. Милованова, Л.Ю. 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.

37. Милованова, Л.Ю. Механизмы нарушения фосфорно кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек / Л.Ю. Милованова и др. // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 6. - С. 66-72.

38. Милованова, Л.Ю. Эктопическая минерализация при хронической болезни почек – механизмы, патогенез, современные возможности профилактики и лечения / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, А.А. Плотникова, И.А. Добромислов // Современная медицинская наука. – 2012. - № 1. – С. 16-33.

39. Милованова, Л.Ю. Механизмы нарушений 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.

40. Милованова, Л.Ю. Сывороточные показатели морфогенетических белков – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и (klotho) при ХБП: клиническое значение / Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин // Клиническая нефрология. – 2013. - № 2. – С. 45-50.

41. Милованова, Л.Ю. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе / Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов // Нефрология и диализ. – 2002. - № 2 (4). - С. 113-117.

42. Милованова, Л.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадией / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. – 2011. - № 1. - С. 58-68.

43. Милованов, Ю.С. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho / Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, И.Н. Бобкова и др. // Терапевтический архив. – 2010. - № 6. - С. 66-72.

44. Михайлова, Н.А. Экономические аспекты терапии фосфатбиндерами / Н.А. Михайлова // Клиническая нефрология. – 2013. - № 5. – С. 33-36.

45. Михайлова, Н.А. Значение фосфатбиндеров в лечении минеральных и костных нарушений при хронической болезни с учетом центральной роли нарушения гомеостаза фосфора в их формировании: обзор литературы / Н.А. Михайлова // Клиническая нефрология. – 2013. - № 1. - С. 64-70.

46. Моисеев, В.С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Терапевтический архив. - 2011. - № 12. - С. 5-11.

47. Мухин, Н.А. Хроническая болезнь почек / Н.А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. - № 4. – С. 70-75.
48. Мухин, Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава и др. // Терапевтический архив. – 2004. - № 6. - С. 39 - 46.
49. Мухин, Н.А. Ренин – мишень прямой фармакологической блокады при артериальной гипертензии / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 8. - С. 5-10.
50. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010) // Нефрология и диализ. - 2011. - № 13 (1) - С. 33-51.
51. Национальные клинические рекомендации ВНОК. - М., 2008. - С. 115-140.
52. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2007. - Т.8. - № 1 - С. 4-41.
53. Нестеров, Ю.И. Комбинированная антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / Ю.И. Нестеров // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 2. - С. 75-79.
54. Овчинников, А.Г. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 2. - С. 66-70.
55. Орлова А.Я. Оценка жесткости магистральных артерий: новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза / А.Я. Орлова и др. // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81.- № 4.- С. 8-13.
56. Орлова, Я.А. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 1. - С. 68-73.

57. Перекокин, Ю.Н. 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.
58. Пименев, Л.Т. Клинико-функциональное состояние почек и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. / Л.Т. Пименев, Н.С. Киршина // Нефрология. - 2007. – Т. 11. - № 2. - С. 45-49.
59. Плотникова, А.А. Парикальцитол – новые возможности оптимизации нефропротективной стратегии и лечения вторичного гиперпаратиреоза / А.А. Плотникова, Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов // Клиническая нефрология. – 2014. - № 4. – С. 51-55.
60. Ребров, А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.П. Ребров // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 3. - С. 54-57.
61. Резник, Е. В. Хроническая болезнь почек у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин и др. // Нефрология и диализ. - 2010. - Т. 12. - № 1 - С. 13–24.
62. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение ХСН. 3-й пересмотр // Сердечная недостаточность. - 2010. - Т. 11.
63. Ромашева, Е.П. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение амбулаторным гемодиализом / Е.П. Ромашева, И.Л. Давыкин // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 1. - С. 21-24.
64. Российские рекомендации ВНОК: диагностика и лечение артериальной гипертензии. – Москва. - 2010. - С. 34-45.
65. Российские рекомендации ВНОК: функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. - М., 2008. - С. 107-129.

66. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков // Москва. - 2004. - С. 56-61
67. Сисакян, А.С. Ремоделирование миокарда у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / А.С. Сисакян, Ц.М. Саркисян, З.А. Петросян, Л.Г. Мкртчян // Клиническая медицина. – 2005. – № 8. – С. 68–71.
68. Смирнов, А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А.В. Смирнов, М.М. Волков, В.А. Добронравов, Х. Рафрафи // Терапевтический архив. – 2010. - № 6. – С. 25-28.
69. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов и др. // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. - С. 4-24.
70. Свинаярева, Д.А. Роль паратиреоидного гормона в регуляции гомеостаза костной и кроветворной тканей / Д.А. Свинаярева // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 1. - С. 87-91.
71. Серов, В. А. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Серов, А. М. Шутов, Е. Р. Сучков и др. // Нефрология и диализ. - 2008. - Т. 10. - № 3 - С. 214–218.
72. Смирнов, А.В. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек / А.В. Смирнов и др. // Терапевтический архив. - 2009. – Т. 81. - № 8. - С. 49-52.
73. Смирнов, А.В. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А.В. Смирнов и др. // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 6. - С. 25-28.

74. Сторожаков, Г.И. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин, В.Ю. Шило, Н.А. Томилина // Сердечная недостаточность. - 2005. - Т. 6. - № 3. - С. 100-105.

75. Терещенко, С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С.Н. Терещенко // Терапевтический архив. - 2009. - Т. 81. - № 11. - С. 73-76.

76. Томилина, Н.А. Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса / Н.А. Томилина и др. // Терапевтический архив. - 2009. - Т. 81. - № 8. - С. 42-48.

77. Фомин, В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний / В.В. Фомин // Терапевтический архив. - 2010. - Т. 82. - № 7. - С. 72-77.

78. Фомин, В.В. 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.

79. Шестакова, М.В. Ренин-ангиотензин альдостероновая система: эволюция представлений от открытия до наших дней. Перспективы терапевтической блокады / М.В. Шестакова // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83. - № 4. - С. 71-77.

80. Шестакова, М.В. Новые подходы к лечению почечной анемии при сахарном диабете / М.В. Шестакова, Л.В. Козловская, С.А. Мартынов, Ю.С. Милованов, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2008. - Т. 17. - № 2. - С. 74-78.

81. Шестакова, М.В. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патогенетические аспекты / М.В. Шестакова, С.А. Мартынов и др. // Терапевтический архив. - 2008. - № 6. - С. 41-47.

82. Шило, В.Ю. Активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия – новый подход к оптимизации лечения нефрогенной анемии / В.Ю. Шило // Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - № 5 – С. 58-62.
83. Шило, В.Ю. Анемия при хронической болезни почек / В.Ю. Шило, Н.Н. Хасабов // Лечащий врач. – 2008. - № 1. – С. 25-31.
84. Шило, В.Ю. Селективная активация VDR¹ – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции / В.Ю. Шило // Клиническая нефрология. – 2012. - № 2. – С. 32-39.
85. Шилов, Е.М. Коррекция гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности: роль севеламера / Е.М. Шилов // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. – С. 56-58.
86. Шугушев, Х.Х. Изменения сердечно-сосудистой системы у больных с хронической почечной недостаточностью / М.М. Хамизова, В.М. Василенко, З.Х. Шугушев // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 75 – 79.
87. Шутов, А.М. Оценка массы миокарда левого желудочка у больных на программном гемодиализе / А.М. Шутов, О.М. Едиганова, В.Э. Мастыков // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. - № 2. – С. 2-6.
88. Шутов, А.М. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек / Н.Я. Мардер, Г.А. Хамидулина, Т.В. Машина // Нефрология. – 2005. – Т. 9. - № 4. – С. 30–34.
89. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А.М. Шутов, В.А. Серов // Нефрология. - 2009. – Т. 13. - № 4. - С. 59-63.
90. Шутов, Е.В. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D / Е.В. Шутов, С.В. Лашутин, В.С. Люосев и др. // Клиническая нефрология. - 2011. – Т. 5. - С. 41–46.

91. Alborzi, P. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings / P. Alborzi, N. Patel, R. Agarwal // Clin J Am Soc Nephrol. - 2007. - Vol. 2. - P. 1228–1234.
92. Ayuns, J. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis / J. Ayuns, S. Achinger, M. Mizani et al. // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 336-342.
93. Bagshaw, S. M. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2010. - Vol. 25 – P. 1777–1784.
94. Benedetto, A.D. Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients / A.D. Benedetto, D. Marcelli, A. D'Andrea et al. // J. NEPHROL. - 2005. - Vol. 18. - P. 592-598.
95. Bock, J. S. Cardio-renal syndrome. New perspectives / J. S. Bock S. Gottlieb // Circulation. - 2010. - Vol. 121. - P. 2592–2600.
96. Boerigter, G. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications / G. Boerigter, J.C. Burnet // Curr Heart Fail Rep. - 2004. - № 1(3). – P. 113-120.
97. Bhuriya, R. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis s from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / R. Bhuriya, S. Li, S.C. Chen et al. //Am J K Kidney Dis. – 2009. - № 53 (Suppl 4). – P. S3-S10.
98. Block, G. Reevaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis in patient: recommendation for a change in management / G. Block, F. Port // Am J Kidney Dis. – 2003. – № 35. – P 1226-1237.
99. Block, G.A. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients / G.A. Block, P. Raggi, A. Bellasi // Kidney Int. - 2007. - Vol. 71. - № 5. - P. 438–441.

100. Block, G.A. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis / G.A. Block, P.S. Klassen, J.M. Lazarus et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - № 8. - P. 2208–2218.
101. Cozzolino, M. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure / M. Cozzolino, A.S. Dusso, E. Slatopolsky // *J Am Soc Nephrol.* - 2001. - Vol. 12. - № 11. - P. 2511–2516.
102. Cozzolino, M. Vascular calcification in chronic kidney disease / M. Cozzolino, F. Cosa, F. Ciceri et al // *EMJ Neph.* - 2013. - № 1. - P. 46-51.
103. Covic, A. Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients / A. Covic, D. J. A. Goldsmith, M. Covic // *Am J Kidney Dis.* – 2000 - № 35 - P. 617—623.
104. Chen, N.X. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins / N.X. Chen, K.D. O'Neill, X. Chen et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2007. - Vol. 292. - № 2. - P. F599–F606.
105. Cardus, A. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification / A. Cardus, S. Panizo, E. Parisi et al. // *J Bone Miner Res.* 2007. - Vol. 22. - P. 860–866.
106. Cuspidi, C. Left ventricular concentric remodelling and extracardiac target organ damage in essential hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, I. Michev et al. // *Journal of Human Hypertension.* - 2002. - Vol. 16. - P. 385-390.
107. Cheung, A.K. The Hemodialysis (HEMO) Study. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patient // A.K. Cheung, M.J. Sarnak, G. Yan et al. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 353-362.
108. Cannata-Andía, J.B. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem / J.B. Cannata-Andía, M. Rodríguez-García // *Nephrol Dial Transplant.* - 2002. - Vol. 17. - Suppl. 11. - P. 16–19.
109. Cozzolino, M. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease / M. Cozzolino, D. Brancaccio, M., Gallieni, E. Slatopolsky // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 429-436.

110. Daveport, A. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI consensus conference / A. Daveport, S. D. Anker, A. Mebazaa et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2010. - Vol. 25 - P. 2077–2089.
111. De Simone, G. Left ventricular geometry and hypertension in end-stage renal disease. A mechanical perspective / G. De Simone // *J Am Soc Nephrol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 2421-2427.
112. Dobrez, D. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients real-world clinical setting / D. Dobrez, A. Mathes, M. Amdahl et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1174-1181.
113. Doherty, T.M. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads / T.M. Doherty, K. Asotra, L.A. Fitzpatrick // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2003. - Vol. 100. - № 20. - P. 11201–11206.
114. Doherty, T.M. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / T.M. Doherty, L.A. Fitzpatrick, D. Inoue et al. // *Endocr Rev.* - 2004. - Vol. 25. - № 4. - P. 629–672.
115. El-Abbadi, M. Mechanisms of vascular calcification / M. El-Abbadi, C.M. Giachelli // *Adv Chronic Kidney Dis.* - 2007. - Vol. 14. - № 1. - P. 54–66.
116. Evenepoel, P. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation // P. Evenepoel, H. Meijers de Jonge et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. - P. 1829-1936.
117. Economidou, D. FGF-23 levels before and after renal transplantation / D. Economidou, S. Dovas, A. Papagianna et al. // *J Transplant.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 379-382.
118. Evenepoel, P. Localization, etiology, and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts / P. Evenepoel, E. Lerut, M. Naesens et al. // *Am J Transplant.* – 2009. Vol. 9. – P. 2470-20478.

119. Ford, M.L. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4 / M.L. Ford, L.A. Tomlinson, T.P. Chapman et al. // *Hypertension*. – 2010. № 55. – P. 1110-1115.
120. Fukagawa, M. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism / M. Fukagawa, J.J. Kazama, K. Kurokawa // *Nephrol Dial Transplant*. - 2002. - Vol. 17 (Suppl. 10). - P. 2–5.
121. Goodman, W.G. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis Goodman / W.G. Goldin, B.D. Kuizon, C. Yoon et al. // *N Engl J Med*. - 2000. - Vol. 342. - № 20. - P. 1478–1483.
122. Guzel, S. Osteoprotegerin, leptin and IL-6: Association with silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus / S. Guzel, A. Seven, A. Kocaoglu et al. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. - 2013. - Vol. 10. - P. 125-135.
123. Go, A.S. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study / A.S. Go, J. Yang, L.M. Ackerson et al. // *Circulation*. – 2006. – № 113. - P. 2713–2723.
124. Goicoechea, M. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD) / M. Goicoechea, S.G. de Vinuesa, F. Gomes-Camdera // *Kidney Int*. – 2005. - 67 (Suppl. 93). – P. 35 - 38.
125. Gowdak, L. H. W. Underuse of American College of Cardiology. American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients / L. H. W. Gowdak, R. L. Arantes, F. J. de Paula et al. // *Ren Fail*. – 2007. - Vol. 29. - P. 559–565.
126. Gutierrez, O.M. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease / O.M. Gutierrez, J.L. Janussi, T. Isakova et al. // *Circulation*. – 2009. - № 119. - P. 2445-2552.

127. Gutierrez, O.M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / O.M. Gutierrez, M. Mannstadt, T Isakova et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359(6). – P. 584- 592.

128. Gattineni, J. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1 / J. Gattineni, C. Bates, K. Twombiey et al. // *American Journal of Physiology*. – 2009. – Vol. 297(2). P. F282-F291.

129. Glynn, L.G. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study / L.G. Glynn, D. Reddan et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2007. – Vol. 22(9). - P. 2586-2594.

130. Hayashi, S.H. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by color tissue Doppler velocity imaging / S.H. Hayashi, M. Pohani, B. Lindholm et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2006. – Vol. 21. – P. 125–132.

131. Habbig, S. Renal allograft calcification – prevalence and etiology in pediatric patients / S. Habbig, B.B. Beck, M. Feldkötter et al. // *Am J Nephrol*. – 2009. - Vol. 30. – P. 194-200.

132. Hampl, H. Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis / H. Hampl, L. Henning, C. Rosenberger et al. // *Kidney Blood Pres Res*. – 2005. - № 28. - P. 353–362.

133. Hansen, D. Changes in fibroblast growth factor during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol / D. Hansen, K. Rasmussen, S.M. Pedersen et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – Vol. 27(6). – P. 2263-2269.

134. Hutchison, A.J. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study / A.J. Hutchison, B. Maes, J. Vanwalleghem et al. // *Nephron Clin Pract*. - 2006. Vol. - 102. - № 2. - P. 61–71.

135. Hsu, H.J. Fibroblast growth factor-23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients / H.J. Hsu, M.S. Wu // *Am J Med Science*. – 2009. - № 337. - P. 116-122.
136. Hak, A.E. 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 Hemert et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000. - Vol. 20. - № 8. - P. 1926–1931.
137. Henry, R.M.A. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study / R.M.A. Henry, P.J. Kostense, G. Bos et al. // *Kidney Int*. – 2002. – Vol. 62 (Suppl). – P. 1402-1407.
138. Hu, M.C. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule / M.C. Hu, M. Shi, J. Zhang et al. // *FASEB Journal*. – 2010. – Vol. 24(9). – P. 3438-3450.
139. Ix, J.H. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study / M.G., Shlipak, C.L. Wassel et al // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010 - № 25. – P. 993-997.
140. Inoue, N. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men / N. Inoue, R. Maeda, H. Katakami et al. // *Circ J*. – 2009. - № 73. - P. 549-553.
141. Inoue, Y. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism / Y. Inoue, H. Segawa, I. Kaneko et al. // *Biochemical Journal*. - 2005. - Vol. 390. - P. 325–331.
142. Inergensen, P. The impact of various cycling regimens on phosphorus removal in chronic peritoneal patients / P. Inergensen, J. Eras, B. McClure et al. // *IJAO*. – 2005. – Vol. 28 – P. 1219-1223.
143. Jean, G. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF23) are associated with increased mortality in long haemodialysis patients / G. Jean, J.C. Terrat, T. Vanel et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. - Vol. 24(9). – P. 2792-2796.

144. Kaden, J.J. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification / J.J. Kaden, S. Bickelhaupt, R. Grobholz et al. // *J Mol Cell Cardiol.* - 2004. - Vol. 36. - № 1. - P. 57–66.
145. Kuro, O.M. Posphate and Klotho / O.M. Kuro // *Kidney International.* - 2011. – Vol. 121. - P. S20-S23.
146. Kempe, D.S. Rapamycin-induced posphaturia / D.S. Kempe, M. Dermaku-Sopjani, H. Frohlich et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2010. – Vol. 25. – P. 2938-2944.
147. Kestenbaum, B. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease / B. Kestenbaum, J. Sampson, K. Rudser et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16 – P. 520-528.
148. Kanbay, M. Fibroblast growght factor-23 and fetuin A are independent predictors for coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease / M. Kanbay, M. Nicoleta, Y. Selcoki et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. № 5. - P. 1780-1786.
149. Kurnatowska, I. Serum osteoprotegerin is a predictor of progression of atherosclerosis and coronary calcification in hemodialysis patients / I. Kurnatowska, P. Grzelak, M. Kaczmarska et al. // *Nephron Clin Pract.* – 2011. - № 117. - P. 297-304.
150. Kuro-o, M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence / M. Kuro-o // *Biol Chem.* - 2008. - Vol. 389. - № 3. - P. 233–241.
151. Kuro-o, M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? / M. Kuro-o // *Nephrol Dial Transplant.* - 2009. - Vol. 24. - № 6. - P. 1705–1708.
152. Locatelli, F. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphospahaemia / F. Locatelli, J.B. Cannata-Andia, T.B. Drueke et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2002. – Vol. 17. – P. 723-731.
153. London, G. M. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality / G. M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1731-1740.

154. London, G. M. Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients / G. M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 88-93.
155. London, G.M. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease / G.M. London, C. Marty, S.J. Marchais et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - № 7. - P. 1943–1951.
156. London, G.M. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient / G.M. London, B. Pannier, S.J. Marchais, A.P. Guerin // *J Am Soc Nephrol.* - 2000. Vol. 11. - № 4. - P. 778–783.
157. Lacour, B. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28 days oral administration / B. Lacour, A. Lucas, D. Auchere et al. // *Kidney Int.* – 2005. Vol. 67 – P. 1062-1069.
158. London, G. M. Impairment of arterial function in chronic renal disease: prognostic impact and therapeutic approach / G. M. London, A.P. Guerin, S.J. Marchais, F. Metivier // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 13-15.
159. London, G. M. Arterial structure and function in end – stage renal disease / G. M. London, S.J. Marchais, A.P. Guerin et al. // *Nephrol Dial Transplant.* 2002. – Vol. 17. – P. 1713-1742.
160. Liu, S. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D / S. Liu, W. Tang, J. Zhou et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - № 5. - P. 1305–1315.
161. London, G.M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects / G.M. London // *Semin Dial.* - 2003 – № 16. - P. 85-94.
162. Mathew, S. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification / S. Mathew, R.J. Lund, L.R. Chaudhary et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - № 8. - P. 1509–1519.
163. Manghat, P. Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) / P. Manghat, I. Souleimanova, J. Cheung et al. // *Bone.* - 2011. - № 48. - P. 1127-1132.

164. McCullough, P. A. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference / P. A. McCullough, M. Haapio, S. Mankad et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2010. - Vol. 25. - P. 1777–1784.
165. Min, H. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis / H. Min, S. Morony, I. Sarosi et al. // *J Exp Med.* - 2000. - Vol. 192. - № 4. - P. 463–474.
166. Morony, S. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice / S. Morony, Y. Tintut, Z. Zhang et al. // *Circulation.* - 2008. - Vol. 117. - № 3. - P. 411–420.
167. Mirza, M.A. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population / M.A. Mirza, A. Larsson, H. Melhus et al. // *Atherosclerosis.* - 2009. - № 207. - P. 546-551.
168. Moe, S.M. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder / S.M. Moe, N.X. Chel, M.F. Seifert et al. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – P. 176-184.
169. Moe, S.M. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease / S.M. Moe, N.X. Chen // *Circ Res.* - 2004. - Vol. 95. - № 6. - P. 560–567.
170. Moe, S.M. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease / S.M. Moe // *Eur J Clin Invest.* - 2006. - Vol. 36. - Suppl. 2. - P. 51–62.
171. Nishi, H. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / H. Nishi, T. Nii-Kono, S. Nakanishi et al. // *Nephron Clin Pract.* - 2005. - Vol. 101. - № 2. - P. 94–99.
172. Norman, P. Vitamin D shedding light on the development of disease in peripheral arteries / P. Norman, J. Powell // *Atheroscler Tromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 39-46.

173. Oliveira R.B., Cancela A.L., Graciolli F.G. et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? / R.B. Oliveira, A.L. Cancela, F.G. Graciolli et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 286-291.

174. Qunibi, W. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patient: the Calcium Acetate Renagel Evaluation [CARE study] / W. Qunibi, R. Hootkins, L. McDowell et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1914-1926.

175. Rajamannan, N.M. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype / N.M. Rajamannan, M. Subramaniam, D. Rickard et al. // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - № 17. - P. 2181–2184.

176. Razzaque, M.S. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process / M.S. Razzaque, D. Sitara, T. Taguchi et al. // *FASEB J.* - 2006. - Vol. 20. - № 6. - P. 720–722.

177. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P.A. McCullough, S. D. Anker et al. // *European Heart Journal.* – 2010. - Vol. 31 – P. 703–711.

178. Ronco, C. The Cardiorenal Syndrome / C. Ronco, C-Y. Chionh, M. Haapio et al. // *Blood Purif.* - 2009. – № 27. – P. 114-126.

179. Ronco, C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. House et al. // *JACC.* - 2008. - Vol. 52 (19) - P. 1527–1539.

180. Saito, H. Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo / H. Saito, A. Maeda, S. Ohtomo et al. // *J Biol Chem.* - 2005. - Vol. 280. - № 4. - P. 2543–2549.

181. Sprague, S.M. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism / S.M. Sprague, F. Llach, M. Amdahl // *Kidney Int.* - 2003. - Vol. 63. - № 4. - P. 1483–1490.

182. Shave, R. Exercise- induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implication / Shave R., Baggish A., George K. et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. - № 56. - P. 169-176.

183. Schmermund, A. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease / A. Schmermund, S. Möhlenkamp, R. Erbel // *Cardiol Clin.* 2003. - Vol. 21. - № 4. - P. 521–534.
184. Scialla, J.J. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD / J.J. Scialla, M. Rahman et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. - № 25. - P. 349-360.
185. Smith, E.R. Serum Calcification Propensity Predicts All-Cause Mortality in Predialysis CKD / E.R. Smith, M.L. Ford, L.A. Tomlinson et al. // *JASN* February. – 2014. - № 25. - P. 339-348.
186. Schoppet, M. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function / M. Schoppet, K.T. Preissner, L.C. Hofbauer et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2002. - Vol. 22. - № 4. - P. 549–553.
187. Shinohara, K. Arterial stiffness in predialysis with uremia / K. Shinohara, T. Shoji, Y. Tsujimoto et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 936-943.
188. Shoji, T. Advanced atherosclerosis in predialysis patient with chronic renal failure / T. Shoji, M. Emoto, T. Tabata et al. // *Kidney Int.* – 2002. - Vol. 61. – P. 2187-2192.
189. Teng, M. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy / M. Teng, M. Wolf, E. Lowrie et al. // *N Engl J Med.* - 2003. – № 349. – P. 446-456.
190. Tsuruoka, S. Adsorption of oxacalcitriol by polysulphone hemodialysis in patient with secondary hyperparathyroidism / S. Tsuruoka, H. Yamamoto, T. Ioka et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2004. - № 58. – P. 488-495.
191. Tyralla, K. Morphology of the heart and arteries in renal failure / K. Tyralla, K. Amann // *Kidney Int.* – 2003. - Vol. 63. – P. 80-83.
192. Vanholder, R. Uraemic toxins and cardiovascular disease / R. Vanholder, G. Glorieux, N. Lameire // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. - Vol. 18. – P. 463-466.

193. Vanholder, R. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1048-1056.
194. Verbercmoes, S. Uremia related vascular calcification: more than apatite deposition / S. Verbercmoes, V. Persy, G. Behets et al. // *Kidney Int.* - 2007. – Vol. 71. - P. 298-303.
195. Weiss, G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
196. Wexler, D. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure / D. Wexler, D. Silverberg, M. Blum // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – № 20 (Suppl.7). – P. 11–15.
197. Wu-Wong, J.R. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells / J.R. Wu-Wong, M. Nakane, J. Ma // *Atherosclerosis.* - 2006. - Vol. 186. - № 1. - P. 20–28.
198. Wolisi, G.O. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease / G.O. Wolisi, S.M. Moe // *Semin Dial.* - 2005. - Vol. 18. - № 4. - P. 307–314.
199. Wolf, M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease / M. Wolf // *J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1427-1435.
200. Whyte, M.P. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease / M.P. Whyte, S.E. Obrecht, P.M. Finnegan et al. // *N Engl J Med.* - 2002. - Vol. 347. - № 3. - P. 175–184.
201. Young, E. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the dialyse outcome and practice pattern study / E. Young, J. Albest, S. Satayalhum et al. // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1179-1187.
202. Zoccali, C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention / C. Zoccali // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. Vol. 17. – № 11. - P. 50-54.

