

ФГБОУ ВО ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РАФРАФИ ХУССЕМ

СТАТУС ВИТАМИНА D И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК 5 СТАДИИ , ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ
ТЕРАПИЮ

14.01.29 – нефрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор А. Ш. Румянцев

Санкт-Петербург 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАТУСА ВИТАМИНА D И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Краткая история открытия витамина D.....	10
1.2. Метаболизм и механизмы действия витамина D.....	11
1.3. Критерии и причины недостаточности и дефицита витамина D.....	19
1.4. Нарушения статуса витамина D при заболеваниях сердечно- сосудистой системы.....	22
1.4.1. Роль рецепторов к витамину D.....	22
1.4.2. Нарушения статуса витамина D и атеросклероз.....	25
1.4.3. Роль витамина D в профилактике заболеваний сердечно- сосудистой системы.....	33
1.5. Взаимосвязь статуса витамина D и состояния сердечно-сосудистой системы при терминальной почечной недостаточности.....	34
1.5.1. Статус витамина D при терминальной почечной недостаточности.....	34
1.5.2. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при терминальной почечной недостаточности	37
1.6. Эффективность применения препаратов витамина D при терминальной почечной недостаточности	43
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн клинического исследования пациентов	47
2.2. Клинико-лабораторные методы обследования	49
2.3. Оценка статуса витамина D	54
2.4. Ультразвуковые методы обследования сердечно-сосудистой системы	54

2.5. Суточное мониторирование ЭКГ и АД	58
2.6. Рентгенологическое исследование брюшного отдела аорты.....	60
2.7. Методы статистического анализа	60
ГЛАВА 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО- КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП С5Д СТАДИИ	62
3.1. Диагностическая значимость концентрация кальция в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД	62
3.2. Диагностическая значимость концентрация неорганического фосфата в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД..	67
3.3. Диагностическая значимость концентрации паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД	74
3.4. Показатели статуса витамина D	81
ГЛАВА 4. СТАТУС ВИТАМИНА D И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ	101
4.1. Статус витамина D и дислипидемия	101
4.2. Статус витамина D и артериальная гипертензия	109
4.3. Статус витамина D и гипертрофия миокарда	117
4.4. Статус витамина D и ишемическая болезнь сердца	121
4.5. Статус витамина D и кальцификация клапанов сердца	126
4.6. Статус витамина D и кальцификация аорты	136
4.7. Статус витамина D и величина комплекса интима-медиа сонной артерии	146
4.8. Статус витамина D и дисфункция миокарда	151
ГЛАВА 5. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ, ЕЕ ПРИЧИНЫ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ СТАТУСА ВИТАМИНА D	165
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ	179
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	207
ВЫВОДЫ	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	211

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	213

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) имеет неуклонную тенденцию к росту, достигая в настоящее время 10-15% популяции. Современные медицинские технологии способствуют замедлению ее прогрессирования, однако, потребность в заместительной почечной терапии не сокращается и также имеет тенденцию к росту [148]. Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной смерти больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом [104]. Ряд авторов подчеркивают взаимосвязь преждевременной смерти пациентов с дисфункцией почек и нарушениями статуса витамина D [191; 255].

Распространенность дефицита витамина D в общей популяции колеблется от 20 до 50% [258]. Традиционные факторы, обуславливающие низкое содержание кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови, включают недостаточное ультрафиолетовое облучение, связанное с сезоном года и/или климатическими особенностями [337], пожилой возраст [80], женский пол [161], недостаточное питание [233], ожирение [252], сахарный диабет [150]. У пациентов с ХБП к ним добавляются еще несколько, среди которых наиболее важное значение имеют: нефросклероз [236], протеинурия [11], малобелковая диета [22], снижение двигательной активности [31], депрессивные состояния [52], повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) [18]. Неудивительно, что среди пациентов, получающих лечение гемодиализом, распространенность дефицита витамина D увеличивается до 80% [152].

Витамин D существует в виде шести стероидов (витамины D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ и D₆) и биологически активными являются два из них: кальцидиол и кальцитриол. Функциональная активность, пути метаболизма, концентрации кальцидиола и кальцитриола различны и судить о влиянии витамина D на

патологические процессы в организме можно только с учетом их взаимоотношений. Поэтому в своей работе мы использовали термин «статус витамина D», подчеркивая тем самым комплексный подход к исследуемой проблеме.

Витамин D оказывает кардиопротективное действие, обусловленное плейотропными эффектами, подтвержденными в экспериментальных исследованиях. Так, кальцитриол препятствует избыточной активации ренин-ангиотен-альдостероновой системы [135], что способствует уменьшению выраженности артериальной гипертензии. Антиатерогенное действие реализуется путем подавления продукции провоспалительных [306], повышения образования противовоспалительных цитокинов [75], улучшения эндотелиальной функции [332], снижения экспрессии матриксных металлопротеиназ [321]. Витамин D тормозит развитие гипертрофии миоцитов [106], сердечной недостаточности [344].

В клинических исследованиях у больных с ХБП С4-5 ст. низкий уровень кальцидиола сыворотки крови способствовал кальцификации сосудов [137]. Терапия активной формой витамина D – альфакальцидолом – ассоциировалась с менее выраженным кальцинозом брюшной аорты пациентов, получавших ГД [12]. Обнаружено уменьшение степени выраженности ГЛЖ у пациентов на ГД без признаков гиперпаратиреоза, получавших терапию кальцитриолом [284] и холекальциферолом [94].

У пациентов с терминальной ХБП недостаточно данных о взаимосвязи статуса витамина D с выраженностью артериальной гипертензии, структурно-функциональных изменений миокарда и сосудов, сердечных клапанов.

Цель исследования: Изучить взаимосвязь статуса витамина D и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП С5 стадии, получающих лечение программным гемодиализом.

Задачи исследования:

1. Оценить статус витамина D в зависимости от особенностей популяционных и специфических факторов риска.
2. Изучить взаимосвязь статуса витамина D с клиническими и лабораторными проявлениями атеросклероза.
3. Установить взаимосвязь между статусом витамина D и артериальной гипертензией
4. Определить ассоциации статуса витамина D с ремоделированием и дисфункцией миокарда.
5. Исследовать зависимость наличия и выраженности кальцификации сосудов и сердечных клапанов от статуса витамина D
6. Оценить отдаленный сердечно-сосудистый прогноз в зависимости от статуса витамина D.

Научная новизна исследования:

Впервые показано, что терапия аналогом витамина D₃ не может устранить нарушения статуса витамина D, характерные для пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом.

Впервые установлено, что низкие уровни кальцидиола и кальцитриола ассоциированы с увеличением пульсового давления и дизритмией артериального давления по типу "овердипперов".

Впервые продемонстрировано, что неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз у больных на программном гемодиализе ассоциирован с критическим уровнем кальцидиола менее 20 нмоль/л и кальцитриола менее 10 пмоль/л в сыворотке крови.

Впервые показано, снижению смертности от сердечно-сосудистых причин способствует начало раннее начало терапии аналогом витамина D₃ – до перевода пациентов на заместительную почечную терапию.

Практическая значимость работы:

Использование в клинической практике показателей статуса витамина D у больных, получающих лечение программным гемодиализом, позволяет

своевременно выделять группы больных с высоким риском развития кальцификации сердечно-сосудистой системы. Одновременное определение концентрации кальцидиола и кальцитриола способствует оптимизации профилактики ИБС, а также кальцификации отделов аорты и сонных артерий.

Положения, выносимые на защиту

Установлено, что нарушение статуса витамина D увеличивает риск развития атеросклероза у больных на программном гемодиализе, так как сопровождается более выраженными изменениями липидного состава сыворотки крови (низкими значениями концентрации липопротеинов высокой плотности и высокими значениями концентрации триглицеридов), а также увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Выделены основные особенности взаимосвязи нарушения статуса витамина D и артериальной гипертензии: изменение суточного профиля артериального давления, увеличение постнагрузки за счет кальцификации артерий.

Определены ведущие механизмы снижения систолической и диастолической функции миокарда при нарушении статуса витамина D: кальцификация аортального и митрального клапанов сердца, концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Реализация и апробация работы

Результаты исследования и основные положения данной работы были представлены в виде докладов и обсуждений на заседании нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург, 2015, 2016), VII Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли» (Москва, 2015), Всероссийском межрегиональном конгрессе «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2015), XV Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), X всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2015), VIII съезде Научного общества нефрологов России (Москва, 2015).

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в практику лечения больных отделения гемодиализа клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова и в учебный процесс на кафедре нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 254 страницах машинописного текста, содержит 76 таблиц, иллюстрирована 86 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель литературы включает в себя 348 работ, из них 60 отечественных и 288 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАТУСА ВИТАМИНА D И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Краткая история открытия витамина D

Открытие витамина D тесно связано с таким нарушением минерализации костей, как рахит. Рахит был настолько серьезной медицинской проблемой в Великобритании в начале прошлого века, что его называли «the English Disease» (Английской болезнью). В 1918 г Эдвард Мелланби, профессор Лондонского университета, выполнял экспериментальное исследование, в рамках которого, молодые щенки получали диету, включавшую овсянку, рис, соль и 200 мл молока в день. В результате, через 3-4 месяца отмечались отчетливые признаки рахита. Тогда модель эксперимента была изменена следующим образом: увеличили объем молока, но оно было обезжиренным. Признаки рахита развивались намного быстрее, в связи с чем, был сделан вывод о том, что причиной рахита является какой-то жирорастворимый пищевой фактор. Эмульсия льняного масла, которую распространяли в то время в благотворительных центрах Лондона с целью профилактики рахита, не оказала никакого эффекта на щенков. Когда ее заменили на рыбий жир, был получен явный антирахитический эффект [225]. Незадолго перед этим, в 1913 г, американским исследователем Элмером Макколлумом (Elmer Verner McCollum) из рыбьего жира был выделен витамин А, поэтому было высказано предположение о том, что именно его дефицит и является причиной костных нарушений.

В Великобритании работы Мелланби были восприняты негативно: тогда считалось, что причинами рахита являются не какие-то пищевые факторы, а недостаток физической активности и плохие социальные условия. В 1919г Мелланби удалось организовать совместное исследование в Kinderklinik в Вене, в рамках которого было отмечено, что состояние

больных рахитом детей, получавших рыбий жир, быстро улучшалось. В этом же исследовании было доказано положительное влияние ультрафиолетового облучения [226]. Основываясь на полученных данных, Элмер Макколлум в 1922г выделил из рыбьего жира антирахитический фактор, который получил название «витамин D» [220].

1.2. Метаболизм и механизмы действия витамина D

В отличие от ряда других витаминов, витамин D представлен несколькими формами, которые сходны по своему химическому строению (секостероиды)

– Витамин D₁ (исторически сохранившееся название, является смесью эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1;

– Витамин D₂ – эргокальциферол; под действием ультрафиолета образуется вне организма растениях из эргостерола;

– Витамин D₃ – холекальциферол; под действием ультрафиолета образуется из 7-дегидрохолестерина в коже животных и человека; считается «истинным» витамином D, остальные представители этой группы – модифицированные производные «истинного» витамина D;

– Витамин D₄ – дигидротахистерол или 22,23-дигидроэргокальциферол;

– Витамин D₅ – ситокальциферол (образуется из 7-дегидроситостерола), выделен из масел пшеницы

– Витамин D₆ – стигма-кальциферол)..

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Он принципиально отличается от других витаминов рядом признаков:

- биологически не активен;
- трансформация в активную (гормональную) форму требует осуществления двух последовательных биохимических реакций
- в ядрах клеток многих органов и тканей имеются специфические рецепторы к активному метаболиту витамина D, кальцитриолу

(vitamin D receptor, VDR), благодаря чему, последний принимает участие в ряде физиологических процессов. Наличие специфических рецепторов к определенному веществу является одним из основных отличительных признаков гормонов от витаминов. Поэтому кальцитриол получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его по-прежнему продолжают называть витамином D.

Поступление эргокальциферола (витамин D₂) с пищей невелико и составляет около 20-30% от потребности в витамине D. Основными его источниками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток. Главным источником витамина D является холекальциферол (витамин D₃). Он может синтезироваться в организме позвоночных животных, в том числе – человека. Витамин D₃ синтезируется в дермальном слое кожи из 7-дегидрохолестерина под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (длина волны 280-320 нм) при нормальной температуре тела в результате фотохимической реакции раскрытия В кольца стероидного ядра и термоизомеризации, характерной для секостероидов.

Установлено, что когда все тело подвергается воздействию солнечных лучей в дозе, вызывающей легкую эритему, уровень витамина D в сыворотке крови увеличивается в такой же степени, как после приема внутрь 10 000 МЕ витамина D₃ [50]. Однако при этом никогда не наблюдается эндогенной интоксикации витамином D у лиц без дисфункции почек, так как в организме имеются системы его контроля, а прямая зависимость между продолжительностью ультрафиолетового облучения и содержанием витамина D₃ отмечена только на начальных этапах его образования [165].

Наиболее известными естественными факторами контроля являются [166]:

1. Меланин: конкурирует за фотоны ультрафиолетового излучения типа В (средневолнового) с провитамином 7-дегидрохолестерином, поэтому

люди с фототипами кожи 3 – 6 тем самым ограничивая синтез витамина D. Вследствие этого люди с темным типом кожи нуждаются в более продолжительном УФО, чтобы синтезировать количество D₃, равноценное светлomu типу.

2. Фотохимическая изомеризация превитамина D₃ при длительном воздействии солнечного света в два биологически неактивных продукта – люмистерол и тахистерол.

3. Образованный в высоких концентрациях витамин D₃ под воздействием ультрафиолетового излучения фотолизируется до неактивных 5,6-трансвитамина D₃ и супрастерола I и II.

4. При оптимальном уровне в крови кальция и 1 α ,25(OH)₂D в почках повышается экспрессия 25-гидроксивитамин-D-24-гидроксилазы, катализирующего его дальнейший метаболизм, что приводит к образованию водорастворимой биологически неактивной кальцитроевой кислоты, выделяющейся с желчью.

5. Утолщение кожи: не только результат повреждения, но и защитная реакция, которая проявляется через несколько часов или дней после воздействия ультрафиолетовых лучей в средневолновом В-диапазоне и сохраняется в течение нескольких месяцев. Усиленное деление базальных клеток и повышение сцепления корнеоцитов приводит к утолщению рогового слоя эпидермиса, который является первой преградой на пути ультрафиолетовых лучей и предохраняет от повреждения нижележащие клетки и, что особенно важно, базальные кератиноциты.

6. Уроканиновая кислота пота, которая интенсивно поглощает ультрафиолетовую радиацию.

В тонкой кишке витамин D абсорбируется и поступает в лимфатическую систему в составе хиломикронов. Далее, как пищевой, так и синтезируемый в коже витамин D связывается с витамин-D-связывающим белком (VDBP) и транспортируется в печень. Сам VDBP синтезируется в печени и его концентрация в 20 раз больше, чем общее количество

метаболитов витамина D. В купферовских клетках при участии мембранного фермента 25-гидроксилазы (CYP3A4), а также CYP2C9 и CYP2D6 (изоферменты цитохрома P-450) холекальциферол и эргокальциферол путем гидроксилирования превращаются в кальцитриол (субстратзависимая реакция). Частично кальцитриол поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо.

Вторая реакция 1 α -гидроксилирования кальцитриола происходит при участии митохондриального фермента 1 α -гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1- α -гидроксилаза, CYP27B1). Наибольшая его концентрация определяется в эпителии проксимальных почечных канальцев, где, в основном, и осуществляется синтез кальцитриола. 25-гидроксилаза и 1 α -гидроксилаза обнаружены не только в почках, но и других органах, хотя и в существенно меньшем количестве. Оба фермента представляют собой классические митохондриальные и микросомальные оксидазы со смешанными функциями и участвуют в переносе электронов от НАДФ через флавопротеины и ферродоксин в цитохром P450 [155].

В табл. 1.1. представлены основные активаторы и ингибиторы процесса 1 α -гидроксилирования кальцитриола

Таблица 1.1 - Основные активаторы и ингибиторы 1 α -гидроксилирования кальцитриола

Активаторы	Ингибиторы
ПТГ	Кальцитриол
Эстрогены	Глюкокортикостероиды
Андрогены	Фактор роста фибробластов 23
Кальцитонин	(FGF23)
Пролактин	
Гормон роста	

Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к кальцитриолу (RVD), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой состоят в способности

генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с рецепторами, локализованными на поверхности клеток. D-эндокринная система осуществляет реакции поддержания минерального гомеостаза (прежде всего в рамках фосфорно-кальциевого обмена), концентрации электролитов и обмена энергии. Кроме того, она принимает участие в поддержании минеральной плотности костей, метаболизме липидов, регуляции уровня АД, роста волос, стимуляции дифференцировки клеток, ингибировании клеточной пролиферации, реализации иммунных реакций (иммунодепрессивное действие) [56]. Активными компонентами системы являются лишь кальцитриол и гидроксилазы.

К классическим эффектам витамина D относят следующие:

1. Стимуляция абсорбции ионов фосфата и кальция против градиента концентрации в тонкой кишке
2. Стимуляция реабсорбции ионов кальция и фосфата эпителием проксимальных канальцев почек.
3. Стимуляция выхода ионов кальция из костной ткани

Кальцитриол оказывает свое биологическое действие, связываясь с VDR – специфическими ядерными рецепторами, принадлежащим к суперсемейству стероидных рецепторов. Оно включает рецепторы к ретиноевой кислоте, тиреоидным, половым гормонам и кортикостероидам [217]. Гены VDR локализованы в 15 хромосоме и включают 8 кодирующих и 6 некодирующих экзонов [340]. Рецепторы представлены в виде мембранных и ядерных.

Ядерные VDR способствуют реализации плеiotропных эффектов витамина D и представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы [211; 240]. Ядерные рецепторы витамина D₃ имеют молекулярную массу 51 кДа и состоят из 4 доменов (A/B, C, D и E), характерных для ядерных рецепторов всех стероидных гормонов [240]. Гормон-рецепторный

комплекс $D_3(VDR)$ имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен – E-домен. При взаимодействии $D_3(VDR)$ комплекса с хроматином регуляторных областей ДНК образуется комплекс VDR-ДНК, который присоединяется к витамин-D-чувствительному элементу в промоторном регионе целевых генов, способствуя мобилизации транскрипционных факторов и корегуляторных молекул, приобретая возможность действовать как трансактиватор/трансрепрессор для множества целевых генов [41; 240]. Он образован 12 α -спиральными участками, организованными в три b-слоя, которые формируют лиганд-связывающий «карман» [318]. Основным лигандом ядерных рецепторов витамина D_3 является кальцитриол (K_d 0,5 нМ) [93]. Афинность кальцитриола к ядерным рецепторам примерно в 700 раз меньше, однако его концентрация в плазме в 700-1000 раз выше, чем кальцитриола [211].

VDR имеются во многих органах и тканях (табл. 1.2.), что определяет широкий спектр эффектов витамина D.

Таблица 1.2. -Локализация VDR [242].

Жировая ткань,	Легкие
Надпочечники	Яичники
Кость (остеобласты)	Матка
Паращитовидные железы	Придаток яичка
Мозг (миндалевидное тело, гипоталамус, гипофиз, глиальные клетки)	Предстательная железа
Молочная железа	Околоушная железа
Хрящ	Гладкая мускулатура
Кишечник	Сетчатка глаза
Печень	Кожа
Поджелудочная железа (β -клетки)	Миндалины (дендритные клетки)
	Волосной фолликул
	Лимфоциты В и Т

Почки	
Миокард	

В связи с присутствием VDR во многих органах и тканях, было высказано предположение о том, что витамин D может вызывать не только «классические» эффекты (регуляция фосфорно-кальциевого обмена), но и плейотропные «неклассические» эффекты (табл. 1.3.)

Таблица 1.3. – Патологические состояния, связанные с недостаточностью витамина D [129; 144; 151; 193; 198; 207; 213; 219; 311; 317; 339].

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	Заболевания болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеопороз.
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла Торможение клеточной пролиферации	Увеличение риск развития онкологических заболеваний, в первую очередь – предстательной, молочной железы, прямой кишки, лейкемии
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Увеличение частоты инфекционных заболеваний, в т.ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности, сахарного диабета 1-го

		типа, рассеянного склероза, псориаза
β -клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высокорениновая (почечная) гипертензия; повышенный тромбогенез; увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Увеличение частоты миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и 1α -гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск развития болезни Паркинсона и умственной деградации

Влияние кальцитриола может осуществляться не только за счет геномного, но и – негеномного механизма действия, через мембранные

рецепторы витамина D₃ [212; 314]. Данные рецепторы имеют молекулярную массу 60 кДа и K_d для кальцитриола 0.5 нМ [93]. Кальцитриол связывается с мембрано-ассоциированным стресс-зависимым стероидо-связывающим белком (Membrane Associated, Rapid Response Steroid binding; MARRS). Данный комплекс активирует синтез вторичных мессенджеров – циклических нуклеотидов, диацилглицерола, инозитолтрифосфата и арахидоновой кислоты. Негеномные эффекты отличаются быстротой развития реакции – от секунд до нескольких минут.

1.3. Критерии и причины недостаточности и дефицита витамина D

Потребность в витамине D взрослого человека в физиологических условиях составляет 200 МЕ [56; 166]. Снижение концентрации витамина D в сыворотке крови может быть классифицировано как недостаточность или как дефицит. Под недостаточностью понимают такую ситуацию, когда невозможно поддерживать нормальный уровень кальция в сыворотке крови только за счет витамина D. Включаются другие механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена, среди которых важную роль играет экспрессия ПТГ. Если недостаточность витамина D сохраняется длительно, физиологическая обратная взаимосвязь между кальцитриолом и ПТГ исчезает и гиперпродукция последнего приводит к остеомалации, что рассматривается как дефицит витамина D. Таким образом, для недостаточности витамина D ключевым событием является увеличение концентрации ПТГ, а для дефицита – снижение минеральной плотности костей. Увеличение концентрации ПТГ наблюдается в обоих случаях, а для определения минеральной плотности костей необходимо выполнение денситометрии. Следует признать, что диагностическая ценность денситометрии достаточно высока только в отношении оценки минерализации кости. Однако, не менее важным, чем минерализация, является продукция основного вещества кости, которое составляет более 90% от ее объема. Поэтому «золотым стандартом» для диагностики остеопенических процессов разного происхождения является биопсия костной ткани из гребня крыла подвздошной кости.

В реальной клинической практике выполнение биопсии костной ткани не всегда возможно в силу ряда объективных и субъективных причин. Поэтому единого мнения по поводу критериев недостаточности и дефицита витамина D пока достигнуть не удалось. Отсутствует и консенсус относительно оптимального уровня 25(OH)D, измеряемого в сыворотке крови. Дефицит витамина D, по мнению большинства экспертов, имеет место тогда, когда уровень кальцидиола ниже 50 нмоль/л. Это мнение основано на том, что при концентрации кальцидиола в пределах 50-75 нмоль/л отмечается снижение экспрессии ПТГ (хотя и не до нормальных значений) и абсорбция кальция в кишечнике возрастает на 45-65%. При концентрации кальцидиола выше 75 нмоль/л содержание в сыворотке крови ПТГ и кальция соответствуют нормальным значениям. [169; 236; 277; 329].

Кальцитриол является биологически активной формой витамина D, однако, его не считают оптимальным показателем. В пользу такого мнения приводят следующие доводы.

1. Период полураспада кальцитриола невелик и составляет 4-6 часов
2. Концентрация кальцитриола в сыворотке крови в тысячи раз меньше, чем кальцидиола.
3. При снижении уровня кальцитриола снижается реабсорбция кальция в кишечнике и почках, что способствует экспрессии ПТГ. ПТГ, в свою очередь, не только способствует мобилизации кальция из костной ткани и увеличению его реабсорбции в кишечнике и почках, но и стимулирует синтез кальцитриола за счет увеличения активности 1 α -гидроксилазы. Таким образом, даже при снижении уровня кальцидиола, концентрация кальцитриола может некоторое время оставаться в нормальных пределах.

Показано, что уровень кальцидиола в сыворотке крови ассоциирован с такими клиническими исходами, как минерализация костей, риск низкоэнергетических переломов., риск падений, сердечно-сосудистые катастрофы, общая смертность [84; 120; 143; 160; 261].

У лиц пожилого и старческого возраста широкая распространенность (40% и более) недостаточности витамина D обусловлена рядом причин, специфических именно для этих возрастных групп. К ним относят в первую очередь:

- возрастное снижение синтеза витамина D в коже [275]
- малоподвижный образ жизни [81],
- недостаточную инсоляцию, независимо от региона проживания, в том числе, обусловленную малоподвижным образом жизни [163]
- возрастное снижение костной массы [162]
- особенности питания [96]
- коморбидность [281].

Несмотря на строгую логику приведенных доводов, оказалось, что многие из взаимосвязей кальцидиола не так сильны, как можно было бы ожидать и не согласуются между различными группами населения. Например, афроамериканцы имеют более низкую концентрацию сывороточного кальцитриола по сравнению с европеоидами. Однако, у них значительно более низкие показатели остеопоротических переломов [157]. Кроме того, у лиц с низким уровнем кальцидиола может быть нормальной концентрация ПТГ в сыворотке крови [103]. О том же свидетельствуют результаты обследования 414 мужчин пожилого возраста, у которых не было выявлено взаимосвязи между уровнем кальцидиола и ПТГ. Кроме того, хотя результаты множественного регрессионного анализа подтверждали взаимосвязь уровня кальцидиола и минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии, но сами коэффициенты регрессии были очень низкими: для тазобедренного сустава ($r=0,0003$) и для позвоночника ($r=0,001$) [278]. В французском исследовании MINOS (881 мужчин в возрасте 19-85 лет), биохимических маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани не коррелировала с сывороточным кальцидиолом у мужчин в возрасте моложе 55 лет [295].

Поэтому, определение кальцитриола является полезным, по крайней мере, при таких заболеваниях, как ХБП, онкогенная остеомалация, рахит, саркоидоз [122; 123; 164; 171].

1.4. Нарушения статуса витамина D при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

1.4.1. Роль рецепторов к витамину D.

К сердечно-сосудистым заболеваниям, ассоциированным с дефицитом витамина D относят в первую очередь атеросклероз и гипертоническую болезнь. Наличие VDR в кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках обуславливает участие витамина D в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

В табл. 1.4. представлены прямые и непрямые эффекты недостаточности витамина D на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 1.4. - Прямые и непрямые эффекты недостаточности витамина D на сердечно-сосудистую систему.

Прямые эффекты	Непрямые эффекты
Увеличение пролиферации кардиомиоцитов	Повышение артериального давления Инсулинорезистентность
Увеличение сократительной способности миокарда	Увеличение жировой массы тела Снижение уровня липопротеидов высокой плотности
Рост атеросклеротической бляшки	Увеличение продукции ПТГ
Сосудистая кальцификация	
Эндотелиальная дисфункция	
Увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	

Снижение экспрессии ПТГ является одним из важных механизмов протекторного влияния витамина D на миокард. Мембранные рецепторы к

ПТГ обнаружены в кардиомиоцитах. Известно, что ПТГ стимулирует развитие ГЛЖ, кальцификации клапанов и миокарда, аритмий и артериальной гипертензии [315].

Экспериментальные модели дефицита витамина D выполняли на мышцах двух линий: нокаутных по VDR [87] и нокаутных по 1 α -гидроксилазе [345]. Оказалось, что ингибция РААС предотвращала повреждение сердечно-сосудистой системы. Это позволило сделать вывод о ведущей роли в данном процессе гиперэкспрессии ренина. Далее было показано, что у мышей, нокаутных по VDR только в кардиомиоцитах, минеральный обмен не нарушался, но развивалась гипертрофия миокарда [101].

В нескольких исследованиях на культуре клеток удалось показать, что активация VDR может ингибировать различные этапы патогенеза атеросклероза. В частности, витамин D способен ингибировать трансформацию макрофагов в пенистые клетки и подавлять экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и пролиферацию гладкомышечных клеток [87; 270; 326]. Низкая экспрессия VDR в коронарных артериях коррелировала с большим размером атеросклеротической бляшки [283; 326]. Кроме того, было показано, что активация VDR в макрофагах, тормозит развитие атеросклероза у мышей за счет подавления местной РААС [294].

Гипертрофия миокарда сопровождается увеличением экспрессии VDR в сердце [101]. Это можно считать адаптивным механизмом, так как витамин D оказывает антипролиферативное и антигипертрофическое действие на кардиомиоциты [255]. Кроме того, витамин D участвует в регуляции потоков кальция в кардиомиоцитах и таким образом вовлечен в поддержание диастолической функции миокарда [153]. Витамин D может играть роль в регуляции обмена внеклеточного матрикса миокарда и, тем самым, препятствовать развитию кардиального фиброза [139; 255].

Мыши, нокаутные по генам VDR и 1 α -гидроксилазы, отличались повышенной продукцией ренина в почках, а VDR нокаутные – еще и в миокарде [334]. Также в обоих случаях регистрировали высокий уровень

ангиотензина II в сыворотке крови. Следует отметить, что эти особенности никак не были связаны с концентрацией ПТГ и кальция в сыворотке крови [224].

C.Zhou и соавт. [345] показали, что у мышей, нокаутных по гену 1α -гидроксилазы развивалась систолическая дисфункция миокарда. При этом, назначение кальцитриола устраняло этот дефект. Кардиомиоциты 6-месячных VDR нокаутных мышей проявляли более высокую скорость сокращения и расслабления по сравнению с кардиомиоцитами старых ненокаутных мышей [302]. Инкубация кардиомиоцитов ненокаутных мышей с кальцитриолом увеличивала скорость их расслабления. В последующем было показано, что эффект витамина D может быть опосредован негеномными быстрыми взаимодействиями между VDR и кавеолином-3 в поперечных трубочках сарколеммы кардиомиоцитов [344].

Как выяснилось, витамин D регулирует целостность внеклеточного матрикса миокарда благодаря воздействию на матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [324]. Дисбаланс между ними был ассоциирован с прогрессированием систолической и диастолической дисфункции миокарда [78]. Оказалось, что кардиальные фибробласты новорожденных крысят экспрессируют ген VDR и эта экспрессия увеличивалась после воздействия профибротических/прогипертрофических агонистов эндотелина. Предварительная обработка фибробластов кальцитриолом на 20% снижала экспрессию гена препроэндотелина [100]. На основании полученных данных авторы сделали заключение о существовании механизма отрицательной обратной связи, при которой экспрессия гена VDR подавляет активацию эндотелина. Соответственно, недостаточность витамина D способствует, а ее коррекция препятствует развитию гипертрофии и фиброза миокарда [325].

Нокаутные по гену VDR мыши отличались более высокой степенью интерстициального фиброза, ассоциированного с экспрессией генов кардиальных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и снижением экспрессии

генов ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1 и TIMP-3). Данный эксперимент позволил раскрыть один из механизмов участия витамина D в супрессии ремоделирования миокарда [267]. Сходные данные были получены при обследовании 631 практически здорового британского эмигранта из Бангладеш. Были выявлены отрицательные корреляции между концентрацией С-реактивного белка с кальцидиолом и ПТГ, а также между MMP-9 и кальцидиолом [301].

1.4.2. Нарушения статуса витамина D и атеросклероз

Формирование атеросклеротической бляшки – многоступенчатый процесс, в который вовлечены модифицированные липопротеиды, эндотелиальные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [147]. Иницирующим моментом является увеличение концентрации ЛПНП в сыворотке крови, которые инфильтрируют сосудистую стенку, где подвергаются модификации [107; 158; 292]. Окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами, которые синтезируют молекулы клеточной адгезии. Последние способствуют привлечению моноцитов и формированию пенистых клеток [136; 280]. Макрофаги выступают в роли антиген-презентирующих клеток, представляя белки и липиды Т-лимфоцитам. Активированные Т-лимфоциты секретируют ряд цитокинов, способствующих пролонгации иммунного воспалительного ответа. Макрофаги также продуцируют металлопротеиназы и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который может дестабилизировать атеросклеротическую бляшку и вызвать ее повреждение [115]. Макрофаги экспрессируют все компоненты потенциального промоутера атеросклероза – РААС [114]. Продукция ангиотензина II увеличивается при превращении моноцитов в тканевые макрофаги.

Несмотря на стройность приведенной схемы, есть ряд фактов, которые не могут быть должным образом объяснены. Их принято называть

парадоксами, при этом добавлять название страны, в которой было выполнено исследование со «странными» результатами:

- французский парадокс – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний во Франции относительно низкая, несмотря на высокое потребление насыщенных жирных кислот [269]
- итальянский парадокс – население с высоким уровнем распространенности курения сигарет в Италии имеет низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [154]
- парадокс Северной Ирландии – население с высоким уровнем заболеваемости сердечно-сосудистых заболеваний в Северной Ирландии не имеет ожидаемых показателей риска [128].
- албанский парадокс – население с низким социально-экономическим статусом в Албании имеет низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [146]
- индийский парадокс – показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Индии среди городского населения выше по сравнению с сельским населением, несмотря на очень низкое потребление жиров [289].

Перечисленные парадоксы доказывают, что полной ясности в вопросах этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний пока нет.

Артериальная гипертензия, независимо от того, является ли она первичной или вторичной, обусловлена дисбалансом общего периферического сосудистого сопротивления и минутного объема кровообращения. Ведущая роль в регуляции артериального давления принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. В ряде работ показана взаимосвязь между уровнем витамина D и ее компонентами.

Натрий- и объемзависимое повышение АД с развитием гипертрофии миокарда зарегистрировано у нокаутных по VDR мышей. При этом, задержка натрия и жидкости обусловлена экспрессией продукции ренина и ангиотензина II [208]. В физиологических условиях стимулами для

увеличения синтеза ренина являются величина перфузионного давления в клубочках, гиперсимпатикотония и высокая концентрация натрия в моче. Гуморальными факторами, активирующими секрецию ренина являются некоторые простагландины, оксид азота и адреномедуллин [98]. Высокое потребление натрия, повышение АД и экспрессия ангиотензина II сами по себе могут приводить к повреждению органов-мишеней и выделить ведущий компонент не всегда бывает возможно. Кроме того, повышение уровня ангиотензина II сопровождается увеличением потребления соли и жаждой [198]. Однако, у нокаутных по гену VDR мышей влияния перечисленные стимулы возникали вторично по отношению к снижению уровня кальцитриола в сыворотке крови. В частности, продукция матриксной РНК ренина была увеличена в 3 раза. Соответственно, при этом отмечалось увеличение систолического и диастолического АД на 25-30% и отношения массы миокарда к массе животного в среднем на 20-25%.

Проведение пробы с 24-часовой депривацией позволило уточнить, что у нокаутных мышей базальный уровень секреции ренина выше, чем у диких мышей. Далее диким мышам вводили стронций, который блокирует синтез кальцитриола. Как и ожидалось, после этого снизился уровень кальция в сыворотке крови. Одновременно отмечалось повышение уровня матриксной РНК ренина, что свидетельствовало о супрессорной роли кальцитриола на синтез ренина. Для подтверждения такого предположения мышам вводили 2 дня подряд кальцитриол в дозе 30 пмоль. После этого уровень ренина снизился на 35%, а после пятой инъекции – на 50%.

Дефицит витамина D неизбежно приводит к гипокальциемии и повышению уровня ПТГ. В данном исследовании после введения мышам стронция, за 3 месяца наблюдения уровень кальция снизился на 30%, а уровень ПТГ увеличился в 150 раз. Поэтому возник вопрос о том, является ли влияние дефицита витамина D на повышение уровня ренина прямым, или оно вторично по отношению к снижению внутриклеточного кальция (кальций является вторичным мессенджером стероидных гормонов). Для

ответа на этот вопрос авторами были обследованы нокаутные мыши, у которых уровень кальция в сыворотке крови еще был нормальным, но уровень ПТГ уже увеличился в 6 раз за счет отсутствия ингибирующего влияния кальцитриола на синтез последнего. Этим мышам перевели на диету содержащую 2% кальция, 1,25% фосфатов и 20% лактозы. В результате концентрация ПТГ нормализовалась, тогда как матриксной РНК ренина – нет. На основании приведенных данных авторы сделали вывод о том, что витамин D является ингибитором ренина – темп-лимитирующего фактора функционирования РААС.

В одном из недавних мета-анализов были изучены результаты 19 кросс-секционных и 10 проспективных исследований, посвященных взаимосвязи витамина D и артериальной гипертензии [190]. В проспективные исследования (наблюдение в течение 1,3-15,0 лет) были включено 58262, в кросс-секционные – 90535 человек. Нормальный уровень кальцитриола ассоциировался со снижением относительного риска развития артериальной гипертензии на 33%. Была выявлена значительная гетерогенность обследуемой популяции, однако систематических ошибок в исследованиях, включенных в мета-анализ авторы не выявили. Наиболее существенно снижение относительного риска развития артериальной гипертензии (на 64%) было отмечено в проспективных исследованиях у женщин с сохранным менструальным циклом.

F.L. Szeto и соавт. [294] выполнили экспериментальную работу на нескольких линиях нокаутных мышей: по гену VDR, по гену рецепторов к ЛПНП, и по комбинации обоих генов. Мыши с комбинацией нокаутных генов отличались ускоренным развитием атеросклероза в безымянной артерии и дуге аорты, несмотря на низкий уровень ЛПНП по сравнению с мышами, нокаутными только по гену рецепторов к ЛПНП. Кроме того, перитонеальные макрофаги мышам с комбинацией нокаутных генов более активно поглощали холестерин и быстрее превращались в пенистые клетки по сравнению с макрофагами мышам, нокаутных только по гену рецепторов к

ЛПНП. Назначение селективного ингибитора ренина – алискирена – устраняло указанные различия. Авторами сделан вывод о том, что макрофагальные VDR могут способствовать замедлению формирования пенистых клеток за счет супрессии местной ренин-ангиотензиновой системы.

S.Weng и соавт. [326] выявили, что у мышей с дефицитом витамина D, которые получали диету с высоким содержанием жиров, увеличивалось содержание ренина в сыворотке крови, увеличивалось систолическое и диастолическое АД, и в 2-8 раз увеличивался риск атеросклеротического поражения дуги аорты, грудного и брюшного отделов аорты по сравнению с мышами с нормальным уровнем витамина D. Также это сочеталось с увеличением инфильтрации макрофагами атеросклеротических бляшек.

M.Takeda и соавт. [296] использовали у нокаутных по F_{roE} мышей диету, обогащенную кальцитриолом. На этом фоне отмечалось снижение тяжести атеросклеротического поражения, аккумуляции макрофагов и инфильтрации CD4⁺ Т-лимфоцитами аортального синуса. Одновременно отмечалось увеличение Это сопровождалось увеличением Т-клеток, продуцирующих транскрипционный фактор FOXP3, участвующий в супрессии иммунного воспаления и снижение CD80/CD86 дендритных клеток атеросклеротических бляшках. Авторы сделали вывод об антиатеросклеротическом эффекте витамина D.

J. Oh и соавт. [244] обследовали 76 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, и ожирением. У всех больных уровень кальцидиола был ниже 80 нмоль/л. Были выделены дополнительно 4 группы контроля: 15 человек с сочетанием гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и ожирения без недостаточности витамина D, 10 человек с наличием только и 10 практически здоровых с нормальным уровнем витамина D. У обследуемых всех групп были выделены макрофаги, которые культивировали на средах, обогащенных кальцитриолом или с его дефицитом. Кальцитриол способствовал снижению формирования пенистых клеток за счет уменьшения ацетилирования или окисления ЛПНП. После

удаления VDR с поверхности макрофагов, наоборот, отмечалось ускорение формирования пенных клеток модифицированными ЛПНП. Авторы сделали вывод о том, что уменьшение количества VDR является сигнальным механизмом для активации формирования пенных клеток, как одного из механизмов ускоренного развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа.

Клинические исследования

Множество клинических посвящено ассоциации между низкой концентрацией витамина D и риском сердечно-сосудистых заболеваний, и, в частности, ишемической болезни сердца. Однако, в этой области нет единства мнений. Ряд авторов считают, что подобная взаимосвязь есть [70, 91; 144; 187; 202; 222; 229; 292; 315; 322; 347], некоторые исследователи в этом сомневаются [140; 210; 256; 292; 305; 309; 342].

В рамках проспективного популяционного исследования Third National Health and Examination Survey (NHANES III) для оценки взаимосвязи между уровнем витамина D и сердечно-сосудистой патологией наблюдали 13331 человека (медиана наблюдения составила 8,7 лет) [223]. За это время умерли 1806 человек. В качестве причин смерти фигурировали следующие: сердечно-сосудистые заболевания у 777, опухоли различной локализации у 424, инфекционные заболевания у 105 и несчастный случай у 95 человек. Среди пациентов, умерших от сердечно-сосудистых причин, у 590 основным диагнозом была ИБС, у 145 атеросклероз сосудов головного мозга и у 42 застойная сердечная недостаточность. Средний возраст умерших составил 66,4 года; у 58% регистрировали артериальную гипертензию, у 19% сахарный диабет. Первичная патология сердечно-сосудистой системы была установлена лишь у 32% больных. Дефицит витамина D увеличивал риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,3 раза, дефицит – в 1,7 раза. Следует отметить, что сывороточные уровни кальция и фосфора не были взаимосвязаны ни с общей, ни с сердечно-сосудистой смертностью.

Еще одно крупное популяционное исследование Health Professionals Follow-up Study, включало 51529 практически здоровых мужчин в возрасте 40-75 лет (средний возраст 63,8 лет). В течение 10 лет наблюдения у 454 развился нефатальный острый инфаркт миокарда или фатальная сердечная недостаточность. В группу контроля включили 900 мужчин, сопоставимых по основным клинико-лабораторным данным. Уровень кальцидиола составил в первой группе $57,5 \pm 19,0$, во второй – $61,5 \pm 20,7$, $p=0,002$. Относительный риск развития острого инфаркта миокарда при уровне кальцидиола менее 75 нмоль/л составил 1,7.

Q. Sun и соавт. проанализировали данные двух популяционных исследований: Nurses' Health Study и Health Professionals Follow-Up Study, включавших 74272 женщин и 44592 мужчин [292], у которых отсутствовали признаки сердечно-сосудистой патологии. Длительность наблюдения составила 2280324 человеко-лет. В течение этого периода зарегистрировано 9886 эпизодов острого инфаркта миокарда или инсульта. После коррекции на возраст и другие фремингемские факторы риска общее потребление витамина D (с пищей и добавками) ассоциировалось со снижением относительного риска ИБС у мужчин (на 16%), но не у женщин.

В датском популяционном исследовании Copenhagen City Heart Study [91] в течение 29 лет наблюдали 10170 практически здоровых человек. За это время у 3100 была диагностирована ИБС, у 1625 острый инфаркт миокарда и 6747 человек умерли. У обследуемых с уровнем кальцидиола менее 75 нмоль/л относительный развития риск ИБС увеличился на 40%, острого инфаркта миокарда на 64%, преждевременной смерти от сердечно-сосудистых причин на 40%.

Сходные результаты были получены в популяционном исследовании Framingham Offspring Study, включавшем 1739 практически здоровых мужчин и женщин, средний возраст которых составил 59 лет [316]. У 30% выявлена недостаточность, а у 9% – дефицит витамина D. При наблюдении в течение первых пяти лет у 120 человек развился первый сердечно-

сосудистый эпизод. Недостаточность витамина D увеличивала его относительный риск в 1,6 раза. Однако, такой результат был отмечен только при наличии артериальной гипертензии.

В настоящее время вся имеющаяся информация по оценке терапии препаратами витамина D на течение сердечно-сосудистых заболеваний основана на анализе вторичных точек. В целом, не получено убедительных доказательств в пользу благоприятного влияния витамина D или его комбинации с препаратами кальция, но в некоторых работах представлены положительные тенденции [256]. Большинство работ, в которых показана взаимосвязь между снижением уровня витамина D и увеличением кардиометаболического риска, являются одномоментными (кроссекционными), что в известной мере ограничивает строгость выводов. Однако, в последние несколько лет появились публикации длительных наблюдений.

В трех исследованиях представлены данные об ассоциации статуса витамина D и риском развития артериальной гипертензии. JP Forman и соавт. [132] представили данные о наблюдении за 1484 практически здоровыми женщинами в возрасте 32-52 года в течение 6 лет. Эти женщины были включены в Nurses Health Study 2. У 742 из них за время наблюдения развилась артериальная гипертензия. Уровень кальцидиола менее 50 нмоль/л (выявлен в 65,7% случаев) ассоциировался с увеличением риска развития артериальной гипертензии в 2,21 раза. После коррекции на индекс массы тела, физическую активность, семейный анамнез по артериальной гипертензии, концентрации в плазме ПТГ, кальция, фосфора, креатинина и мочевой кислоты величина риска снизилась до 1,66. Полученная математическая модель позволила уточнить, что недостаточность витамина D может ежегодно служить одной из причин новых случаев артериальной гипертензии у 23,7% молодых женщин.

1.4.3. Роль витамина D в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на многочисленные экспериментальные данные об участии дефицита витамина D в патогенезе атеросклероза, очень мало качественно проведенных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых использовали препараты витамина D в популяции высокого риска. Полученные в них результаты не всегда однозначны. [61].

М. Pfeifer и соавт. [253] наблюдали 148 женщин с недостаточностью витамина D в возрасте 74 ± 1 год. 74 пациентки получали ежедневно 1200 мг кальция и 800 МЕ витамина D₃ и 74 – только 1200 мг кальция в течение 8 недель. К концу срока наблюдения лишь у лиц, получавших кальций в сочетании с витамином D отмечалось снижение систолического АД с $144,1 \pm 20,4$ до $131,0 \pm 16,9$ мм рт ст ($p=0,02$), а также изменение частоты сердечных сокращений с $75,4 \pm 11,4$ до $71,3 \pm 13,6$ ($p=0,02$).

Вместе с тем при обследовании женщин в постменопаузе не всегда находят взаимосвязь между уровнем витамина D и сердечно-сосудистым риском. Так, J. Hsia и соавт. [173] в течение 7 проводили двойное слепое исследование, в котором наблюдали 36282 практически здоровых женщин в возрасте 50-79 лет. 499 пациенток получали добавки в виде карбоната кальция 500 мг и витамина D 200 МЕ дважды в день и 475 – плацебо. За это время инсульт развился у 362 женщин получавших витамин D и у 377 в группе плацебо. Острый инфаркт миокарда был зарегистрирован у 475 женщин, получавших витамин D и у 362 в группе плацебо. Авторы сделали вывод о том, что добавки препаратов кальция и витамина D не снижают коронарный и цереброваскулярный риск.

М. De Metrio и соавт. [115] в течение года наблюдали 814 пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром. Нормальный уровень кальцидиола был отмечен только у 93 из них. У 566 выявлена недостаточность и у 155 дефицит витамина D. Медиана концентрации

кальцидиола с плазме крови у пациентов с подъемом сегмента ST и без него была сходной и составляла около 35 нмоль/л.

1.5. Взаимосвязь статуса витамина D и состояния сердечно-сосудистой системы при терминальной почечной недостаточности.

1.5.1. Статус витамина D при терминальной почечной недостаточности

Как было указано выше, витамин D в организме претерпевает ряд превращений и существует в нескольких формах, определяемых в сыворотки крови, наиболее важными являются кальцидиол и кальцитриол, уровень которых характеризует статус витамина D. В общей популяции для его оценки достаточно определять только концентрацию кальцидиола в крови, так как образование кальцитриола в почках регулируется только уровнем кальцидиола и активность VDR не изменена [168].

Больные, получающие лечение программным ГД, представляют особую группу пациентов, для которых важно параллельное определение концентрации кальцидиола и кальцитриола. У них из-за выраженного нефросклероза практически полностью выключена функция почечной 1 α -гидроксилазы, а также отсутствует влияние ПТГ на почечную реабсорбцию кальция и фосфора. При этом, уровень кальцидиола дает представление о запасах витамина D и основных путях его поступления в организм, а уровень кальцитриола позволяет оценить активность внепочечной 1 α -гидроксилазы [168].

При ХБП реализация функций витамина D значительно страдает в силу нескольких причин. С одной стороны, имеет место нарушение синтеза кальцитриола в почках из-за снижения активности почечной 1 α -гидроксилазы [205]. Многие ткани организма обладают собственной 1 α -гидроксилазой и способны сами синтезировать кальцитриол из кальцидиола для собственных потребностей независимо от почек. Однако, уточнить претестовую вероятность того, насколько внепочечная активность фермента способна компенсировать изменения, связанные с нефросклерозом, весьма

затруднительно. Пожалуй, единственный способ оценки последней – это параллельное определение уровня кальцидиола и кальцитриола в крови, что представляется особенно важным в условиях нарушения активности VDR, наблюдающимся у больных на ГД [185; 224].

Существует несколько подходов для теоретической оценки уровня кальцидиола в крови у пациентов с ХБП. Одни авторы считают оптимальной ту концентрацию кальцидиола сыворотки, при которой обеспечивается максимальное подавление секреции ПТГ, осуществляемое с помощью двух механизмов. Оба осуществляются через трансформацию в кальцитриол. Первый состоит в том, что кальцитриол, воздействует на VDR паращитовидных желез и подавляет секрецию ПТГ. Другой механизм заключается в том, что кальцитриол повышает всасывание Са в кишечнике, а увеличение концентрации последнего в сыворотке приводит к стимуляции кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез, что также тормозит секрецию ПТГ. Согласно другому методу оценки, оптимальным считается тот уровень кальцидиола, при котором достигается плато в концентрации кальцитриола в крови. Третий критерий адекватности уровня кальцидиола основан на обеспечении максимального всасывания Са в кишечнике. Независимо от подхода, принято различать следующие уровни кальцидиола сыворотки крови: оптимальный, недостаточность (снижение запасов кальцидиола в организме) и дефицит кальцидиола (проявляется нарушением минерального обмена).

Значения уровня кальцидиола, соответствующие разным вариантам статуса ВД по данным разных авторов несколько отличаются. Так, достаточным (оптимальным) по данным одних исследователей считается уровень выше 75 нмоль/л (30 пг/мл) [312], по рекомендациям других - выше 50 нмоль/л (20 пг/мл) [237; 241]. Недостаточность определяется при уровне кальцидиола 30-50 нмоль/л (12-20 пг/мл) [133], дефицит – при 12-30 нмоль/л (5-12 пг/мл) и тяжелый дефицит – менее 12 нмоль/л (5 пг/мл) [237]. Учитывая значимость ВД в регуляции многих процессов, мы считаем оптимальным

уровень кальцидиола выше 75 нмоль/л, уровень от 30 до 75 – недостаточностью, а ниже 30 – дефицитом. Дефицит кальцидиола, особенно тяжелый, характеризуется нарушением процессов минерализации остеоида, что приводит к развитию костной патологии: рахита у детей или остеомалации у взрослых.

У диализных пациентов к общепопуляционным причинам нарушения статуса ВД добавляются специфические. К ним относят в первую очередь различные изменения, которые затрудняют проникновение ультрафиолетовых волн в кожу. Известно, что с течением времени развивается у всех развивается гиперпигментация и у 60% – ксероз [129]. Считается, что гиперпигментация связана с накоплением в коже пигментов среднемoleкулярной массы, таких как урохромы, каротиноиды, α - и β -меланоцитстимулирующий гормон [44; 199; 232;; 234; 245].

Немаловажное значение имеет локальное образование конечных продуктов гликозилирования белков (реакция Мэйларда), которые активируют отложение коллагена как в самой коже, так и в стенках ее капилляров. В результате появляется еще один фактор, затрудняющий образование 7-дегидрохолестерин под воздействием ультрафиолета, а кроме того способствующий нарушению микроциркуляции и транспорта образовавшегося холекальциферола [214].

Данные о статусе ВД позволяют условно различать два типа его дефицита [165]:

1. Прогормональный, обусловленный недостаточным поступлением прогормона D с пищей и/или недостаточным его синтезом в коже.
2. Гормональный, обусловленный недостаточной активностью 1α -гидроксилазы (синтез гормона D) или резистентностью VDR.

Прогормональный тип дефицита витамина D в общей популяции является наиболее распространенным. Это связано в первую очередь с постарением населения. У лиц пожилого и старческого возраста синтез

витамина D в коже в 4 раза ниже по сравнению с более молодыми людьми. Кроме возрастного фактора, в Северном полушарии важную роль играет недостаточная инсоляция, а в Южном (большинство стран «третьего мира») – темный цвет кожи и недостаточное поступление с пищей. Следует отметить, что у больных с терминальной почечной недостаточностью, живущих в Российской Федерации, ряд пищевых источников ВД не всегда доступен. В частности, по финансовым причинам к ним можно отнести рыбу лососевых пород и свежевыжатый апельсиновый сок.

Изменения в желудочно-кишечном тракте у больных, начинающих лечение ГД выявляют в 40-80% случаев. При этом возможно как недостаточное потребление продуктов, содержащих ВТ (например, в связи с тошнотой, снижением аппетита), так и нарушение его всасывания в тонкой кишке [120; 204; 286].

Гормональный тип дефицита витамина D характеризуется либо снижением его синтеза (в первую очередь – в почках), либо снижением чувствительности (или числа) VDR (наиболее значимо – в тонкой кишке, скелетных мышцах и почках). Снижение синтеза кальцитриола характерно для большинства диализных больных. У многих, особенно у тех, кто получает лечение ГД более 5 лет, отмечается снижение чувствительности и числа VDR

1.5.2. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы при терминальной почечной недостаточности.

Важнейшим фактором, во многом определяющим вероятность появления “нежелательных кардиоваскулярных” событий как у пациентов с ХБП, так и без нее, является состояние левого желудочка, прежде всего, наличие его гипертрофии (ГЛЖ) [137; 147]. ГЛЖ обнаруживают не менее, чем у 70% пациентов к моменту начала ЗПТ. Формирование гипертрофии отражает процессы ремоделирования миокарда, вызванные в первую очередь

повышением АД и/или гиперволемией. Однако, при терминальной почечной недостаточности следует учитывать и воздействие метаболических факторов. Поэтому патогенетические механизмы, участвующие в развитии гипертрофии и фиброза ЛЖ при ХБП [32; 79; 215; 270], можно условно подразделить на три группы

- Связанные с постнагрузкой (артериальная гипертензия, увеличение жесткости сосудистой стенки, гиперсимпатикотония, эндотелиальная дисфункция)
- Связанные с преднагрузкой (анемия, междиализная прибавка массы тела, дисфункция фистулы, системное воспаление, ишемия доставки)
- Не связанные с постнагрузкой и(или) преднагрузкой.

Последняя группа отчасти может определяться таким общим феноменом как кальцификация аорты, весьма характерным для ХБП [7; 14; 26; 40].

Поражение сосудов у больных с тПН может быть обусловлено атеросклерозом, внекостной кальцификацией или их сочетанием. ХБП является независимым фактором развития атеросклероза, так как при снижении СКФ наряду с нарушениями липидного обмена все более активную роль начинают играть факторы повреждения сосудистой стенки (артериальная гипертензия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, гиперпаратиреоз, уремическая интоксикация) [52; 58].

Наиболее характерными и специфическими изменениями сердца при ХБП являются формирование ГЛЖ, а также нарушение ангиоадаптации, которая приводит связано с хронической болезнью почек, которые приводят к сердечной и сосудистой к снижению капиллярного снабжения миокарда. В целом, эти изменения вызывают развитие миокардиального фиброза и увеличению расстояния между кардиомиоцитами и функционирующими капиллярами. Последнее обстоятельство в значительной мере усиливает

ишемию миокарда и, является независимым фактором прогрессирования миокардиального фиброза [67].

В экспериментальных моделях ХБП, которую создавали у крыс путем субтотальной нефрэктомии, активация интерстициальных фибробластов развивалась уже спустя 2 недели после операции. Через 3-4 недели формировалась ГЛЖ и в течение 8-12 недель отмечались уменьшение плотности капилляров и изменения в сосудистой стенке [320]. Кроме того, было выявлено усиление апоптоза кардиомиоцитов, обусловленное активацией циклина D2 и редукцией ингибитора циклин-зависимой киназы [66; 118].

Ангиоадаптация к ишемии в скелетной мускулатуре и в миокарде имеет общие черты, что предполагает участие про- и антиангиогенных факторов. У крыс после субтотальной нефрэктомии, снижение на 25% капиллярного кровотока в миокарде через 8 недель после операции было связано с зоной острого инфаркта миокарда в 2 раза большей, чем у контрольных животных без нарушения функции почек [177]. Это позволяет думать о том, что при снижении экскреторной функции почек увеличивается чувствительность миокарда к ишемическому повреждению. Экспериментальные данные были подтверждены наблюдательными наблюдениями, в которых более, чем у 70% диализных пациентов (как взрослых, так и детей), отмечались повторные эпизоды интрадиализного нарушения функции миокарда, сопровождающиеся повышением уровня тропонина Т в плазме крови [181; 326].

Следует отметить, что подобные микроваскулярные изменения в развиваются не только в сердце, но и в других сосудистых регионах (кожа, скелетные мышцы и др). Однако, это происходит позже, чем в миокарде. С другой стороны, для большинства пациентов с ХБП характерно наличие коморбидных состояний, способствующих развитию поражений сердечно-сосудистой системы. Экспериментальные данные свидетельствуют о нарушении рецепторных взаимодействий сосудистого фактора роста

эндотелия сосудов (VEGF) в сердце и скелетной мускулатуре. В этом контексте определенную роль может играть симпатическая гиперактивность, так как она сопровождается снижением синтеза информационной (матричной) РНК VEGF. Косвенно это подтверждается наблюдениями, в которых перерезка симпатических нервов (денервация почки) или назначение бета-блокаторов в дозах ниже гипотензивных сопровождаются улучшением микроциркуляции в миокарде и снижают темпы развития ГЛЖ [68; 319].

Для запуска процесса сосудистой кальцификации необходимы 2 условия: повреждение гладкомышечных элементов меди и нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Непосредственная первопричина поражения миоцитов существенной роли не играет. Это может быть воздействие «уремических токсинов», провоспалительных цитокинов, напряжение сдвига крови при повышении АД и т.д. Споры относительно того, что является первичным при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена при ХБП нам представляются умозрительными. Длительно лидировала точка зрения о том, что наиболее важным является гипокальциемия. В настоящее время появляется все больше публикаций о ведущей роли гиперфосфатемии. Фосфорно-кальциевый баланс строго регулируется в довольно узком диапазоне тремя основными гормонально активными веществами: витамином D, ПТГ и FGF23. В конечном счете, их взаимодействие призвано поддерживать нормальное соотношение Ca и P_i в сыворотке крови. По мере прогрессирования ХБП метаболические нарушения начинают приобретать все более хаотичный характер и гипокальциемия становится менее значимой для организма, так как имеется «неиссякаемый» источник Ca – кости. В то же время экскреция фосфатов падает по мере снижения СКФ, а возможность «биохимически» справиться с гиперфосфатемией только одна – образование кристаллов гидроксиапатита кальция. С этой целью P_i способствует трансформации поврежденных миоцитов в остеобластоподобные клетки.

Кальцификация мышечной оболочки сосудов приводит к увеличению их жесткости, повреждению эндотелия и стенозированию. В коронарных артериях выраженность кальцификации прямо коррелирует с выраженностью признаков атеросклероза [85], увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда и ухудшает результаты ангиопластики [123]. Независимо от наличия традиционных факторов риска, кальцификация коронарных артерий увеличивает риск внезапной смерти [117].

Традиционно кальцификацию при ХБП рассматривали, как пассивный процесс, обусловленный «перенасыщением» плазмы крови ионами кальция и фосфата, в связи с чем было предложено рассчитывать кальций-фосфорное произведение. Рассматривалось также участие дегенеративных процессов, атеросклероза и воспаления. Однако, в течение последних лет показано, что внескостная кальцификация процесс активный и протекает в три этапа:

- формирование остеобластов,
- экспрессия матричных белков,
- минерализация.

Формирование остеобластов из гладкомышечных клеток происходит под действием ряда факторов, среди которых наиболее значимым считается P_i [287]. Увеличение уровня P_i приводит к активации натрий-зависимого фосфатного котранспортера III типа (Pit-1) У больных с тяжелыми стадиями ХБП его уровень повышается за счет снижения мочевой экскреции, а также активации остеокластов. Последний процесс находится под контролем ПТГ и витамина D. Это приводит к экспрессии транскрипционного связывающего ядерного фактора α -1 (CBFA-1), имеющего решающее значение для дифференциации остеобластов и регуляции костно-ассоциированных факторов, таких как остеокальцин и остеопонтин. У мышей, нокаутных по гену CBFA-1, костная ткань не развивается [77].

Содержание неколлагеновые белков (остеопонтин, остеоонектин, матриксный Gla протеин и остеокальцин) в костном матриксе невелико и составляет около 10%. Однако, они оказывают существенное влияние на

трансформацию остеобластов. Известно, что кальций связывающий и кальций транспортирующий белок остеокальцин, прочно связан с гидроксипатитом и участвует в реализации кальциевых эффектов кальцитриола [28]

При ХБП кальцификации могут подвергаться как интимальная, так и медиальная оболочка сосудов, а также миокард и клапанные структуры. Независимо от зоны поражения, кальцификаты характеризуются сходным минеральным составом (до 90% апатита) и, как минимум, двумя общими условиями формирования [33]

1. Отложению минерального вещества предшествуют внеклеточных отложений липидов, а также деструкция волокон коллагена, эластина и клеток гладкой мускулатуры сосудистых стенок.

2. Начальным этапом как естественного (физиологического), так и патогенного (нефизиологического) минералообразования является формирование матричных везикул («matrix vesicles») [69].

Кальцинаты, формирующиеся в интимае, являются важной составной частью атеросклеротической бляшки. В связи с этим, признаки интимальной кальцификации обычно рассматривают, как суррогатный маркер атеросклероза. Ряд авторов считают, что, чем более кальцифицирована бляшка, тем выше вероятность ее повреждения, например, при повышении АД или коронарораспазме. Поэтому интимальная кальцификация воспринимается в качестве важного прогностического критерия неблагоприятных кардиальных событий [94; 203; 257]. Однако, в некоторых исследованиях не было получено подтверждения взаимосвязи между кальцификацией бляшки и ее хрупкостью [261; 265]. В частности, показано, что чем больше содержание кальция в бляшке, тем она устойчивее к внешним воздействиям [208]. Использование современных методик, в том числе когерентной оптической томографии позволило определить, что кальцификаты в бляшке могут располагаться как в виде отдельных относительно крупных вкраплений, так и в виде неоднородных мелких кальцификатов [25; 36; 174; 308]. В последнем

случае форма покрышки бляшки становится менее гладкой и более уязвимой. Таким образом, прогностически неблагоприятен не только и не столько сам факт кальцификации бляшки (процент содержания в ней кальция), сколько характер распределения и форма кальцификатов

Кальцификация структур сердца хорошо известна, как одна из важных причин дисфункции нативных и биопростетических клапанов в результате их уплотнения, истончения и разрывов [283]. Другие изменения миокарда и клапанов сердца при ХБП состоят в гипертрофии, дезинтеграции эластина, аккумуляции липидов, местной воспалительной реакции, точечной кальцификации, экспрессии металлопротеиназ внеклеточного матрикса. При этом отмечается значительное повышение уровня остеопонтинина в плазме крови. Остеопонтин способен связываться с гидроксиапатитом и тем самым замедлять рост кальцификатов в мягких тканях [175]. Кальцитриол, действуя через VDR увеличивает экспрессию остеопонтинина [310].

1.6. Эффективность применения препаратов витамина D при терминальной почечной недостаточности.

Нормализация статуса витамина D является важной терапевтической целью при ХБП [188]. Однако, существующие рекомендации нуждаются в коррекции, основанной на получении дополнительных эмпирических данных. В клинических и обсервационных исследованиях о нарушении статуса витамина D при снижении СКФ, как правило, судят по уровню кальцидиола, так как циркулирующий кальцитриол необратимо связан со специфическим белком-переносчиком, в связи с чем, некоторые авторы считают его биологически неактивным [83]. Биодоступный кальцидиол состоит из небольшого количества (10-15%) слабо связанного с альбумином и 1 % циркулирующего в свободном виде [82]. Средство для кальцитриола варьировало в зависимости от изоформы витамин D- связывающего белка. Изоформы оказались зависимыми от расовой группы, чем и авторы и

объясняли изменчивость уровня циркулирующего витамин D-связывающего белка и кальцитриола [259].

Группа испанских исследователей моделировала терминальную почечную недостаточность у мышей, выполняя нефрэктомию 7/8 обеих почек. Животных разделили на 4 группы: первая получала дополнительно кальцитриол, вторая – парикальцитол, третья – альфакальцидол, четвертая не получала препаратов витамина D. Через 4 недели эксперимент завершали. Дополнительная пятая группа была представлена ложнооперированными мышами и служила контролем. Увеличение диаметра кардиомиоцитов и толщины стенки ЛЖ отмечалось только у мышей четвертой группы. У всех мышей получавших препараты витамина D ей по сравнению с четвертой группой уровень натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического гормона, ренина был в 5 раз ниже [248].

Основным показанием для назначения препаратов витамина D у диализных больных является необходимость снижения уровня ПТГ в плазме крови и профилактики костно-минеральных нарушений [125]. M.Teng и др. наблюдали 51037 пациентов, начавших лечение ГД. В течение первого года умерли 4902 человека. После коррекции на возраст, пол, наличие сахарного диабета, тип сосудистого доступа оказалось, среди больных, получавших любые формы витамина D, смертность была на 20% ниже [298].

Национальный почечный фонд (The National Kidney Foundation, NKF) и Инициатива качественного контроля последствий заболевания почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) имеют в своих рекомендациях раздел по использованию препаратов витамина D у диализных пациентов только для лечения гиперпаратиреоза, но не для профилактики дефицита вивитамина D. О.А.Ветчинникова [9] сравнивала результаты длительного применения неселективного активатора VDR (альфакальцидола) и кальцимитетика (цинакальцет) у больных с гиперпаратиреозом на ГД. Наблюдалось отчетливое снижение уровня ПТГ через 1 год и 2 года применения, соответственно для альфакальцидола на 35% и 52%, для

цинакальцета на 63% и 72%. При этом основной проблемой при использовании альфакальцидола была гиперфосфатемия (79% пациентов), цинакальцета – гипокальциемия (43% пациентов).

Однако, бороться с уже имеющимся гиперпаратиреозом довольно сложно. Кроме того, он, как правило, ассоциируется с длительностью диализной терапии. Рано или поздно, приходится прибегать к паратиреоидэктомии. Среди пероральных форм витамина D в США предпочитают использовать эргокальциферол (витамин D₂), а в странах Евросоюза – холекальциферол (витамин D₃).

Группа M.F.Holick [167] провела двойное слепое исследование у 68 практически здоровых американцев, средний возраст $38,6 \pm 14,0$ лет, с признаками недостаточности витамина D. Обследуемых разделили на 4 группы: плацебо; получавших только эргокальциферол (1000 МЕ/сут); получавших только холекальциферол (1000 МЕ/сут) и получавших комбинацию по 500 МЕ/сут эрго- и холекальциферола. Начальная концентрация кальцидиола по всей группе обследуемых составила $18,8 \pm 10,2$ нг/мл. Через 3 месяца в группе плацебо ничего не изменилось. У лиц, принимавших только эргокальциферол, уровень кальцидиола увеличился с $16,9 \pm 10,5$ нг/мл до $25,8 \pm 6,6$ нг/мл, принимавших только эргокальциферол с $19,6 \pm 11,1$ до $28,9 \pm 11,0$ нг/мл, принимавших комбинацию препаратов с $20,2 \pm 10,4$ до $28,4 \pm 7,7$ нг/мл. Интересно, что у обследуемых, получавших только эргокальциферол, несмотря на увеличение концентрации кальцидиола, уровень кальцитриола не менялся. Представленные данные свидетельствуют о том, что чрезвычайно важно параллельно оценивать содержание в крови как кальцидиола, так и кальцитриола. Кроме того, они вызывают сомнения в том, что эргокальциферол сам по себе может нормализовать уровень кальцитриола. Предполагают, что это может быть связано с более коротким периодом полувыведения эргокальциферола по сравнению с холекальциферолом [72].

Jean G и др. [180] наблюдали 250 больных. Средний возраст составил $66,4 \pm 15$ лет, длительность ЗПТ 65 ± 74 месяца. Все больные получали 100.000 МЕ холекальциферола перорально во время 1-го сеанса диализа каждого месяца. Длительность наблюдения составила 15 месяцев. Через 3 месяца от начала лечения уровень кальцидиола нормализовался и сохранялся на достигнутом уровне ($105,8 \pm 27,0$ нмоль/л). Концентрация кальцитриола в эти же сроки увеличилась с $13,7 \pm 14,0$ до $45,0 \pm 13,0$ пмоль/л. Уровень ПТГ снижался более постепенно с 295 (190–450) до 190 (110–273) пг/мл. Концентрация в сыворотке крови кальция ($2,24 \pm 0,12$ в начале и $2,25 \pm 0,1$ через 15 месяцев) и фосфатов ($1,32 \pm 0,3$ в начале и $1,31 \pm 0,3$ через 15 месяцев) были стабильными.

Таким образом, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о важной роли витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных с тПН. Вместе с тем, нет единого подхода к количественному определению понятий «недостаточность» и «дефицит» витамина D, неясно, в каких случаях можно обойтись определением только кальцидиола, а в каких целесообразно комплексно оценивать статус витамина D.

В настоящее время основное внимание специалистов приковано к коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена при помощи новых групп лекарственных препаратов, таких как фосфатбиндеры и кальцимитетики. Однако, все же, основная направленность их применения – гиперпаратиреоз. С некоторой долей условности можно считать гиперпаратиреоз одним из осложнений недостаточности витамина D. Поэтому представляется не менее важным добиваться консенсуса по поводу тактики терапии альфакальцидолом. Препарат в целом неплохо зарекомендовал себя и в ситуации гиперпаратиреоза. Однако, тактика его применения на более ранних этапах ЗПТ не представляется нам оптимальной. В целом, вопросы особенностей статуса витамина D и его коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн клинического исследования пациентов

В исследование были включены 103 пациента с ХБП С5д стадии, находившихся на лечении в отделении хронического ГД клиники пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.И.Павлова (директор – д.м.н., профессор А.В. Смирнов). В табл. 2.1. представлено распределение больных по полу и возрасту.

Таблица 2.1.

Распределение больных по полу и возрасту.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Мужчины n=53	54,9	15,0	47,0	55,0	64,0	0,574
Женщины N=50	54,7	15,6	48,0	59,0	66,0	0,006
P	0,931					

Различий по доле обследуемых мужчин и женщин, а также их среднему возрасту выявлено не было. Вместе с тем, результаты теста Шапиро-Уилка свидетельствовали о том, что возраст мужчин соответствовал нормальному распределению, а возраст женщин – несимметричному, что было учтено при статистическом анализе данных.

Критериями включения в исследование считали:

- Длительность заместительной почечной терапии не менее 3 месяцев
- Отсутствие обострений основного заболевания в течение 6 месяцев
- Отсутствие госпитализаций в течение 3 месяцев.
- Отсутствие трансплантации почки в анамнезе
- Отсутствие паратиреоидэктомии в анамнезе

Критериями исключения считали:

- Инфекционный эндокардит,
- Ревматические пороки сердца,
- Первичные кардиомиопатии,
- Гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма,
- Минеральные и костные нарушения, не связанные с ХБП
- Сердечную недостаточность III-IV ф. кл.
- Системные заболевания соединительной ткани
- Выраженные клинические проявления атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей,
- Переломы костей в анамнезе
- Злоупотребление алкоголем
- Хронические заболевания печени
- Хронические заболевания кишечника
- Тяжелая степень БЭН (индекс массы тела $<19 \text{ кг/м}^2$; концентрация в сыворотке крови альбумина $<25 \text{ г/л}$, трансферрина $<1,6 \text{ г/л}$, абсолютное количество лимфоцитов $<0,9 \times 10^9/\text{л}$).
- Низкая комплаентность.

Развитие терминальной почечной недостаточности было обусловлено хроническим гломерулонефритом – у 43, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом – у 23, гипертоническим нефроангиосклерозом – у 14 и у 25 пациентов – прочими заболеваниями (рис. 2.1.).

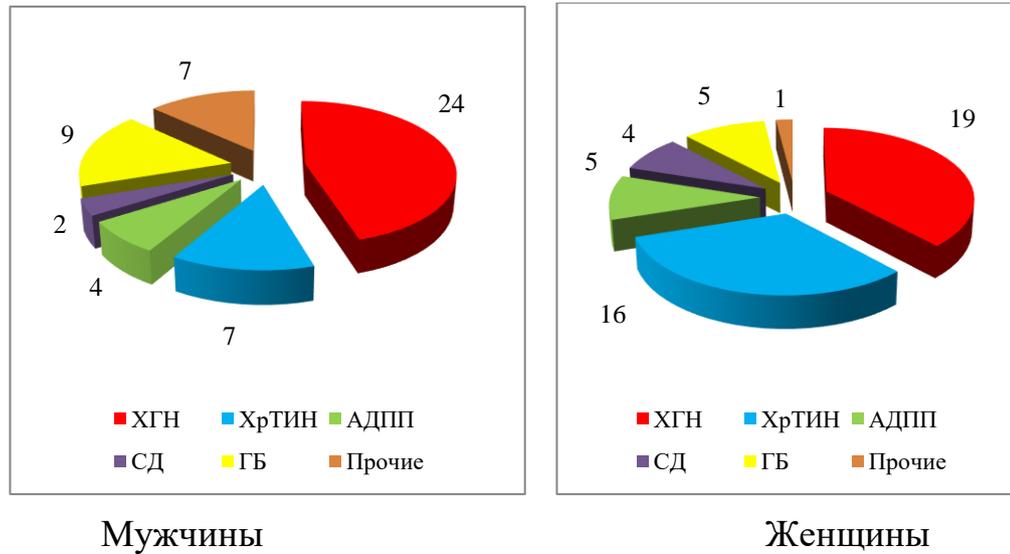


Рисунок 2.1. Распределение больных в зависимости от пола и основного диагноза.

Среди женщин было больше пациентов с ХрТИН ($p < 0,05$) и СД ($p < 0,05$), но меньше – с нефроангиосклерозом ($p < 0,05$) и прочими заболеваниями почек ($0,05$).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования. Для исключения влияния сезонного фактора на статус ВД пациентов обследовали в период сезонного минимума концентрации витамина D [15]. Длительность наблюдения за больными составила 5 лет. Учитывая вышеизложенное, дизайн исследования рассматривали как проспективное когортное исследование.

2.2. Клинико-лабораторные методы обследования

Учитывая особенности проведения программного ГД, пациентов обследовали в амбулаторном режиме. При этом учитывали: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), причины развития патологии почек, длительность нефропатии, наличие нефротического синдрома, характер сопутствующей патологии, длительность артериальной гипертензии, максимальные значения АД в анамнезе, средние значения АД за последние 3 месяца, наличие и выраженность сердечной недостаточности (СН) по классификации NYHA.

Диагноз ИБС устанавливали при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- синдром стенокардии
- эпизоды безболевой ишемии миокарда по данным кардиомониторирования,
- эпизоды депрессии сегмента ST при нагрузочных тестах,
- острый инфаркт миокарда в анамнезе
- патогномичные изменения при коронарографии.

При обследовании учитывали средние за 3 месяца до определения статуса ВД и кардиоваскулярной патологии значения ряда лабораторных показателей.

У всех больных определяли показатели клинического анализа крови. Биохимический анализ крови включал исследование сывороточных концентраций С-реактивного белка, креатинина (реакция Яффе), мочевины (фотометрически с диацетилмоноксимом), калия и натрия (методом прямой потенциометрии на ионоселективных электродах), общего и ионизированного кальция (комплексометрическим способом Моизуса и Зака с мурексидом в качестве индикатора), хлора (титриметрическим способом с индикатором в виде тетрахлорида углерода), неорганического фосфата (методом Фиске и Субарроу с молибденовым и ванадиево-кислым аммонием), интактного паратиреоидного гормона (иммунохемилюминесцентный анализ). Стандартными методами определяли в сыворотке крови концентрацию билирубина, АЛТ, АСТ, глюкозы, общей щелочной фосфатазы, фибриногена. Всем больным выполняли липидограмму. Забор крови для исследования проводили утром, после 12-часового голодания.

Известно, что на уровень общего Са крови оказывает влияние концентрация альбумина сыворотки, поэтому рассчитывали показатель скорректированного на альбумин Са, по формуле рекомендованной организацией K/DOQI:

Ca скорректированный в ммоль/л = Ca общий в ммоль/л + $(40 - \text{альбумин сыворотки крови в г/л}) \times 0,02$.

Рутинные лабораторные исследования проводили в Центре лабораторной диагностики ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова (директор – Чередниченко Д.В.).

Дополнительно оценивали длительность ГД, диализный индекс по Daugirdas, наличие и тип вирусного гепатита, длительности лечения и средние дозы глюкокортикостероидных и цитостатических препаратов. Определяли основные показатели получаемой больными лекарственной терапии: длительность применения и средние дозы активной формы витамина D – (альфакальцидола), кальцитонина, карбоната кальция, факт применения ИАПФ, блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, β -блокаторов, антигипертензивных препаратов с центральным механизмом действия, блокаторов кальциевых каналов, варфарина, статинов, неспецифических противовоспалительных препаратов, дозы гепарина во время сеансов ГД.

В табл. 2.2. представлены клинико-лабораторные показатели пациентов до начала исследования.

Таблица 2.2.

Клинико-лабораторные показатели пациентов до начала исследования.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медiana	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
ИМТ, кг/м ²	24,0	4,3	24,0	20,2	26,9	0,006
Длительность гемодиализа, мес	76,6	82,6	41,0	15,0	120,0	0,0001
КТ/V	1,40	0,32	1,38	1,21	1,45	0,010
Систолическое АД, мм рт ст	130,2	19,0	135,0	118,0	141,5	0,031
Диастолическое АД, мм рт ст	73,8	11,1	74,0	66,0	83,5	0,695

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	971	291	1000	810	1170	0,288
Мочевина сыворотки, ммоль/л	28,0	7,7	27,6	22,9	32,3	0,411
Общий кальций сыворотки, ммоль/л	2,26	0,20	2,27	2,12	2,38	0,407
Фосфат сыворотки, ммоль/л	2,06	0,67	2,00	1,60	2,39	0,043
Калий сыворотки, ммоль/л	5,6	0,9	5,5	5,1	6,20	0,604
Натрий сыворотки, ммоль/л	139,0	3,5	139,0	137,0	141,0	0,0001
Альбумин сыворотки, г/л	34,1	4,8	34,9	31,0	37,5	0,0004
С-реактивный белок, мг/л	8,5	12,2	3,1	2,0	10,2	0,0001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	82,9	86,0	64,0	46,0	93,0	0,0001
Паратиреоидный гормон, пг/мл	301,8	237,2	222,6	116,0	443,5	0,0001
Гемоглобин г/л	109,5	17,5	107,3	100,0	122,0	0,571
Лейкоциты, ×10⁹/л	7,16	2,20	6,80	5,80	8,50	0,002
Холестерин общий, ммоль/л	4,61	1,21	4,38	3,76	5,48	0,006
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,09	0,39	1,05	0,79	1,40	0,060
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,49	1,01	2,41	1,79	3,06	0,760
Липопротеины очень низкой плотности, ммоль/л	0,91	0,59	0,78	0,55	1,05	0,774
Триглицериды, ммоль/л	2,03	1,33	1,70	1,27	2,33	0,784
Коэффициент атерогенности	3,63	2,02	3,40	2,30	4,50	0,902

В целом данные обследования позволяли расценить состояние больных, как стабильное. 54,5% пациентов получали лечение ГД около 2,5 лет (рис. 2.2.). Вместе с тем, существенную часть обследуемых (28,1%) составили лица с длительностью диализной терапии от 10 и более лет.

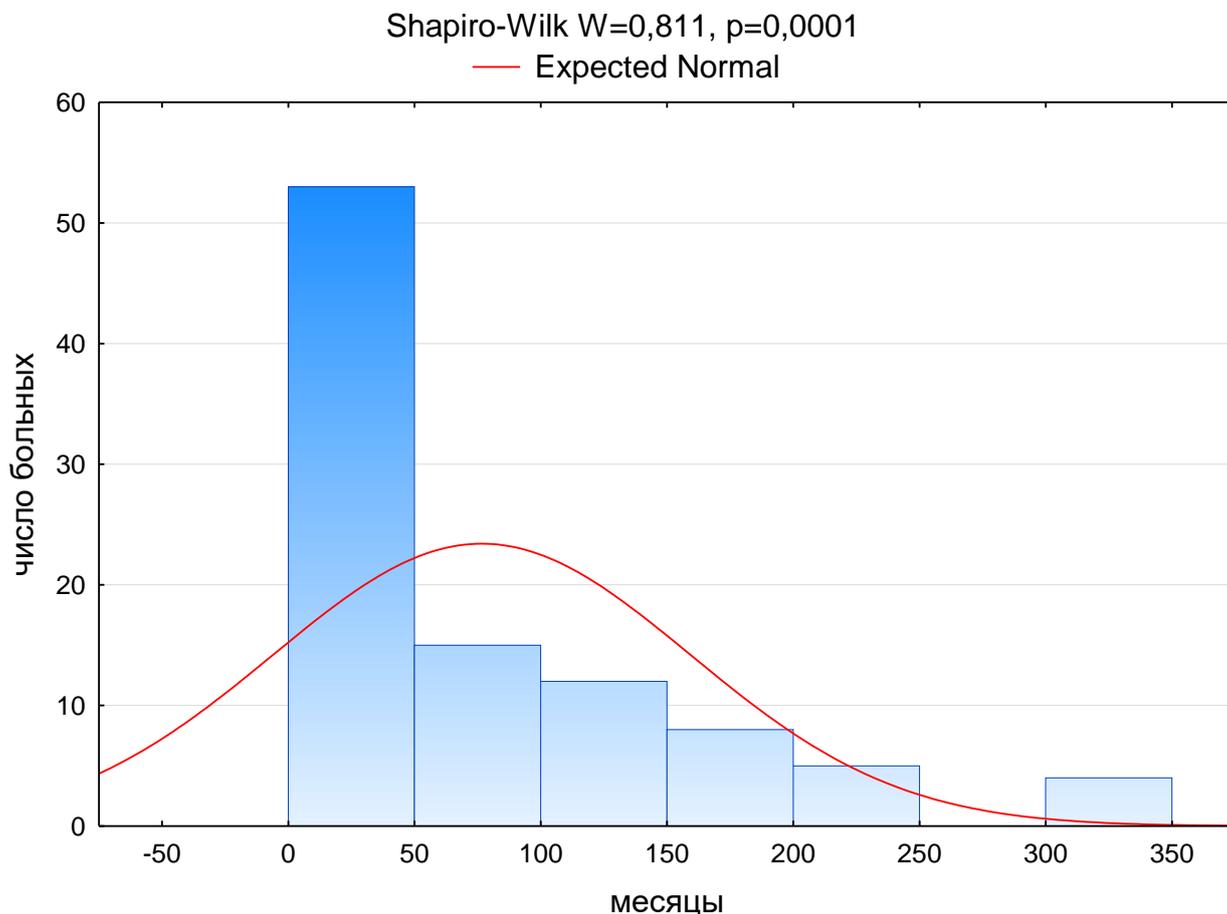


Рисунок 2.2. Гистограмма распределения больных по длительности ГД, мес

«Доза диализа» соответствовала рекомендуемым критериям адекватности процедуры. Среднее систолическое и диастолическое АД не превышали нормальных значений. Уровни азотистых показателей соответствовали ХБП С5д. Признаков тяжелой белково-энергетической недостаточности отмечено не было. Сывороточные концентрации натрия, калия, кальция колебались в нормальном диапазоне. Обращало на себя внимание увеличение содержания

в сыворотке крови фосфора, ПТГ, ЩФ. Уровень гемоглобина соответствовал анемии легкой степени. Средняя концентрация общего холестерина не превышала референтных значений. Вместе с тем, отмечалось небольшое увеличение содержания ЛПНП и ТГ по сравнению с популяционной нормой.

2.3. Оценка статуса витамина D.

Для оценки статуса витамина D определяли концентрацию кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови. С этой целью у обследуемых в утреннее время перед сеансом ГД забирали венозную кровь в вакутейнеры, содержащие ЭДТА. Сразу после этого пробы крови центрифугировали, затем сыворотку крови перемещали в пробирки типа Эппендорф и замораживали в холодильнике при температуре -21° С. Определение кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови выполняли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS» (Германия) (доц. Галкина О.В., НИИ нефрологии ПСПбГМУ). Перед иммуноферментным исследованием 1,25(OH)₂D проводили экстракцию образцов сыворотки крови струей азота. Нормальной считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 50-75 нмоль/л. Недостаточностью считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 25-50 нмоль/л, а дефицитом – менее 25 нмоль/л [290]. Нормальной считали концентрацию кальцитриола в сыворотке крови более 53 пмоль/л [205].

2.4. Ультразвуковые методы обследования сердечно-сосудистой системы.

Всем больным проводили эхокардиографию с доплерографией на аппарате Vivid 7Pro (GE, USA). Определяли следующие структурные показатели ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на разных уровнях, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы

миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракцию выброса левого желудочка, давление в легочной артерии.

ММЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977) [116]:

ММЛЖ, г = 1,04 x ((ТМЖП, см + ТЗСЛЖ, см + КДРЛЖ, см)³ – (КДРЛЖ, см)³) – 13,6, где

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка.

ИММЛЖ рассчитывали с учетом площади поверхности тела по формуле:

ИММЛЖ, г/м² = ММЛЖ, г / площадь поверхности тела, м², где

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Площадь поверхности тела рассчитывали с учётом роста и массы тела по формуле:

Площадь поверхности тела, м² = 0,007184x(рост, см)^{0,725}x(масса тела, кг)^{0,425}

Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) рассчитывали с учетом КДРЛЖ по формуле:

ОТСЛЖ = (ТЗСЛЖ, см + ТМЖПЛЖ, см) / КДРЛЖ, см, где

ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖПЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

Критериями ГЛЖ считали [205]:

- ТМЖП > 0,9 для женщин и > 1,0 для мужчин
- ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин.

По степени тяжести ГЛЖ выделяли:

- Легкую – для мужчин ТМЖПЛЖ 1,1-1,3 см, ИММЛЖ 116-131 г/м² и для женщин ТМЖПЛЖ 1,0-1,2 см, ИММЛЖ 96-108 г/м²
- Умеренную – для мужчин ТМЖПЛЖ 1,4-1,5 см, ИММЛЖ 132-148 г/м² и для женщин ТМЖПЛЖ 1,3-1,5 см, ИММЛЖ 109-121 г/м²
- Тяжелую – для мужчин ТМЖПЛЖ $\geq 1,7$ см, ИММЛЖ ≥ 149 г/м² и для женщин ТМЖПЛЖ $\geq 1,6$ см, ИММЛЖ ≥ 122 г/м²

Тип ремоделирования левого желудочка определяли следующим образом: [201]:

- нормальная геометрия ЛЖ: нормальный ИММЛЖ и $ОТС < 0,42$
- концентрическое ремоделирование ЛЖ: нормальный ИММЛЖ и $ОТС \geq 0,42$
- концентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММЛЖ больше нормы и $ОТС \geq 0,42$
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ: ИММЛЖ больше нормы и $ОТС < 0,42$

Глобальную систолическую функцию левого желудочка оценивали по фракции выброса, определенной методом Teihsolz, нижней границей нормы в считали 55% [205]. Диастолическую функцию левого желудочка исследовали в импульсно-волновом доплеровском режиме по ряду показателей: максимальной скорости кровотока пика E (E) в фазу пассивного наполнения левого желудочка, максимальной скорости кровотока пика A (A) в фазу активного наполнения левого желудочка, их соотношения (E/A), а также времени замедления волны раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс). В непрерывно-волновом доплеровском режиме определяли время изоволюмического расслабления (IVRT, мс) [205].

Выделяли три типа диастолической дисфункции [81]:

- Ригидный – $E/A < 1,0$, $DT > 220$ мсек, $IVRT > 100$ мсек

- Псевдонормальный – E/A 1,0-2,0, DT 150-220 мсек, IVRT 70-100 мсек
- Рестриктивный – E/A > 2,0, DT <150 мсек, IVRT <70 мсек.

Состояние клапанного аппарата сердца оценивали визуально качественно в В-режиме, при этом различали нормальные или уплотненные структуры аортального клапана (АК) и митрального клапана (МК), а также были определены наличие и степень кальцификации их створок и фиброзных колец полуколичественным методом:

- 1 степень – единичные вкрапления кальция, усиленный эхосигнал от утолщенных и фиброзированных створок, единичные вкрапления кальция диаметром до 3 мм у основания и в толще створок, раскрытие створок не уменьшено);
- 2 степень – множественные кальцинаты (кальциевые конгломераты диаметром более 3 мм у основания и свободного края створок без перехода на фиброзное кольцо);
- 3 степень – распространенный кальциноз (кальциевые конгломераты расположены по всей поверхности створок, кальциноз фиброзного кольца и соседних структур).

Стенозы АК и МК были диагностированы при величине площади клапанных отверстий менее 2,5 см² и 4,0 см² соответственно, определены наличие и выраженность клапанной регургитации.

Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли в трех местах:

- на задней стенке общей сонной артерии,
- на 1 см ниже бифуркации на внутреннюю и наружную ветви и на задней стенке наружной и внутренней сонных артерий
- на 1 см выше места бифуркации.

При оценке состояния стенки общей сонной артерии использовали следующие критерии [303]:

- Утолщение КИМ – толщина комплекса 0,9-1,49 мм

- Атеросклеротическая бляшка – локальное утолщение стенки артерии более 50% толщину прилегающего неизменного КИМ, выступающее в просвет сосуда и структурно отличающееся от неизменной стенки артерии и/или утолщение КИМ $\geq 1,3$ мм.

2.5. Суточное мониторирование ЭКГ и АД

Суточное мониторирование ЭКГ и АД выполняли в отделении функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней (зав. отделением к.м.н. Боровская Е.А.) в амбулаторном режиме на аппарате «Кардиотехника 4000Д» (институт кардиологической техники «Инкарт», РФ) на фоне обычной гипотензивной и антиангинальной терапии. Мониторы устанавливали непосредственно перед сеансом ГД. Осуществляли непрерывную ЭКГ запись в течение 24 часов в трех модифицированных биполярных отведениях (V_4 , V_6 , Y). В отведении V_4 оценивали наличие ишемии передней, V_6 – боковой, Y – нижнедиафрагмальной стенки ЛЖ.

Определяли количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, степень выраженности ишемии, определяли соответствия ишемии функциональному классу стенокардии. Эпизоды ишемии миокарда регистрировали при наличии горизонтальной, косонисходящей депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм в точке, отстоящей на 80 мс от точки «j», с продолжительностью и интервалами между отдельными эпизодами > 60 сек. Для каждого эпизода смещения сегмента ST определяли величину и форму смещения ST в каждом из регистрируемых отведений, длительность эпизода, пороговую, максимальную ЧСС, условия возникновения (физическая нагрузка, покой, эмоциональная нагрузка, сеанс ГД), наличие ощущений. По всей записи определяли число эпизодов, их суммарную длительность и «индекс ишемии» (площадь смещения ST во время всех эпизодов относительно исходного уровня). Также оценивали влияние уровня АД на появление эпизодов ишемии миокарда и взаимосвязь между нарушениями ритма и ишемическими изменениями. При оценке данных учитывались

записи дневника мониторингового наблюдения для выявления болевых эпизодов и безболевого ишемии.

При амбулаторном мониторинговании АД использовали одновременно аускультативный (тоны Короткова) и осциллометрический методы измерения АД. В дневные часы измерение АД проводили с интервалами 15-30 мин., ночью – каждые 30-45 мин. Анализировали следующие показатели 24-часового мониторингования: абсолютные значения систолического, диастолического и среднего АД. Последнее рассчитывали по формуле:

$$\text{Среднее АД} = \text{ДАД} + 1/3 (\text{САД} - \text{ДАД}).$$

Для оценки результатов суточного мониторингования ЭКГ определяли следующие параметры:

- среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) днем и ночью,
- наличие и частоту суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол,
- наличие и частоту парных, групповых суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол,
- наличие и частоту эпизодов суправентрикулярной и желудочковой тахикардии,
- наличие и частоту фибрилляции предсердий.

Во время проведения суточного мониторингования АД учитывали:

- среднее систолическое и диастолическое АД за сутки,
- систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее АД днем и ночью.

В соответствии с суточным профилем АД выделяли группы:

- дипперов (снижение ночного АД на 10-20%),
- нон-дипперов (0-10%),
- овердипперов (более 20%),
- найт-пикеров (ночное АД выше дневного).

2.6. Рентгенологическое исследование брюшного отдела аорты

Пациентам обеих групп были выполнены рентгенограммы кистей в прямой проекции и боковой снимок поясничного отдела позвоночника в рентгенологическом отделении нефрокорпуса ПСПбГМУ. Пациентов обследовали в амбулаторном режиме после окончания сеанса ГД. Подготовка к исследованию брюшной аорты заключалась в назначении диеты для профилактики запоров и избыточного газообразования. Проводился анализ рентгенограмм поясничного отдела позвоночника (Th₁₂-S₁) в боковой проекции с оценкой суммарной длины кальцинатов брюшной аорты, за которые принимали линейные контрастные тени, расположенные параллельно и впереди от поясничных позвонков L₁-L₄. Для определения тяжести кальциноза использовали величину, равную сумме длин всех измеренных кальцинатов. Был использован метод, описанный А.Е. Нак и соавт. [155], однако, суммарную протяженность кальцификации фиксировали в миллиметрах, а не в баллах. Выбор данного метода обусловлен его простотой, надежностью [171] и возможностью количественно оценивать выраженность кальцификации.

2.7. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica 10.0, StatSoft», USA). Применяли общепотребительные методы параметрической [45; 51; 54; 251] и непараметрической статистики [49].

Методы дескриптивной статистики включали оценку среднего арифметического, медианы, среднеквадратического отклонения, квартилей. Оценка характера распределения анализируемых величин была произведена с использованием χ^2 -критерия Пирсона и критерия Шапиро-Уилка. Равность дисперсий оценивали с помощью критерия Левене. Для оценки межгрупповых различий двух групп применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении частотных величин использовали биномиальный тест, точный критерий Фишера, а при анализе

сложных таблиц распределения – χ^2 -критерий Пирсона. Также применяли методы однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для определения различий между двумя и более группами. Для определения взаимосвязи между показателями использовали линейный (коэффициент корреляции r Пирсона) и нелинейный (коэффициент корреляции R_s Спирмена) корреляционный анализ.

Для анализа одновременного влияния большого количества факторов, сложного характера взаимосвязи изучаемых показателей были использованы многофакторные методы исследования [20]. С помощью многофакторного анализа создавали модели, объясняющие совместное влияние факторов и помогающие с помощью формул выразить взаимосвязи между показателями. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП С5Д СТАДИИ.

У обследуемых больных изучали следующие показатели фосфорно-кальциевого обмена: сывороточные концентрации Са, Рi, ПТГ, ЩФ, кальцидиола, кальцитриола.

3.1. Диагностическая значимость концентрация кальция в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД

В соответствии с Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек [23] целевым уровнем общего кальция сыворотки крови считают 2,15-2,55 ммоль/л. В табл. 3.1. приведены данные о концентрации Са в сыворотке крови в зависимости от пола обследуемых пациентов. Уровень Са в сыворотке крови подчинялся закону нормального распределения как у мужчин, так и у женщин. Средняя величина показателя соответствовала нормальным значениям, гендерных различий выявлено не было.

Таблица 3.1.

Концентрация Са в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, р
Мужчины	2,25	0,24	2,30	2,08	2,38	0,766
Женщины	2,26	0,16	2,24	2,15	2,37	0,404
Р	0,788					

Вместе с тем, при анализе частоты встречаемости различных концентраций Са в зависимости от пола было выявлено следующее (рис. 3.1.). У мужчин гипокальциемию выявляли в 3 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно 28,3% и 8,0%, $p=0,007$. Целевых уровней скорректированного общего сывороточного кальция у мужчин достигали в 1,5 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно 45,3% и 66,0%, $p=0,033$.

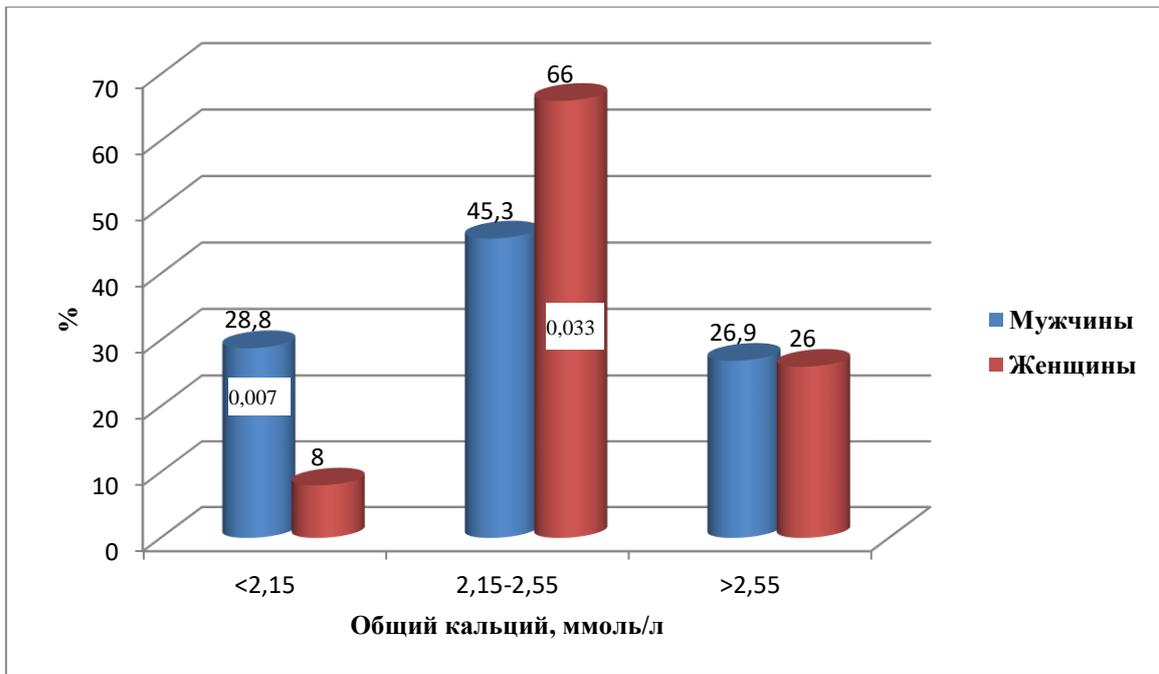


Рисунок 3.1. Частота встречаемости различных концентраций скорректированного общего сывороточного кальция в зависимости от пола, $\chi^2=7,745$ $p=0,020$.

На рис. 3.2. представлено распределение скорректированного общего кальция сыворотки крови в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=1,262$, $p=0,291$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. Статистически значимых различий между средней концентрацией скорректированного общего кальция сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп выявлено не было.

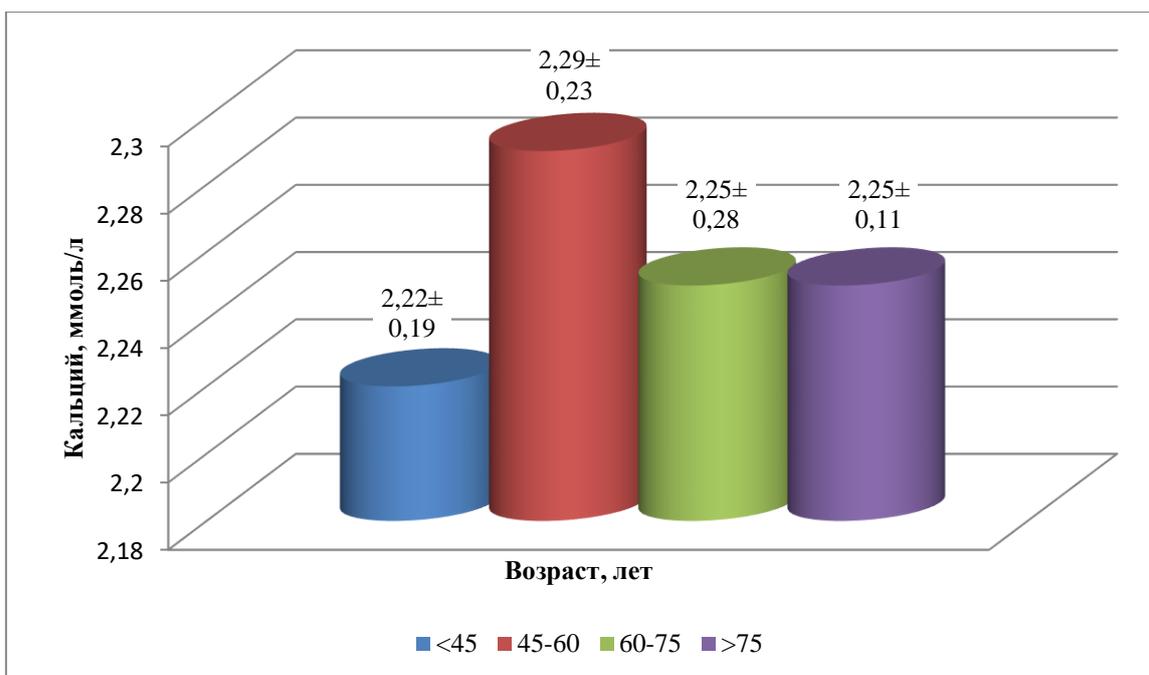


Рисунок 3.2. Концентрация общего кальция в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов. $F=0,519$ $p=0,542$.

На рис. 3.3. представлена распространенность различных концентраций сывороточного кальция у пациентов разных возрастных групп.

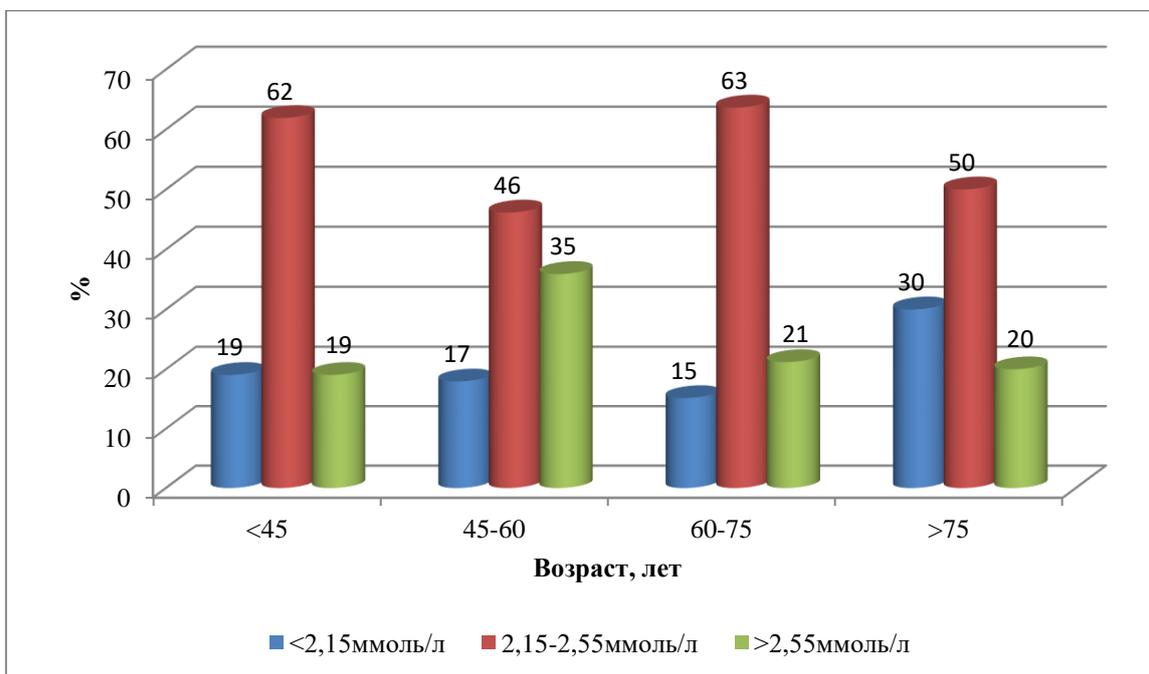


Рисунок 3.3. Распространенность различных концентраций общего кальция в сыворотке крови у пациентов разных возрастных групп, $\chi^2=4,416$ $p=0,620$.

Независимо от возраста, целевых концентраций сывороточного кальция удавалось добиваться лишь у 50-60% пациентов. При этом, гипокальциемия встречалась в 15-30% случаев, статистической значимости различий не выявлено. Гиперкальциемия отмечалась у 19-36% больных, статистической значимости различий между разными возрастными группами не выявлено.

На рис. 3.4. представлена концентрация Ca в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД.

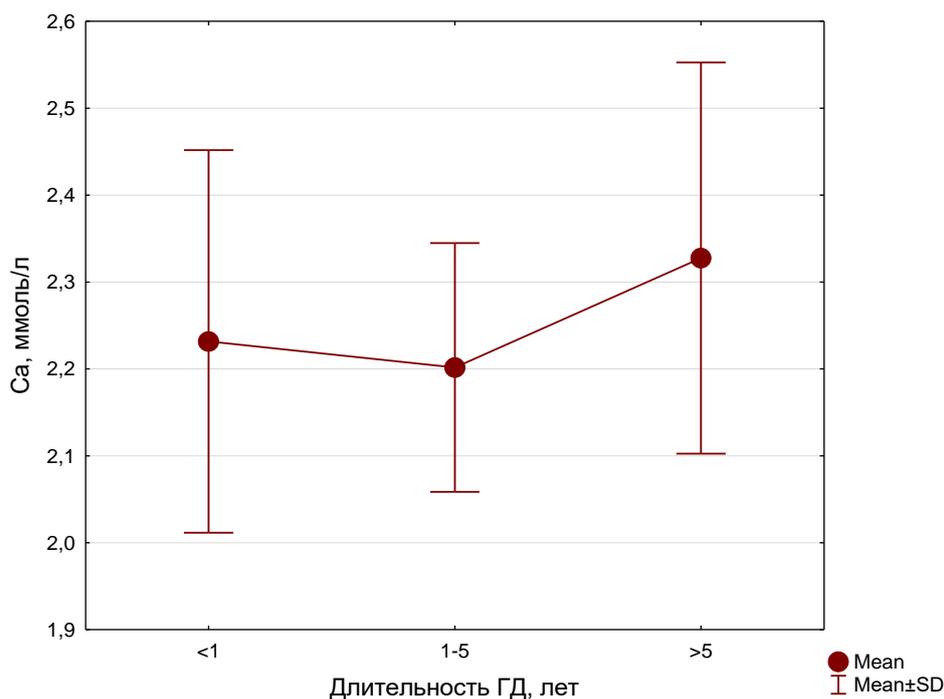


Рисунок 3.4. Концентрация Ca в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $N=7,409$ $p=0,024$.

Наиболее высокие концентрации Ca в сыворотке крови (в рамках нормальных значений) отмечались у больных, получающих лечение ГД более 5 лет

Таким образом, несмотря на формально нормальные средние показатели, почти половина пациентов имела неудовлетворительные концентрации сывороточного Ca. В первую очередь это относилось к больным, находящимся на программном ГД менее 5 лет.

Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови пациентов определялось рядом причин. Среди них одной из важных являлись

особенности лекарственной терапии. В связи с этим, мы проанализировали взаимосвязь изучаемых показателей с приемом альфакальцидола. В группе обследуемых альфакальцидол принимали 69 (66,9%) пациентов. Мужчины принимали альфакальцидол реже по сравнению с женщинами: соответственно в 57% и 76% случаев, $p=0,041$. Прием препарата не был ассоциирован с возрастом, длительностью заместительной почечной терапии.

В табл. 3.2. представлена концентрация общего Са в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Таблица 3.2.

Концентрация Са в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Альфакальцидол	Средняя арифметическая	S.D	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Не принимали N=34	2,35	0,24	2,29	2,16	2,38	0,337
Принимали N=69	2,25	0,19	2,24	2,11	2,36	0,921
p	0,270					

Уровень Са в сыворотке крови подчинялся закону нормального распределения независимо от факта приема альфакальцидола. Статистически значимых различий концентрации Са в сыворотке крови у пациентов, принимавших и не принимавших альфакальцидол, выявлено не было.

В табл. 3.3. Приведено распределение пациентов в зависимости от концентрации общего кальция в сыворотке крови и приема альфакальцидола.

Таблица 3.3.

Распределение пациентов в зависимости от концентрации общего кальция в сыворотке крови и приема альфакальцидола ($\chi^2=3,121$ $p=0,209$)

Прием альфакальцидола	Концентрация общего кальция сыворотки крови, ммоль/л			Всего
	<2,15	2,15-2,55	>2,55	
Нет	7 (20,59%)	22 (64,71%)	5 (14,71%)	34
Да	22 (31,88%)	43 (62,32%)	4 (5,80%)	69

Всего	29	65	9	103
--------------	----	----	---	-----

Таким образом, прием альфакальцидола не сопровождался увеличением частоты гиперкальциемии.

3.2. Диагностическая значимость концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД

В соответствии с Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек [23] целевым уровнем неорганического фосфата в сыворотке крови считали 0,81-1,78 ммоль/л

В табл. 3.4. приведены данные о концентрации P_i в сыворотке крови в зависимости от пола обследуемых пациентов. Уровень P_i в сыворотке крови подчинялся закону нормального распределения только у мужчин, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Средняя величина показателя как у мужчин, так и у женщин превышала нормальные значения, гендерных различий выявлено не было.

Таблица 3.4.

Концентрация неорганического фосфата в сыворотке крови обследуемых пациентов.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, р
Мужчины	1,98	0,73	1,99	1,50	2,33	0,204
Женщины	2,15	0,60	2,02	1,68	2,53	0,049
р	0,205					

Уровень P_i в сыворотке крови подчинялся закону нормального распределения только у мужчин, так и у женщин. Средняя величина показателя превышала нормальные значения, гендерных различий выявлено не было.

На рис. 3.5. представлено распределение P_i сыворотки крови в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=1,173$,

$p=0,323$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. Статистически значимых различий между концентрацией P_i сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп выявлено не было.

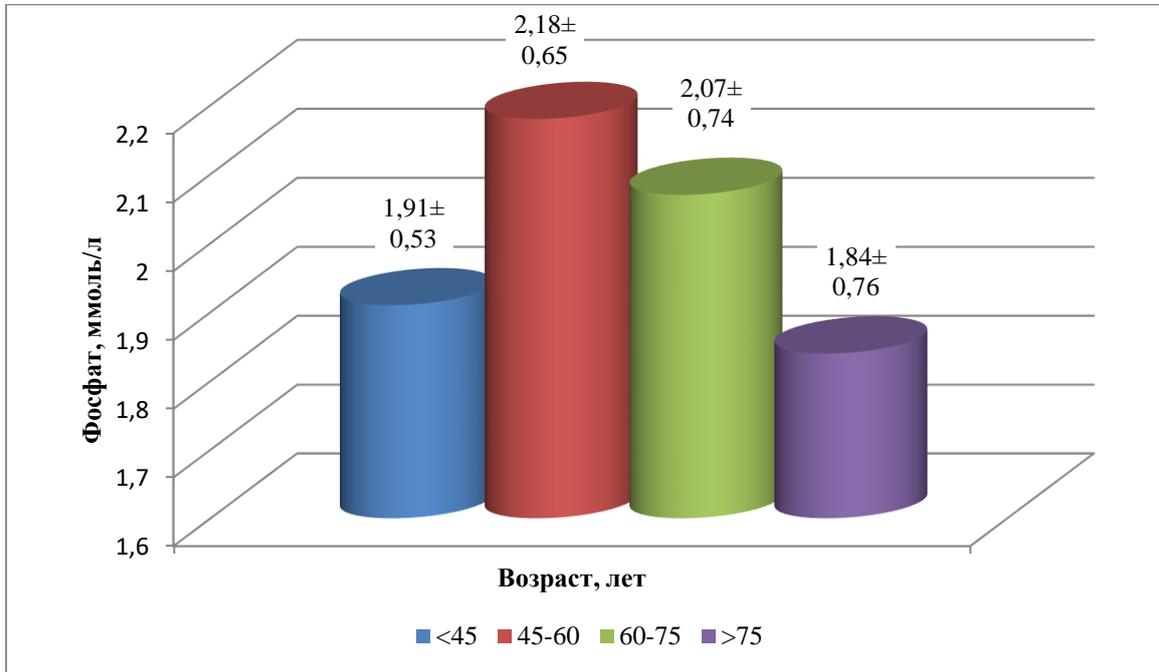


Рисунок 3.5. Концентрация P_i в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов. $F=1,091$ $p=0,356$.

На рис. 3.6. представлена частота встречаемости различных концентраций сывороточного P_i у пациентов разных возрастных групп.

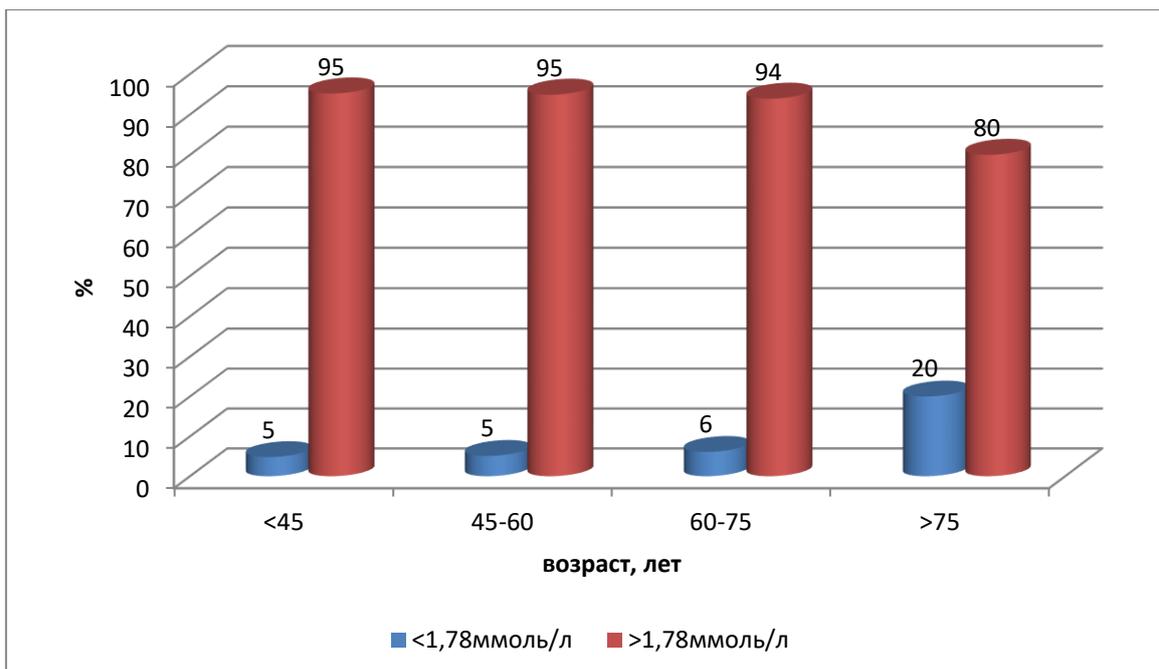


Рисунок 3.6. Частота встречаемости различных концентраций сывороточного P_i у пациентов разных возрастных групп, $\chi^2=6,056$ $p=0,416$.

Независимо от возраста, целевых концентраций сывороточного P удавалось добиваться лишь у 5-20% пациентов.

На рис. 3.7. представлено распределение пациентов в зависимости от сывороточных концентраций Ca и P_i .

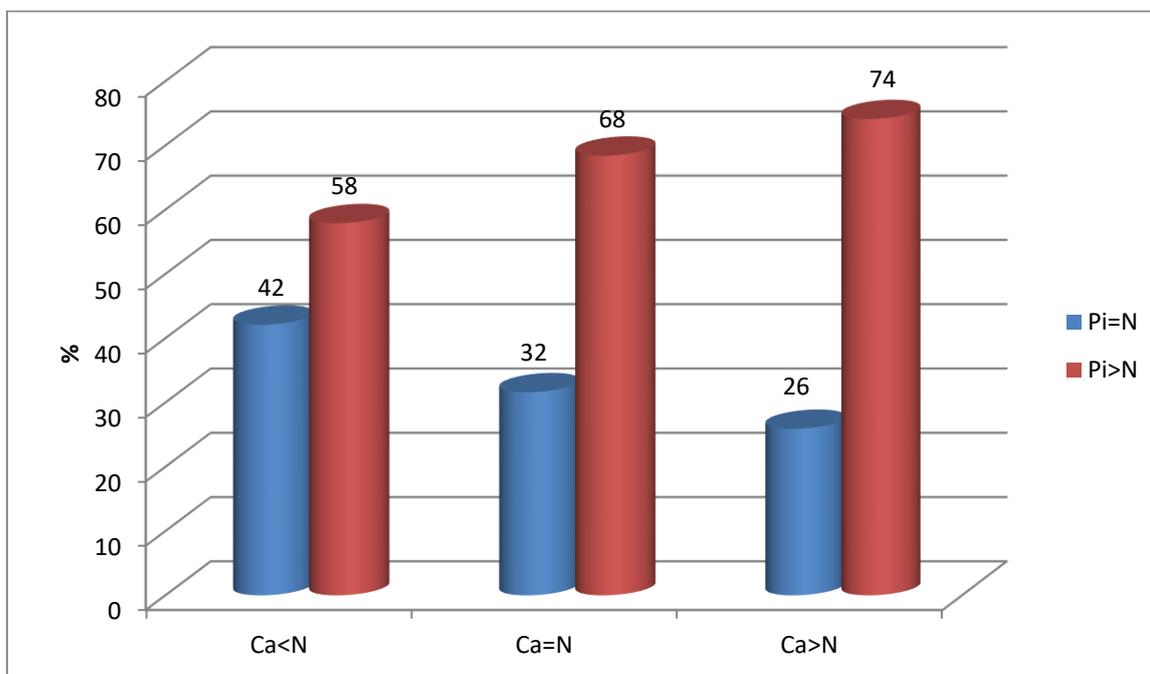


Рисунок 3.7. Распределение пациентов в зависимости от сывороточных концентраций Ca и P_i , $\chi^2=1,353$ $p=0,508$.

Статистически значимых различий между группами больных с разным сочетанием уровней Ca и P_i в сыворотке крови выявлено не было, Тем не менее, наблюдалось тенденция к увеличению доли пациентов с гипокальциемией и гиперфосфатемией. При этом, следует отметить, что гиперфосфатемия превалировала во всех группах.

На рис. 3.8. представлена концентрация P_i в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД.

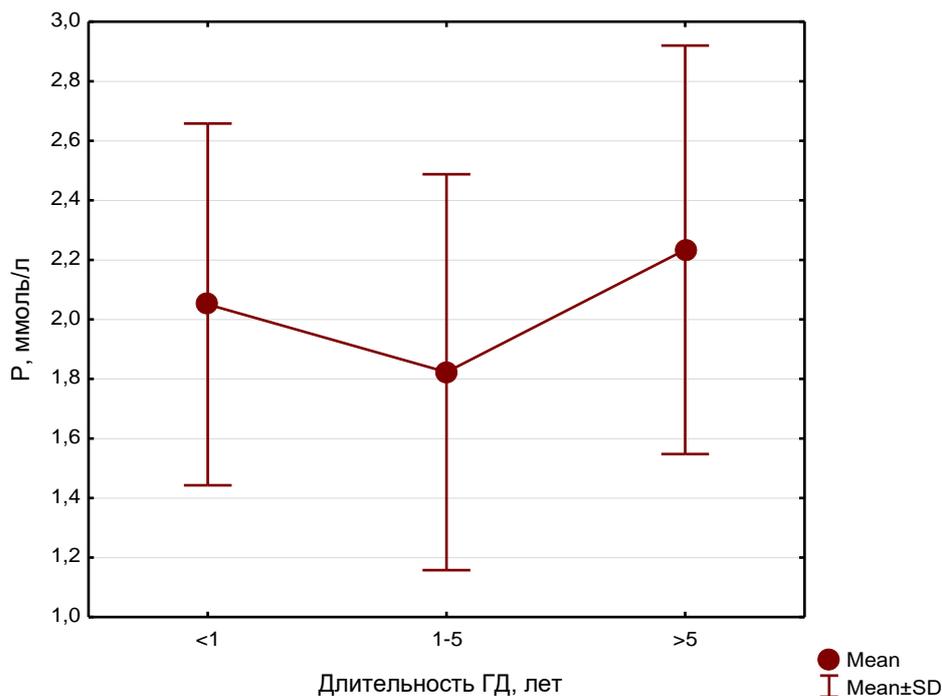


Рисунок 3.8. Концентрация P_1 в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса, $N=5,991$ $p=0,051$

Независимо от длительности программного ГД уровень P_1 в сыворотке крови был выше рекомендуемых значений.

В табл. 3.5. приведены данные о концентрации P_1 в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Таблица 3.5.

Концентрация P_1 в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Альфакальцидо л	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Не принимали N=34	2,16	0,73	2,06	1,85	2,29	0,034
Принимали N=69	2,01	0,64	1,99	1,60	2,39	0,251
P	0,293					

Уровень P_i в сыворотке крови подчинялся закону нормального распределения только у пациентов, принимавших альфакальцидол, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Средняя величина показателя превышала нормальные значения независимо от приема препарата.

В табл. 3.6. Приведено распределение пациентов в зависимости от концентрации P_i в сыворотке крови и приема альфакальцидола

Таблица 3.6.

Распределение пациентов в зависимости от концентрации P в сыворотке крови и приема альфакальцидола, $\chi^2=4,858$ $p=0,088$

Прием альфакальцидола	Концентрация P в сыворотке крови, ммоль/л			Всего
	<0,81	0,81-1,45	>1,45	
Нет	2 (5,88%)	2 (5,88%)	30 (88,24%)	34
Да	1 (1,45%)	14 (20,29%)	54 (78,26%)	69
Всего	3	16	84	103

Прием альфакальцидола не сопровождался увеличением частоты гиперфосфатемии.

Величину кальций-фосфорного произведения рассчитывали как интегральный показатель фосфорно-кальциевого обмена. В табл. 3.7. представлена величина кальций-фосфорного произведения в зависимости от пола пациентов.

Таблица 3.7. Величина кальций-фосфорного произведения в зависимости от пола пациентов.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Мужчины	4,48	1,74	4,52	3,09	5,38	0,544

Женщины	4,88	1,41	4,60	3,9	6,15	0,028
р	0,207					

Величина кальций-фосфорного произведения подчинялась закону нормального распределения только у мужчин. Средняя величина показателя формально соответствовала нормальным (менее $4,5 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$ [188]) значениям только у мужчин, но, в целом, гендерных различий выявлено не было.

На рис. 3.9. представлено распределение кальций-фосфорного произведения в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=1,782$, $p=0,155$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. Статистически значимых различий между величиной кальций-фосфорного произведения у пациентов разных возрастных групп выявлено не было.

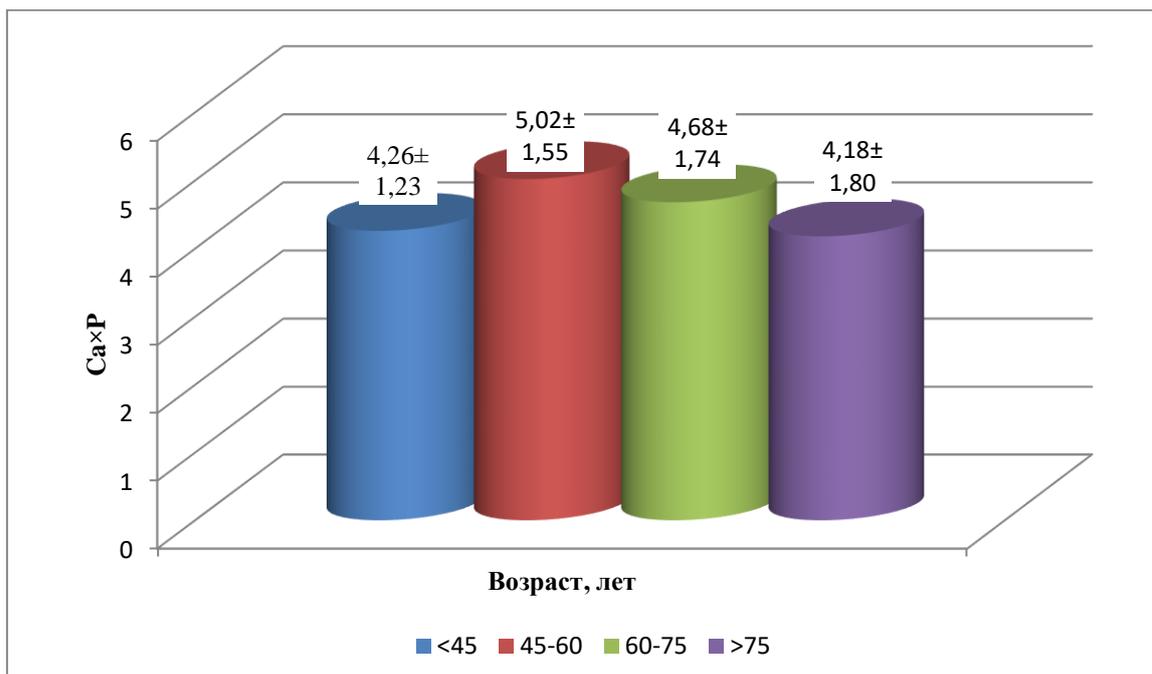


Рисунок 3.9. Величина кальций-фосфорного произведения в зависимости от возраста пациентов. $F=1,406$ $p=0,245$.

На рис. 3.10. представлено распределение больных в зависимости от возраста и величины кальций-фосфорного произведения.

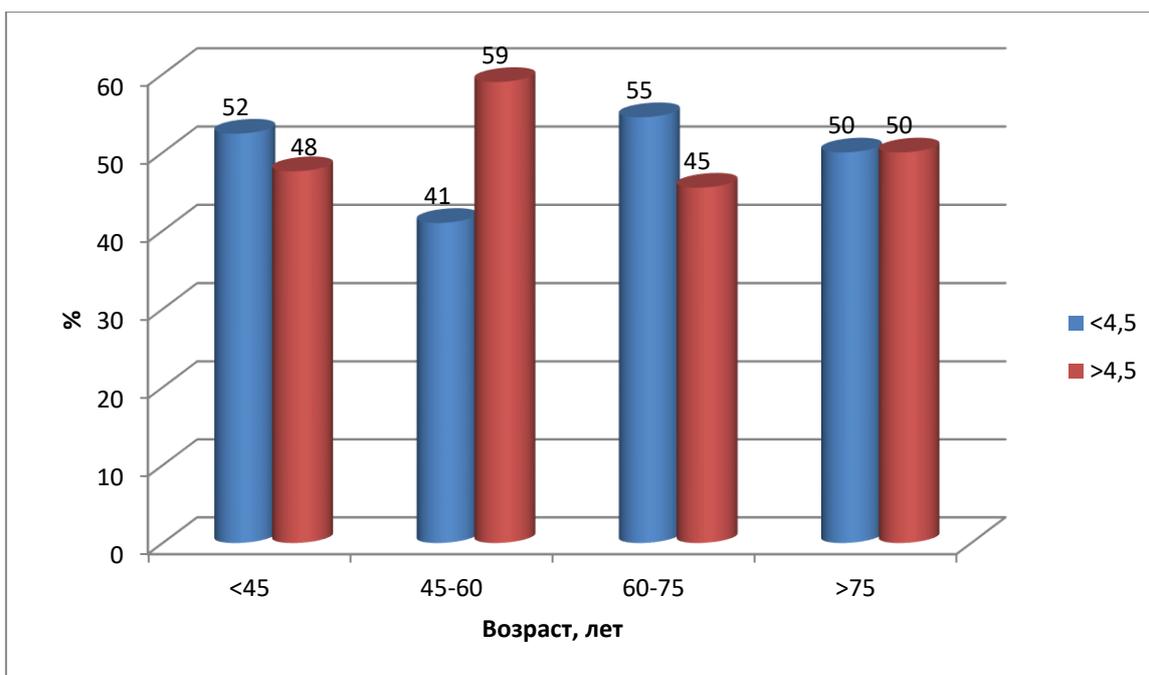


Рисунок 3.10. Распределение больных в зависимости от возраста и величины кальций-фосфорного произведения, $\chi^2=1,490$ $p=0,684$.

Независимо от возраста, целевых значений кальций-фосфорного произведения удавалось добиваться лишь у 40-50% пациентов. Взаимосвязи показателя с приемом альфакальцидола выявлено не было, $\chi^2=0,397$ $p=0,940$.

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены следующие взаимосвязи.

Для уровня Са в сыворотке крови: с концентрацией креатинина сыворотки $R_s=0,343$, $p=0,003$, с концентрацией общего белка $R_s=0,220$, $p=0,026$.

Для содержания Pi в сыворотке крови: с ИМТ $R_s=0,262$, $p=0,007$, с концентрацией креатинина сыворотки $R_s=0,392$, $p=0,00004$, с концентрацией мочевины сыворотки $R_s=0,299$, $p=0,002$.

Небольшое количество корреляционных взаимосвязей, возможно, обусловлено особенностями терапии, которую получали больные для коррекции минеральных нарушений.

3.3. Диагностическая значимость концентрации паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов, получающих лечение программным ГД

Обмен ПТГ тесно взаимосвязан с фосфорно-кальциевым обменом и метаболизмом витамина D. В соответствии с Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек [23] целевым уровнем ПТГ в сыворотке крови считали 150-300 пг/мл.

В табл. 3.8. приведена концентрация ПТГ в зависимости от приема альфакальцидола.

Таблица 3.8. Концентрация ПТГ в зависимости от приема альфакальцидола

Альфакальцидол	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Не принимали N=34	296,5	187,6	289,6	140,8	430,4	0,084
Принимали N=69	304,2	258,2	219,0	107,8	451,0	0,001
p	0,884					

Распределение показателя было несимметричным только у пациентов, принимавших препарат, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Средняя концентрация ПТГ в сыворотке крови не превышала рекомендуемую величину вне зависимости от приема альфакальцидола.

В табл. 3.9. представлено распределение пациентов в зависимости от концентрации ПТГ в сыворотке крови и приема альфакальцидола

Таблица 3.9.

Распределение пациентов в зависимости от концентрации ПТГ в сыворотке крови и приема альфакальцидола, $\chi^2=1,164$ p=0,247.

Прием альфакальцидола	Концентрация ПТГ в сыворотке крови, пг/мл			Всего
	<150	150-300	>300	
Нет	9 (29%)	7 (23%)	15 (48%)	31
Да	27 (40%)	15 (23%)	25 (37%)	67
Всего	36	22	40	98

Таким образом, прием альфакальцидола не оказывал существенного влияния на частоту гиперпаратиреоза, однако, способствовал поддержанию оптимальных и субоптимальных уровней ПТГ (63% против 52%).

В табл. 3.10. приведена концентрация ПТГ в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов. Распределение показателя было несимметричным как у мужчин, так и у женщин, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Медиана показателя не превышала рекомендуемую величину, как у мужчин, так и у женщин.

Таблица 3.10. Концентрация ПТГ в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, р
Мужчины	302,7	244,2	227,3	108,5	440,7000	0,0001
Женщины	301,0	232,7	220,8	118,0	443,5000	0,0001
р	0,971					

На рис. 3.11. представлено распределение концентрации ПТГ в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=1,782$, $p=0,155$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. Статистически значимых различий между уровнем ПТГ у пациентов разных возрастных групп выявлено не было.

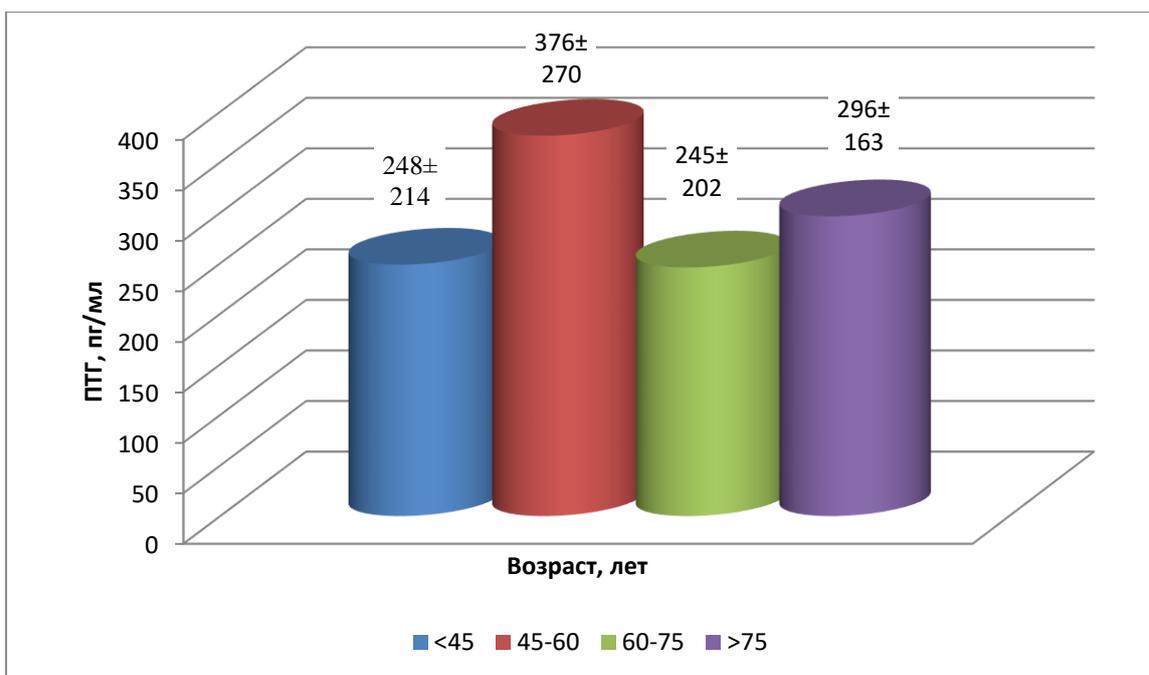


Рисунок 3.11. Сывороточная концентрация ПТГ в зависимости от возраста пациентов.

На рис. 3.12. представлено распределение величины сывороточной концентрации ПТГ в зависимости от возраста пациентов

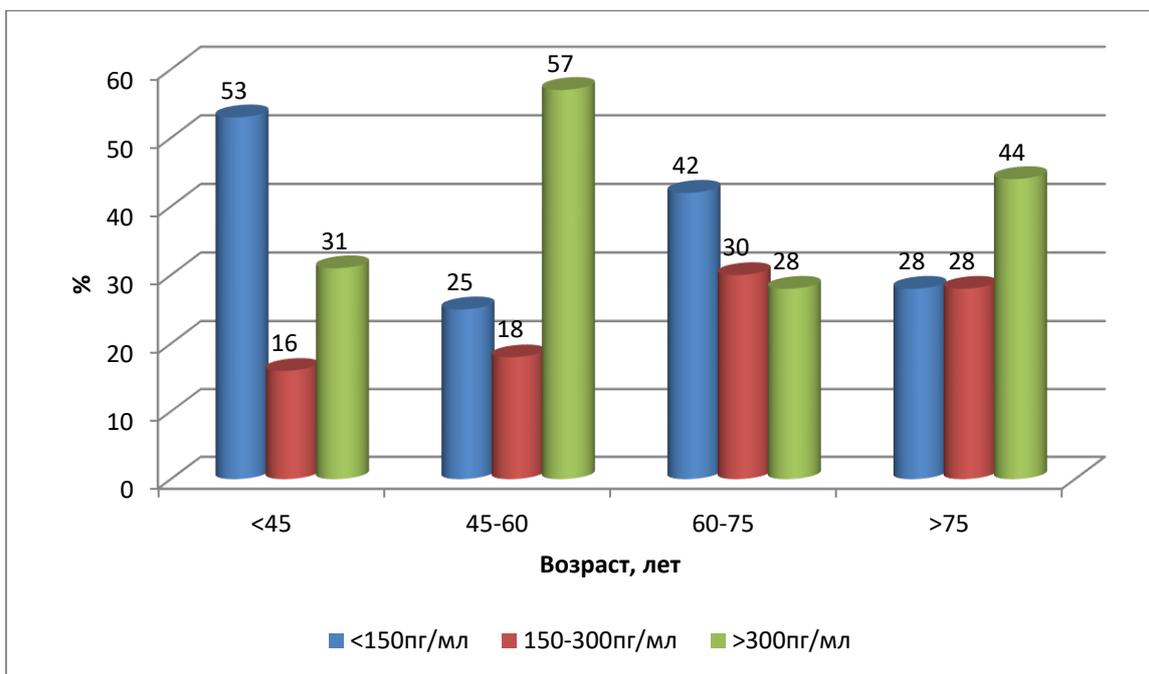


Рисунок 3.12. Распределение больных в зависимости от возраста и концентрации сывороточного ПТГ, $\chi^2=8,993$ $p=0,173$.

Независимо от способа анализа (оценка центральных тенденций или распространенность в отдельных возрастных группах) уровень ПТГ не был

взаимосвязан с возрастом пациентов. Высокие значения сывороточного ПТГ чаще всего регистрировали в возрастных группах 45-60 лет (57%) и старше 75 лет (44%).

Вместе с тем, прослеживалась взаимосвязь между уровнем ПТГ и длительностью диализной терапии. На рис. 3.13. представлены концентрации ПТГ в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД.

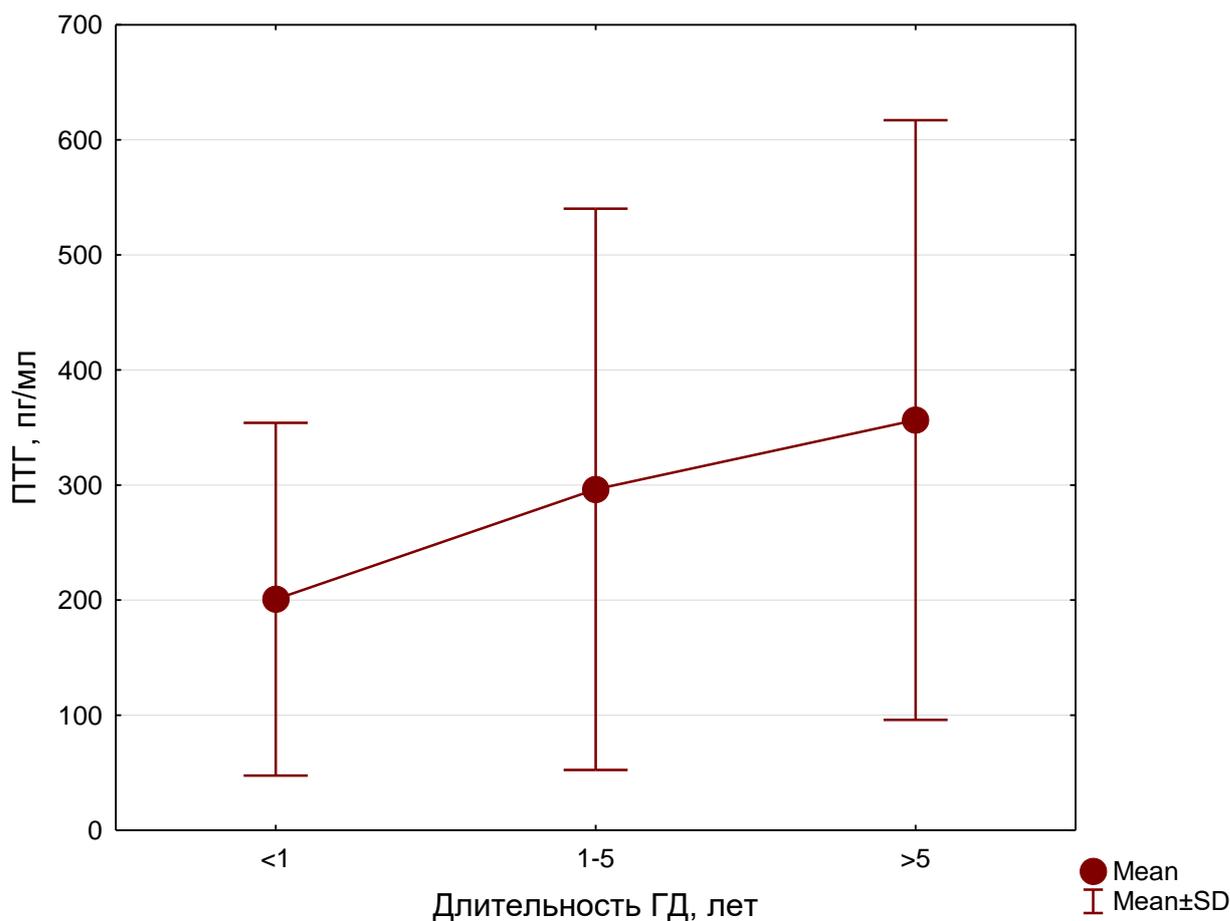


Рисунок 3.13. Концентрации ПТГ в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса, $N=7,901$ $p=0,019$.

Наиболее высокие концентрации ПТГ отмечались у больных, получающих программный ГД более 5 лет.

На рис. 3.14. представлена взаимосвязь между концентрацией сывороточного ПТГ и длительностью ГД.

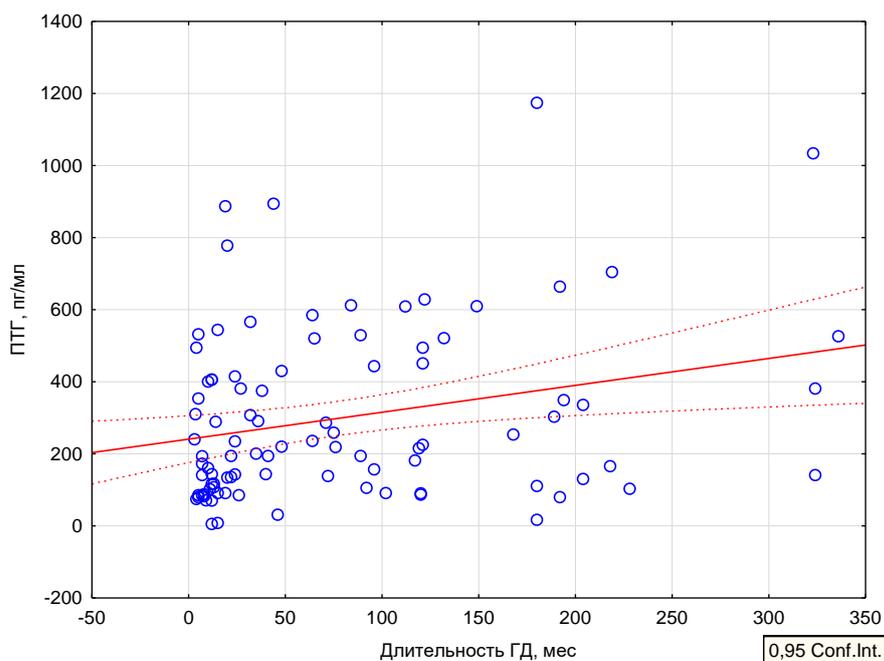


Рисунок 3.14. Взаимосвязь между концентрацией сывороточного ПТГ и длительностью ГД, $R_s=0,270$ $p=0,008$.

Высокий уровень ПТГ отмечали у трети больных уже в течение первых 12 месяцев проведения программного ГД. Увеличение длительность ГД более 5 лет сопровождалось снижением распространенности нормальных концентраций ПТГ в сыворотке крови более, чем в 2 раза – с 54% до 26%, $p=0,022$. При этом, несмотря на проводимую лекарственную терапию и адекватный диализ, высокий уровень ПТГ отмечали практически у половины пациентов.

Увеличение концентрации ПТГ ассоциируется с остеопорозом, выраженность которого коррелирует с уровнем ЩФ в сыворотке крови. Высокий уровень ЩФ в сыворотке крови (>130 Ед/л) был выявлен у 8 больных (7,7%) и не был взаимосвязан с полом и определенной возрастной группой, статусом витамина D, концентрацией Ca и P в сыворотке крови. Однако, была прослежена статистически значимая взаимосвязь показателя с длительностью ГД (рис. 3.15.) и с концентрацией ПТГ в сыворотке крови (рис. 3.16.). Взаимосвязи между уровнем ПТГ в сыворотке крови и наличием СД ($\chi^2=1,200$ $p=0,548$), а также ИБС ($\chi^2=0,079$ $p=0,961$) не было выявлено.

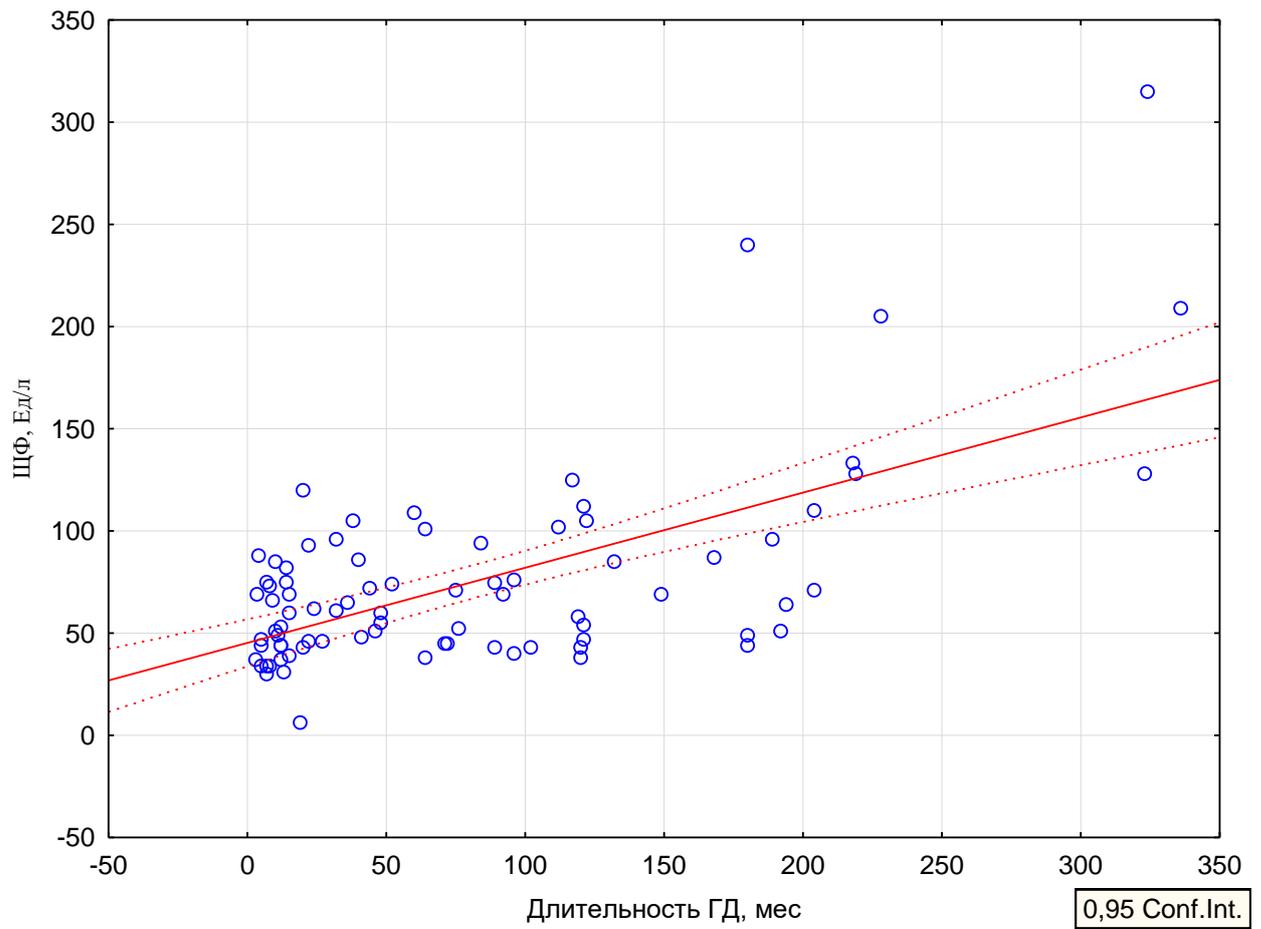


Рисунок 3.15. Взаимосвязь между концентрацией ЩФ в сыворотке крови и длительность ГД, $R_s=0,446$, $p=0,0001$.

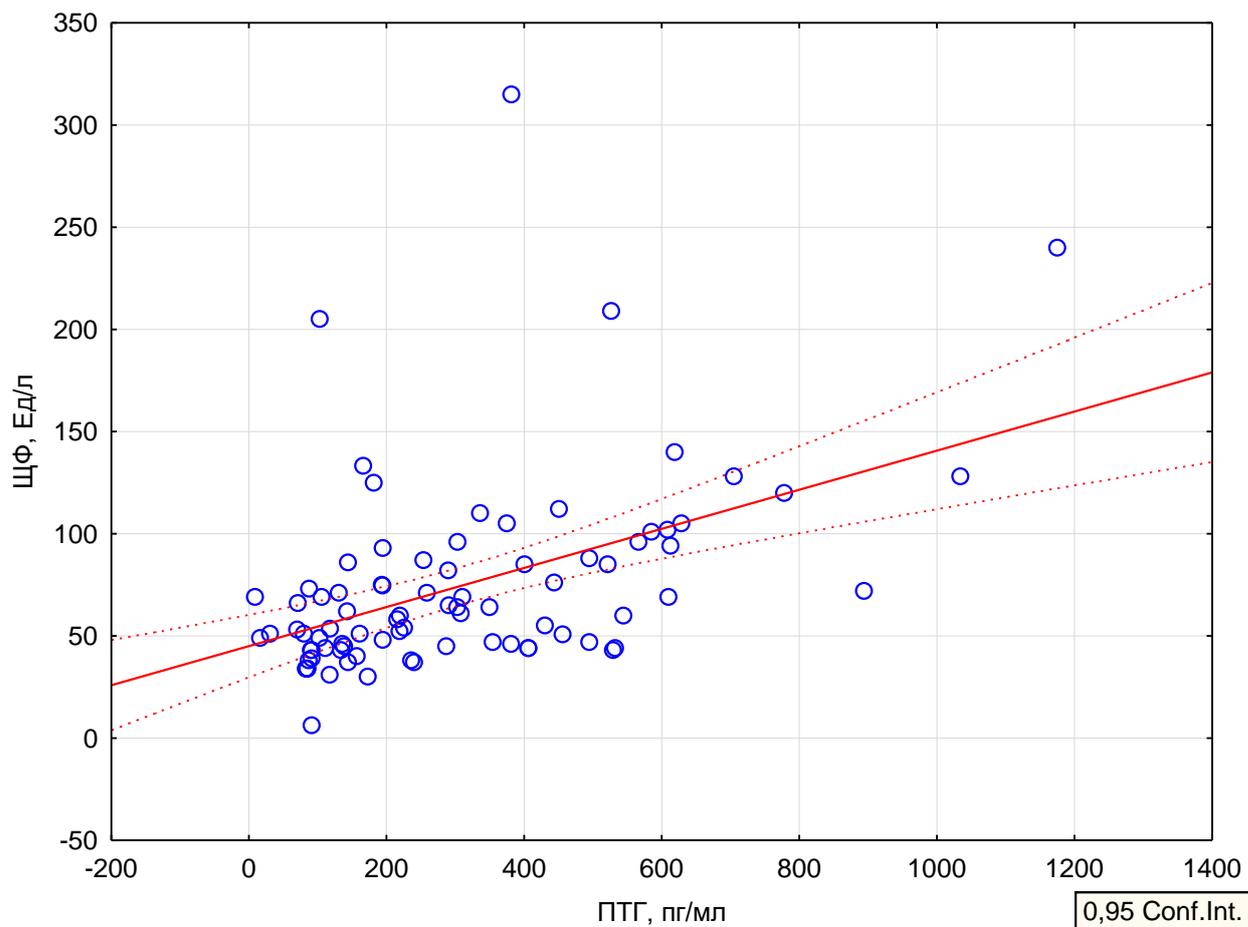


Рисунок 3.16. Взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови ЩФ и ПТГ, $R_s=0,507$, $p=0,00001$

Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем в сыворотке крови Са, Р, кальций-фосфорного произведения и ПТГ. Это могло быть связано, с одной стороны, с нарушением физиологических взаимоотношений между показателями, а с другой – с особенностями питания и терапии, которую получали больные. Независимо от основной причины изменения показателя, абсолютные уровни Са, Р_i в сыворотке крови, а также величина кальций-фосфорного произведения не могут служить ориентирами при динамической оценке риска развития гиперпаратиреоза у больных, получающих лечение программным ГД.

3.4. Показатели статуса витамина D.

Нормальным уровнем кальцидиола в сыворотке крови считали 75 нмоль/л и выше; недостаточностью – 50-75 нмоль/л; дефицитом – менее 50 нмоль/л [169]. Среди обследованных нами пациентов 69 человек (66,9%) принимали альфакальцидол. В табл. 3.11. приведены результаты определения концентрации кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Таблица 3.11.

Результаты определения концентрации кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Альфакальцидо л	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро- Уилка, р
Не принимали N=34	35,0	15,2	32,3	23,6	39,8	0,031
Принимали N=69	32,8	13,3	29,5	23,4	38,8	0,0001
р	0,533					

Распределение показателя было несимметричным независимо от приема препарата, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Средняя концентрация кальцидиола в сыворотке крови соответствовала представлению о его недостаточности вне зависимости от приема альфакальцидола.

В табл. 3.12. приведены результаты определения концентрации кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов.

Таблица 3.12. Концентрация кальцидиола, нмоль/л в зависимости от пола пациентов.

Пол	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, р

Мужчины N=53	36,5	14,8	32,0	26,6	39,8	0,0001
Женщины N=50	30,7	12,4	28,8	20,9	38,1	0,002
P	0,065					

Уровень кальцидиола в сыворотке крови не подчинялся закону нормального распределения ни у мужчин, ни у женщин. Средняя величина показателя, независимо от пола, была в 2 раза ниже нормальных значений. Вместе с тем, при анализе частоты встречаемости различных концентраций кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от пола было выявлено следующее (рис. 3.17.). У мужчин дефицит кальцидиола выявляли в 1,5 раза чаще по сравнению с женщинами: соответственно 86% и 58%, $p=0,006$. Подобные различия не были взаимосвязаны с возрастом, длительностью диализной терапии, коморбидностью, характером лекарственной терапии. Одним из возможных объяснений может служить недостаточная комплаентность у мужчин. Косвенным свидетельством в пользу этого предположения может служить тот факт, что междиализная прибавка массы тела у мужчин была достоверно выше по сравнению с женщинами: соответственно $2,8 \pm 0,8$ и $2,5 \pm 0,7$ % от массы тела $p=0,046$.

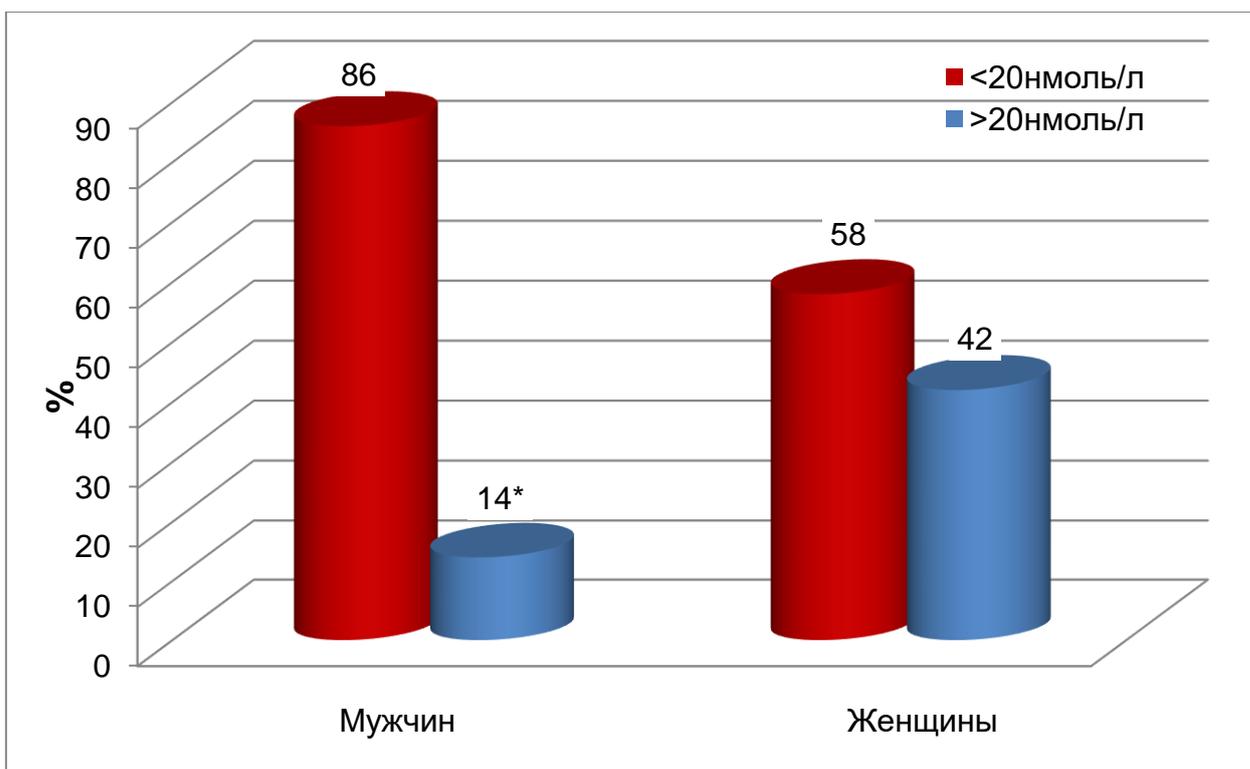


Рисунок 3.17. Частота встречаемости различных концентраций кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от пола, $\chi^2=7,728$ $p=0,006$.

На рис. 3.18. представлена концентрация кальцидиола сыворотки крови в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=2,243$, $p=0,090$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. Наиболее низкие значения кальцидиола сыворотки крови отмечали у пациентов в возрасте 60-75 лет ($29,3 \pm 9,6$ нмоль/л, $p=0,017$) и старше 75 лет ($22,9 \pm 2,5$ нмоль/л, $p=0,017$).

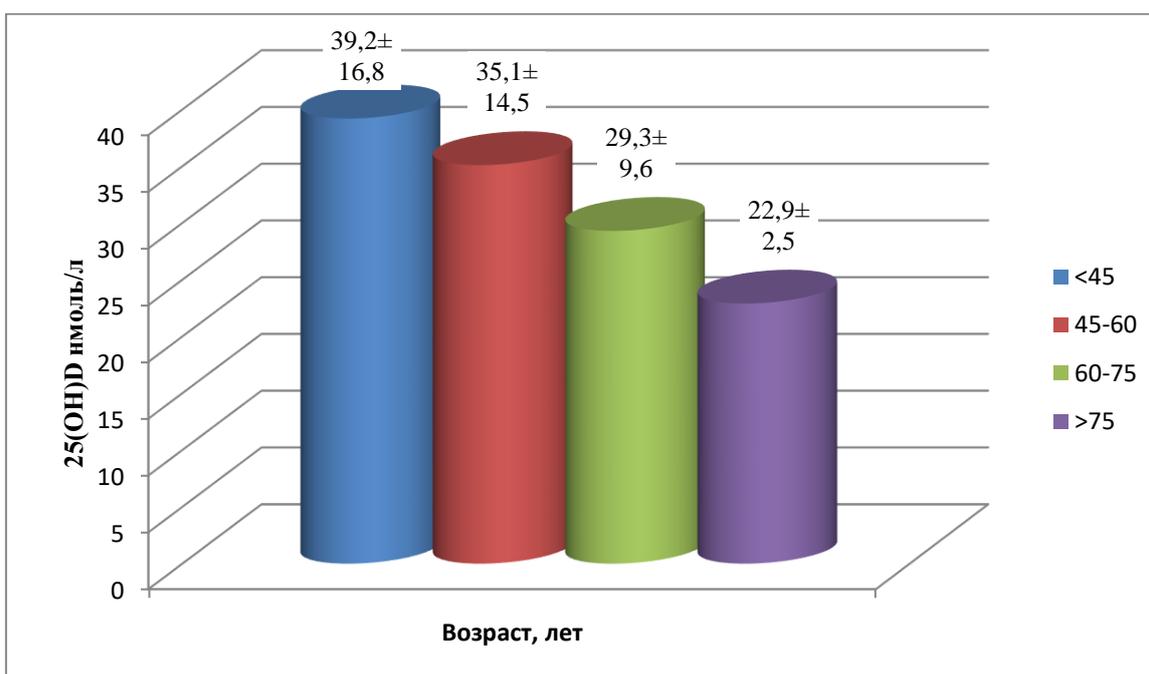


Рисунок 3.18. Концентрация кальцидиола сыворотки крови в зависимости от возраста пациентов., $\chi^2=3,171$ $p=0,029$.

На рис. 3.19. представлена частота встречаемости различных концентраций кальцидиола сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп.

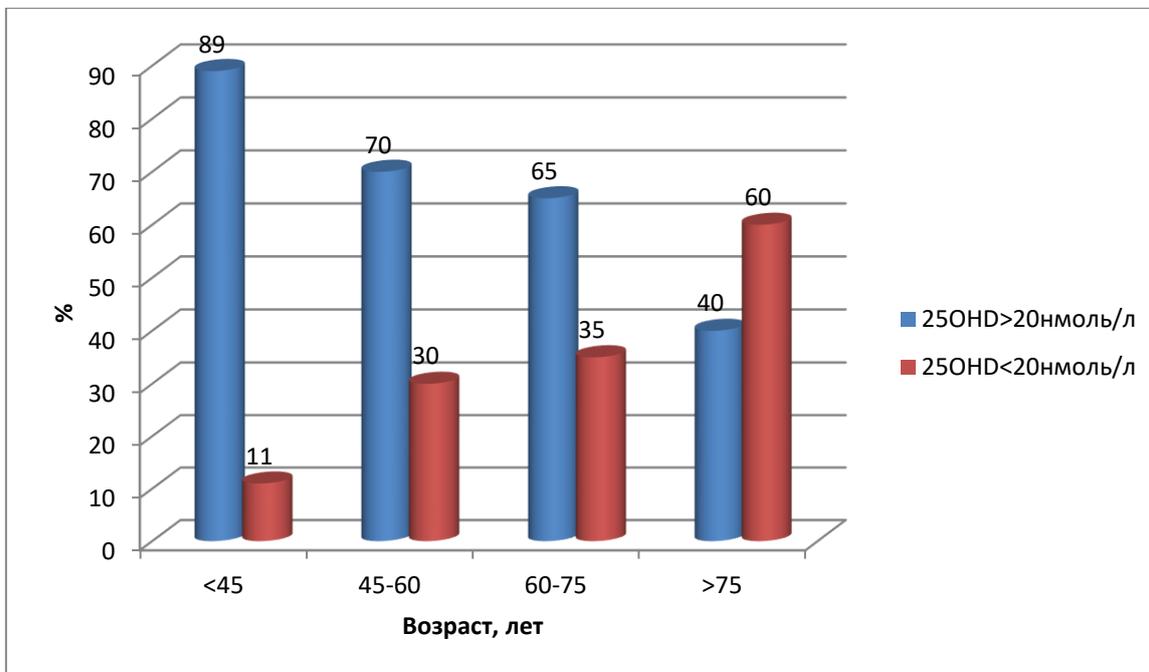


Рисунок 3.19. Частота встречаемости различных концентраций кальцидиола сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп, тест Краскела –Уоллиса $\chi^2=10,650$ $p=0,013$.

С увеличением возраста нарастала и частота дефицита кальцидиола. Так, у больных старше 75 лет частота дефицита кальцидиола в сыворотке крови была в 6 раз выше по сравнению с пациентами моложе 45 лет ($p=0,018$).

На рис. 3.20 представлена концентрация кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД.

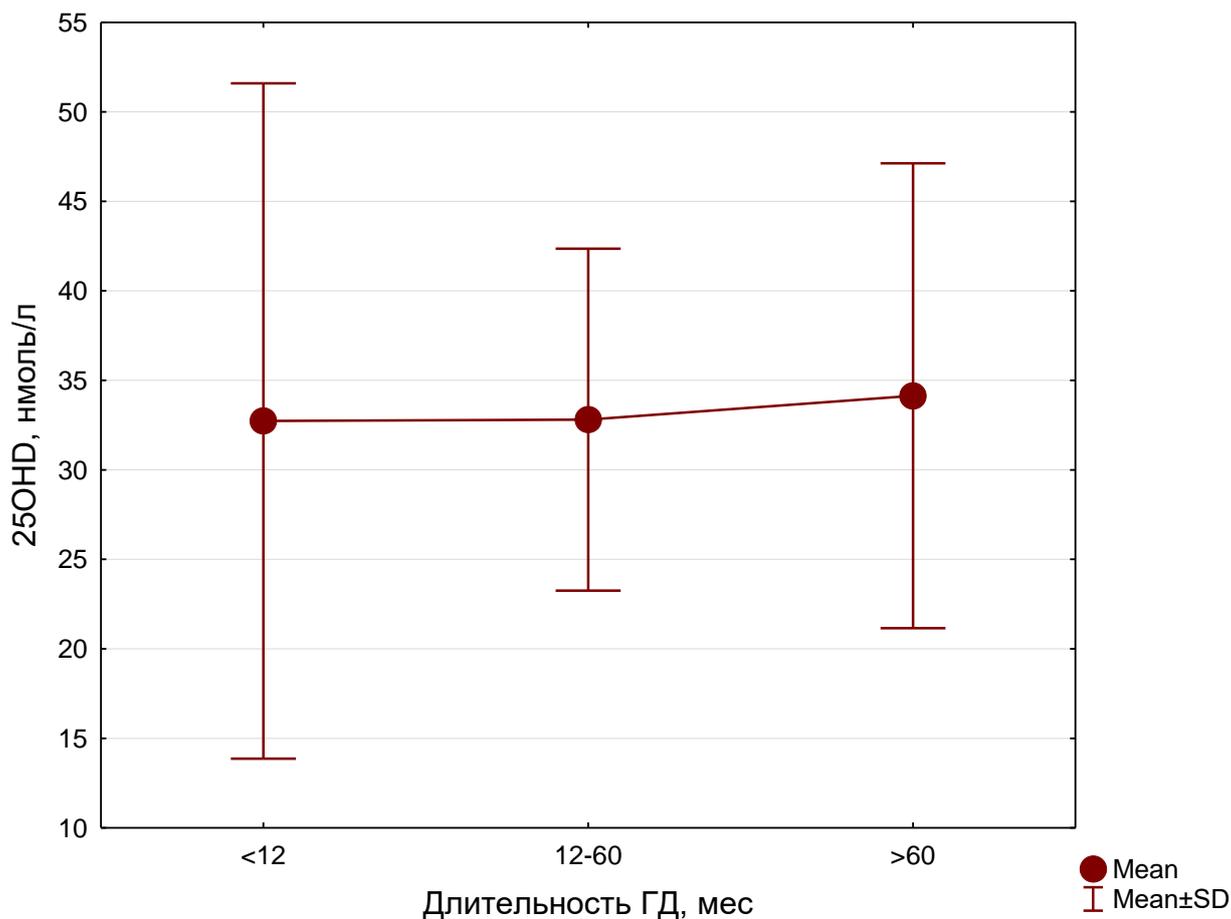


Рисунок 3.20. Концентрация кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $N=1,644$ $p=0,439$.

Несмотря на длительность ГД (то есть, периода времени, когда пациент находится под тщательным и регулярным наблюдением специалистов) центральные тенденции кальцидиола в сыворотке крови соответствуют значениям, характерным для недостаточности витамина D.

Статистически значимых различий в сывороточной концентрации кальция, фосфора, ЩФ, ПТГ между пациентами, принимавшими и не принимавшими альфакальцидол, выявлено не было.

В отношении кальцитриола нет единого мнения о критериях недостаточности и дефицита витамина D. Под недостаточностью понимают ситуацию, когда нарушается физиологическая взаимосвязь между концентрацией кальцидиола и ПТГ. В соответствии с рекомендациями

K/DOQI [188] мы считали недостаточностью уровень кальцитриола менее 53,2 пмоль/л.

В табл. 3.13. приведены результаты определения концентрации кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Таблица 3.13.

Концентрации кальцитриола, пмоль/л в сыворотке крови в зависимости от приема альфакальцидола.

Альфакальцидо л	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро- Уилка, р
Не принимали N=34	11,0	5,3	9,4	7,9	12,6	0.004
Принимали N=69	11,9	7,2	9,6	7,3	14,6	0.0001
р	0,635					

Распределение показателя было несимметричным независимо от приема препарата, что было учтено при дальнейшем статистическом анализе данных. Средняя концентрация кальцитриола в сыворотке крови соответствовала представлению о его недостаточности вне зависимости от приема альфакальцидола.

В табл. 3.14. приведены результаты определения концентрации кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов.

Таблица 3.14. Концентрации кальцитриола, пмоль/л в сыворотке крови в зависимости от пола пациентов.

Пол	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, р
Мужчины N=53	12,4	6,8	10,4	7,6	14,6	0,0009
Женщины N=50	11,0	6,6	8,9	7,1	12,9	0,0007

P	0,415					
---	-------	--	--	--	--	--

Уровень кальцитриола в сыворотке крови не подчинялся закону нормального распределения ни у мужчин, ни у женщин. Средняя величина показателя, независимо от пола, была в 4 раза ниже нормальных значений.

Далее был выполнен анализ частоты встречаемости концентраций кальцитриола в сыворотке крови выше и ниже медианы значений в зависимости от пола. Было выявлено следующее (рис. 3.21.). Очень низкие уровни кальцитриола в сыворотки крови (менее медианы, условно считали «дефицитом») наблюдали 62% мужчин и 61% женщин ($\chi^2=0,006$ $p=0,937$). Статистически значимых различий между частотой низких и очень низких значений как в группе мужчин, так и в группе женщин выявлено не было ($\chi^2=0,840$ $p=0,359$).

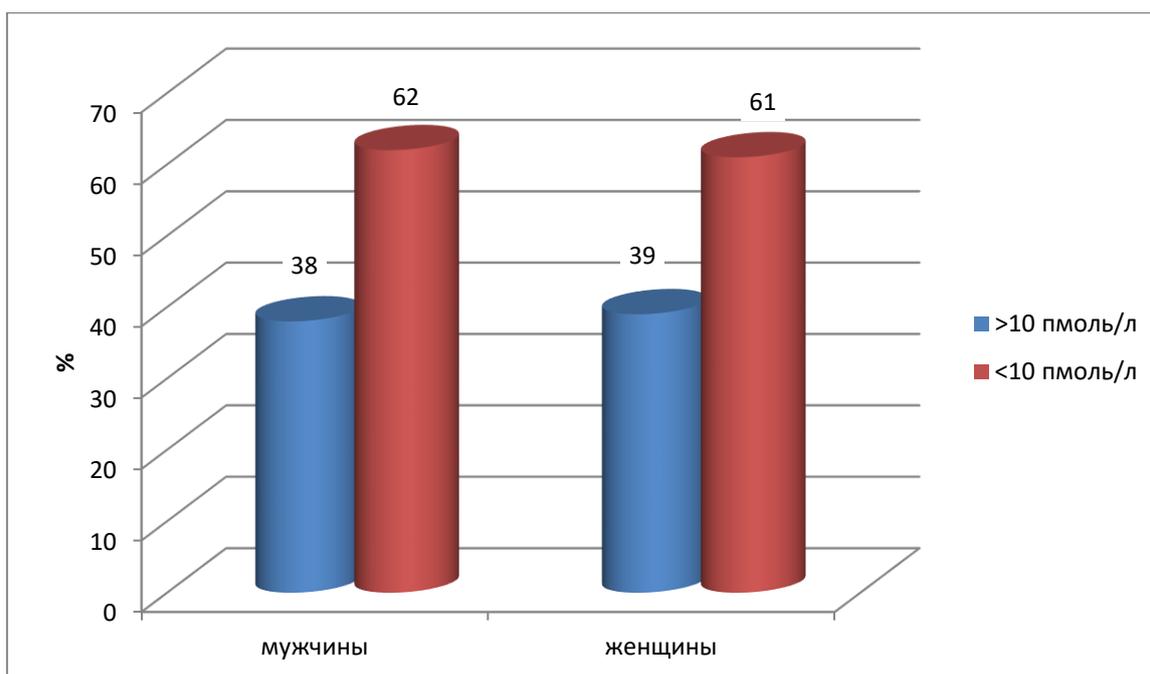


Рисунок 3.21. Частота встречаемости концентраций кальцитриола в сыворотке крови выше и ниже медианы значений в зависимости от пола, $\chi^2=0,006$ $p=0,937$.

На рис. 3.22. представлена концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов. Результат теста Левена ($F=2,165$, $p=0,190$) свидетельствовал о равенстве дисперсий. У пациентов старше 75 лет

концентрация кальцитриола в сыворотке крови была на 44% выше по сравнению с больными в возрасте 45-60 лет, $p=0,022$.

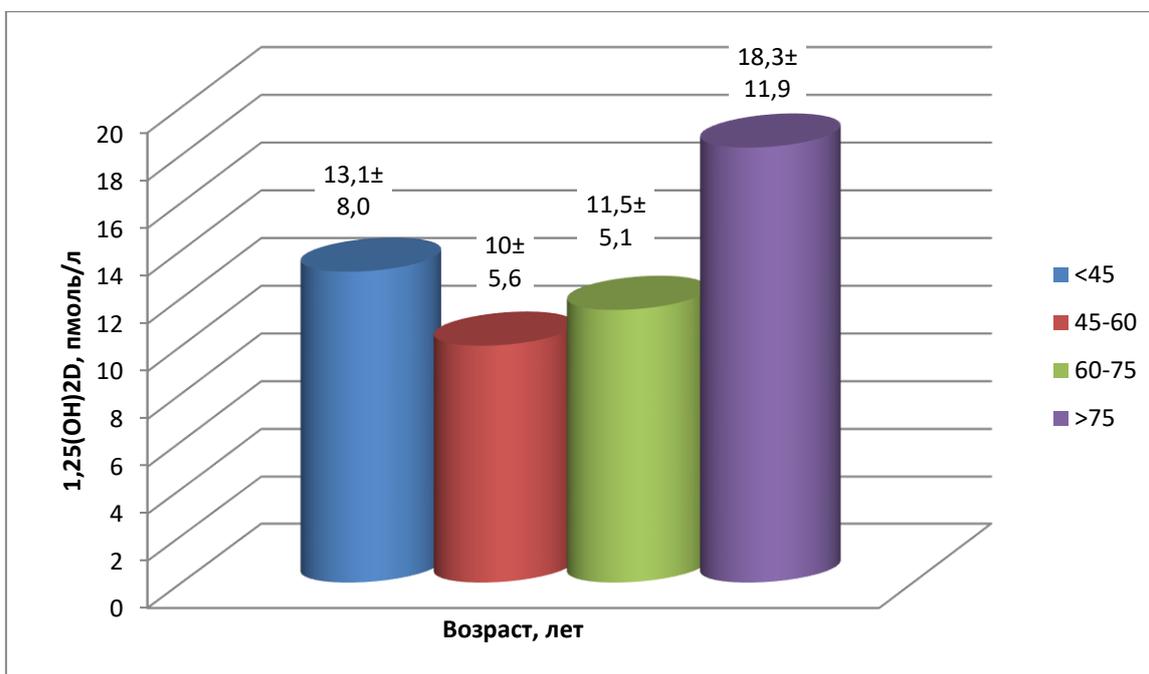


Рисунок 3.22. Концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов, $F=7,975$ $p=0,239$.

На рис. 3.23. представлено распределение больных с разными уровнями кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов, $F=2,195$ $p=0,097$. Почти у половины больных в возрасте до 75 лет уровень гормона D был в 5 раз ниже нормальных значений.

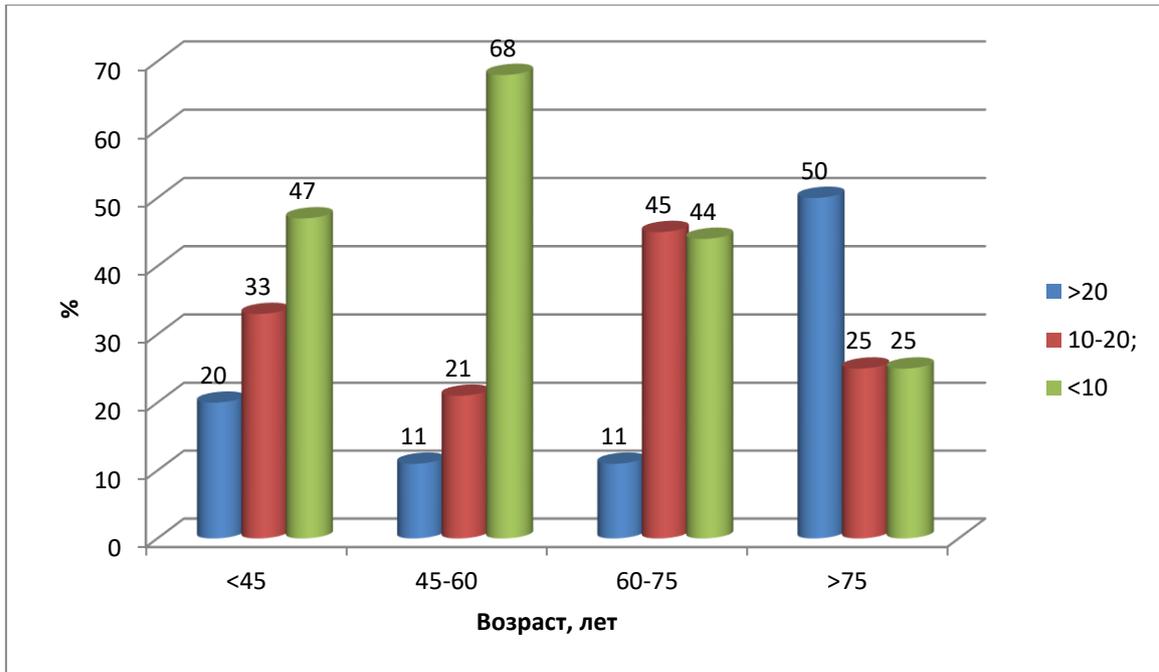


Рисунок 3.23. Распределение больных с разными уровнями кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от возраста пациентов, $F=2,195$ $p=0,097$.

На рис. 24 представлена концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД.

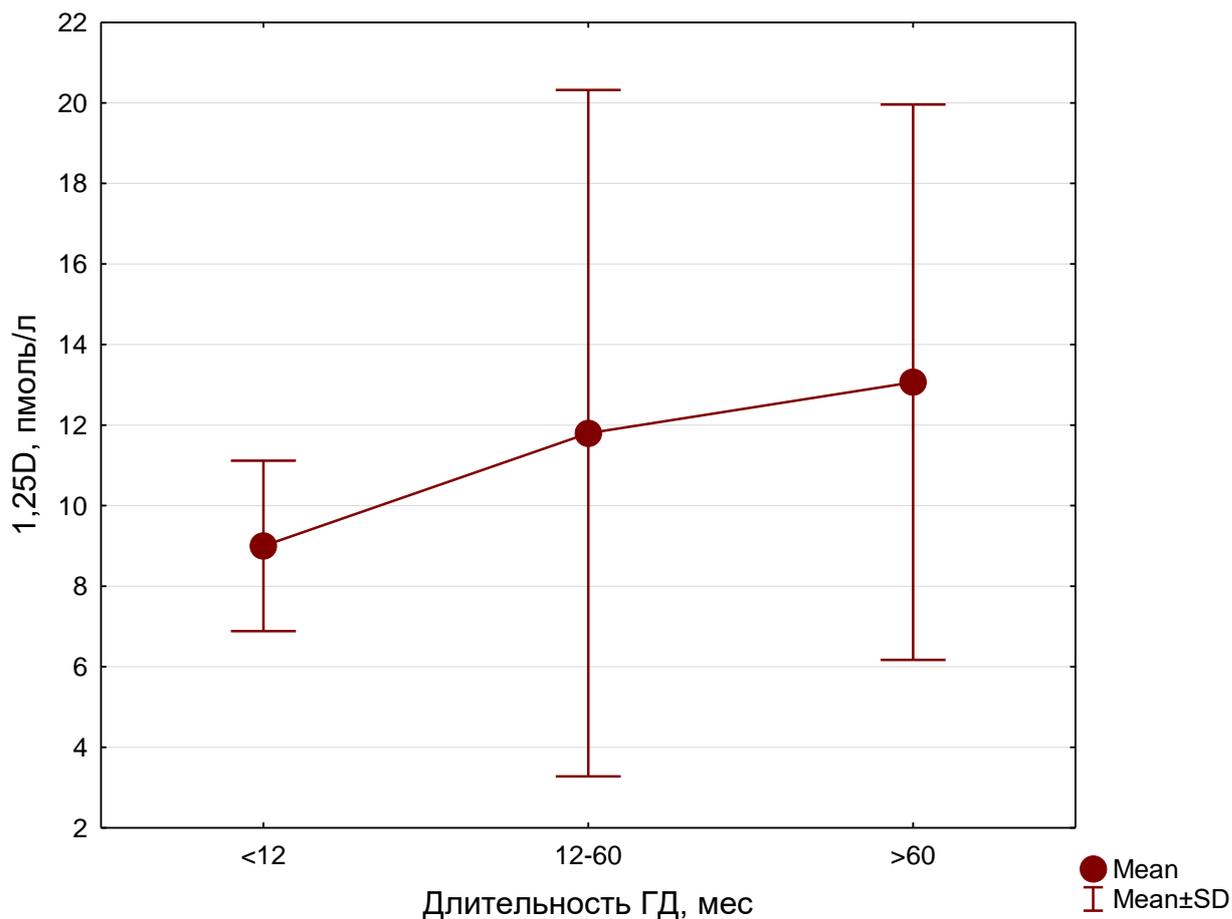


Рисунок 3.24. Концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $N=3,242$ $p=0,197$.

У пациентов, получающих ГД, независимо от его длительности, уровень кальцитриола в сыворотке крови оставался крайне низким (в 4-5 раз ниже нормальных значений).

При проведении непараметрического корреляционного анализа взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови кальцидиола и кальцитриола была выявлена только для пациентов, получающих заместительную почечную терапию менее 5 лет (рис. 3.25.).

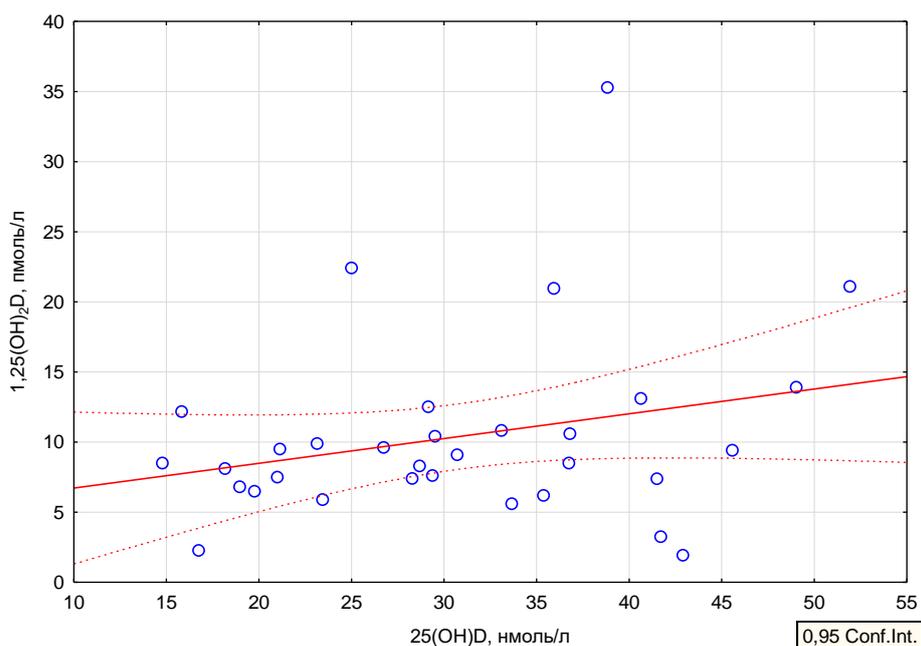


Рисунок 3.25. Взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови кальцидиола и кальцитриола, $R_s=0,289$ $p=0,046$.

У пациентов с длительностью заместительной почечной терапии более 5 лет статистическая значимость подобной взаимосвязи исчезала ($R_s=-0,068$, $p=0,713$).

На рис. 3.26. представлена взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови ПТГ и кальцитриола у пациентов, получающих заместительную почечную терапию менее 5 лет.

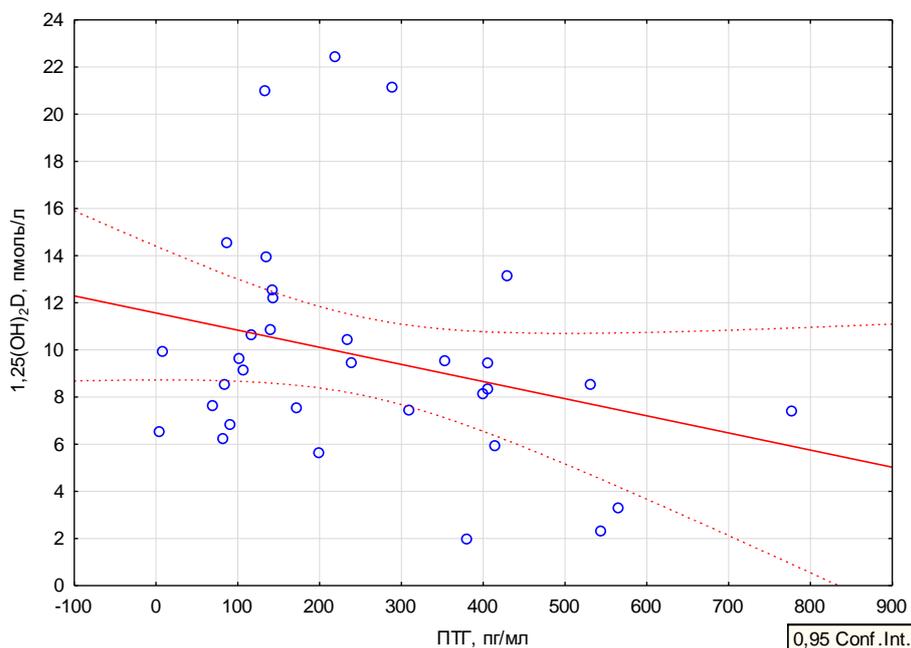


Рисунок 3.26. Взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови ПТГ и кальцитриола у пациентов, получающих заместительную почечную терапию менее 5 лет, $R_s = -0,281$, $p = 0,046$.

У пациентов с длительностью заместительной почечной терапии более 5 лет статистическая значимость подобной взаимосвязи исчезала ($R_s = -0,071$, $p = 0,710$).

Общепризнано выделение следующих градаций для содержания сывороточного Са: менее 2,1 ммоль/л – гипокальциемия, 2,1-2,37 ммоль/л – нормакальциемия, более 2,37 ммоль/л – гиперкальциемия. Был выполнен ROC-анализ для оценки указанных точек разделения в отношении развития ИБС у больных с ХБП С5д (рис. 3.27.).

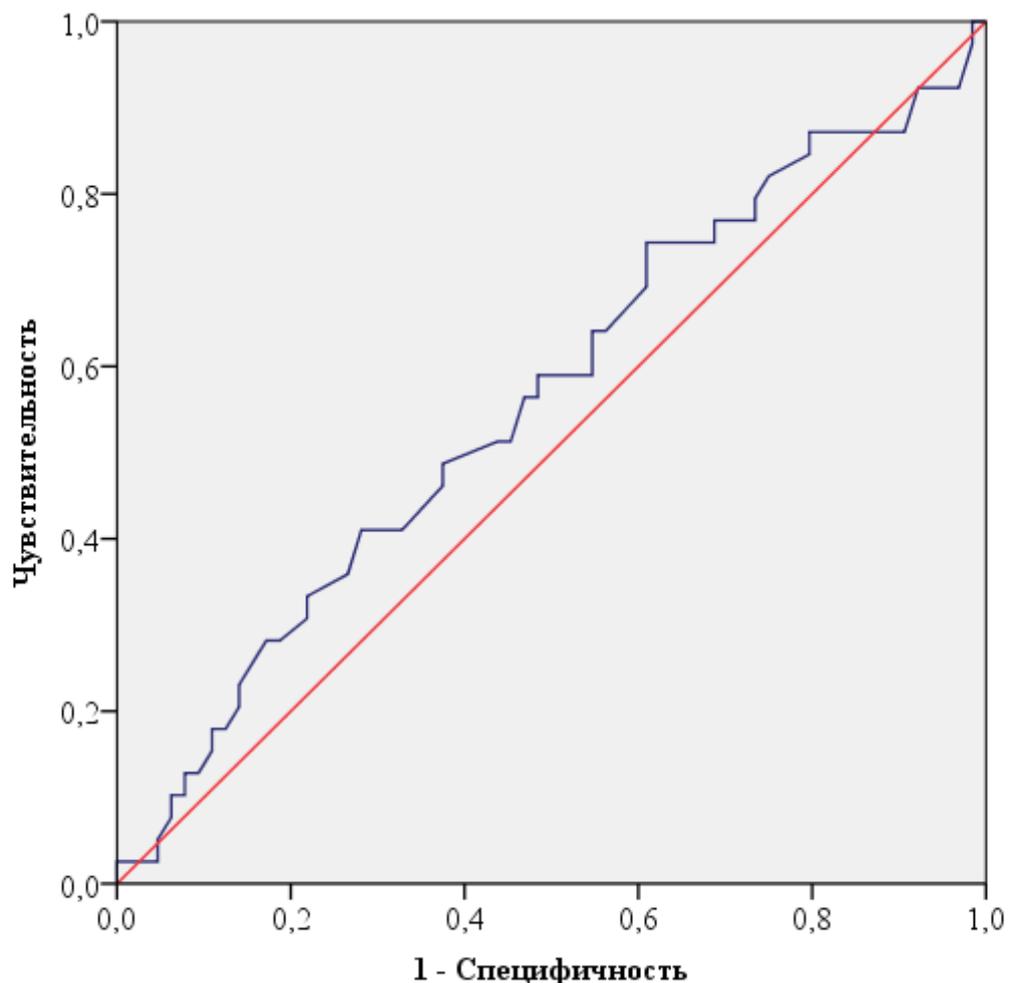


Рисунок 3.27. ROC – кривая оценки Са как предиктора ИБС, AUC 0,561.

Для точки отсечения Ca равной 2,1 ммоль/л чувствительность 0,821 и специфичность 0,250. Для точки отсечения сывороточной концентрации общего Ca равной 2,37 ммоль/л чувствительность 0,308 и специфичность 0,780. При проведении логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки значимости предиктора получено не было.

В табл. 3.15. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между концентрацией в сыворотке крови Ca и 25(OH)D.

Таблица 3.15.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между концентрацией в сыворотке крови Ca и кальцидиола.

Показатель	Const.B0	Кальцидиол
Коэффициент регрессии	-5,377	1,967
Стандартная ошибка	2,794	1,211
χ^2 Вальда	3,704	3,963
p	0,048	0,039
Отношение шансов		7,151
-95%ДИ		1,641
+95%ДИ		19,790

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=4,687$ $p=0,041$). Концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивала риск развития гипокальциемии в 7 раз. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев.

Общепризнано выделение следующих градаций для содержания сывороточного Pi: менее 1,13 ммоль/л – гипофосфатемия, 1,13-1,78 ммоль/л – нормофосфатемия, более 1,78 ммоль/л – гиперфосфатемия. Был выполнен ROC-анализ для оценки указанных точек разделения в отношении развития ИБС у больных с ХБП С5д (рис. 3.28.).

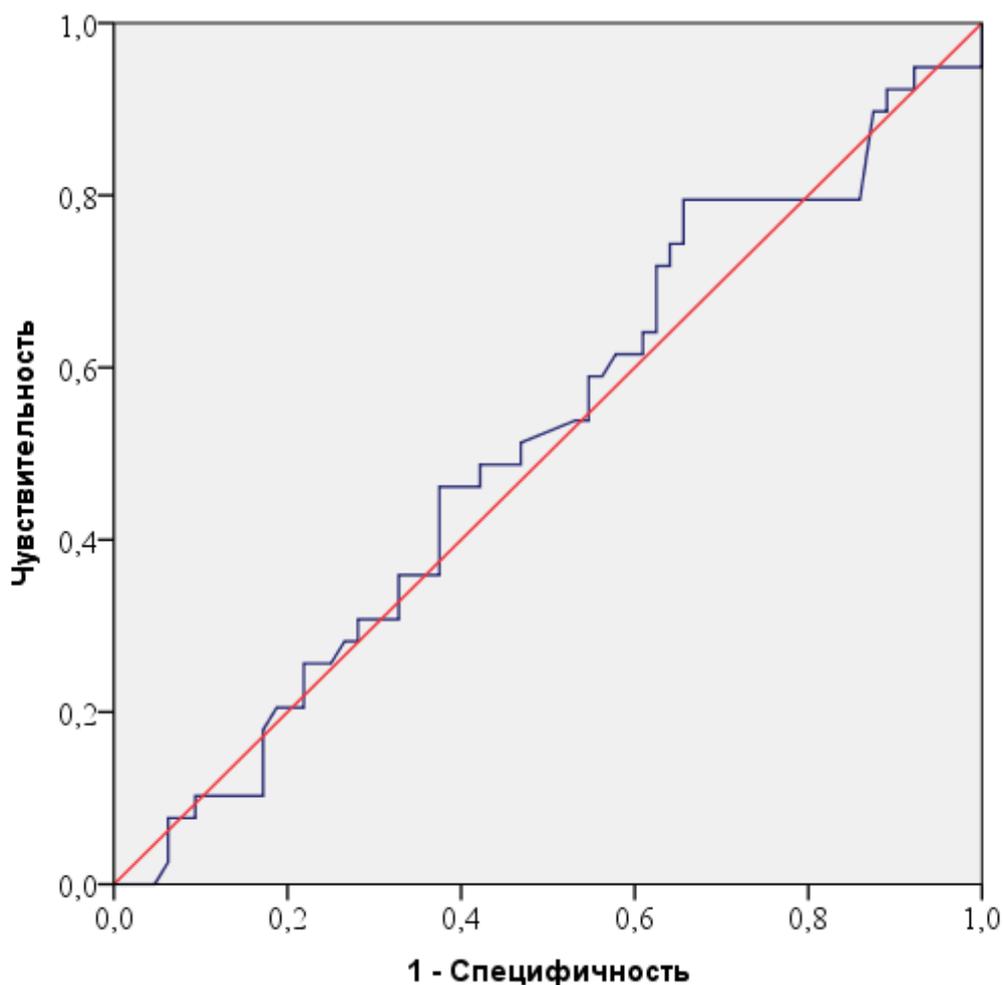


Рисунок 3.28. ROC – кривая оценки сывороточного P_i как предиктора ИБС, AUC 0,516.

Для точки отсечения сывороточного P_i равной 1,13 ммоль/л чувствительность 0,923 и специфичность 0,078. Для точки отсечения сывороточной концентрации P_i равной 1,78 ммоль/л чувствительность 0,744 и специфичность 0,359.

При проведении логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки значимости предиктора получено не было.

При проведении ROC-анализа и логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки ассоциации сывороточной концентрации ПТГ и ИБС получено не было.

При проведении ROC-анализа и логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки ассоциации сывороточной концентрации ЩФ и ИБС получено не было.

Был выполнен ROC-анализ для оценки критических концентраций общего сывороточного Са указанных точек разделения в отношении развития СД у больных с ХБП С5д (рис. 3.29.).

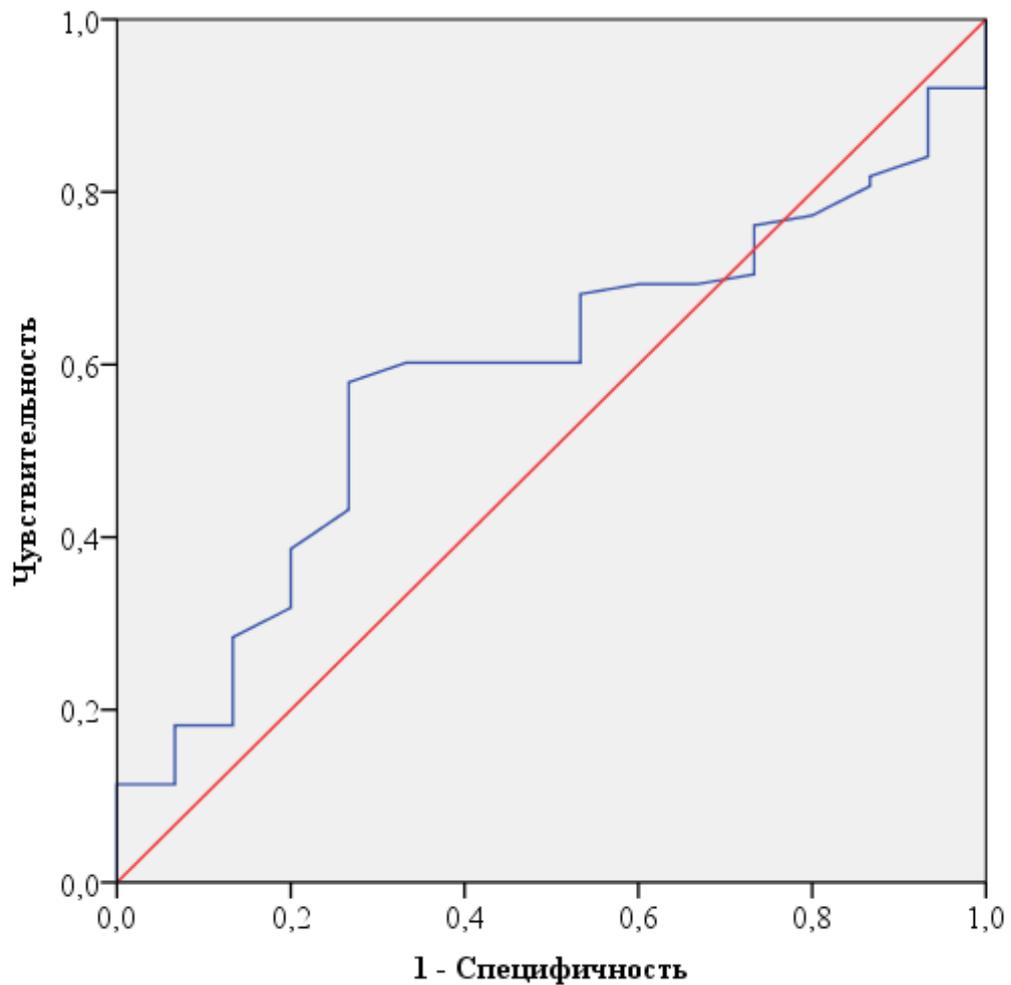


Рисунок 3.29. ROC – кривая оценки общего сывороточного Са как предиктора развития СД, AUC 0,586.

Для точки отсечения сывороточной концентрации общего сывороточного Са равной 2,1 нмоль/л чувствительность 0,773 и специфичность 0,200. Для точки отсечения общего сывороточного Са равной 2,37 нмоль/л чувствительность 0,284 и специфичность 0,867.

При проведении логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки значимости предиктора получено не было.

Был выполнен ROC-анализ для оценки различных концентраций сывороточного P_i в отношении развития СД у больных с ХБП С5д (рис. 3.30.).

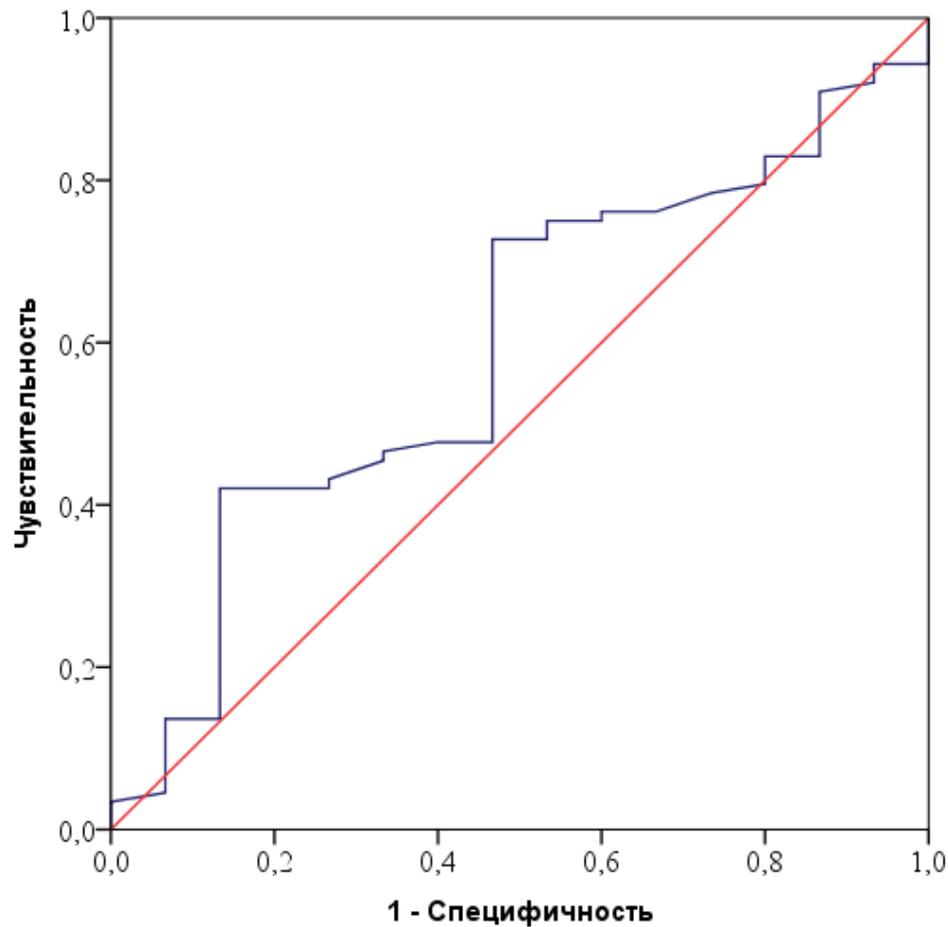


Рисунок 3.30. ROC – кривая оценки сывороточного P_i как предиктора развития СД, AUC 0,593.

Для точки отсечения сывороточного P_i равной 1,13 ммоль/л чувствительность 0,943 и специфичность 0,067. Для точки отсечения сывороточной концентрации P_i равной 1,78 ммоль/л чувствительность 0,705 и специфичность 0,533.

Далее был проведен логистический регрессионный анализ для оценки значимости предиктора (табл. 3.16.).

Таблица 3.16.

Результаты логистического регрессионного анализа для оценки значимости уровня P_i в сыворотке крови, как предиктора развития СД.

Показатель	Const.B0	СД Нет/да
Коэффициент регрессии	-0,924	1,617
Стандартная ошибка	0,236	0,746
χ^2 Вальда	15,276	4,699
p	0,0001	0,030
Отношение шансов		5,040
-95%ДИ		1,146
+95%ДИ		22,165

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=5,063$ $p=0,024$). Концентрация P_i в сыворотке крови более 1,78 ммоль/л увеличивала риск развития ИБС в 5,04 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 71,1% случаев.

При проведении ROC-анализа и логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки ассоциации сывороточной концентрации ПТГ и СД получено не было.

При проведении ROC-анализа и логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки ассоциации сывороточной концентрации ЩФ и СД получено не было.

Для выбора концентрации кальцидиола, выше которой статистически значимо увеличивается риск СД был выполнен ROC-анализ (рис. 3.31.).

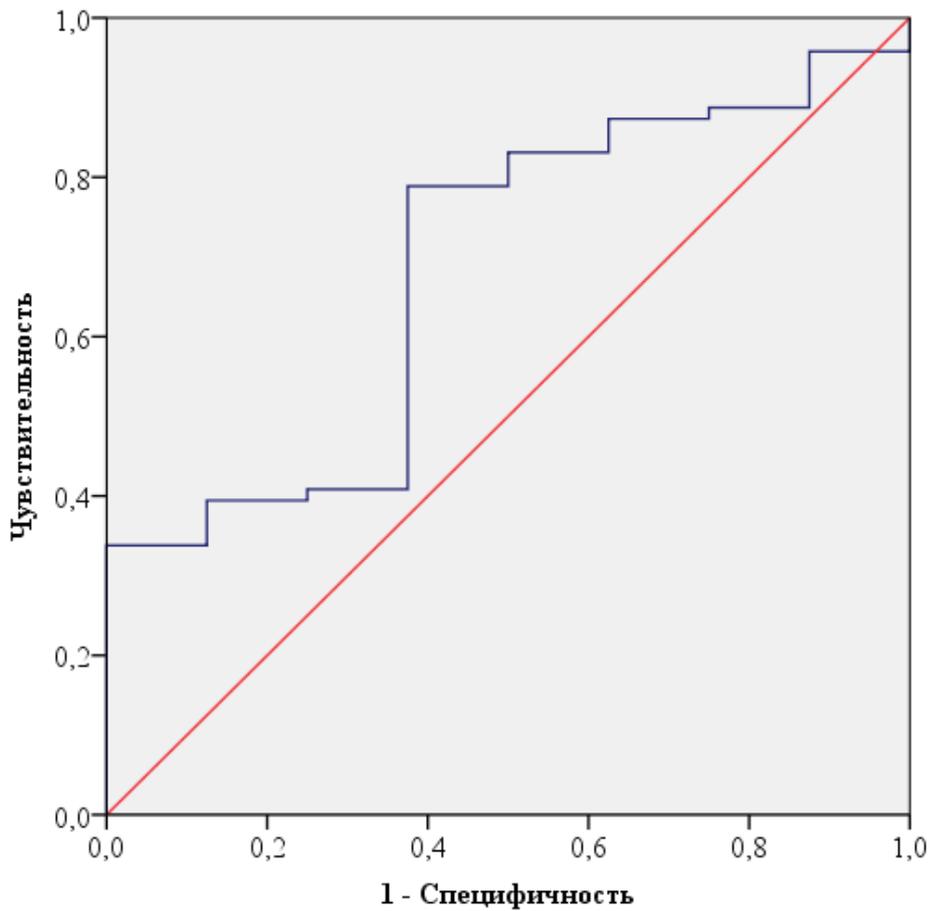


Рисунок 3.31. ROC – кривая оценки кальцидиола как предиктора СД, AUC 0,685.

Точкой отсечения определена сывороточная концентрация кальцидиола равная 20,0 нмоль/л при чувствительности 0,761 и специфичность 0,625.

После получения порогового значения был проведен логистический регрессионный анализ для оценки значимости предиктора (табл. 3.17.).

Таблица 3.17.

Результаты логистического регрессионного анализа для оценки значимости уровня кальцидиола в сыворотке крови, как предиктора развития СД.

Показатель	Const.B0	Сахарный диабет
		Нет/да
Коэффициент регрессии	-1,079	1,590
Стандартная ошибка	0,272	0,779

χ^2 Вальда	15,669	4,163
p	0,0001	0,041
Отношение шансов		4,907
-95%ДИ		1,139
+95%ДИ		23,176

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=4,319$ $p=0,038$). Концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивает риск развития СД в 4,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 73% случаев.

Для выбора концентрации кальцитриола, выше которой статистически значимо увеличивается риск развития СД был выполнен ROC-анализ (рис. 3.32.).

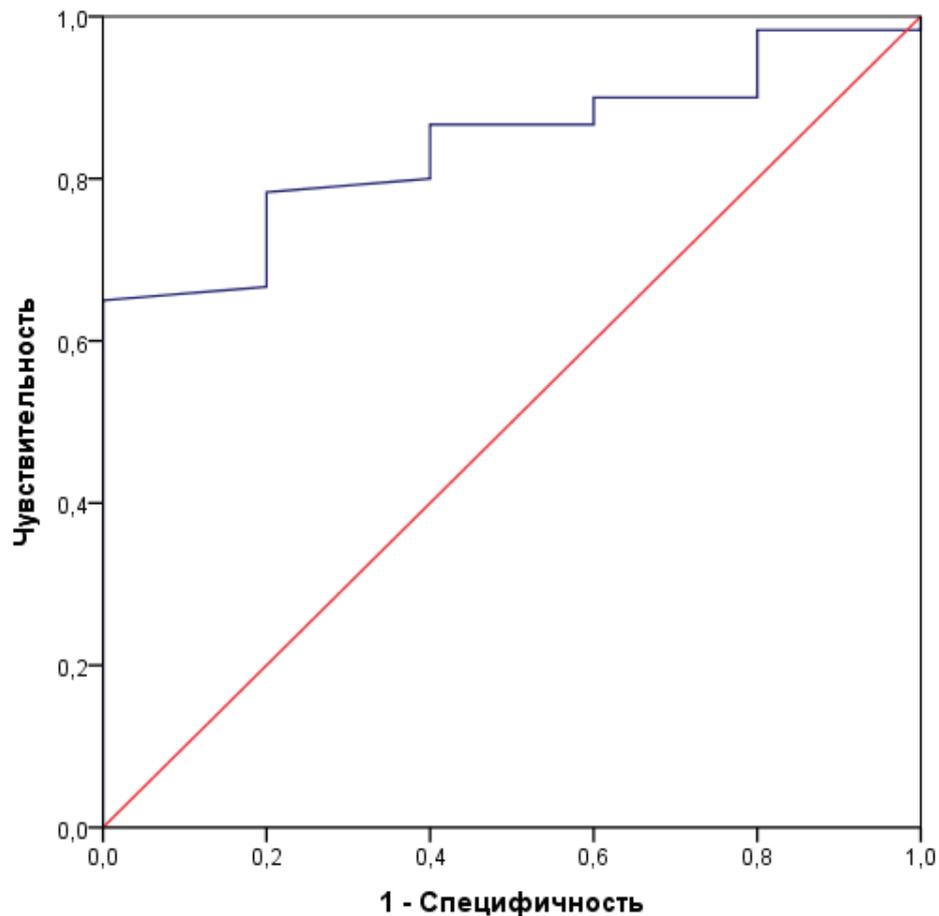


Рисунок 3.32. ROC – кривая оценки кальцитриола как предиктора СД, AUC 0,840.

Точкой отсечения определена сывороточная концентрация кальцитриола равная 10,0 пмоль/л при чувствительности 0,761 и специфичность 0,625.

После получения порогового значения был проведен логистический регрессионный анализ для оценки значимости предиктора (табл. 3.20.).

Таблица 3.18.

Результаты логистического регрессионного анализа для оценки значимости уровня кальцитриола в сыворотке крови, как предиктора развития СД.

Показатель	Const.B0	Сахарный диабет Да/нет
Коэффициент регрессии	-4,969	3,695
Стандартная ошибка	1,581	1,775
χ^2 Вальда	9,876	4,333
p	0,001	0,003
Отношение шансов		1,447
-95%ДИ		1,114
+95%ДИ		2,063

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=5,113$ $p=0,024$). Концентрация кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л увеличивала риск развития СД в 1,4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 71% случаев.

Результаты логистического регрессионного анализа и ROC-анализа также свидетельствовали об ассоциации содержания в сыворотке крови Са, Рi, кальцидиола и кальцитриола с развитием ИБС и СД. Кроме того, были выделены критические значения перечисленных показателей, статистически значимо увеличивающие риск развития ИБС и СД.

ГЛАВА 4. СТАТУС ВИТАМИНА D И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

4.1. Статус витамина D и дислипидемия.

Целевыми значениями показателей липидограммы считали следующие [47]: общий ХС <4,5 ммоль/л; ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2ммоль/л у женщин; ХС-не-ЛПВП<2,6 ммоль/л; ЛПНП<2,5 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л.

На рис. 4.1. представлено распределение мужчин и женщин в зависимости от концентрации ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови.

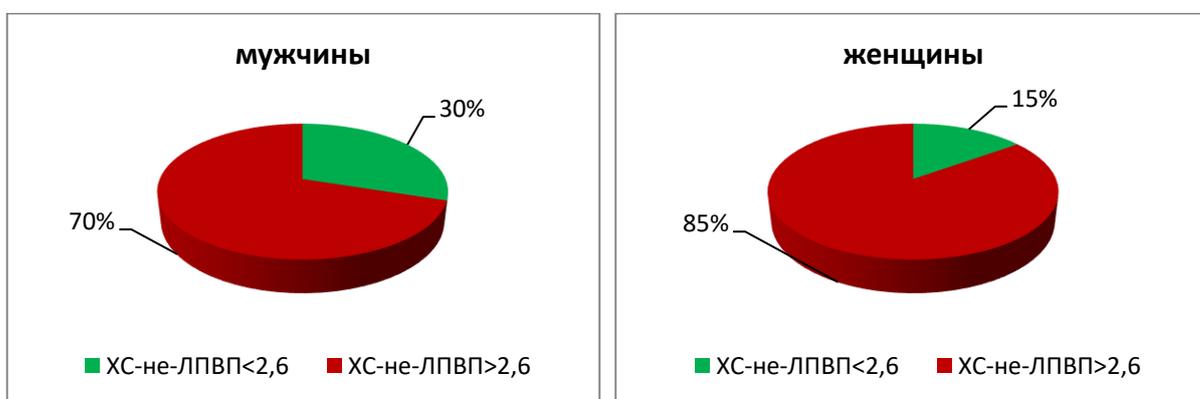
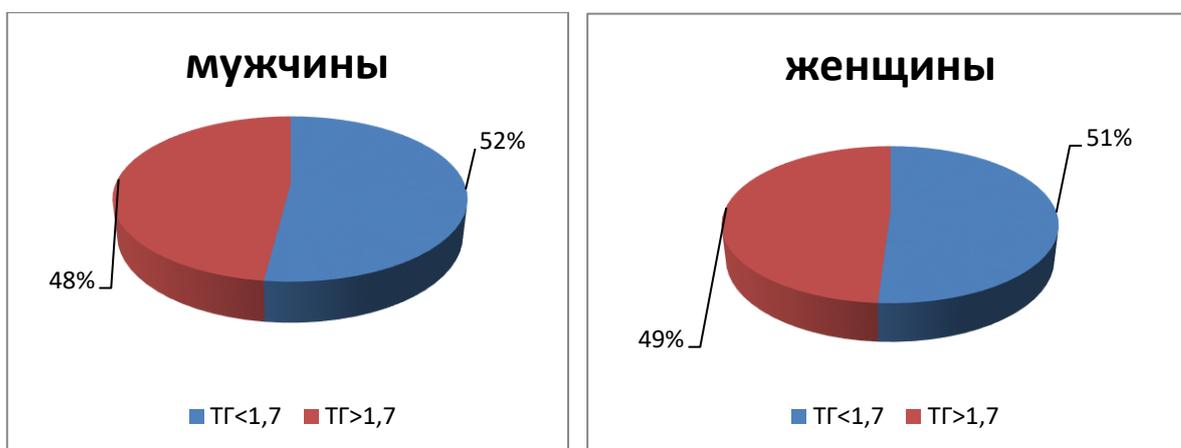


Рисунок 4.1. Распределение мужчин и женщин в зависимости от концентрации ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови, $\chi^2=2,845$ $p=0,092$.

На рис. 4.2. представлено распределение мужчин и женщин в зависимости от концентрации ТГ в сыворотке крови.



На рис. 4.3. представлено распределение больных в зависимости от возраста и уровня ХС сыворотки крови. $\chi^2=0,013$, $p=0,908$.

У большинства пациентов, независимо от пола, уровень наиболее атерогенных классов липопротеинов был повышен. В меньшей степени это относилось к ТГ, поэтому в дальнейшем анализировали взаимосвязи общего ХС и ХС-не-ЛПВП.

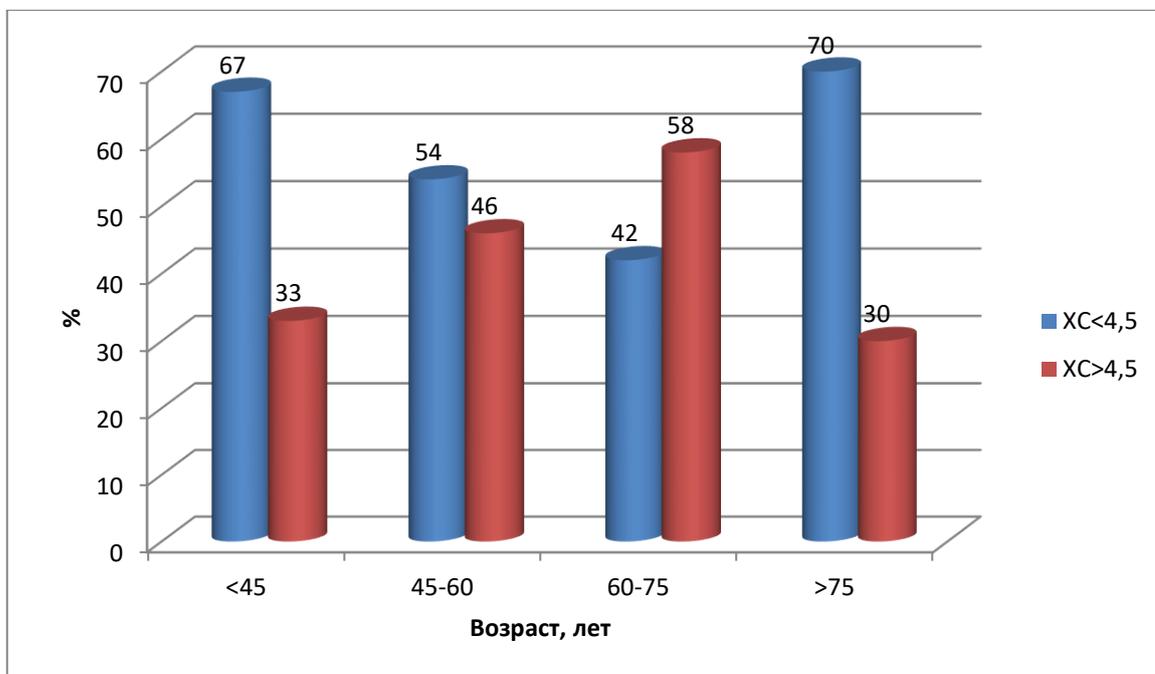


Рисунок 4.3. Распределение больных в зависимости от возраста и уровня ХС сыворотки крови, $\chi^2=4,167$ $p=0,243$.

Закономерных изменений профиля ХС в зависимости от возраста отмечено не было. Нецелевые уровни ХС относительно реже встречались у пациентов моложе 45 и старше 75 лет.

На рис. 4.4. представлено распределение больных в зависимости возраста и уровня ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови.

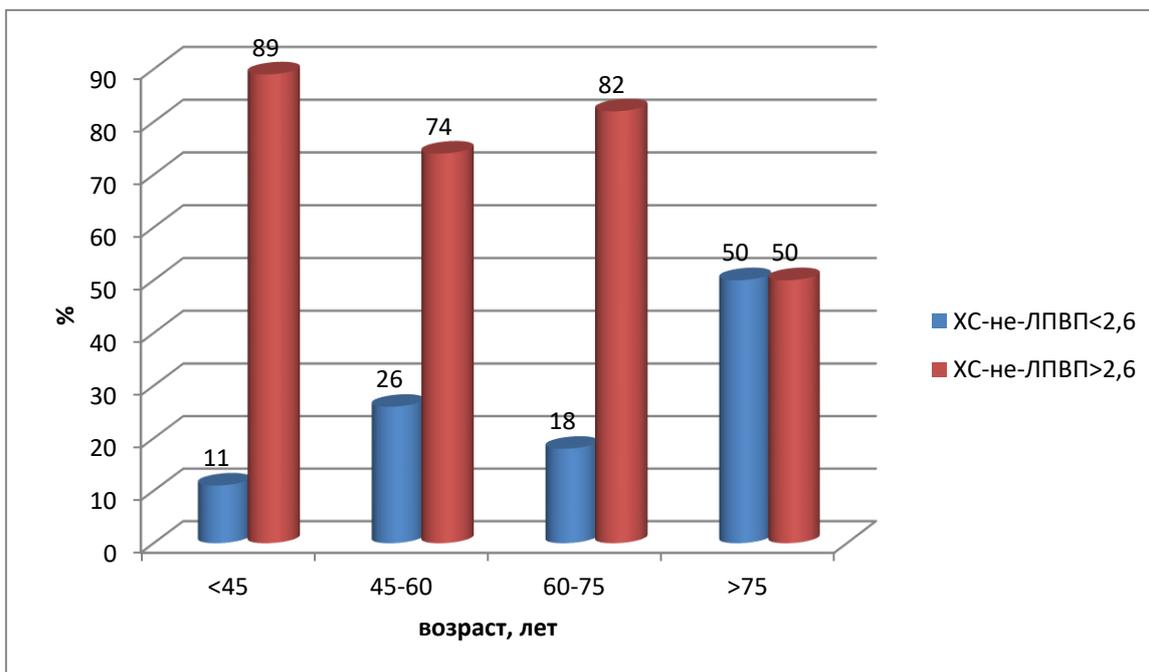


Рисунок 4.4. Распределение больных в зависимости возраста и уровня ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови, $\chi^2=4,466$ $p=0,215$.

Закономерных изменений профиля ХС в зависимости от возраста отмечено не было. Более, чем у половины пациентов уровни ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови были выше целевых значений.

На рис. 4.5. представлено распределение больных в зависимости от возраста и уровня ТГ сыворотки крови.

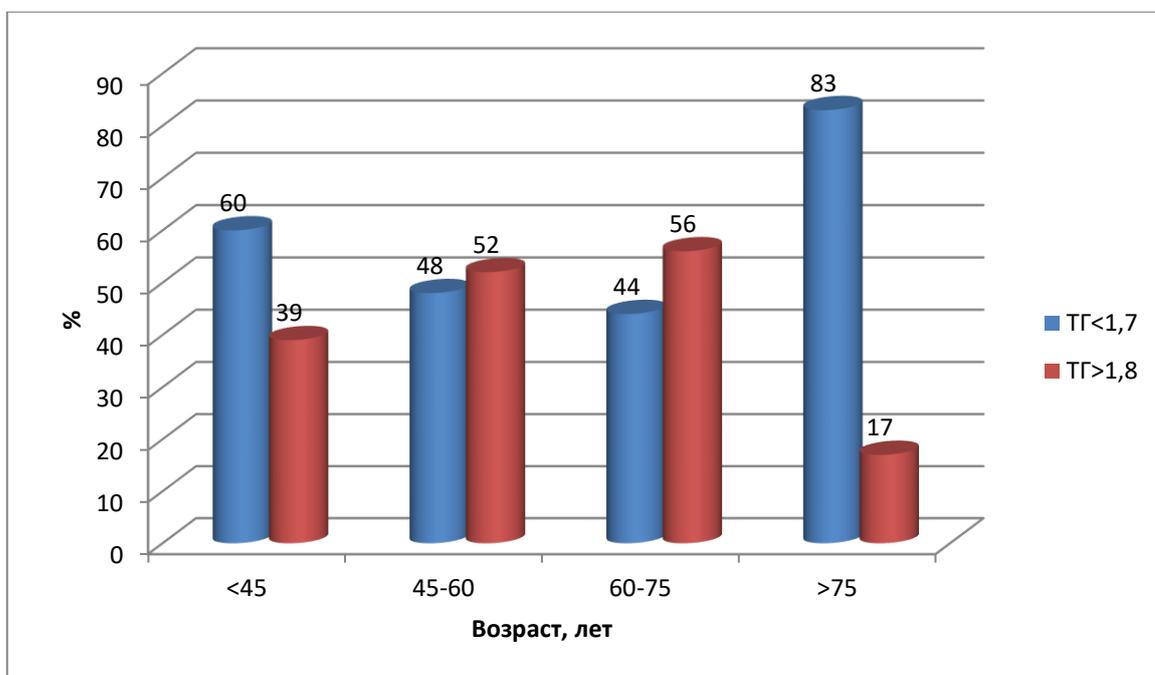


Рисунок 4.5. Распределение больных в зависимости от возраста и уровня ТГ сыворотки крови, $\chi^2=3,989$ $p=0,262$.

Закономерных изменений профиля ТГ в зависимости от возраста отмечено не было. Нецелевые уровни ТГ относительно реже встречались у пациентов моложе 45 и старше 75 лет.

На рис. 4.6. представлены концентрации различных классов липидов в зависимости от приема альфакальцидола.

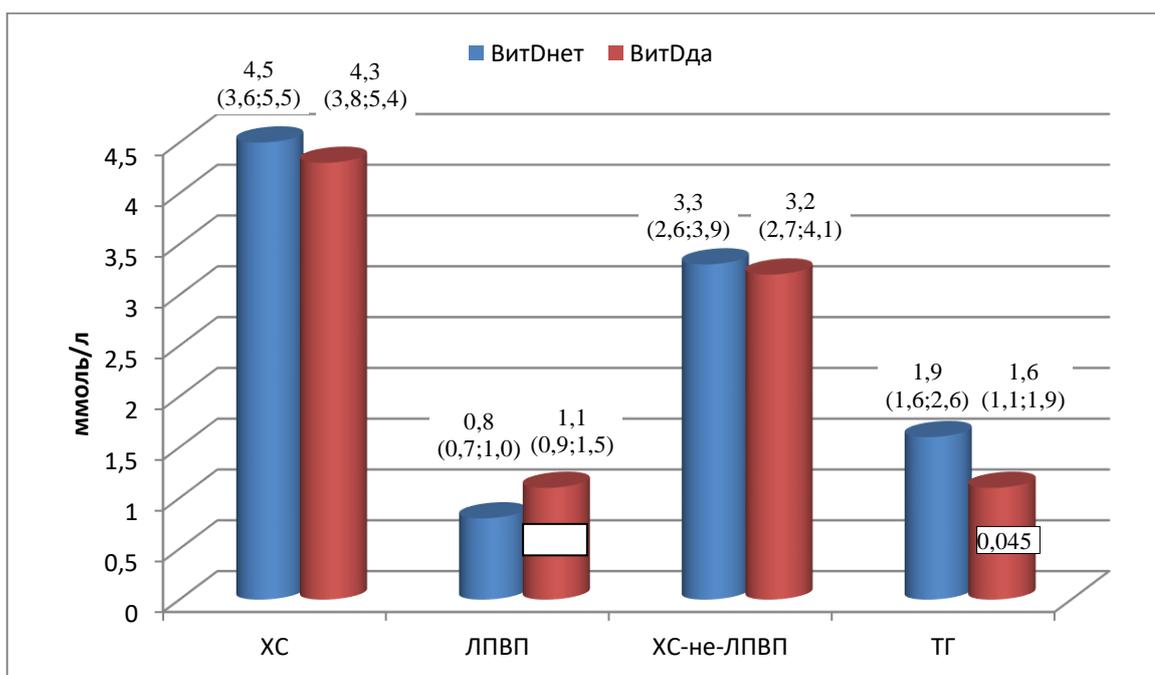


Рисунок 4.6. Концентрации различных классов липидов в зависимости от приема альфакальцидола.

На фоне приема альфакальцидола средняя концентрация в сыворотке крови ТГ, ЛПВП соответствовала нормальным значениям. Уровень ХС-не-ЛПВП оставался высоким. Не преувеличивая ценность этих находок, стоит отметить, что у пациентов, принимавших препарат отмечалось нормализация ЛПВП и снижение уровня ТГ в сыворотке крови.

В табл. 4.1. представлены результаты логистического регрессионного анализа между уровнем кальцидиола и концентрацией ЛПВП.

Таблица 4.1.

Результаты логистического регрессионного анализа между уровнем кальцидиола и концентрацией ЛПВП.

Показатель	Const.B0	ЛПВП
Коэффициент регрессии	-1,816	0,849
Стандартная ошибка	0,776	0,647
χ^2 Вальда	5,472	4,424
p	0,0193	0,018
Отношение шансов		2,339
-95%ДИ		1,644
+95%ДИ		8,491

Модель статистически значима ($\chi^2=3,401$ $p=0,048$). Концентрация в сыворотке крови кальцидиола более 20 нмоль/л ассоциировалась с нормальной концентрацией ЛПВП в сыворотке крови у обследованных пациентов (ОШ=2,3 ДИ 1,64-8,49). Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 72% случаев.

В табл. 4.2. представлены результаты непараметрического корреляционного анализа показателей липидограммы.

Таблица 4.2.

Результаты непараметрического корреляционного анализа (R_s) показателей липидограммы.

Показатель	ХС	ХС-не-ЛПВП	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	ТГ
ХС	1,000	0,948	0,241	0,838	0,512	0,354
	p= ---	p=0,0001	p=0,021	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001
ХС-не-ЛПВП	0,948	1,000	-0,079	0,839	0,602	0,457
	p=0,0001	p= ---	p=0,453	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001
ЛПВП	0,2416	-0,079	1,000	0,065	-0,2317	-0,283
	p=0,021	p=0,453	p= ---	p=0,535	p=0,027	p=0,006
ЛПНП	0,838	0,839	0,065	1,000	0,123	0,051
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,535	p= ---	p=0,242	p=0,627
ЛПОНП	0,512	0,602	-0,231	0,123	1,000	0,833
	p=0,0001	p=0,0001	p=0,027	p=0,242	p= ---	p=0,0001
ТГ	0,354	0,457	-0,283	0,051	0,833	1,000
	p=0,001	p=0001	p=0,006	p=0,627	p=0,0001	p= ---

Все изучаемые классы липопротеинов были статистически значимо взаимосвязаны. Наиболее низкие коэффициенты корреляции были получены для ЛПВП и ТГ. Полученные результаты позволяют высказать два предположения:

- Для дальнейшего анализа можно выбрать один любой из следующих показателей: ХС, ХС-не-ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП.
- Зависимости ЛПВП и ТГ следует анализировать отдельно от других показателей липидограммы.

Исходя из этого, далее анализировали ХС-не-ЛПВП, ЛПВП и ТГ.

На рис. 4.7. представлена концентрация ХС-не-ЛПВП сыворотки крови в зависимости от длительности ГД.

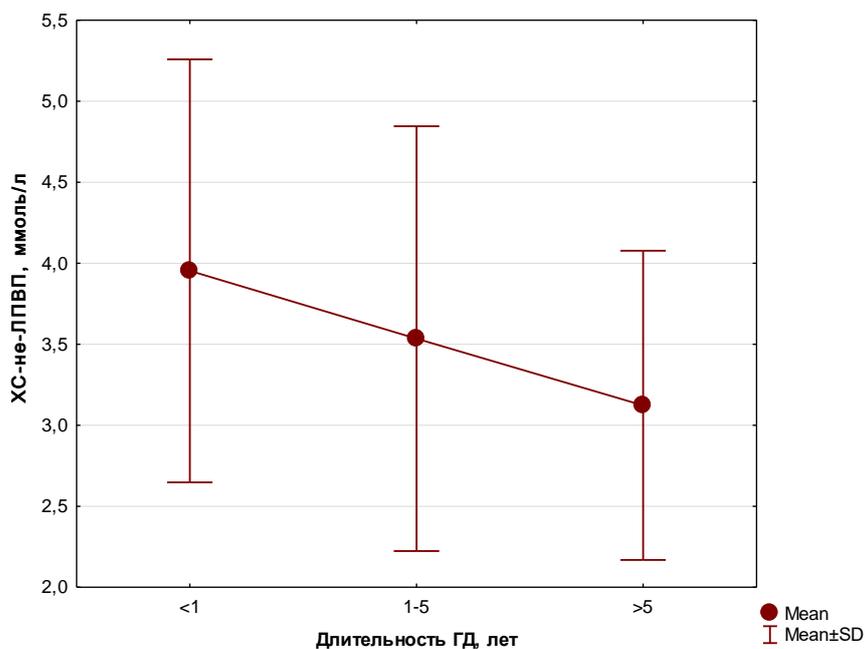


Рисунок 4.7. Концентрация ХС-не-ЛПВП сыворотки крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $H=6,653$ $p=0,045$.

По мере увеличения длительности ГД концентрация ХС-не-ЛПВП в сыворотке крови постепенно снижалась, хотя и оставалась на уровне выше целевых значений. Сила выявленной взаимосвязи невелика $R_s=0,251$ $p=0,016$, однако, статистически значима.

На рис. 4.8. представлена концентрация ЛПВП сыворотки крови в зависимости от длительности ГД.

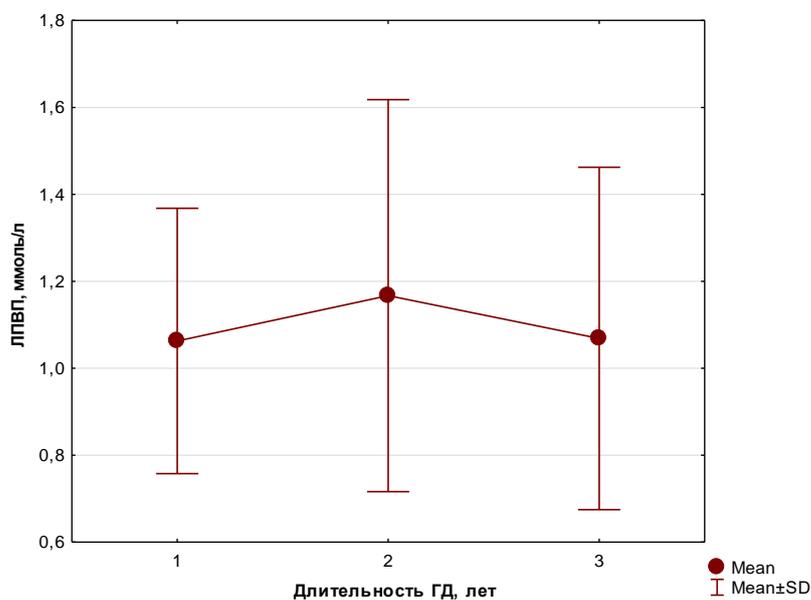


Рисунок 4.8. Концентрация ЛПВП сыворотки крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $H=0,038$ $p=0,594$.

Статистически значимых изменений концентрации ЛПВП сыворотки крови в зависимости от длительности ГД не отмечалось, уровень показателя был на нижней границе нормы.

На рис. 4.9. представлена концентрация ТГ сыворотки крови в зависимости от длительности ГД.

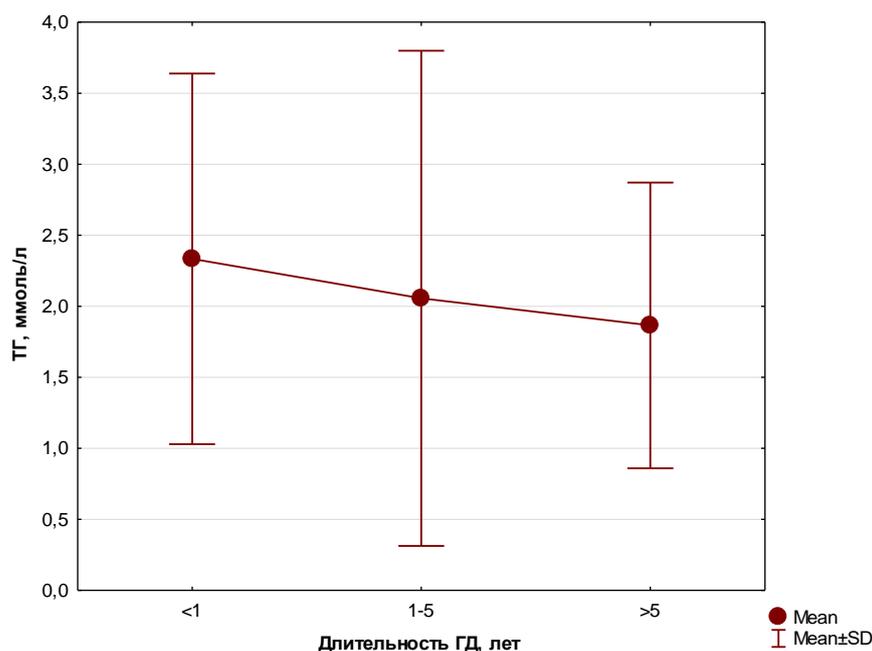


Рисунок 4.9. Концентрация ТГ сыворотки крови в зависимости от длительности ГД, тест Краскела-Уоллиса $H=2,743$ $p=0,253$.

Статистически значимых изменений концентрации ТГ сыворотки крови в зависимости от длительности ГД не отмечалось, уровень показателя оставался выше целевых значений.

Других взаимосвязей между показателями липидограммы и биохимическими параметрами выявлено не было.

При проведении логистического регрессионного анализа не было выявлено взаимосвязей между суточным профилем АД и концентрацией в сыворотке крови ХС ($\chi^2=0,250$ $p=0,969$), ЛПВП ($\chi^2=0,543$ $p=0,831$), ХС-не-ЛПВП ($\chi^2=0,794$ $p=0,372$), ТГ ($\chi^2=2,899$ $p=0,088$).

Таким образом, показатели липидограммы у больных с ХБП С5д соответствовали представлению о дислипидемии, характер которой не менялся в зависимости от пола, возраста, длительности ГД. Вместе с тем, выделить какую-либо комбинацию компонентов липидограммы или один из них с прогностической целью не представлялось возможным.

4.2. Статус витамина D и артериальная гипертензия.

На рис. 4.10. представлена частота встречаемости АГ в зависимости от пола пациентов.

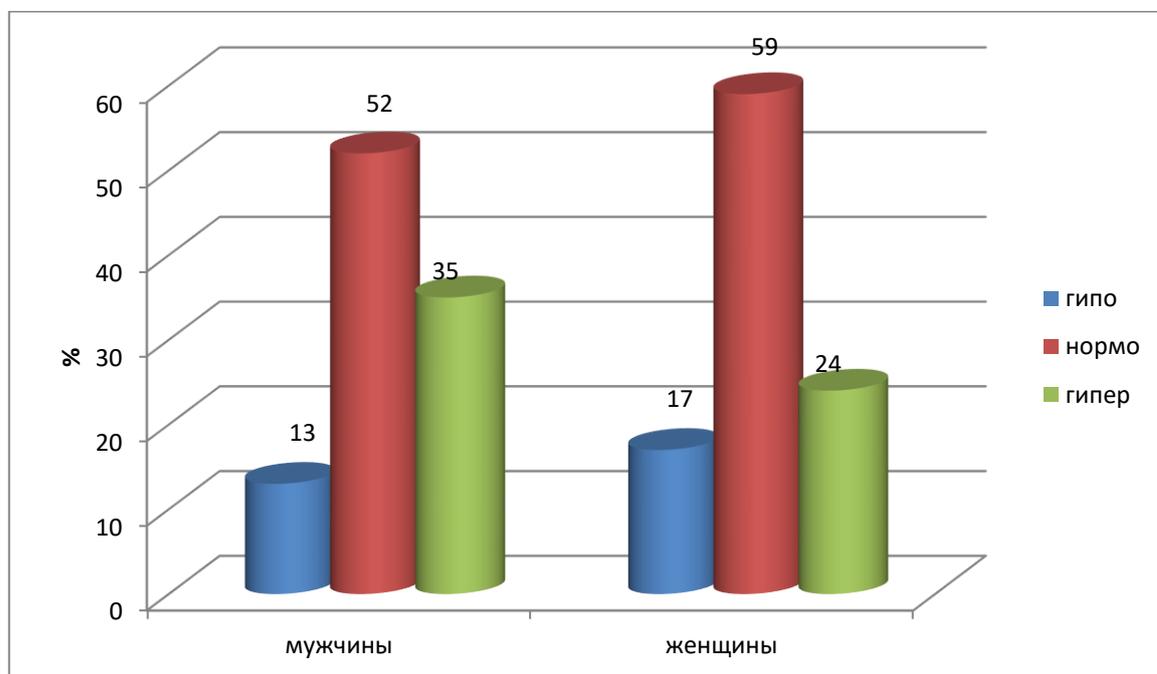


Рисунок 4.15. Частота встречаемости АГ в зависимости от пола пациентов, $\chi^2=1,388$ $p=0,499$. Примечания: гипо – артериальная гипотензия, нормо – артериальная нормотензия, гипер – артериальная гипертензия.

Нормальные цифры АД была отмечены у 52% мужчин и 59% женщин. Практически у половины обследованных АД соответствовала представлению о гипотензии (13-17%) или гипертензии (35-24%). Статистически значимых тендерных различий по величине систолического и диастолического АД выявлено не было.

На рис. 4.11. представлено распределение больных в зависимости от возраста и величины АД.

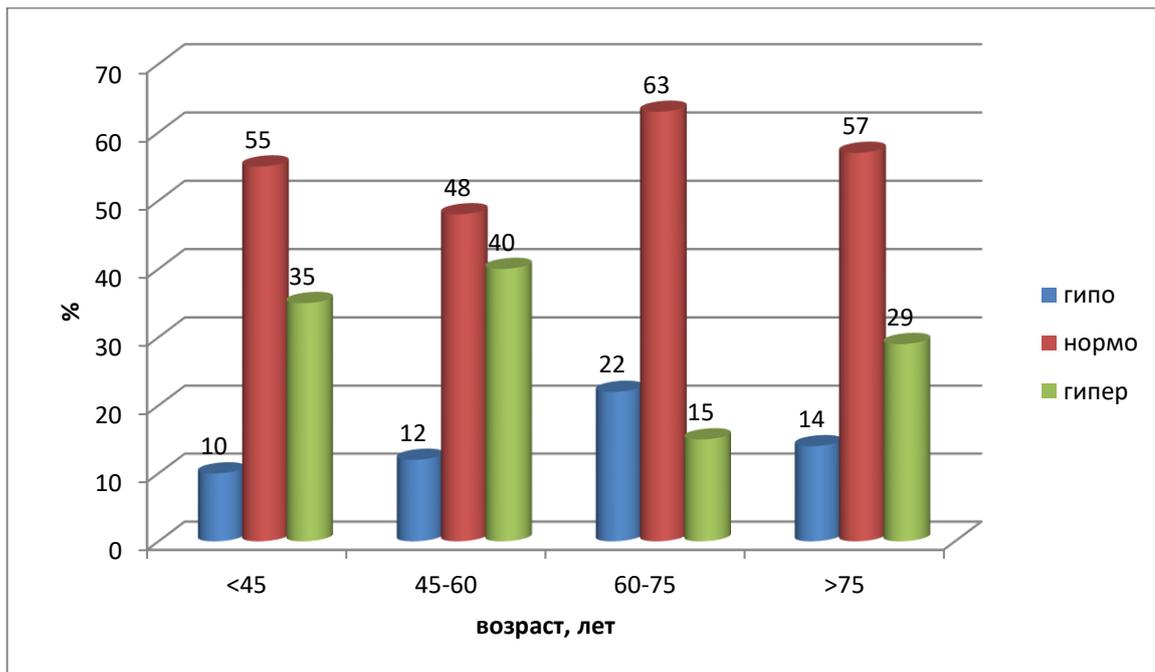


Рисунок 4.11. Распределение больных в зависимости от возраста и величины АД, $\chi^2=5,489$ $p=0,482$.

Примечания: гипо – артериальная гипотензия, нормо – артериальная нормотензия, гипер – артериальная гипертензия.

Доля нормотензивных пациентов независимо от возрастной группы составляла 50–60%. Артериальную гипертензию чаще регистрировали у больных старше 60 лет.

На рис. 4.12. представлено распределение больных в зависимости от длительности ГД и величины АД.

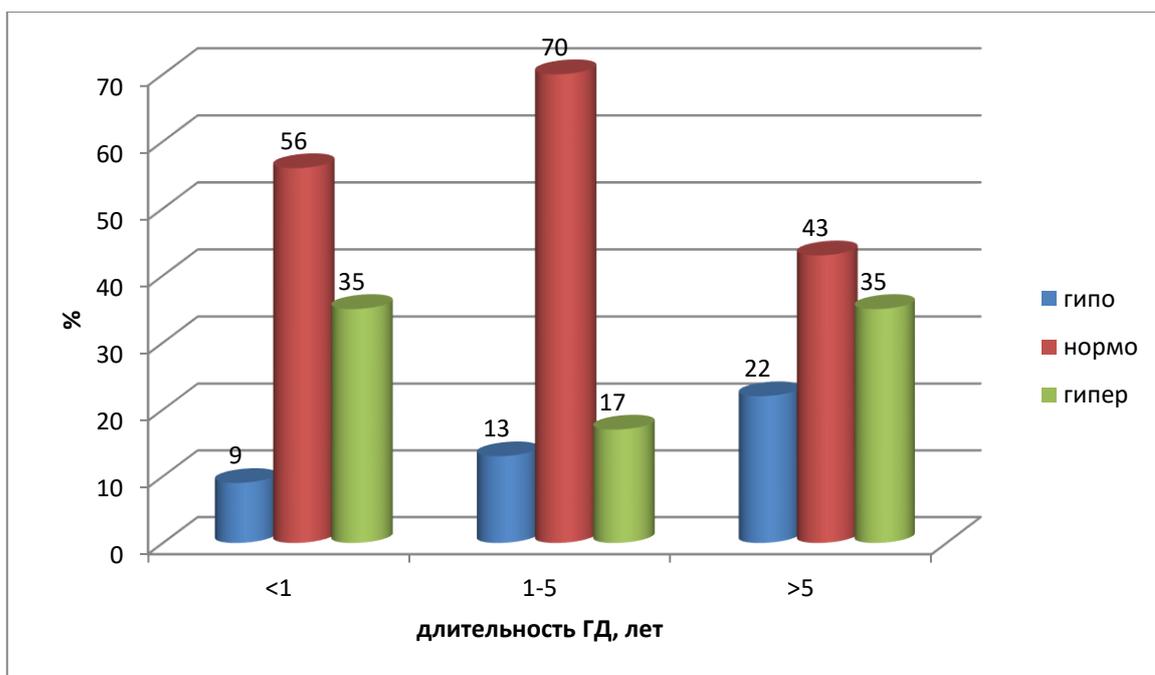


Рисунок 4.12. Распределение больных в зависимости от длительности ГД и величины АД, $\chi^2=6,133$ $p=0,189$.

Примечания: гипо – артериальная гипотензия, нормо – артериальная нормотензия, гипер – артериальная гипертензия.

Независимо от длительности ГД доля нормотензивных пациентов составляла 43-70%. Вместе с тем, при длительности ГД свыше 5 лет было отмечено увеличение части больных с артериальной гипотензией более, чем в 2 раза.

В табл. 4.4. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между уровнем кальцидиола и пульсовым АД.

Таблица 4.4.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между уровнем кальцидиола и пульсовым АД.

Пульсовое АД	Const.B0	Кальцидиол
Коэффициент регрессии	-1,609	-1,435
Стандартная ошибка	0,632	0,961
χ^2 Вальда	6,475	4,229
P	0,010	0,035

Отношение шансов		0,238
-95%ДИ		0,034
+95%ДИ		0,852

Модель статистически значима ($\chi^2=3,907$ $p=0,047$). Концентрация в сыворотке крови кальцидиола менее 20 нмоль/л увеличивала риск повышения пульсового АД в 4,3 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 71% случаев.

В табл. 4.5. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между уровнем кальцитриола и пульсовым АД.

Таблица 4.5.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между уровнем кальцитриола и пульсовым АД.

Пульсовое АД	Const.B0	Кальцитриола
Коэффициент регрессии	-1,849	0,625
Стандартная ошибка	0,684	0,263
χ^2 Вальда	4,901	4,282
P	0,032	0,028
Отношение шансов		1,875
-95%ДИ		1,251
+95%ДИ		3,557

Модель статистически значима ($\chi^2=4,909$ $p=0,027$). Концентрация в сыворотке крови кальцитриола менее 10 пмоль/л увеличивала риск повышения пульсового АД в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 72% случаев.

Учет не только абсолютной величины АД, но его суточного ритма является необходимым для уточнения прогноза осложнений артериальной гипертензии.

На рис. 4.13. представлено распределение больных в зависимости от пола и суточного профиля АД.

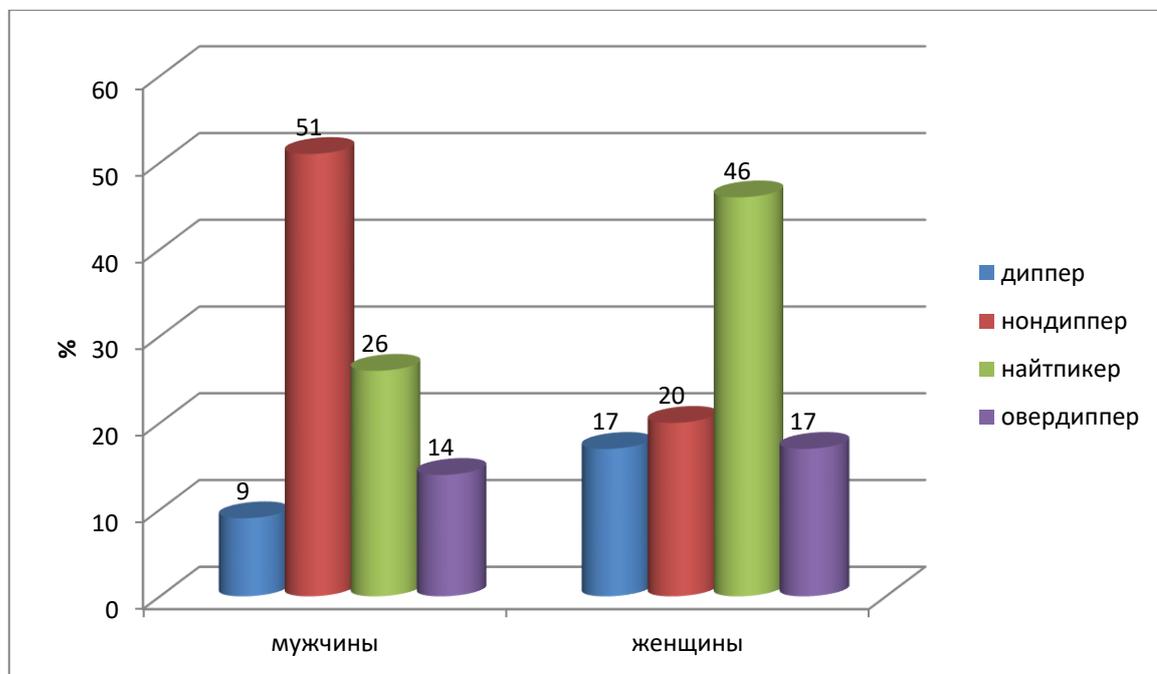


Рисунок 4.13. Распределение больных в зависимости от пола и суточного профиля АД, $\chi^2=8,352$ $p=0,039$.

Преобладающей группой среди мужчин были нондипперы (51%), а среди женщин – найтпикеры (46%). Таким образом, независимо от пола, не более 17% больных соответствовали нормальному суточному профилю АД.

На рис. 4.14. представлено распределение пациентов в зависимости от длительности ГД и суточного профиля АД.

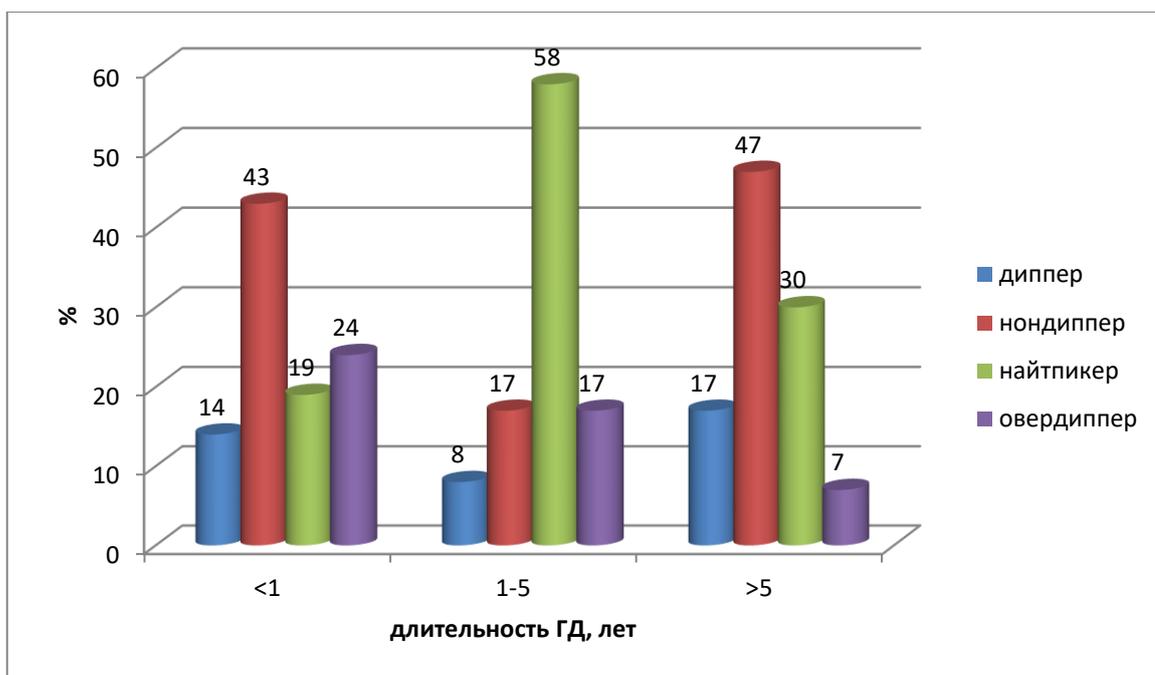


Рисунок 4.14. Распределение пациентов в зависимости от длительности ГД и суточного профиля АД, $\chi^2=12,863$ $p=0,045$.

Среди пациентов с длительностью диализа менее 1 года преобладали нондипперы, от 1 года до 5 лет – найтпикеры, и более 5 лет – вновь нондипперы. В любом случае пациентов с нормальным суточным профилем АД было не более 17%.

На рис. 4.15. представлена концентрация кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от суточного профиля АД.

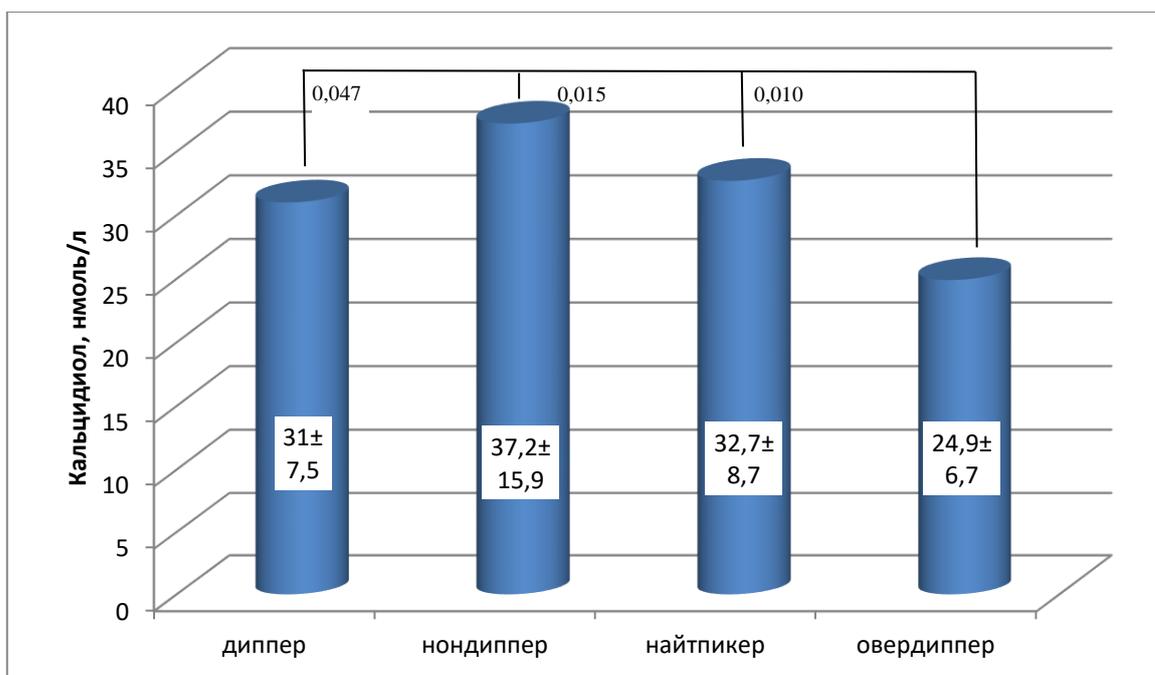


Рисунок 4.15. Концентрации кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от суточного профиля АД. При

Наиболее низкая концентрация кальцидиола в сыворотке крови была выявлена у овердипперов. Среднее ее значение соответствовало представлению о дефиците витамина D.

На рис. 4.16. представлена концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от суточного профиля АД.

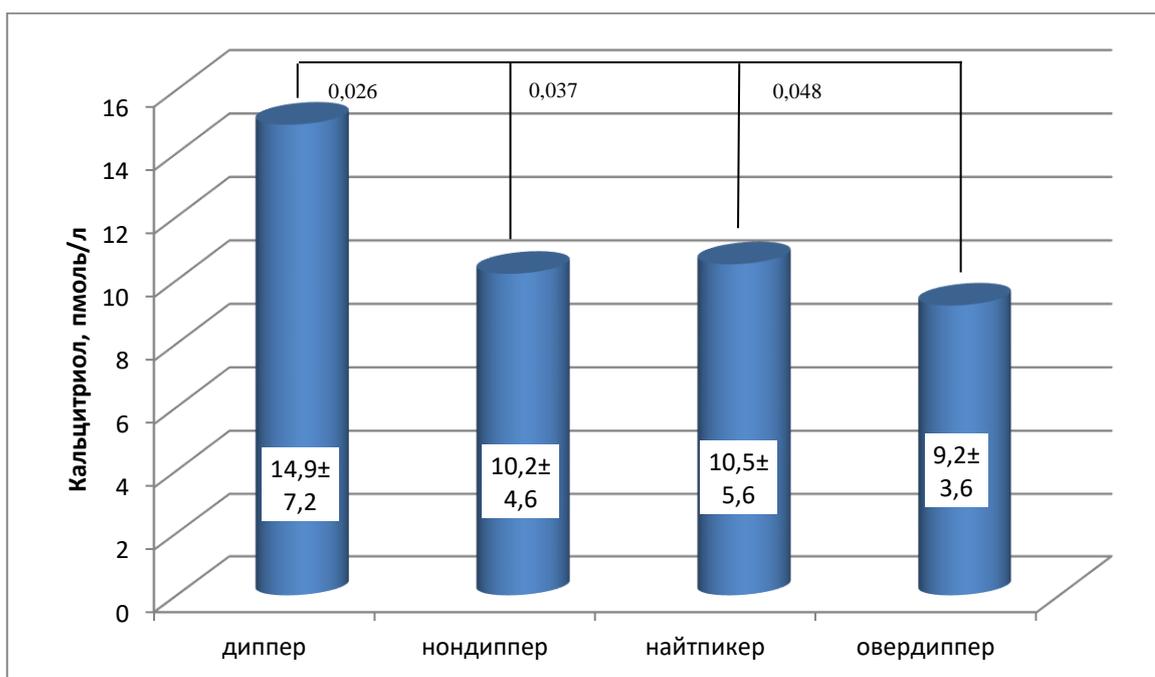


Рисунок 4.16. Концентрация кальцитриола в сыворотке крови в зависимости от суточного профиля АД.

Вне зависимости от суточного профиля АД концентрация кальцитриола в сыворотке крови была очень низкой. Наименьший уровень показателя был выявлен у овердипперов.

На рис. 4.17. представлено распределение пациентов в зависимости от величины среднего гемодинамического АД и суточного профиля АД.

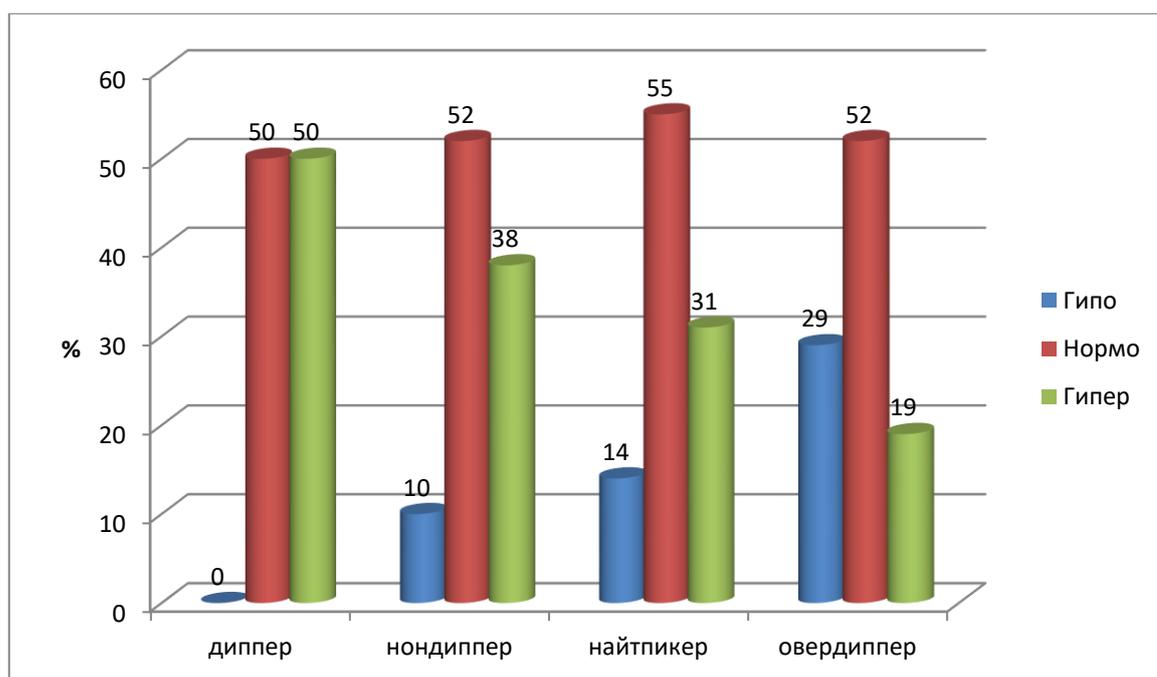


Рисунок 4.17. Распределение пациентов в зависимости от величины среднего гемодинамического АД и суточного профиля АД, $\chi^2=13,541$ $p=0,043$

Больные с достигнутым целевым АД с одинаковой частотой встречались в группах с разным суточным профилем АД. Вместе с тем группа овердипперов отличалась наиболее высокой частотой артериальной гипотензии (29%) и наиболее низкой частотой артериальной гипертензии (19%). По данным корреляционного и многофакторного дисперсионного анализов не было выявлено взаимосвязи артериальной гипотензии с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, тромбозом легочной артерии в анамнезе, острым инфарктом миокарда в анамнезе, междиализной прибавкой массы тела.

При проведении логистического регрессионного анализа не было выявлено взаимосвязи между суточным профилем АД и концентрацией в сыворотке крови общего Са ($\chi^2=2,341$ $p=0,126$), P ($\chi^2=2,494$ $p=0,114$), ПТГ ($\chi^2=1,169$ $p=0,279$), ЩФ ($\chi^2=1,314$ $p=0,521$).

Таким образом, у трети обследованных регистрировали АГ, однако, нормальный суточный профиль АД (дипперы) имели менее 20% больных. Интересно, что среди мужчин преобладали найтпикеры, а среди женщин – овердипперы. Именно в группе овердипперов отмечены наиболее низкие концентрации в сыворотке крови кальцидиола и кальцитриола. Дефицит кальцидиола и кальцитриола был также ассоциирован с повышением пульсового АД.

4.3. Статус витамина D и гипертрофия миокарда

На рис. 4.18. представлено распределение больных в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка.



Рисунок 4.18. Распределение больных в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ.

При проведении логистического регрессионного анализа не было выявлено взаимосвязи между типом ремоделирования левого желудочка и полом ($\chi^2=0,214$ $p=0,643$), длительностью ГД ($\chi^2=0,304$ $p=0,581$), наличием СД ($\chi^2=0,657$ $p=0,417$), ИБС ($\chi^2=2,276$ $p=0,131$), концентрацией в сыворотке

крови общего Са ($\chi^2=0,414$ $p=0,519$), ЩФ ($\chi^2=0,583$ $p=0,445$), 25(OH)D ($\chi^2=0,829$ $p=0,362$).

В табл. 4.6. приведены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом ремоделирования левого желудочка и возрастом пациентов.

Таблица 4.6.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом ремоделирования левого желудочка и возрастом пациентов.

Тип гипертрофии миокарда левого желудочка	Const.B0	Возраст
Коэффициент регрессии	-0,7191	0,986
Стандартная ошибка	0,691	0,337
χ^2 Вальда	4,080	8,518
p	0,029	0,003
Отношение шансов		2,680
-95%ДИ		1,370
+95%ДИ		5,243

Модель статистически значима ($\chi^2=10,182$ $p=0,001$). Увеличение возраста пациентов более 60 лет повышало риск формирования концентрической ГЛЖ в 2,6 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 73% случаев.

В табл. 4.7. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом ремоделирования левого желудочка и наличием ИБС.

Таблица 4.7.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом гипертрофии миокарда левого желудочка и наличием ИБС

Тип гипертрофии	Const.B0	ИБС
------------------------	-----------------	------------

миокарда левого желудочка		
Коэффициент регрессии	-1,048	0,882
Стандартная ошибка	0,761	0,408
χ^2 Вальда	1,897	4,657
p	0,168	0,030
Отношение шансов		2,416
-95%ДИ		1,073
+95%ДИ		5,439

Модель статистически значима ($\chi^2=5,129$ $p=0,024$). Наличие ИБС повышало риск формирования концентрической ГЛЖ в 2,4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 67% случаев.

В табл. 4.8. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом гипертрофии миокарда левого желудочка и концентрацией P_i в сыворотке крови.

Таблица 4.8.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом гипертрофии миокарда ЛЖ концентрацией P_i в сыворотке крови.

Тип гипертрофии миокарда левого желудочка	Const.B0	Неорганический фосфат
Коэффициент регрессии	-2,159	1,080
Стандартная ошибка	0,609	0,267
χ^2 Вальда	12,541	3,591
p	0,0003	0,037
Отношение шансов		2,946
-95%ДИ		1,777
+95%ДИ		11,173

Модель статистически значима ($\chi^2=4,666$ $p=0,037$). Гиперфосфатемия повышала риск формирования концентрической ГЛЖ в 2,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

В табл. 4.9. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом гипертрофии миокарда ЛЖ и концентрацией кальцитриола в сыворотке крови.

Таблица 4.9.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между типом гипертрофии миокарда ЛЖ и концентрацией кальцитриола в сыворотке крови.

Тип гипертрофии миокарда левого желудочка	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	-1,845	0,641
Стандартная ошибка	0,621	0,728
χ^2 Вальда	8,826	3,610
p	0,002	0,039
Отношение шансов		1,9
-95%ДИ		0,442
+95%ДИ		8,159

Модель статистически значима ($\chi^2=4,653$ $p=0,038$). Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования концентрической ГЛЖ в 1,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 61% случаев. Статистически значимой модели для кальцидиола получено не было.

На рис. 4.19. представлено распределение больных в зависимости от величины пульсового АД и типа ремоделирования ЛЖ.

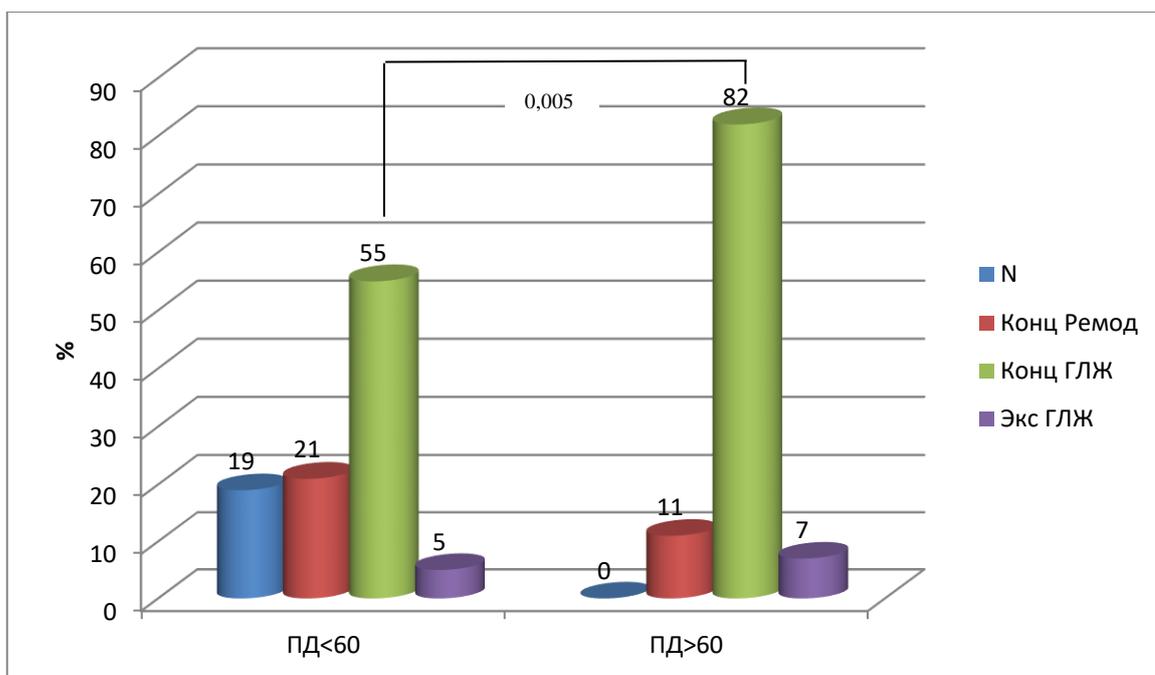


Рисунок 4.19. Распределение больных в зависимости от величины пульсового АД и типа ремоделирования ЛЖ.

Примечания: ПД – пульсовое АД, мм рт ст; N – нормальный тип геометрии ЛЖ; Конц Ремод – концентрическое ремоделирование ЛЖ; Конц ГЛЖ – концентрическая ГЛЖ; Экс ГЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ.

Основным типом ремоделирования ЛЖ являлась концентрическая ГЛЖ. При этом, увеличение ПД более 60 мм рт ст сопровождалось увеличением частоты концентрической ГЛЖ в 1,5 раза.

4.4. Статус витамина D и ишемическая болезнь сердца.

Диагноз ИБС был установлен у 63 больных (61,1%), 9 из них перенесли в прошлом острый инфаркт миокарда. Клинически заболевание протекало в виде стенокардии напряжения не выше II функционального класса. На рис. 4.20. представлено распределение пациентов в зависимости от пола и наличия ИБС.

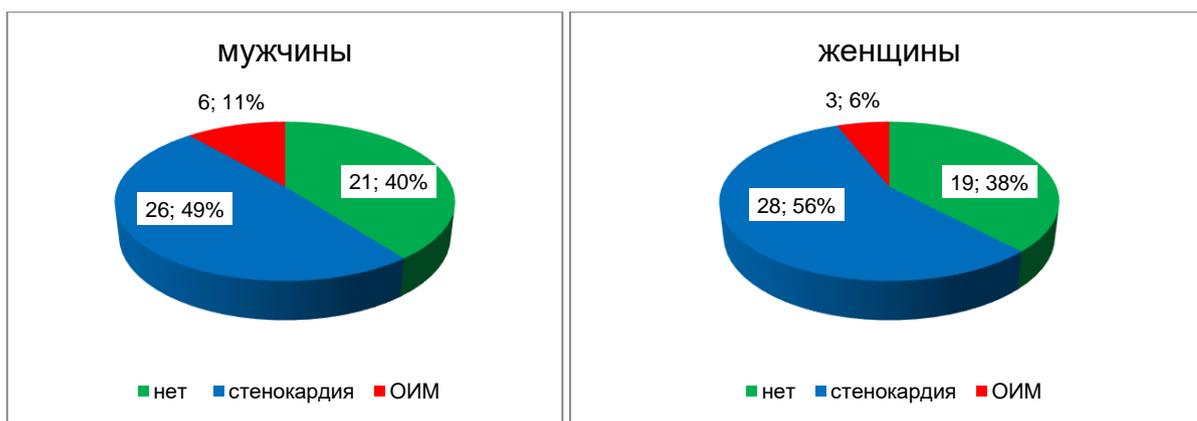


Рисунок 4.20. Распространенность ИБС в зависимости от пола.

Клинические проявления ИБС отсутствовали у 40% мужчин и 38% женщин. ОИМ с подъемом сегмента ST ранее перенесли 6 мужчин и 3 женщины. У остальных пациентов имелись признаки стенокардии напряжения II функционального класса.

На рис. 4.21. представлена взаимосвязь возраста и распространенности ИБС

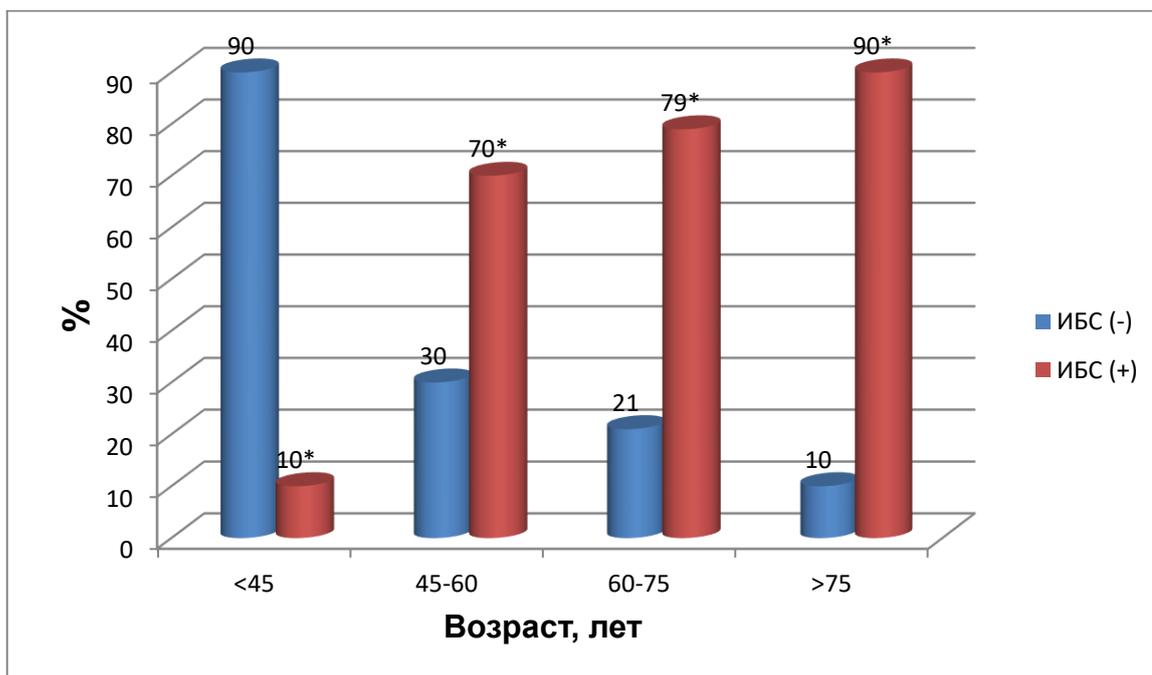


Рисунок 4.21. Взаимосвязь возраста и распространенности ИБС. Тест Краскела-Уоллиса $N=28,593$ $p=0,0001$

Очевидно, что, как и в общей популяции, у обследуемых распространенность ИБС увеличивалась прямо пропорционально возрасту.

Следует отметить, что ИБС встречалась даже среди больных моложе 45 лет – в 10% случаев

На рис 4.22. представлена взаимосвязь длительности заместительной почечной терапии и распространенности ИБС.

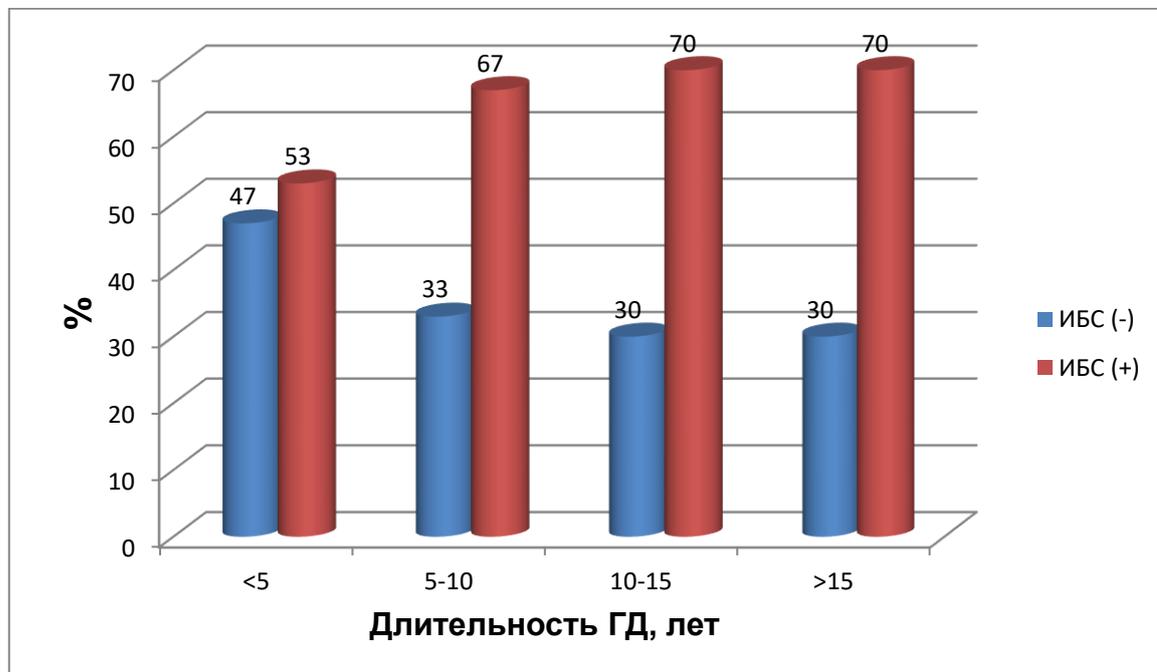


Рисунок 4.22. Взаимосвязь длительности заместительной почечной терапии и распространенности ИБС. Тест Краскела-Уоллиса $N=1,806$ $p=0,178$

Мы отметили лишь тенденцию к увеличению частоты ИБС по мере возрастания продолжительности диализной терапии. Статистически значимой модели получено не было. Возможно, это связано с тем, что основной причиной смерти в обследуемой группе была патология сердечно-сосудистой системы.

Для выбора концентрации кальцидиола, выше которой статистически значимо может увеличиваться риск ИБС был выполнен ROC-анализ (рис. 4.23.).

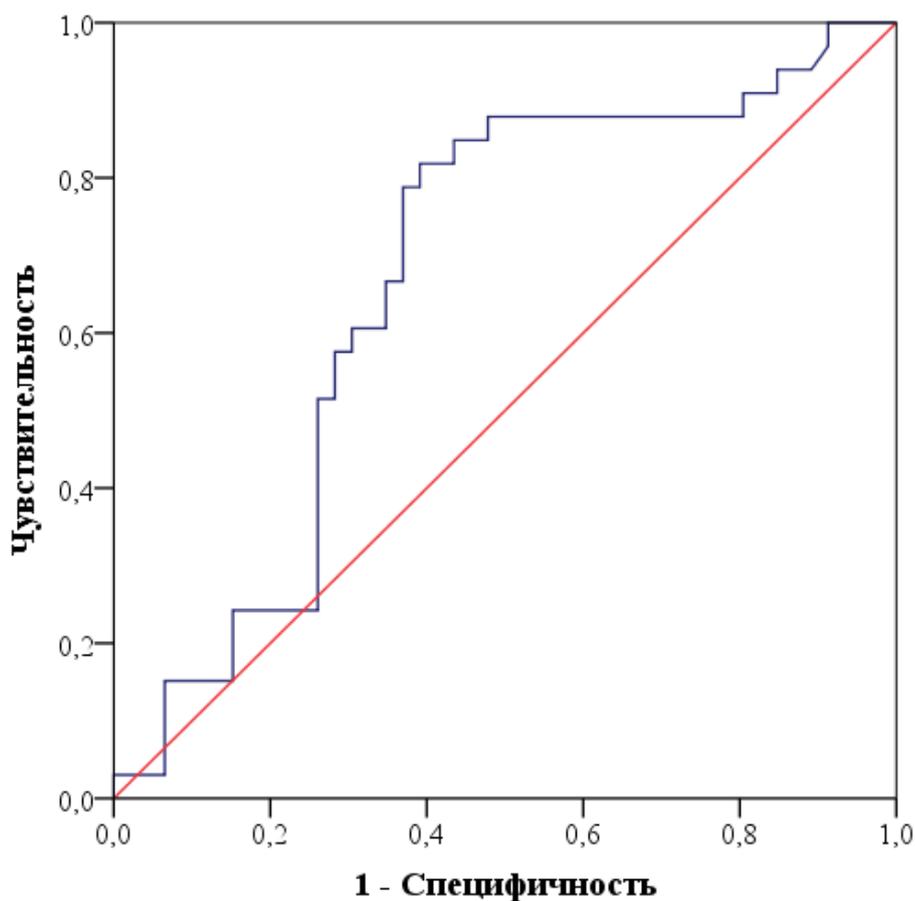


Рисунок 4.23. ROC – кривая оценки кальцидиола как предиктора ИБС, AUC 0,670.

Точкой отсечения определена сывороточная концентрация 25(OH)D равная 20,0 нмоль/л при чувствительности 0,879 и специфичность 0,522.

После получения порогового значения был проведен логистический регрессионный анализ для оценки значимости предиктора (табл. 4.3.).

Таблица 4.10. Результаты логистического регрессионного анализа для оценки возможности использования уровня кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л, как предиктора развития ИБС.

ИБС	Const.B0	Кальцидиол
Коэффициент регрессии	-1,681	1,190
Стандартная ошибка	0,452	0,509

χ^2 Вальда	13,779	5,456
p	0,0002	0,019
Отношение шансов		3,288
-95%ДИ		1,191
+95%ДИ		9,070

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=6,110$ $p=0,013$). Концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л ассоциировалось с увеличением риска развития ИБС более, чем 3 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 68% случаев.

Для выбора концентрации кальцитриола, выше которой статистически значимо может увеличиваться риск ИБС был выполнен ROC-анализ (рис. 4.24.).

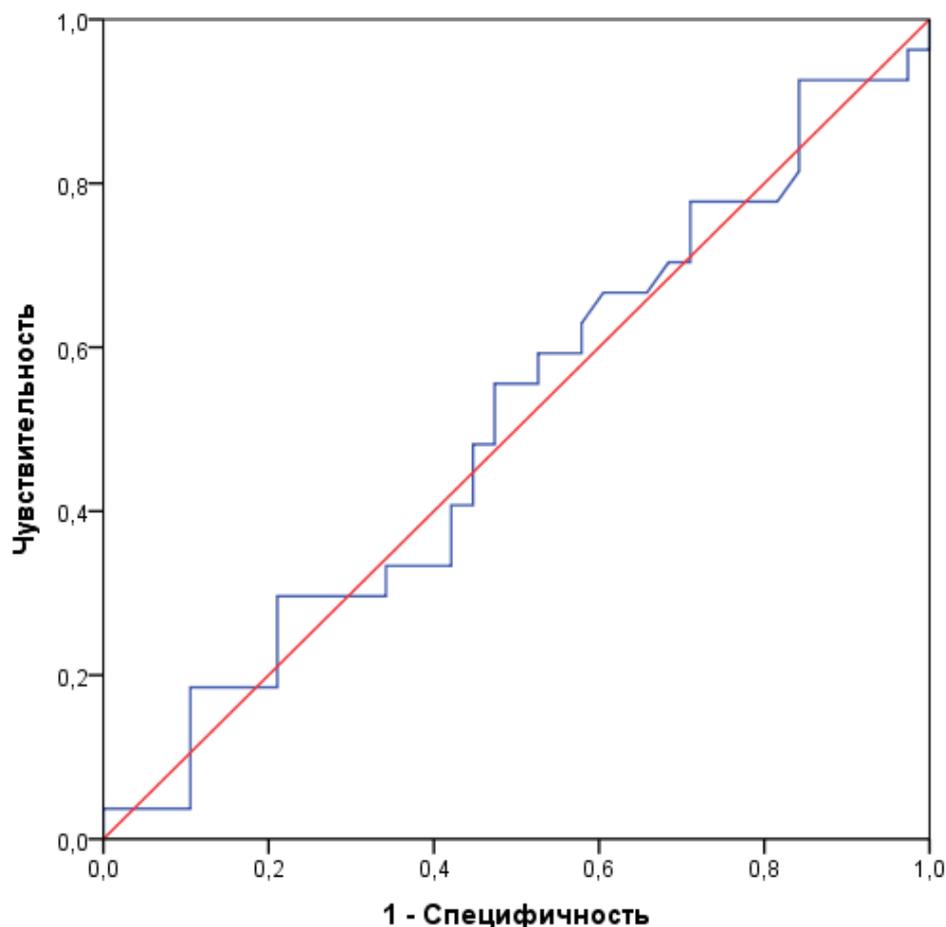


Рисунок 4.24. ROC – кривая оценки кальцитриола как предиктора ИБС, AUC 0,511.

Точкой отсечения определена сывороточная концентрация кальцитриола равная 10,0 пмоль/л при чувствительности 0,185 и специфичность 0,865.

При проведении логистического регрессионного анализа статистически значимой модели для оценки значимости предиктора получено не было.

4.5. Статус витамина D и кальцификация клапанов сердца.

Кальцификация аортального клапана по данным ЭХОКГ была выявлена у 48, а митрального клапана – у 47 пациентов.

На рис. 4.25. представлено распределение больных в зависимости от пола и кальцификации аортального клапана.

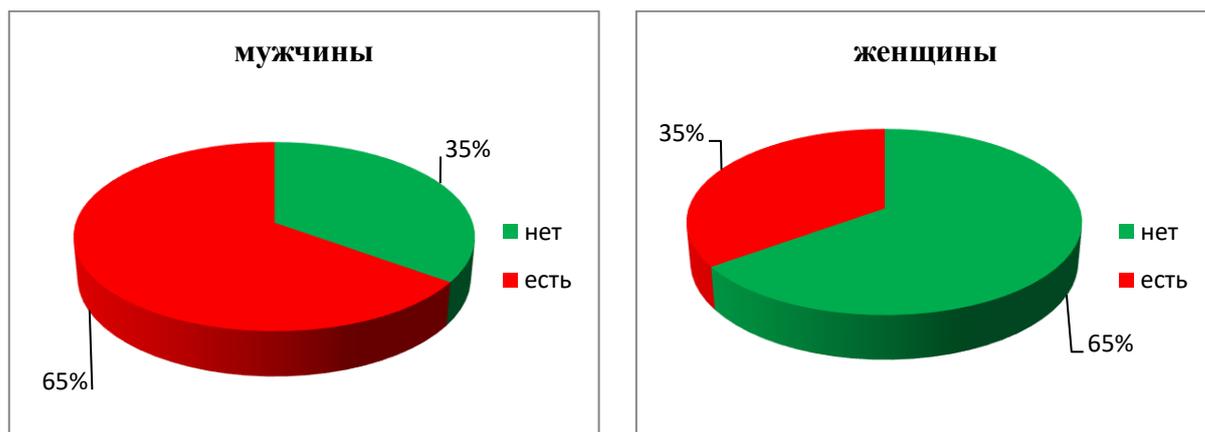


Рисунок 4.25. Распределение больных в зависимости от пола и кальцификации аортального клапана, $\chi^2=8,633$ $p=0,003$.

Кальцификация аортального клапана у мужчин встречалась почти в 2 раза чаще по сравнению с женщинами. Максимальную выраженность кальцификации аортального клапана представляли, как развитие аортального стеноза. Его распространенность в когорте обследованных среди мужчин составила 28%, а среди женщин – 22 %, $\chi^2=0,423$ $p=0,515$.

На рис. 4.26. представлено распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации аортального клапана.

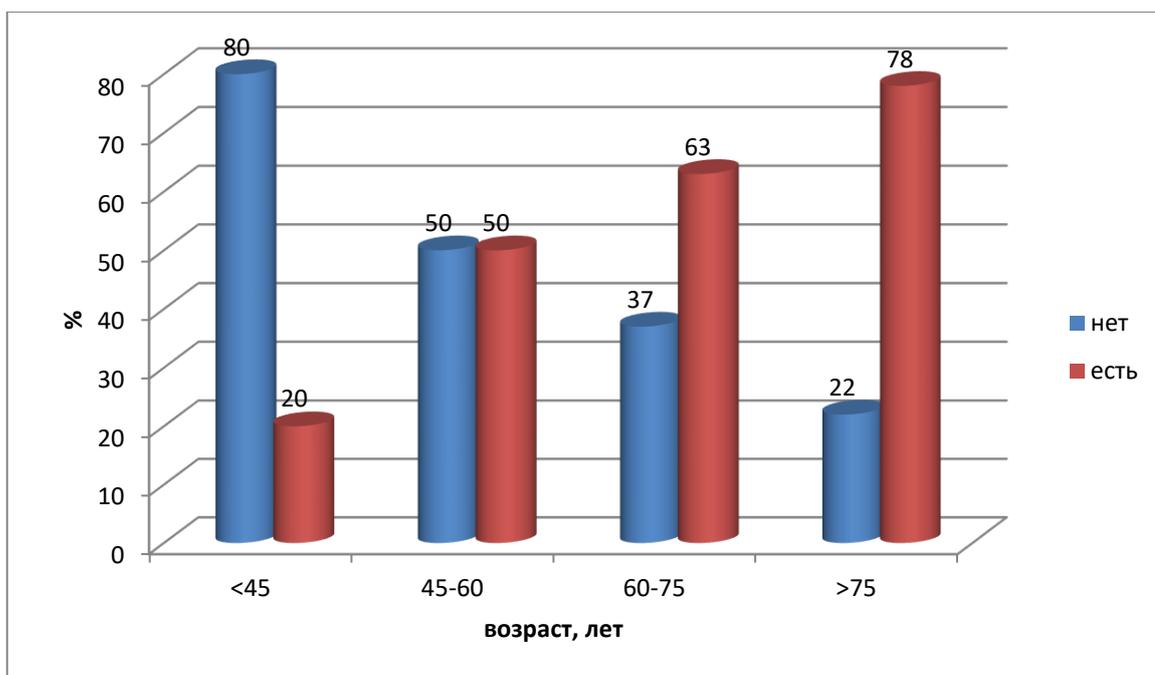


Рисунок 4.26. Распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации аортального клапана, $\chi^2=11,968$ $p=0,007$.

Реже всего кальцификация аортального клапана встречалась у лиц моложе 45 лет. По мере увеличения возраста, увеличивалась и распространенность поражения аортального клапана, достигая почти 80% у пациентов старше 75 лет.

В табл. 4.11. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между аортальным стенозом и возрастом.

Таблица 4.11.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между возрастом и стенозом аортального клапана.

Стеноз аортального клапана	Const.B0	Возраст
Коэффициент регрессии	-2,584	0,605
Стандартная ошибка	0,745	0,277
χ^2 Вальда	12,01342	4,768041
P	0,0005	0,029

Отношение шансов		2,385
-95%ДИ		0,920
+95%ДИ		6,183

Модель статистически значима ($\chi^2=5,092$ $p=0,024$). Увеличение возраста старше 60 лет ассоциировалось с повышением риска формирования стеноза аортального клапана в 2,4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

На рис. 4.27. представлено распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации аортального клапана.

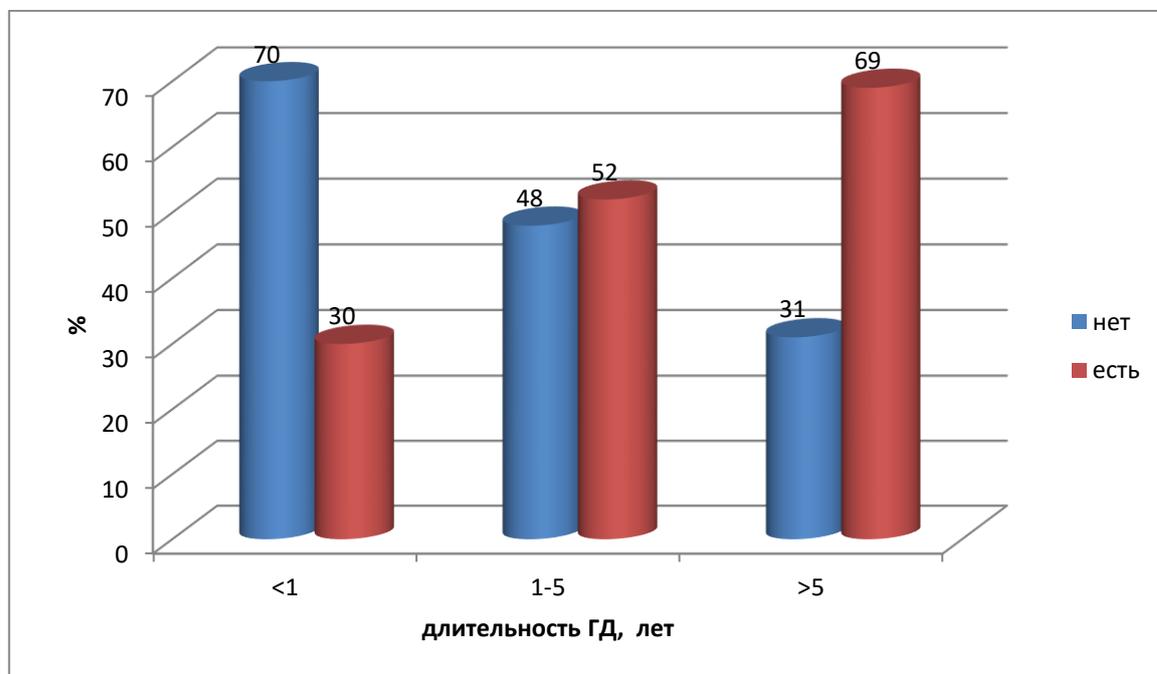


Рисунок 4.27. Распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации аортального клапана, $\chi^2=6,574$ $p=0,037$.

У больных во вводном периоде в ГД кальцификация аортального клапана встречалась в 30% случаев. В течение первых 5 лет лечения частота поражения клапана увеличилась до 53%, а при более длительном периоде наблюдения – до 69%.

Увеличение длительности ГД не сопровождалось статистически значимым нарастанием распространенности стеноза аортального клапана, $\chi^2=2,822$ $p=0,243$.

При проведении логистического регрессионного анализа с показателями липидограммы удалось выявить взаимосвязь кальцификации аортального клапана только с не-ЛВП-ХС (табл. 4.12.).

Таблица 4.12.

Результаты логистического регрессионного анализа кальцификации аортального клапана и не-ЛВП-ХС.

Кальцификация аортального клапана	Const.B0	ХС-не-ЛВП
Коэффициент регрессии	-0,928	1,322
Стандартная ошибка	0,504	0,626
χ^2 Вальда	3,389	4,458
P	0,065	0,034
Отношение шансов	0,395	3,753
-95%ДИ	0,144	1,08
+95%ДИ	1,077	13,043

Модель статистически значима ($\chi^2=4,237$ $p=0,039$). Концентрация ХС-не-ЛВП более 2,6 ммоль/л повышала риск формирования кальциноза аортального клапана в 3,7 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 59% случаев.

Статистически значимой взаимосвязи между распространенностью аортального стеноза и концентрацией не-ЛВП-ХС в сыворотке крови выявлено не было, $\chi^2=3,621$ $p=0,057$.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации аортального клапана и клинических проявления ИБС в виде стенокардии напряжения были получены следующие результаты (табл. 4.13.).

Таблица 4.13.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации аортального клапана и клинических проявлений ИБС в виде стенокардии напряжения.

ИБС	Const.B0	Кальцификация аортального клапана
Коэффициент регрессии	-0,820	1,323
Стандартная ошибка	0,361	0,448
χ^2 Вальда	5,148	8,721
P	0,023	0,003
Отношение шансов		3,754
-95%ДИ		1,542
+95%ДИ		9,138

Модель статистически значима ($\chi^2=9,307$ $p=0,002$). При наличии кальцификации (но не стеноза) клапана аорты риск появления клинической симптоматики ИБС в виде стенокардии напряжения увеличивался в 3,7 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

Статистически значимой взаимосвязи между распространенностью ИБС и аортального стеноза выявлено не было, $\chi^2=3,621$ $p=0,057$. При проведении факторного дисперсионного анализа не было выявлено взаимосвязи между величиной фракции выброса и наличием кальцификации ($F=0,400$ $p=0,528$) или стеноза аортального клапана ($F=2,255$ $p=0,136$) с учетом пола больных.

В табл. 4.14. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией аортального клапана и сывороточной концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Таблица 4.14.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией аортального клапана и сывороточной концентрацией кальцитриола

Кальцификация аортального клапана	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	-0,941	-0,733
Стандартная ошибка	0,824	0,211
χ^2 Вальда	2,913	4,056
P	0,035	0,015
Отношение шансов		2,082
-95%ДИ		0,748
+95%ДИ		5,792

Модель статистически значима ($\chi^2=4,088$ $p=0,014$). Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации клапана аорты в 2 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 61% случаев. Статистически значимой модели для кальцитриола получено не было.

На рис. 4.28. представлено распределение больных в зависимости от пола и кальцификации митрального клапана.

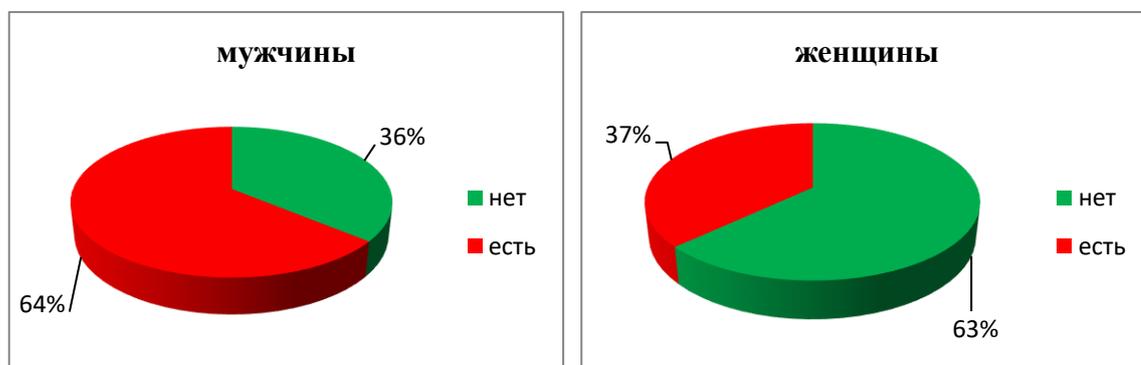


Рисунок 4.28. Распределение больных в зависимости от пола и кальцификации митрального клапана, $\chi^2=7,541$ $p=0,004$.

Кальцификация митрального клапана у мужчин встречалась почти в 2 раза чаще по сравнению с женщинами. Распространенность митрального стеноза в когорте обследованных среди мужчин составила 30%, а среди женщин – 20%, $\chi^2=1,762$ $p=0,184$.

На рис. 4.29. представлено распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации митрального клапана.

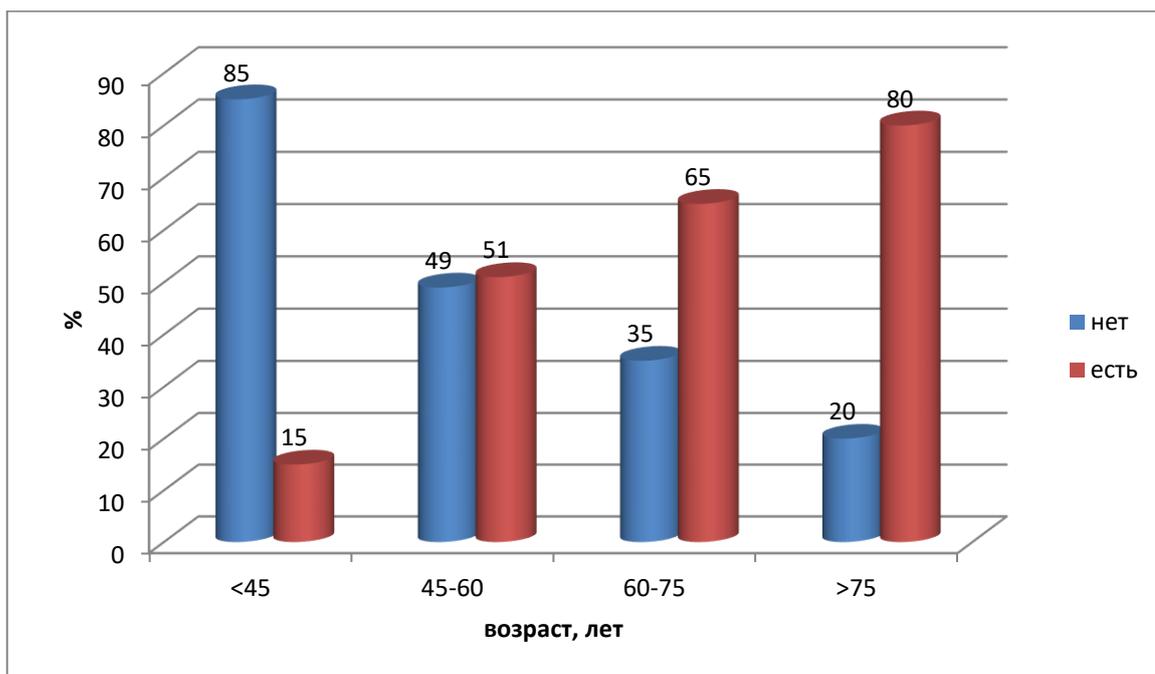


Рисунок 4.29. Распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации митрального клапана, $\chi^2=10,421$ $p=0,008$.

Реже всего кальцификация митрального клапана встречалась у лиц моложе 45 лет. По мере увеличения возраста, увеличивалась и распространенность поражения митрального клапана, достигая 80% у пациентов старше 75 лет.

В табл. 4.15. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между митральным стенозом и возрастом.

Таблица 4.15.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между митральным стенозом и возрастом.

Митральный стеноз	Const.B0	Возраст
Коэффициент регрессии	-2,160	0,751

Стандартная ошибка	0,749	0,270
χ^2 Вальда	8,321	2,936
P	0,003	0,047
Отношение шансов		2,121
-95%ДИ		1,833
+95%ДИ		5,400736

Модель статистически значима ($\chi^2=4,430$ $p=0,035$). Увеличение возраста старше 60 лет ассоциировалось с повышением риска формирования стеноза митрального клапана в 2,1 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 64% случаев.

На рис. 4.30. представлено распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации митрального клапана.

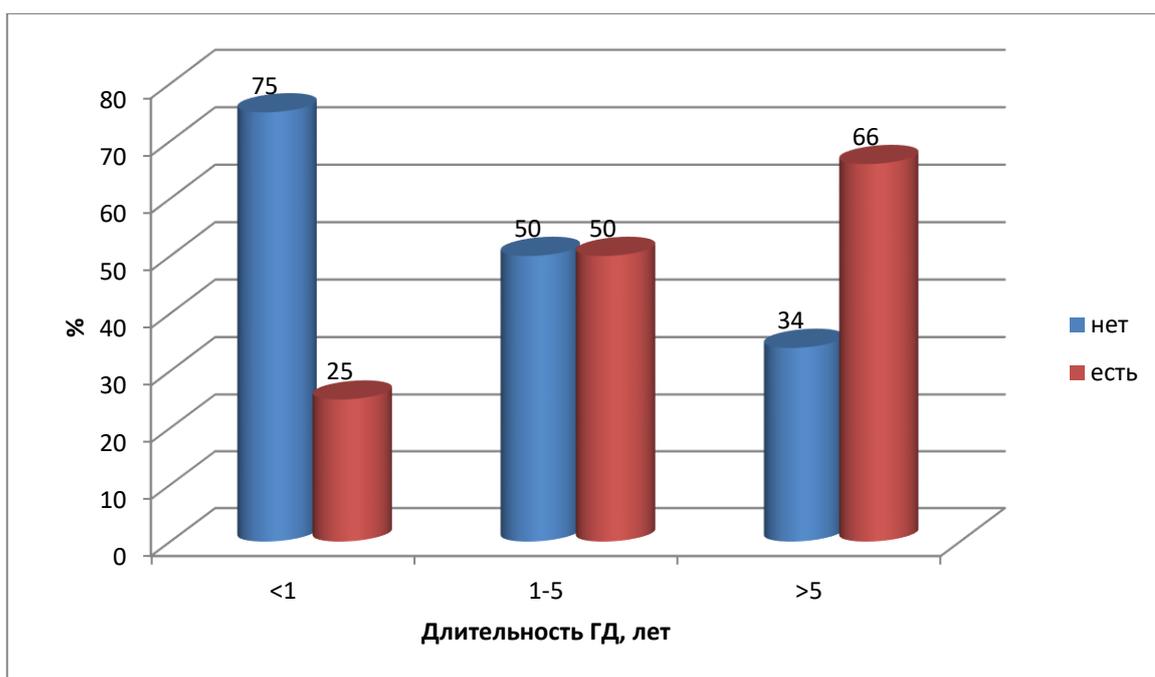


Рисунок 4.30. Распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации митрального клапана, $\chi^2=5,632$ $p=0,041$.

У больных во вводном периоде в ГД кальцификация митрального клапана встречалась в 25% случаев. В течение первых 5 лет лечения частота поражения клапана увеличилась до 50%, а при более длительном периоде наблюдения – до 66%.

Увеличение длительности ГД не сопровождалось статистически значимым нарастанием распространенности стеноза митрального клапана, $\chi^2=2,600$ $p=0,106$.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации митрального клапана и показателей липидограммы, была получена статистически значимая модель только для ХС-не-ЛПВП (табл. 4.16.).

Таблица 4.16.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации митрального клапана и ХС-не-ЛПВП.

Кальцификация митрального клапана	Const.B0	ХС-не-ЛПВП
Коэффициент регрессии	-0,8472978	1,083
Стандартная ошибка	0,4879471	0,545
χ^2 Вальда	3,015	3,944
P	0,042	0,047
Отношение шансов		2,955
-95%ДИ		1,998
+95%ДИ		8,744

Модель статистически значима ($\chi^2=4,234$ $p=0,039$). Концентрация ХС-не-ЛПВП выше 2,6 ммоль/л увеличивала риск кальцификации митрального клапана в 2,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 59% случаев.

Концентрация не-ЛВП-ХС в сыворотке крови выше 2,6 ммоль/л ассоциировалась с увеличением частоты митрального стеноза в 1,5 раза, $\chi^2=5,521$ $p=0,018$.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации митрального клапана и ИБС были получены следующие результаты (табл. 4.17.)

Таблица 4.17.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации митрального клапана и ИБС

ИБС	Const.B0	Кальцификация митрального клапана
Коэффициент регрессии	-0,603	0,924
Стандартная ошибка	0,323	0,366
χ^2 Вальда	3,483	6,342
P	0,062	0,011
Отношение шансов		2,519
-95%ДИ		1,216
+95%ДИ		5,219

Модель статистически значима ($\chi^2=6,880$ $p=0,008$). Кальцификация митрального клапана повышала риск формирования ИБС в 2,5 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

Наличие ИБС ассоциировалось с увеличением распространенности митрального стеноза в 1,7 раза, $\chi^2=4,980$ $p=0,025$.

В табл. 4.18. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией митрального клапана и сывороточной концентрацией кальцитриола.

Таблица 4.18.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточной концентрацией кальцитриола и кальцификацией митрального клапана.

Кальцификация митрального клапана	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	0,941	-0,733
Стандартная ошибка	0,824	0,511
χ^2 Вальда	2,302	2,056
P	0,035	0,017
Отношение шансов		1,995
-95%ДИ		1,653
+95%ДИ		4,137

Модель статистически значима ($\chi^2=3,761$ $p=0,019$). Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации митрального клапана в 1,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев.

4.6. Статус витамина D и кальцификация аорты.

По данным рентгенографии кальцификация грудного отдела аорты была выявлена у 29, брюшного отдела аорты – у 26 больных.

На рис. 4.31. представлено распределение больных в зависимости от пола и кальцификации грудного отдела аорты.

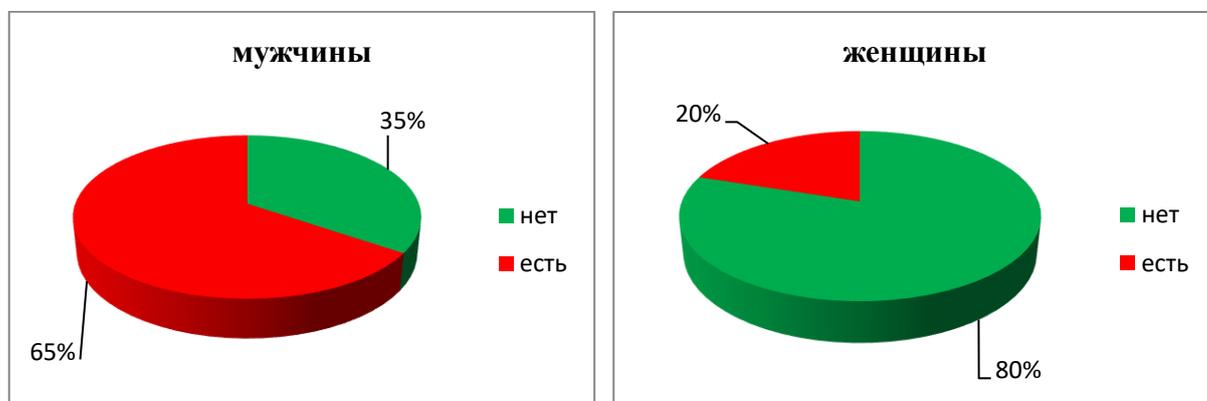


Рисунок 4.31. Распределение больных в зависимости от пола и кальцификации грудного отдела аорты, $\chi^2=8,483$ $p=0,003$.

Кальцификация грудного отдела аорты у мужчин встречалась в 3 раза чаще по сравнению с женщинами.

На рис. 4.32. представлено распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации грудного отдела аорты.

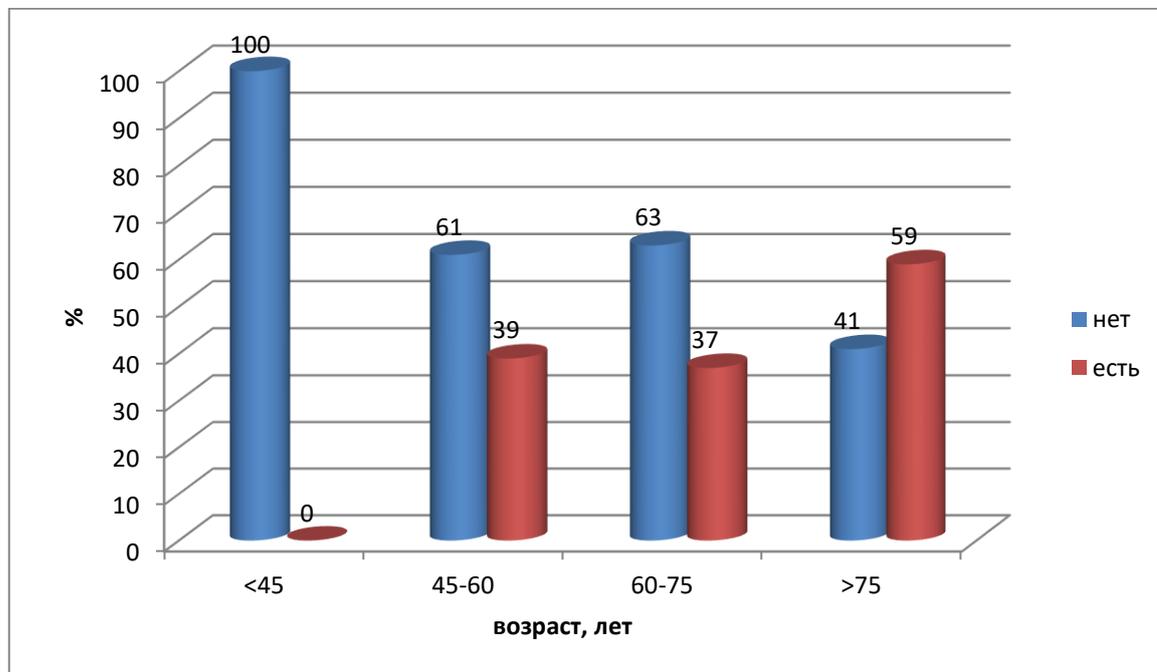


Рисунок 4.32. Распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации грудного отдела аорты, $\chi^2=7,307$ $p=0,062$.

У пациентов моложе 45 лет признаков кальцификации грудного отдела аорты выявлено не было. Вместе с тем, у обследуемых в более старших возрастных группах частота кальцификации грудного отдела аорты колебалась в пределах 37-59%.

На рис. 4.33. представлено распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации грудного отдела аорты.

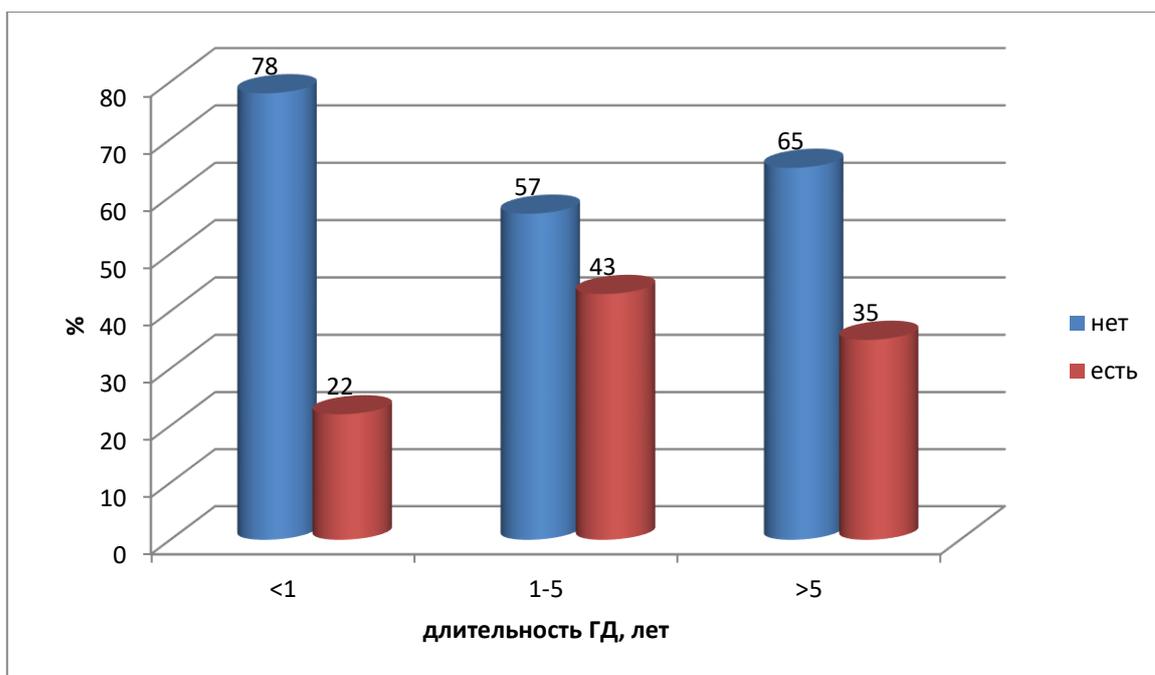


Рисунок 4.33. Распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации грудного отдела аорты, $\chi^2=2,158$ $p=0,339$.

У больных во вводном периоде в ГД кальцификация грудного отдела аорты встречалась в 22% случаев. В дальнейшем, независимо от длительности ГД частота поражения грудного отдела аорты увеличивалась в 1,5-2 раза.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации грудного отдела аорты и показателей липидограммы была получена статистически значимая модель только для ХС-не-ЛПВП (табл. 4.19.).

Таблица 4.19.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации грудного отдела аорты и ХС-не-ЛПВП.

Кальцификация грудного отдела аорты	Const.B0	ХС-не-ЛПВП
Коэффициент регрессии	-0,356	1,368
Стандартная ошибка	0,492	0,572
χ^2 Вальда	0,523	5,706

P	0,469	0,016
Отношение шансов		3,928
-95%ДИ		1,255
+95%ДИ		12,296

Модель статистически значима ($\chi^2=5,854$ $p=0,015$). Концентрация ХС-не-ЛПВП более 2,6 ммоль/л увеличивала риск кальцификации грудного отдела аорты 3,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 70,1% случаев.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи ИБС и кальцификации грудного отдела аорты были получены следующие результаты (табл. 4.20.).

Таблица 4.20.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи ИБС и кальцификации грудного отдела аорты.

ИБС	Const.B0	Кальцификация грудного отдела аорты
Коэффициент регрессии	-1,435	1,116
Стандартная ошибка	0,497	0,465
χ^2 Вальда	8,316	3,901
P	0,003	0,048
Отношение шансов		3,054
-95%ДИ		1,991
+95%ДИ		9,407

Модель статистически значима ($\chi^2=4,365$ $p=0,036$). Кальцификация грудного отдела аорты повышала риск формирования ИБС в 3 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев.

В табл. 4.21. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией грудного отдела аорты и СД.

Таблица 4.21.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между СД и кальцификацией грудного отдела аорты.

Кальцификация грудного отдела аорты	Const.B0	СД
Коэффициент регрессии	0,592	1,353
Стандартная ошибка	0,244	0,596
χ^2 Вальда	5,867	3,524
P	0,015	0,043
Отношение шансов		3,872
-95%ДИ		1,436
+95%ДИ		14,353

Модель статистически значима ($\chi^2=2,414$ $p=0,043$). Наличие СД повышало риск формирования кальцификации грудного отдела аорты в 3,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 63% случаев.

В табл. 4.22. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между стенозом аортального клапана и кальцификацией грудного отдела аорты.

Таблица 4.22.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между стенозом аортального клапана и кальцификацией грудного отдела аорты.

Кальцификация грудного отдела аорты	Const.B0	Стеноз аортального клапана
Коэффициент регрессии	-1,609	1,174

Стандартная ошибка	0,365	0,532
χ^2 Вальда	19,42588	4,870044
P	0,00001	0,027
Отношение шансов		3,235
-95%ДИ		1,122
+95%ДИ		9,327

Модель статистически значима ($\chi^2=4,926$ $p=0,026$). Наличие кальцификации грудного отдела аорты ассоциировалось с увеличением риска развития стеноза митрального клапана в 3,2 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 77% случаев.

В табл. 4.23. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между стенозом митрального клапана и кальцификацией грудного отдела аорты.

Таблица 4.23.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между стенозом митрального клапана и кальцификацией грудного отдела аорты.

Кальцификация грудного отдела аорты	Const.B0	Стеноз митрального клапана
Коэффициент регрессии	-1,481	1,193
Стандартная ошибка	0,350	0,518
χ^2 Вальда	17,885	5,307
P	0,00002	0,021
Отношение шансов		3,099999
-95%ДИ		1,176575
+95%ДИ		8,255676

Модель статистически значима ($\chi^2=5,382$ $p=0,020$). Наличие кальцификации грудного отдела аорты ассоциировалось с увеличением риска

развития стеноза митрального клапана в 3,0 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 75% случаев.

В табл. 4.24. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией грудного отдела аорты и сывороточной концентрацией кальцитриола.

Таблица 4.24.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между кальцификацией грудного отдела аорты и сывороточной концентрацией кальцитриола.

Кальцификация грудного отдела аорты	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	-0,601	0,548
Стандартная ошибка	0,981	0,195
χ^2 Вальда	2,875	3,189
P	0,036	0,043
Отношение шансов	0,5480359	2,973
-95%ДИ	1,176	1,783
+95%ДИ	3,915	3,824

Модель статистически значима ($\chi^2=2,532$ $p=0,045$). Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации грудного отдела аорты в 2,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев. Статистически значимой модели для кальцидиола получено не было.

На рис. 4.34. представлено распределение больных в зависимости от пола и кальцификации брюшного отдела аорты.

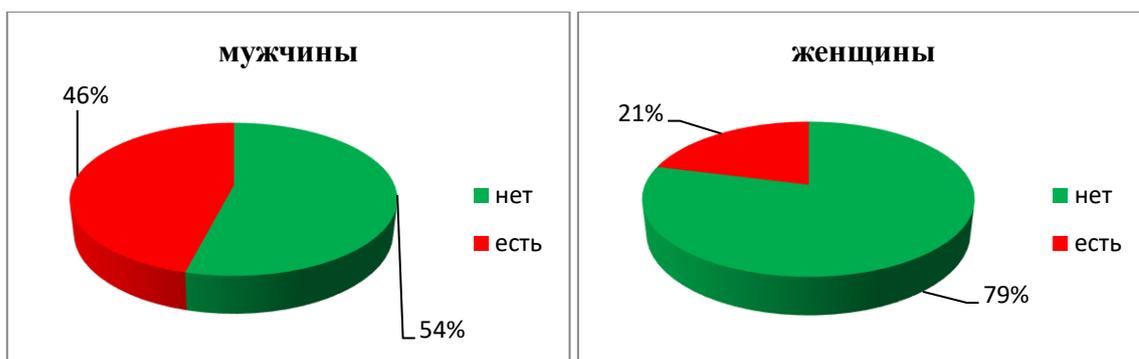


Рисунок 4.34. Распределение больных в зависимости от пола и кальцификации брюшного отдела аорты, $\chi^2=5,442$ $p=0,019$.

Кальцификация брюшного отдела аорты у женщин встречалась с той же частотой, что и кальцификация грудного отдела аорты. У мужчин кальцификацию брюшного отдела аорты регистрировали в 2 раза чаще по сравнению с женщинами, $p=0,019$. Кальцификацию грудного отдела аорты у мужчин диагностировали в 1,5 раза чаще по сравнению с кальцификацией брюшного отдела аорты, $p=0,045$.

На рис. 4.35. представлено распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации брюшного отдела аорты.

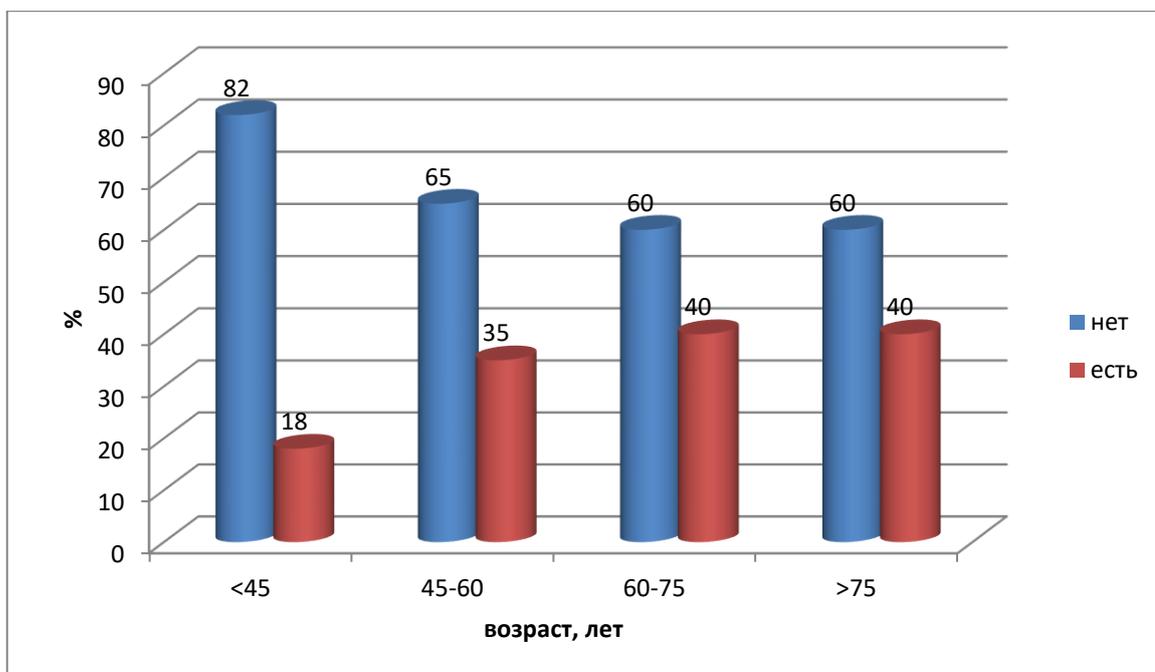


Рисунок 4.35. Распределение больных в зависимости от возраста и кальцификации брюшного отдела аорты, $\chi^2=2,901$ $p=0,407$.

Кальцификация брюшного отдела аорты была выявлена даже у лиц моложе 45 лет (18%). У пациентов более старших возрастных групп частота поражения аорты колебалась в пределах 35-40%. Статистически значимых различий в зависимости от возраста выявлено не было.

На рис. 4.36. представлено распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации брюшного отдела аорты.

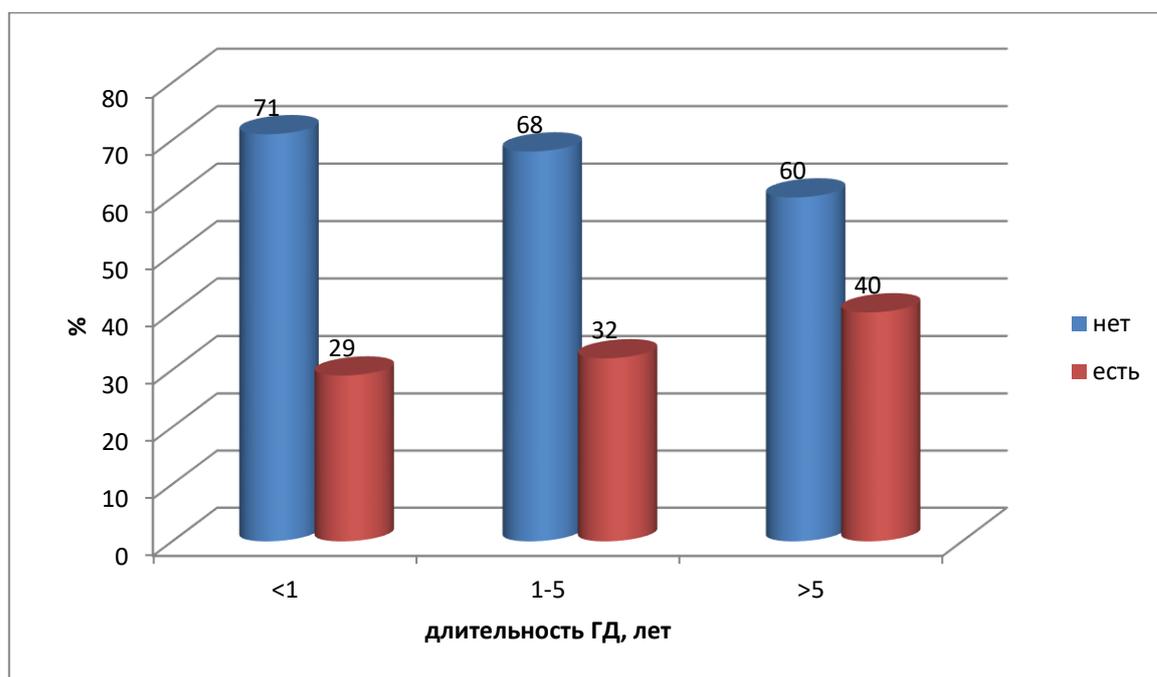


Рисунок 4.36. Распределение больных в зависимости от длительности ГД и кальцификации брюшного отдела аорты, $\chi^2=2,010$ $p=0,365$.

Уже во вводном периоде у 29% была выявлена кальцификация брюшного отдела аорты. При более длительном сроке заместительной почечной терапии этот показатель статистически значимо не менялся.

При проведении логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации брюшного отдела аорты и показателей липидограммы статистически значимых моделей получено не было.

В табл. 4.25. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации брюшного отдела аорты и уровня ПТГ в сыворотке крови.

Таблица 4.25.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации брюшного отдела аорты и уровня ПТГ в сыворотке крови.

Кальцификация брюшного отдела аорты	Const.B0	ПТГ
Коэффициент регрессии	-1,676	0,444
Стандартная ошибка	0,688	0,294
χ^2 Вальда	5,929	2,294
P	0,014	0,035
Отношение шансов		1,960
-95%ДИ		1,186
+95%ДИ		2,805

Модель статистически значима ($\chi^2=3,780$ $p=0,037$). Концентрация ПТГ в сыворотке крови более 300 пг/мл увеличивала риск кальцификации брюшного отдела аорты в 1,9 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев.

В табл. 4.26. приведены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации брюшного отдела аорты и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Таблица 4.26.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации брюшного отдела аорты и кальцитриола.

Кальцификация брюшного отдела аорты	Const.B0	Кальцитриола
Коэффициент регрессии	-1,662	0,753
Стандартная ошибка	0,780	0,211
χ^2 Вальда	4,534	3,121
P	0,033	0,025

Отношение шансов		2,125
-95%ДИ		1,512
+95%ДИ		8,817

Модель статистически значима ($\chi^2=4,224$ $p=0,029$). Концентрация кальцитриола менее 7,5 пмоль/л ммоль/л увеличивала риск кальцификации брюшного отдела аорты 2 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 63% случаев.

4.7. Статус витамина D и величина комплекса интима-медиа сонной артерии.

У всех больных толщину КИМ сонной артерии измеряли на трех уровнях справа и слева. При анализе данных в дальнейшем учитывали частоту совпадения изменений справа и слева, а также протяженность изменений (на всех уровнях или менее).

В табл. 4.27. приведены результаты измерения толщины КИМ на разных уровнях правой сонной артерии.

Таблица 4.27.

Толщина КИМ на разных уровнях правой сонной артерии.

КИМ справа	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
10 мм	0,901	0,264	0,850	0,700	1,100	0,001
20 мм	0,908	0,299	0,800	0,700	1,000	0,0001
30 мм	0,944	0,268	0,800	0,800	1,200	0,0001
P	$\frac{1}{2}=0,895$ $\frac{1}{3}=0,386$ $\frac{2}{3}=0,495$					

Независимо от места измерения распределение величины толщины КИМ на правой сонной артерии было несимметричным, а статистически значимых различий средних величин на разных уровнях выявлено не было.

В табл. 4.28. приведены результаты измерения толщины КИМ на разных уровнях левой сонной артерии.

Таблица 4.28.

Толщина КИМ на разных уровнях левой сонной артерии.

КИМ слева	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро- Уилка, p
10 мм	0,893	0,223	0,900	0,700	1,000	0,009
20 мм	0,894	0,242	0,800	0,800	1,000	0,0002
30 мм	0,950	0,317	0,900	0,700	1,200	0,0001
p	$1/2=0,968$ $1/3=0,267$ $2/3=0,295$					

Независимо от места измерения распределение величины толщины КИМ на левой сонной артерии также было несимметричным, а статистически значимых различий средних величин на разных уровнях выявлено не было.

Толщина КИМ на трех уровнях правой и левой сонных артерий составляла соответственно $0,918 \pm 0,260$ и $0,912 \pm 0,241$ мм, $p=0,902$. Справа увеличение толщины КИМ выявили у 55%, а слева у 65% пациентов, статистически значимых различий не выявлено, $p=0,143$.

Увеличение толщины КИМ выявили соответственно справа и слева: на одном уровне у 14% и 12%, $p>0,1$; на двух уровнях у 12% и 22%, $p>0,1$; на трех уровнях у 38% и 32%. Следовательно, поражение сонных артерий было симметричным и не различалось по протяженности

В связи с тем, что обе сонные артерии были поражены симметрично, в дальнейшем анализировали два показателя: среднюю арифметическую из трех измерений справа и трех измерений слева (средняя толщина КИМ, КИМ_{ср}) и максимальную из шести измерений толщину КИМ (КИМ_{макс}), рис. 4.37.

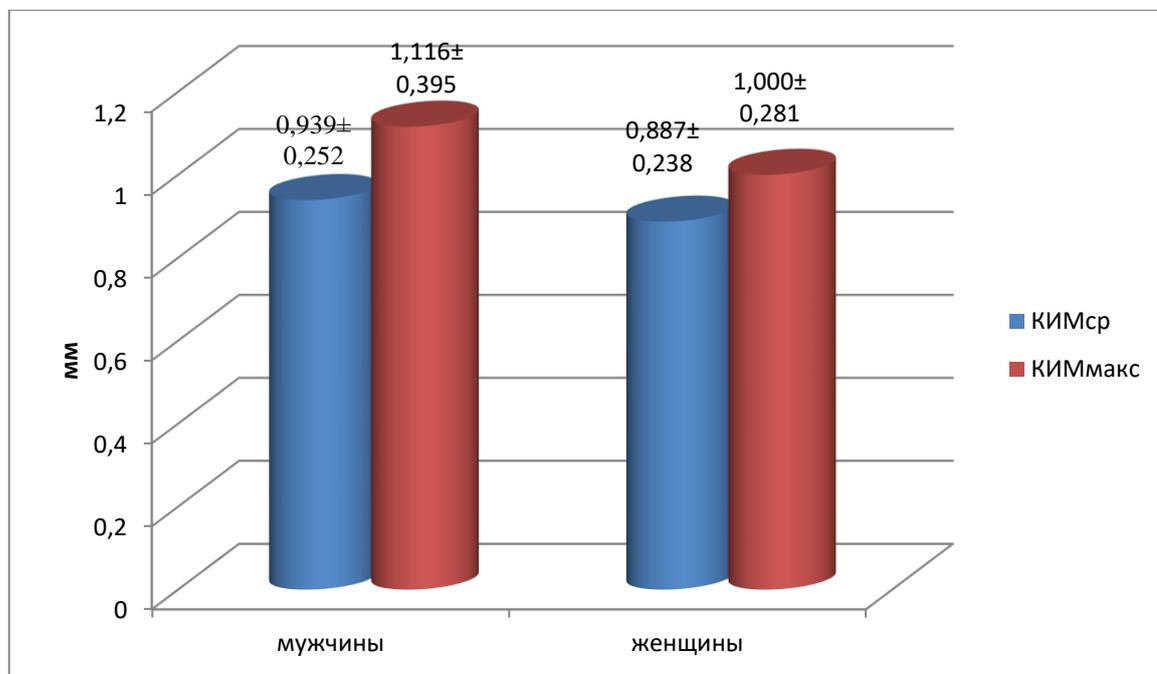


Рисунок 4.37. Толщина КИМ в зависимости от пола пациентов: КИМ_{ср} $F=0,649$ $p=0,423$; КИМ_{макс} $F=1,616$ $p=0,208$.

Статистически значимых различий по толщине КИМ_{ср} и КИМ_{макс} в зависимости от пола выявлено не было.

На рис. 4.38. представлено распределение пациентов в зависимости от толщины КИМ и длительности ГД.

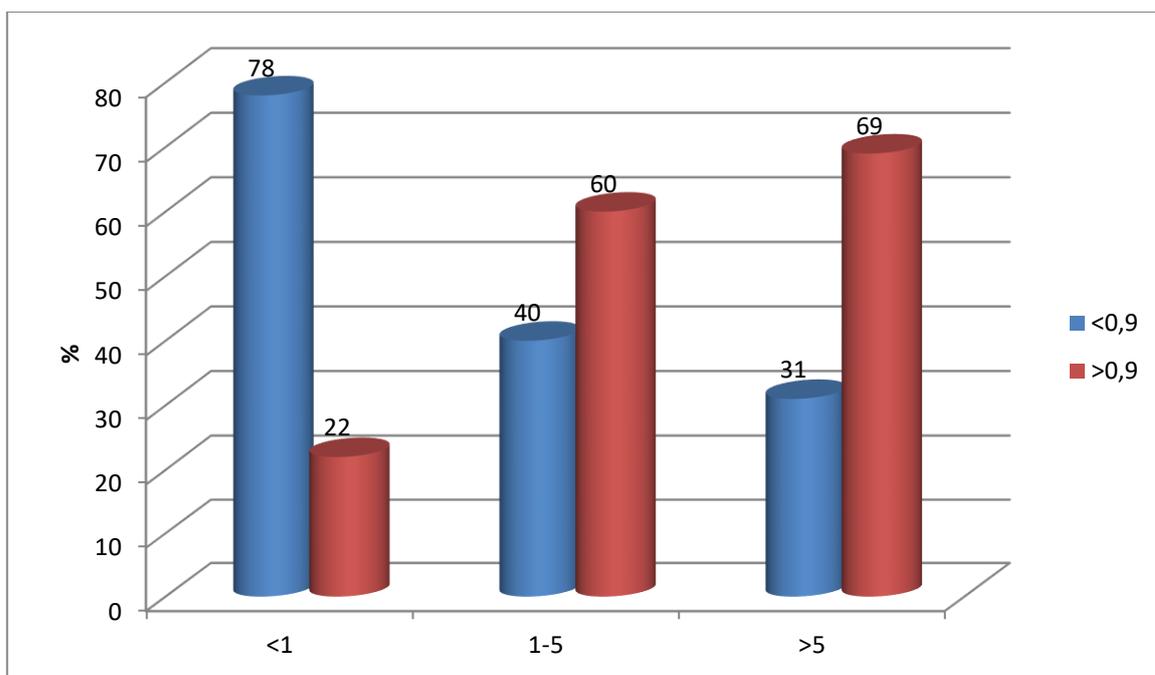


Рисунок 4.38. Распределение пациентов в зависимости от толщины КИМ и длительности ГД, $\chi^2=8,817$ $p=0,012$.

Во вводном периоде распространенность увеличения КИМ составила 22%. По мере увеличения длительности ГД, распространенность поражения КИМ изменилась в 3 раза.

Нормальная величина КИМ была выявлена у 45% пациентов, утолщение – у 29% и наличие атеросклеротической бляшки – у 25%. Данный показатель не был взаимосвязан с полом, длительностью ГД, курением, показателями липидограммы, величиной АД. Признаки атеросклеротической бляшки были выявлены только у лиц старше 60 лет. Увеличение КИМ не ассоциировалось с наличием СД ($\chi^2=0,509$ $p=0,475$) и ИБС ($\chi^2=2,217$ $p=0,136$).

В табл. 4.29. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи ГЛЖ и КИМ.

Таблица 4.29.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи ГЛЖ и КИМ.

ГЛЖ	Const.B0	КИМ
Коэффициент регрессии	-0,810	1,235

Стандартная ошибка	0,600	0,677
χ^2 Вальда	2,821	3,331
P	0,042	0,027
Отношение шансов		3,440
-95%ДИ		1,880
+95%ДИ		10,370

Модель статистически значима ($\chi^2=3,985$ $p=0,043$). Толщина КИМ более 0,9 мм увеличивала риск развития ГЛЖ в 3,4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

В табл. 4.30. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации аортального клапана и КИМ.

Таблица 4.30.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи кальцификации аортального клапана и КИМ.

Кальцификация аортального клапана	Const.B0	КИМ
Коэффициент регрессии	-0,810	1,321
Стандартная ошибка	0,424	0,560
χ^2 Вальда	3,642	5,565
P	0,056	0,018
Отношение шансов		3,750
-95%ДИ		1,220
+95%ДИ		11,520

Модель статистически значима ($\chi^2=5,899$ $p=0,015$). Кальцификация аортального клапана ассоциировалась с увеличением толщины КИМ более 0,9 мм в 3,7 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

В табл. 4.31. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи КИМ и концентрации кальцитриола.

Таблица 4.31.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи КИМ и концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

КИМ	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	1,098	-1,335
Стандартная ошибка	0,577	0,672
χ^2 Вальда	3,620	3,937
P	0,057	0,047
Отношение шансов		3,800
-95%ДИ		1,482
+95%ДИ		14,698

Модель статистически значима ($\chi^2=4.337$ $p=0,037$). Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ менее 10 пмоль/л ассоциировалась с увеличением риска утолщения КИМ в 3,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 67% случаев.

4.8. Статус витамина D и дисфункция миокарда

Одышка при физической нагрузке является одним из важных клинических симптомов СН.

На рис. 4.39. представлено распределение больных в зависимости от пола и степени функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г.

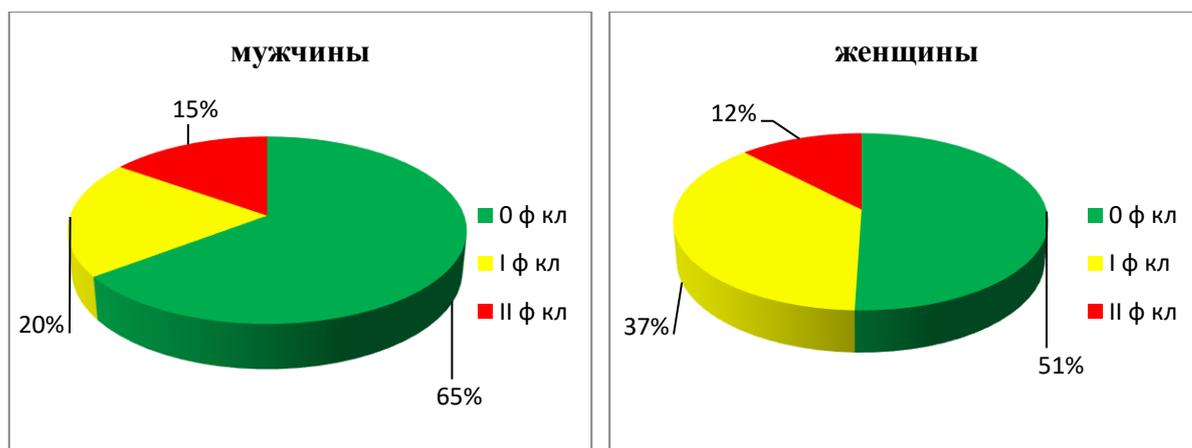


Рисунок 4.39. Распределение больных в зависимости от пола и функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г, $\chi^2=2,509$ $p=0,285$.

Независимо от пола у 51-65% пациентов субъективные ощущения, характерные для СН отсутствовали. СН I ф кл чаще встречалась у женщин (на уровне тенденции, $p=0,056$). Статистически значимых различий по частоте СН II ф кл не было выявлено. Пациентов с СН III-IV ф кл в исследование не включали.

На рис. 4.40. представлено распределение пациентов в зависимости от возраста и функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г.

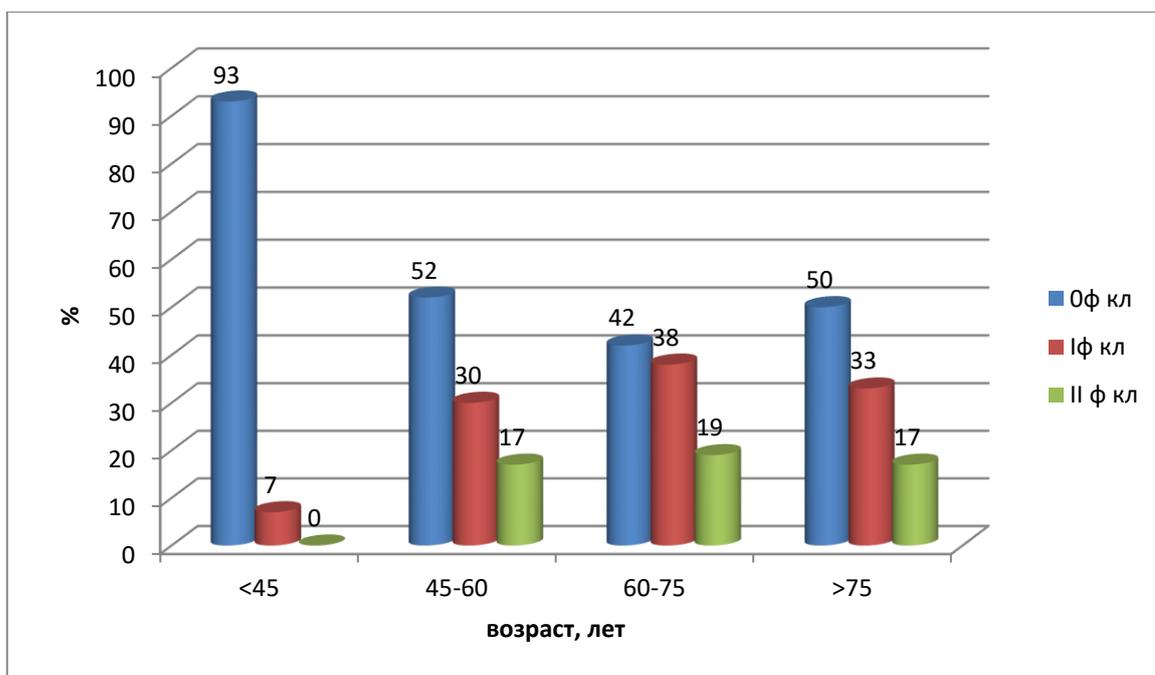


Рисунок 4.40. Распределение больных в зависимости от возраста и функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г $\chi^2=14,505$ $p=0,024$.

У пациентов моложе 45 лет СН выявляли редко (7%) и не выше I ф кл. Вместе с тем, распространенность СН I и II ф кл у пациентов более старших возрастных групп возросла и составила около 50%.

На рис. 4.41. представлено распределение больных в зависимости от наличия СН и длительность ГД.

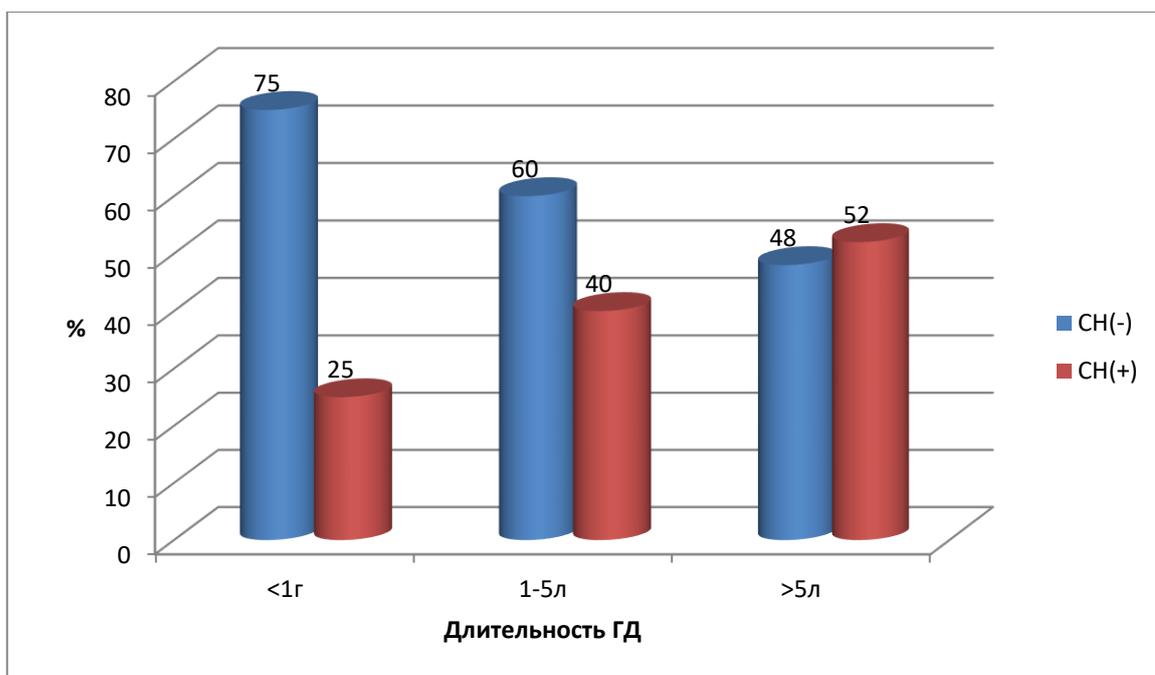


Рисунок 4.41. Распределение больных в зависимости от наличия СН и длительности ГД, $\chi^2=4,751$ $p=0,043$.

Признаки СН чаще всего выявляли у пациентов, получавших ЗПТ более 5 лет. Взаимосвязи между распространенностью СН и наличием СД не выявлено ($\chi^2=1,345$ $p=0,510$).

На рис. 4.42. представлено распределение больных в зависимости от наличия ИБС и функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г $\chi^2=22,764$ $p=0,0001$.

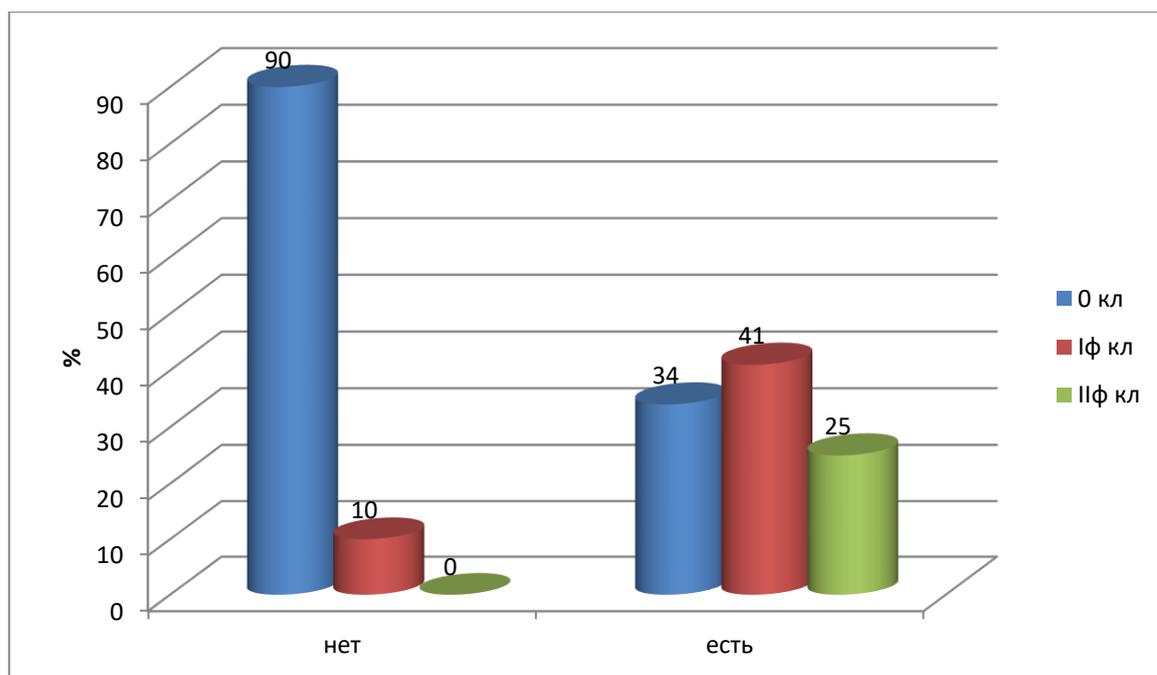


Рисунок 4.42. Распределение больных в зависимости от наличия ИБС и функционального класса СН по Классификации функционального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1964 г ($\chi^2=22,764$ $p=0,0001$).

У 90% больных без ИБС клинические симптомы СН отсутствовали. Развитие ИБС ассоциировалось с появлением одышки при физической нагрузке у 66% пациентов. Вместе с тем, у 34% обследуемых с ИБС жалобы, характерные для СН, отсутствовали.

В табл.4.32. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между клиническими проявлениями СН и наличием ИБС.

Таблица 4.32.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между клиническими проявлениями СН и наличием ИБС.

СН	Const.B0	ИБС
Коэффициент регрессии	-2,197	2,854
Стандартная ошибка	0,608	0,692

χ^2 Вальда	13,033	17,007
P	0,0003	0,00003
Отношение шансов		17,357
-95%ДИ		4,364
+95%ДИ		69,032

Модель статистически значима ($\chi^2=24,567$ $p=0,0001$). Наличие ИБС ассоциировалась с увеличением риска развития СН в 17 раз. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 76% случаев.

В табл. 4.33. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между клиническими проявлениями СН и наличием стеноза аортального клапана.

Таблица 4.33.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между клиническими проявлениями СН и наличием стеноза аортального клапана.

СН	Const.B0	Стеноз аортального клапана
Коэффициент регрессии	-0,723	1,342
Стандартная ошибка	0,304	0,559
χ^2 Вальда	5,646	5,769
P	0,017	0,016
Отношение шансов		3,830
-95%ДИ		1,254
+95%ДИ		11,692

Модель статистически значима ($\chi^2=6,089$ $p=0,013$). Наличие стеноза аортального клапана ассоциировалась с увеличением риска развития СН в 3,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 67% случаев.

В табл. 4.34. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между одышкой и концентрацией кальцидиола в сыворотке крови.

Таблица 4.34.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между наличием симптомов СН и концентрацией кальцидиола в сыворотке крови.

СН	Const.B0	Кальцидиол
Коэффициент регрессии	-3,140	-1,428
Стандартная ошибка	2,081	0,031
χ^2 Вальда	3,276	5,791
P	0,131	0,021
Отношение шансов		4,171
-95%ДИ		2,491
+95%ДИ		25,419

Модель статистически значима ($\chi^2=6,428$ $p=0,011$). Концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивало риск появления симптомов СН в 4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

В табл. 4.35. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между выраженностью симптомов СН и концентрацией кальцитриола в сыворотке крови.

Таблица 4.35.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между наличием симптомов СН и концентрацией кальцитриола в сыворотке крови.

СН	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	-1,769	-1,210
Стандартная ошибка	1,303	0,420

χ^2 Вальда	2,844	5,317
P	0,047	0,035
Отношение шансов		3,354
-95%ДИ		1,784
+95%ДИ		14,342

Модель статистически значима ($\chi^2=6,221$ $p=0,012$). Концентрация кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л увеличивало риск появления симптомов СН в 3,5 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

В когорте обследованных пациентов величина фракции выброса менее 55% была выявлена у 18 человек (17,5%).

На рис. 4.43. представлено распределение больных в зависимости от пола и величины фракции выброса ЛЖ.

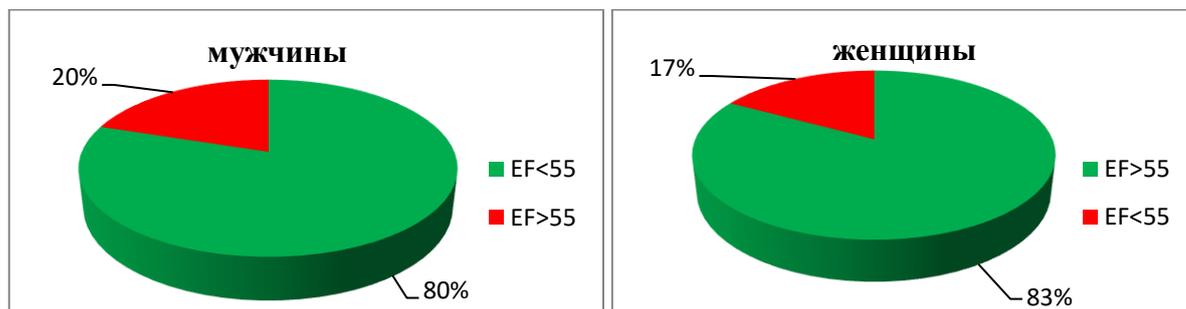


Рисунок 4.43. Распределение больных в зависимости от пола и величины фракции выброса ЛЖ, $\chi^2=0,055$ $p=0,814$.

Независимо от пола снижение фракции выброса ЛЖ было выявлено у 17-20% обследуемых.

Мы не выявили взаимосвязи между снижением фракции выброса ЛЖ и возрастом ($\chi^2=1,475$ $p=0,688$), длительностью ГД ($\chi^2=3,073$ $p=0,215$), выраженностью одышки ($\chi^2=1,949$ $p=0,377$), СД ($\chi^2=0,060$ $p=0,805$), ИБС ($\chi^2=0,183$ $p=0,668$).

В табл. 4.36. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и концентрацией ПТГ в сыворотке крови.

Таблица 4.36. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и концентрацией ПТГ в сыворотке крови.

Фракция выброса	Const.B0	ПТГ
Коэффициент регрессии	0,259	0,618
Стандартная ошибка	0,621	0,210
χ^2 Вальда	0,173	3,840
P	0,676	0,040
Отношение шансов	1,295	1,855
-95%ДИ	0,377	1,281
+95%ДИ	4,451	3,508

Модель статистически значима ($\chi^2=3,982$ $p=0,045$). Концентрация ПТГ в сыворотке крови более 300 пг/мл ассоциировалась с увеличением риска снижения фракции выброса в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 64% случаев.

В табл. 4.37. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и ИММЛЖ.

Таблица 4.37.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и ИММЛЖ.

Фракция выброса	Const.B0	ИММЛЖ
Коэффициент регрессии	-4,415	0,019
Стандартная ошибка	1,053	0,006
χ^2 Вальда	17,577	9,213
P	0,00002	0,002
Отношение шансов		1,819

-95%ДИ		1,165
+95%ДИ		5,032

Модель статистически значима ($\chi^2=11,046$ $p=0,0008$). Концентрация ПТГ в сыворотке крови более 300 пг/мл ассоциировалась с увеличением риска снижения фракции выброса в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 84% случаев.

В табл. 4.38. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и кальцификацией брюшного отдела аорты.

Таблица 4.38.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между снижением фракции выброса и кальцификацией брюшного отдела аорты.

Фракция выброса	Const.B0	Кальцификация брюшного отдела аорты
Коэффициент регрессии	1,024	2,153
Стандартная ошибка	0,311	1,067
χ^2 Вальда	10,812	4,072
P	0,001	0,043
Отношение шансов		8,615
-95%ДИ		1,228
+95%ДИ		72,169

Модель статистически значима ($\chi^2=6,773$ $p=0,009$). Кальцификация брюшного отдела аорты ассоциировалась с увеличением риска снижения фракции выброса в 8,6 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 86% случаев.

Признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ были выявлены у 64 пациентов (68%).

На рис. 4.44. представлено распределение больных в зависимости от пола и наличия диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

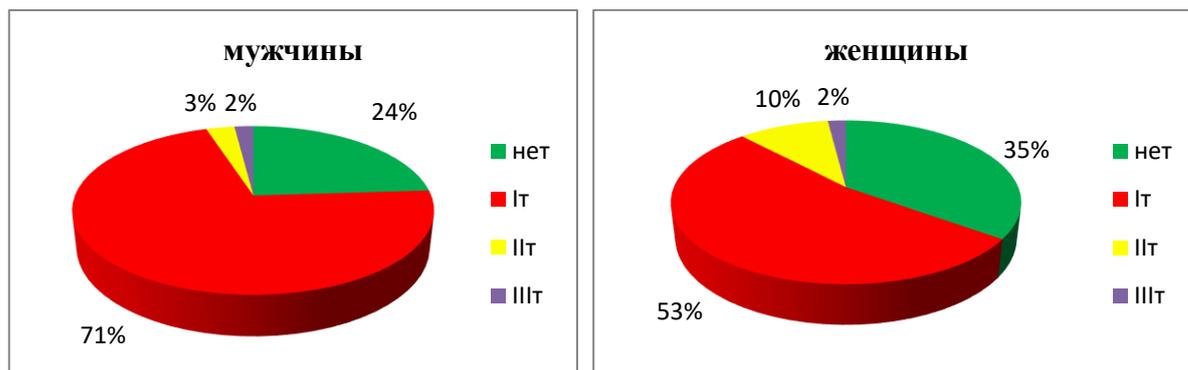


Рисунок 4.44. Распределение больных в зависимости от пола и наличия диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, $\chi^2=1,396$ $p=0,237$.

Независимо от пола признаки диастолической дисфункции миокарда левого желудочка диагностировали более, чем у половины больных. Чаще всего выявляли I тип диастолической дисфункции.

В табл. 4.39. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и пульсовым АД

Таблица 4.39.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и пульсовым АД.

Диастолическая дисфункция ЛЖ	Const.B0	Пульсовое АД
Коэффициент регрессии	-1,791	1,402
Стандартная ошибка	0,623	0,684
χ^2 Вальда	8,254	4,194
p	0,004	0,040
Отношение шансов		4,064
-95%ДИ		1,037
+95%ДИ		15,918

Модель статистически значима ($\chi^2=5,085$ $p=0,024$). Величина пульсового АД более 50 мм рт ст ассоциировалась с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в 4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 69% случаев.

В табл 4.40. представлены результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и концентрацией в сыворотке крови кальцитриола.

Таблица 4.40.

Результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и концентрацией в сыворотке крови кальцитриола.

Диастолическая дисфункция ЛЖ	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	0,480	0,630
Стандартная ошибка	0,284	0,309
χ^2 Вальда	3,840	4,163
p	0,039	0,041
Отношение шансов		1,879
-95%ДИ		1,115
+95%ДИ		3,478

Модель статистически значима ($\chi^2=4,826$ $p=0,028$). Концентрация в сыворотке крови кальцитриола менее 10,0 пмоль/л ассоциировалась с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев. Для кальцидиола аналогичной статистически значимой математической модели получено не было.

В табл. 4.41. представлены результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и стенозом аортального клапана.

Таблица 4.41.

Результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и стенозом аортального клапана.

Диастолическая дисфункция ЛЖ	Const.B0	Кальцификация аортального клапана
Коэффициент регрессии	0,174	1,266
Стандартная ошибка	0,296	0,474
χ^2 Вальда	0,346	7,121
p	0,555	0,007
Отношение шансов		3,546
-95%ДИ		1,382
+95%ДИ		9,100

Модель статистически значима ($\chi^2=7,628$ $p=0,005$). Наличие кальцификации аортального клапана ассоциировалось с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в 3,5 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 73% случаев.

В табл. 4.42. представлены результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и кальцификацией брюшного отдела аорты.

Таблица 4.42.

Результаты логистического регрессионного анализа между наличием диастолической дисфункции ЛЖ и кальцификацией брюшного отдела аорты.

Диастолическая дисфункция ЛЖ	Const.B0	Кальцификация брюшного отдела аорты
Коэффициент регрессии	0,521	2,614
Стандартная ошибка	0,289	1,061
χ^2 Вальда	3,239	6,061

p	0,071	0,013
Отношение шансов		13,656
-95%ДИ		1,645
+95%ДИ		113,346

Модель статистически значима ($\chi^2=11,323$ $p=0,0007$). Наличие кальцификации брюшного отдела аорты ассоциировалось с увеличением риска развития диастолической дисфункции ЛЖ в 13 раз. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 81% случаев.

ГЛАВА 5. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ, ЕЕ ПРИЧИНЫ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ СТАТУСА ВИТАМИНА D.

Общая длительность наблюдения за больными составила 5 лет. За это время умерли 32 пациента. Структура смертности представлена на рис. 5.1.

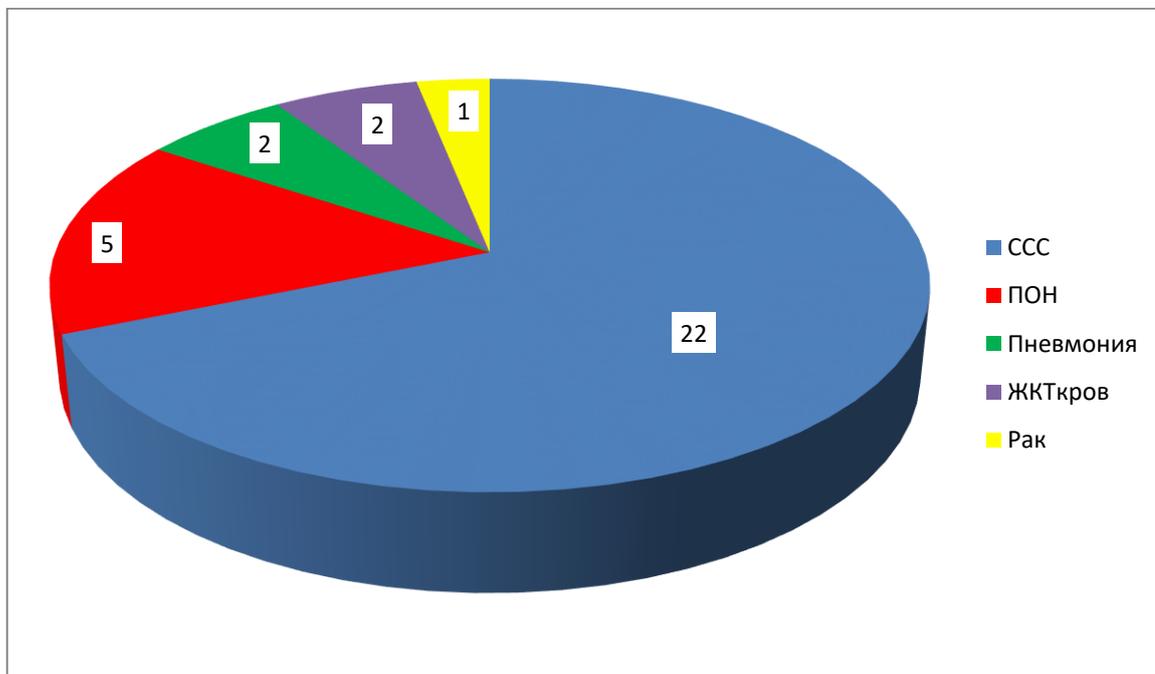


Рисунок 5.1. Структура причин общей летальности.

Примечания: ССС – сердечно-сосудистые, ПОН – полиорганная недостаточность, ЖКТкров – желудочно-кишечное кровотечение.

Ведущей причиной летальности была патология сердечно-сосудистой системы (68,85%). Среди других отмечены полиорганная недостаточность (15,6%), пневмония (6,3%), желудочно-кишечное кровотечение (6,3%), опухоль толстой кишки (3,1%). Таким образом, общая смертность за 5 лет составила 31% или 6,8/100 человеко-лет. Соответственно сердечно-сосудистая смертность составила 21,4% или 4,7/100 человеко-лет. Прямого влияния приема альфакальцидола на общую ($\chi^2=1,063$ $p=0,302$) и сердечно-сосудистую смертность выявлено не было ($\chi^2=2,781$ $p=0,095$).

На рис. 5.2. представлена структура причин сердечно-сосудистой летальности

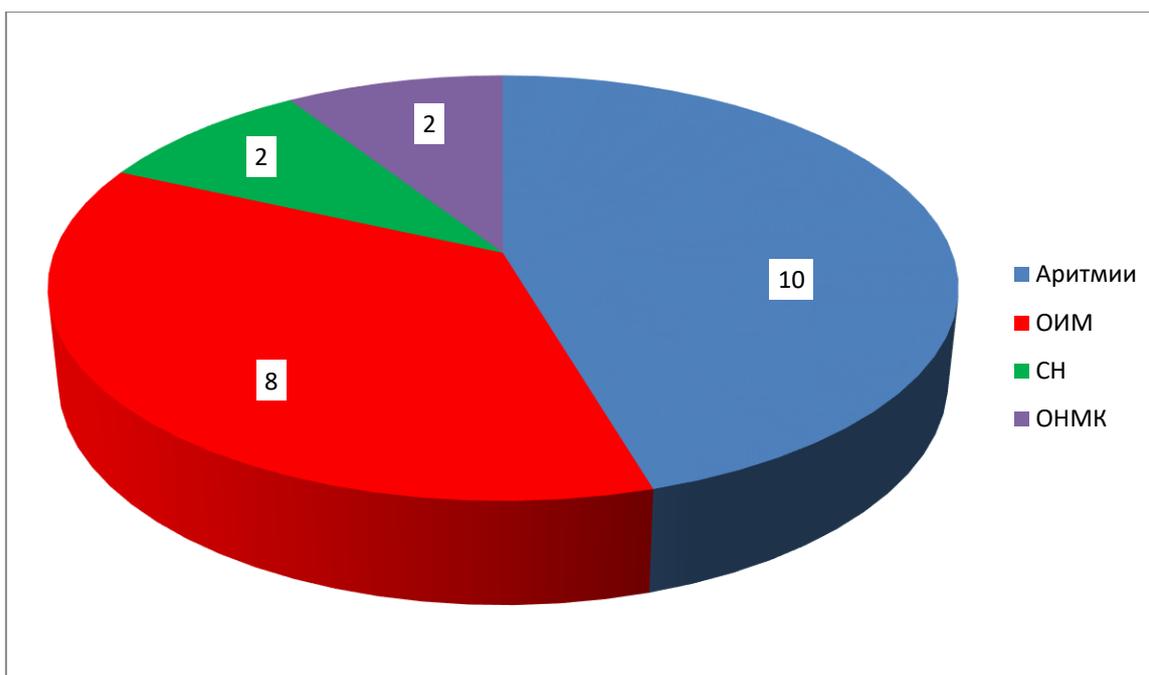


Рисунок 5.2. Структура причин сердечно-сосудистой летальности.

Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Наиболее частыми причинами сердечно-сосудистой смерти были нарушение сердечного ритма, клинически протекавшее как внезапная сердечная смерть (45,5%) и острый инфаркт миокарда (36,4%). С одинаковой, но значительно меньшей частотой встречались сердечная недостаточность (9,1%) и острое нарушение мозгового кровообращения (9,1%). Ввиду того, что подгруппы умерших пациентов оказались малочисленными, анализ по отдельным причинам кардиоваскулярных событий не проводили.

Гендерных различий среди причин смерти больных выявлено не было. Сердечно-сосудистая смертность среди мужчин составила 24,5%, а среди женщин – 18%, $\chi^2=0,625$ $p=0,419$.

На рис 5.3. представлено распределение умерших в зависимости от возраста.

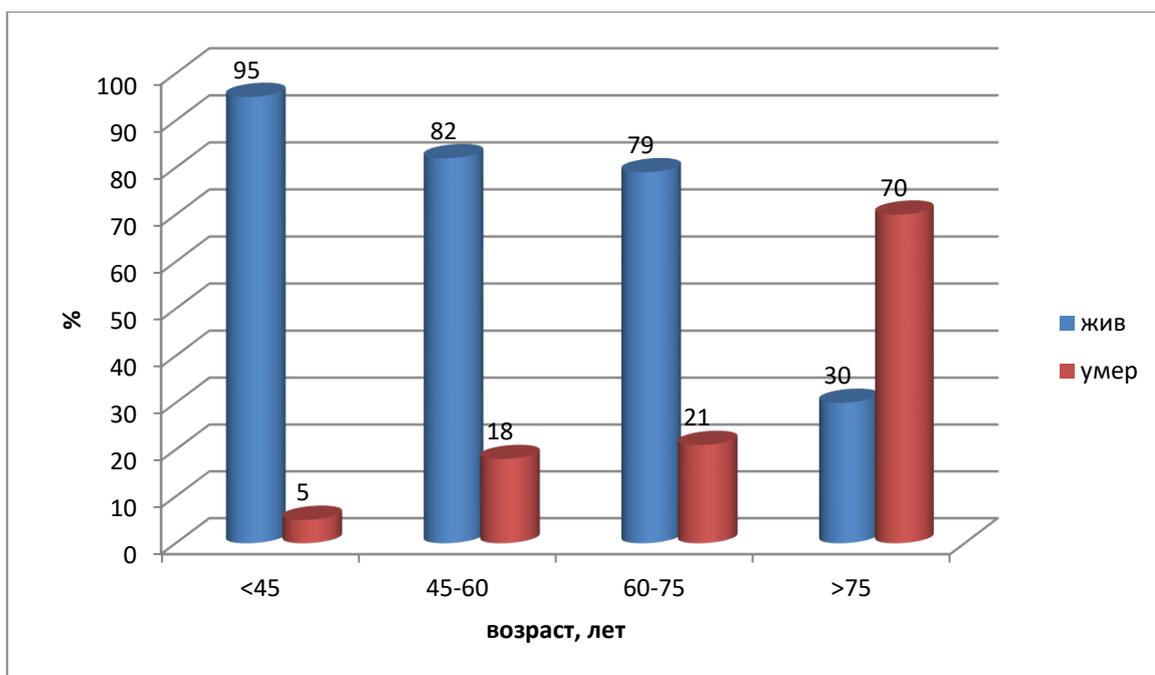


Рисунок 5.3. Распределение умерших за период наблюдения в зависимости от возраста, $\chi^2=17,799$ $p=0,004$.

Наиболее высокая сердечно-сосудистая смертность была отмечена у лиц старше 75 лет.

В табл 5.1. представлено распределение умерших больных в зависимости от длительности ГД до начала исследования.

Таблица 5.1.

Распределение умерших больных в зависимости от длительности ГД до начала исследования.

Показатель	Средняя арифметическая	S.D.	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Тест Шапиро-Уилка, p
Жив N=81	74,4	83,2	35,0	12,0	119,0	0.0001
Умер N=22	83,8	82,0	50,0	26,0	121,0	0.0002
p	0,0001					

Распределение показателя отличалось от нормального, как в группе выживших, так и в группе умерших. Медиана длительности ГД в группе

выживших до начала исследования была статистически значимо в 1,5 раза меньше, по сравнению с группой умерших.

На рис. 5.4. представлена кумулятивная пропорциональная выживаемость больных за период наблюдения в зависимости от возраста.

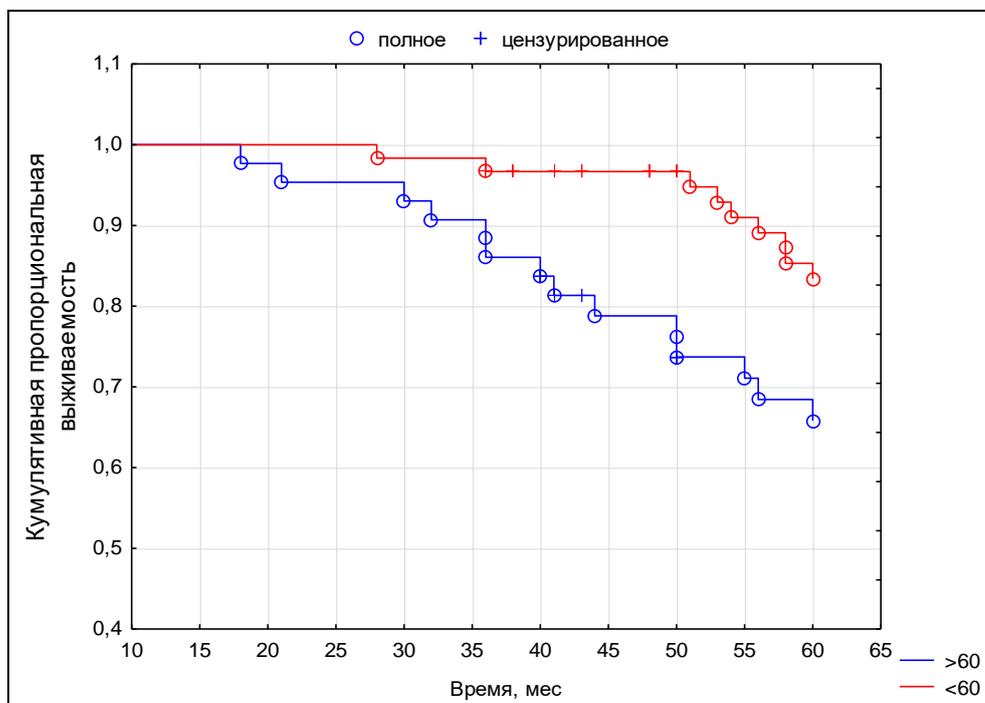


Рисунок 5.4. Кумулятивная пропорциональная выживаемость больных за период наблюдения в зависимости от возраста, Log-rank test 2,212 $p=0,026$.

За период наблюдения сохранялась взаимосвязь между выживаемостью и возрастом: смертность была статистически значимо выше у больных старше 60 лет, но не превышала 70%. Частота летальных исходов в течение периода наблюдения была распределена равномерно.

В табл. 5.2. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и наличием ИБС.

Таблица 5.2.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и наличием ИБС.

Смертность	Const.B0	ИБС
Коэффициент регрессии	-2,169	1,230

Стандартная ошибка	0,528	0,596
t	-4,101	2,063
p	0,0001	0,041
χ^2 Вальда	16,826	4,256
p	0,0001	0,039
Отношение шансов		3,423
-95%ДИ		1,948
+95%ДИ		11,181

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=5,005$ $p=0,025$). Наличие ИБС увеличивало риск смерти в 3,4 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 66% случаев.

На рис. 5.5. представлена кумулятивная пропорциональная выживаемость больных в зависимости от наличия ИБС.

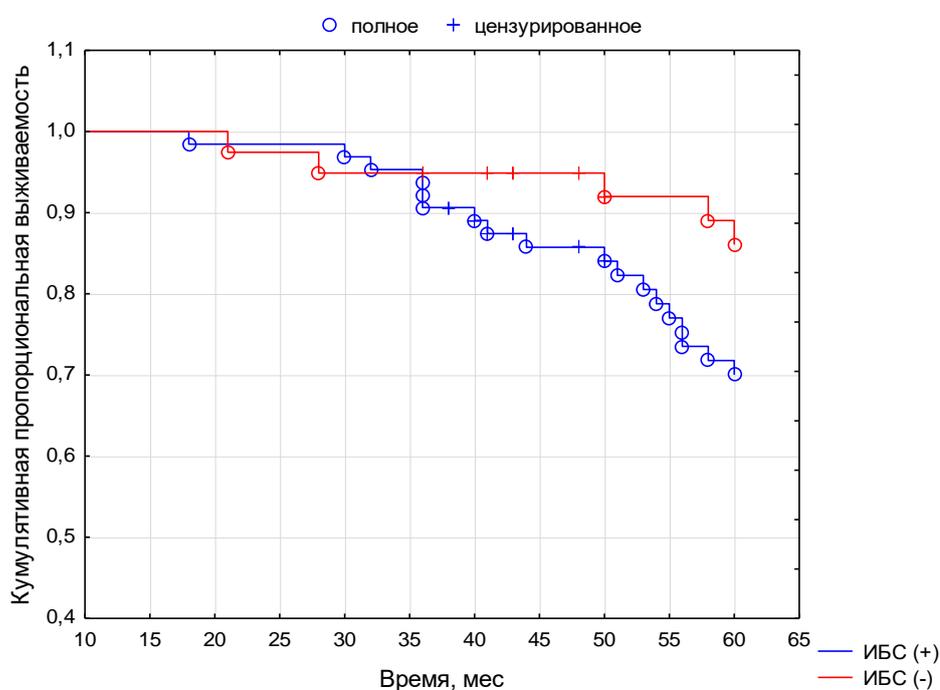


Рисунок 5.5. Кумулятивная пропорциональная выживаемость больных за период наблюдения в зависимости от наличия ИБС, Log-rank test 2,175 $p=0,037$.

За период наблюдения у пациентов с проявлениями ИБС выживаемость была статистически значимо ниже, но не превышала 70%.. Основная часть летальных исходов, взаимосвязанных с ИБС была отмечена на сроках наблюдения более 3 лет.

В табл. 5.3. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и концентрацией ПТГ в сыворотке крови.

Таблица 5.3.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и гиперпаратиреозом.

Смертность	Const.B0	ПТГ
Коэффициент регрессии	-2,184	0,415
Стандартная ошибка	0,695	0,291
χ^2 Вальда	9,856	4,020
p	0,001	0,023
Отношение шансов		1,814
-95%ДИ		1,184
+95%ДИ		3,701

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=3,105$ $p=0,048$). Концентрация ПТГ в сыворотке крови выше 585 пг/мл увеличивала вероятность смерти в 1,8 раза.. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев. Однако, кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов с уровнем ПТГ в сыворотке крови менее и более 300 пг/мл статистически значимо не различались, Log-rank test 0,551 $p=0,581$.

В табл. 5.4. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и величиной фракции выброса ЛЖ.

Таблица 5.4.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и величиной фракции выброса ЛЖ менее 50%.

Смертность	Const.B0	Фракция выброса левого желудочка
Коэффициент регрессии	-1,639	1,416
Стандартная ошибка	0,303	0,562
χ^2 Вальда	29,204	6,331
p	0,0001	0,011
Отношение шансов	0,194	4,123
-95%ДИ	0,106	1,348
+95%ДИ	0,354	12,604

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=6,100$ $p=0,013$). Величина фракции выброса левого желудочка менее 50% увеличивала риск смерти в 4,1 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 68% случаев.

На рис. 5.6. представлена кумулятивная пропорциональная выживаемость больных в зависимости от величины фракции выброса.

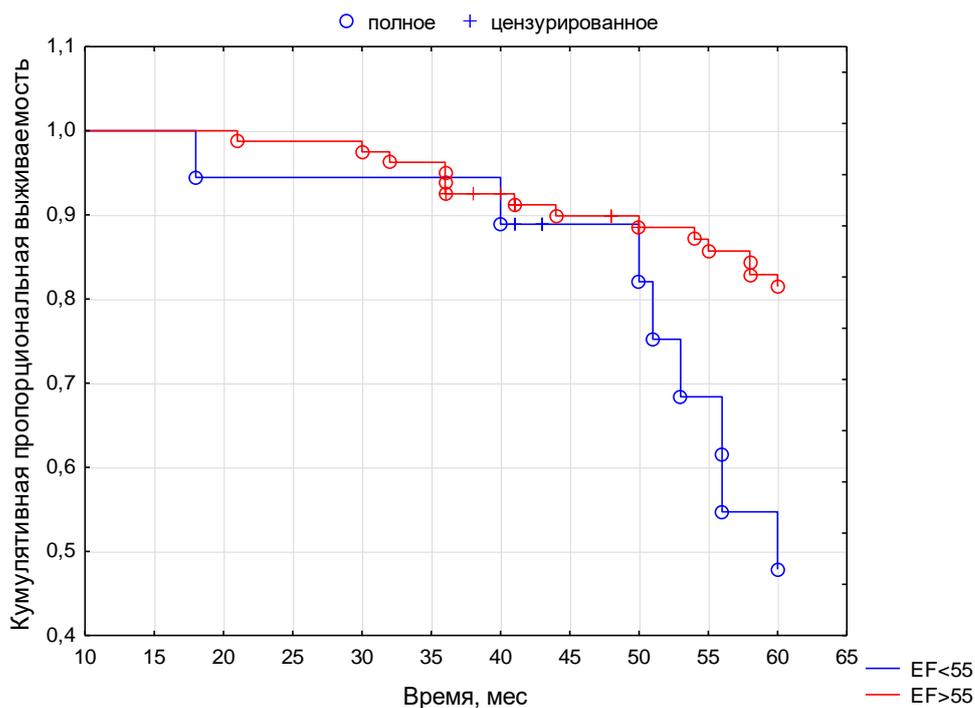


Рисунок 5.6. Кумулятивная пропорциональная выживаемость больных в зависимости от величины фракции выброса, Log-rank test 2,194 p=0,028.

За период наблюдения у пациентов с величиной фракции выброса менее 50% выживаемость была статистически значимо ниже и не превышала 50%. Основная часть летальных исходов, взаимосвязанных с систолической дисфункцией ЛЖ была отмечена на сроках наблюдения более 3 лет.

В табл. 5.5. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и ГЛЖ.

Таблица 5.5.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и ГЛЖ.

Смертность	Const.B0	ГЛЖ
Коэффициент регрессии	-2,079	0,929
Стандартная ошибка	0,751	0,794
χ^2 Вальда	7,660	4,367
p	0,005	0,024
Отношение шансов		2,533

-95%ДИ		1,252
+95%ДИ		12,274

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=4,631$ $p=0,032$). Наличие ГЛЖ увеличивало риск смерти в 2,5 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 64% случаев. Однако, кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов с не была взаимосвязана с ГЛЖ, Log-rank test 0,912 $p=0,361$.

В табл. 5.6. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и кальцификацией аортального клапана.

Таблица 5.6.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и кальцификацией аортального клапана.

Смертность	Const.В0	Кальцификация митрального клапана
Коэффициент регрессии	-1,609438	0,590
Стандартная ошибка	0,3877471	0,504
χ^2 Вальда	17,22865	3,370
р	0,0001	0,039
Отношение шансов		1,805
-95%ДИ		1,111
+95%ДИ		4,916

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=4,402$ $p=0,037$). Наличие кальцификации аортального клапана увеличивало риск смерти в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 62% случаев. Однако, кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов с не была взаимосвязана с кальцификацией аортального клапана, Log-rank test 0,912 $p=0,361$.

В табл. 5.7. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и стенозом аортального клапана.

Таблица 5.7.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и стенозом аортального клапана.

Смертность	Const.B0	Стеноз аортального клапана
Коэффициент регрессии	-1,529	0,836
Стандартная ошибка	0,306	0,530
χ^2 Вальда	24,939	4,488
p	0,0001	0,011
Отношение шансов		2,307
-95%ДИ		1,805
+95%ДИ		6,610

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=5,231$ $p=0,019$). Наличие стеноза аортального клапана увеличивало риск смерти в 2,3 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 65% случаев.

На рис. 5.7. представлена кумулятивная пропорциональная выживаемость больных в зависимости от наличия аортального стеноза.

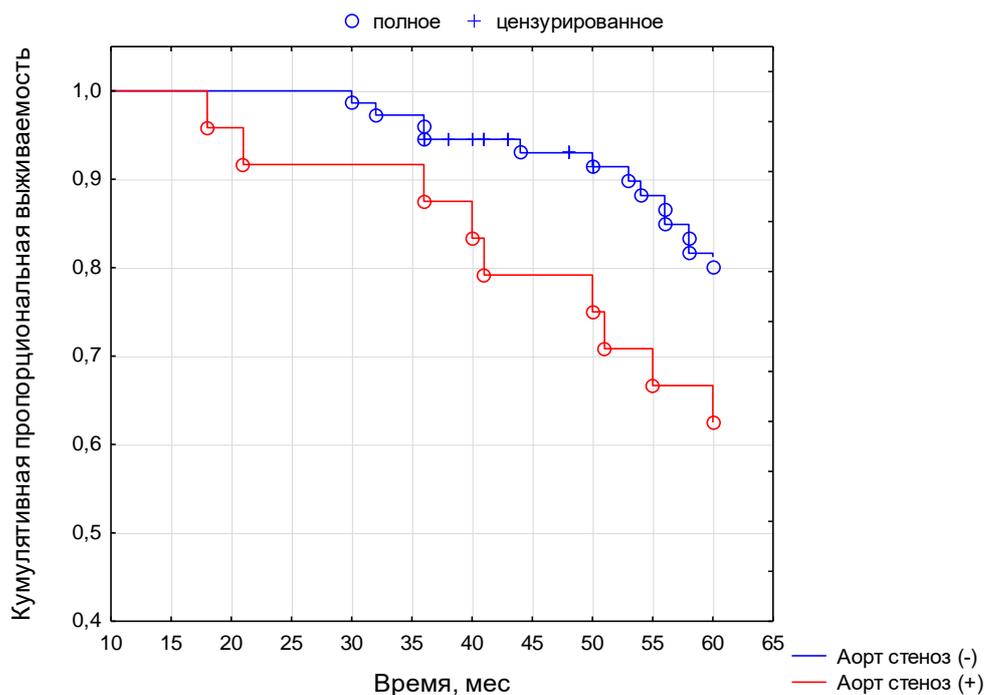


Рисунок 5.7. Кумулятивная пропорциональная выживаемость больных в зависимости от наличия аортального стеноза, Log-rank test 2,401 p=0,041.

За период наблюдения у пациентов с наличием аортального стеноза выживаемость была статистически значимо ниже и не превышала 65%. Основная часть летальных исходов, взаимосвязанных со стенозом аортального клапана была отмечена на сроках наблюдения более 3 лет.

В табл. 5.8. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и концентрацией в сыворотке крови кальцидиола.

Таблица 5.8.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и концентрацией в сыворотке крови кальцидиола менее 20 нмоль/л.

Смертность	Const.B0	Кальцидиол
Коэффициент регрессии	-2,264	0,611
Стандартная ошибка	0,870	0,598
χ^2 Вальда	6,764	4,045

p	0,009	0,029
Отношение шансов		1,843
-95%ДИ		1,260
+95%ДИ		6,065

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=3,087$ $p=0,047$). Концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л ассоциировалась с увеличением риска смерти в 1,8 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 64% случаев. Вместе с тем, кумулятивная пропорциональная выживаемость пациентов с не была взаимосвязана с концентрацией кальцидиола в сыворотке крови, Log-rank test 0,218 $p=0,640$.

В табл. 5.9. представлены результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и концентрацией в сыворотке крови кальцитриола.

Таблица 5.9.

Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи между смертностью и концентрацией в сыворотке крови кальцитриола менее 10 пмоль/л.

Смертность	Const.B0	Кальцитриол
Коэффициент регрессии	1,197	0,189
Стандартная ошибка	1,017	0,640
χ^2 Вальда	1,382	3,087
p	0,239	0,033
Отношение шансов		2,508
-95%ДИ		1,336
+95%ДИ		4,342

Полученная модель статистически значима ($\chi^2=4,016$ $p=0,041$). Концентрация кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л ассоциировалась с увеличением риска смерти в 2,5 раза. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 68% случаев.

На рис. 5.8. представлена кумулятивная пропорциональная выживаемость больных, умерших от сердечно-сосудистых причин в зависимости от концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови.

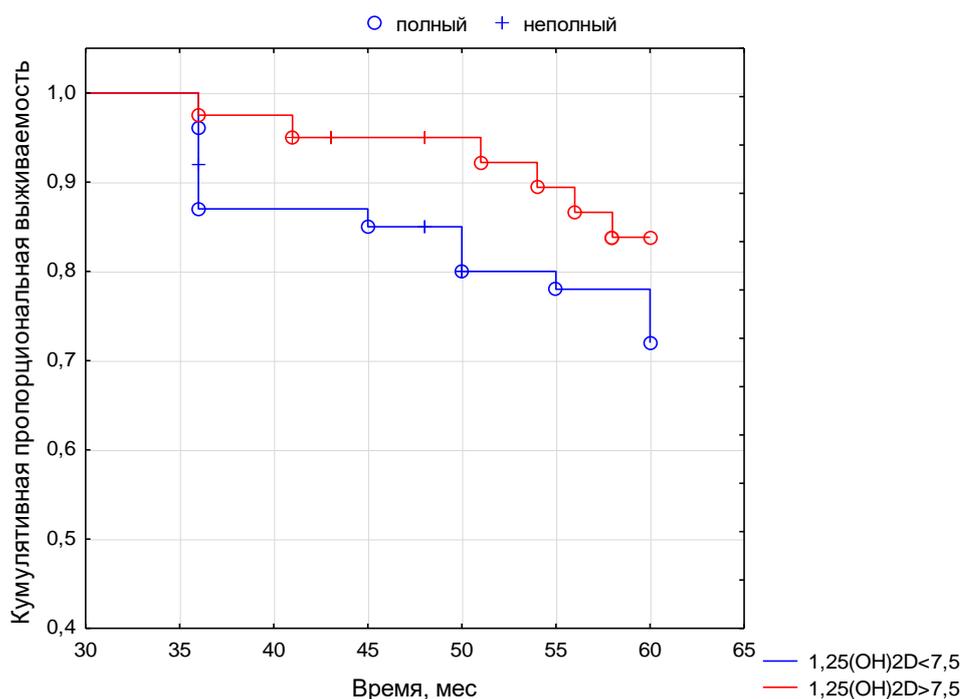


Рисунок 5.8. Кумулятивная пропорциональная выживаемость больных, умерших от сердечно-сосудистых причин в зависимости от концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови. Log-rank test 2,212 $p=0,026$.

За период наблюдения у пациентов с концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови менее 7,5 пмоль/л выживаемость была статистически значимо ниже и не превышала 75%. Частота летальных исходов в течение периода наблюдения была распределена равномерно.

Далее проанализировали взаимосвязь между сроками начала терапии альфакальцидолом и смертностью от сердечно-сосудистых причин (табл. 5.10.).

Таблица 5.10.

Результаты логистического анализа взаимосвязи между сроками начала терапии альфакальцидолом и смертностью от сердечно-сосудистых причин.

Смертность от сердечно-сосудистых причин	Const.B0	Сроки начала терапии альфакальцидолом
Коэффициент регрессии	-2,014	0,973
Стандартная ошибка	0,532	0,598
χ^2 Вальда	14,327	4,643
P	0,0001	0,035
Отношение шансов		2,647
-95%ДИ		1,807
+95%ДИ		8,681

Полученная модель статистически значима ($\chi^2 = 4,301$ $p=0,037$). Начало лечения альфакальцидолом лишь после перевода больных на ЗПТ ассоциировалось с увеличением сердечно-сосудистой смертности в 2,6 раза по сравнению с больными, у которых аналогичное лечение начинали до вводного периода ГД. Совпадение прогнозируемого результата с реальным наблюдалось в 73% случаев.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследование были включены 103 пациента с ХБП С5д, получавшие лечение программным ГД. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена в той или иной степени характерны для терминальной стадии почечной недостаточности. В связи с этим, проводили оценку биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена. Рутинными показателями минерального обмена считают концентрацию в сыворотке крови Са, Р и кальций-фосфорное произведение [296]. У здоровых лиц уровень Са в сыворотке крови регулируется в узком диапазоне значений. Основную роль в этом процессе отводят ПТГ и кальций-чувствительным рецепторам [21]. При патологии почек, особенно у пациентов на программном ГД, дополнительно к этому, возрастает влияние дефицита витамина D [14].

У наших пациентов средняя концентрация Са в сыворотке крови не различалась в зависимости пола и возраста пациентов, длительности заместительной почечной терапии, а также от приема альфакальцидола. Тем не менее, рекомендуемый диапазон значений не был достигнут более, чем у половины из них. Следует отметить, что гипокальциемия встречалась среди мужчин в 3 раза чаще по сравнению с женщинами. Вместе с тем, концентрация ПТГ в сыворотке крови не имела статистически значимых гендерных различий. В то же время, при уровне в сыворотке крови 25(ОН)D менее 20 нмоль/л риск развития гипокальциемии увеличивался в 7 раз. Поэтому был сделан вывод о том, что важной причиной большей распространенности гипокальциемии у мужчин являлся именно дефицит витамина D.

В ряде исследований было показано, что у мужчин комплаентность статистически значимо ниже по сравнению с женщинами, что во многом связано с психологическими и социальными аспектами [2; 8; 55; 74; 179; 246; 281]. Мы предполагаем, что распространенность гипокальциемии у мужчин могла быть связана с диетическими погрешностями, а также нерегулярным

приемом лекарственных препаратов для коррекции минерального обмена. Косвенно в пользу этой гипотезы свидетельствовало то, что мужчины реже принимали назначенный им альфакальцидол по сравнению с женщинами: соответственно 57 и 76%.

В отличие от Са, концентрация Р в сыворотке крови была повышена более, чем у 80% пациентов, независимо пола, возраста, длительности заместительной почечной терапии, а также от приема альфакальцидола. Нормальное распределение показателя было отмечено только в группе принимавших альфакальцидол, что косвенно может свидетельствовать о том, что прием препарата способствует активации физиологических механизмов регуляции обмена Р. Отсутствие взаимосвязи между гиперфосфатемией и приемом альфакальцидола, позволяет предполагать избыточное потребление фосфатов с пищей.

С целью оценки различных концентраций Р в сыворотке крови в отношении развития ИБС был выполнен ROC-анализ. Стоит подчеркнуть, что в отличие от сывороточного Са достаточной специфичностью обладали как низкие (0,744), так и высокие (0,923) уровни Р. Такой характер взаимосвязи профиля Р и ИБС объясняет отсутствие статистически значимой модели при проведении логистического регрессионного анализа. Следовательно, любое отклонение концентрации Р в сыворотке крови от нормальных значений следует учитывать как один из возможных провоцирующих факторов развития сердечно-сосудистых катастроф.

Независимо от возраста, длительности диализного лечения, характера терапии, целевых концентраций сывороточного Са удавалось добиваться лишь у 55% пациентов. Гипокальциемия встречалась в 19% случаев, гиперкальциемия – у 26% больных, статистической значимости различий не выявлено.

Нарушения профиля Са в качестве фактора риска сердечно-сосудистых событий могут рассматриваться по-разному. В краткосрочной перспективе – как одна из причин электрической нестабильности миокарда,

способствующей развитию желудочковых нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. Так, в одном из недавних исследований на большой когорте пациентов (8270 человек) без дисфункции почек, госпитализированных в отделения интенсивной терапии в Швейцарии было показано, что при отсутствии дисфункции почек как гипо-, так и гиперкальциемия являются независимыми факторами риска и увеличивают сердечно-сосудистую смертность в 2 раза [278].

В отдаленной перспективе длительная перманентная дискальциемия у больных с ХБП ассоциируется с кальцификацией артерий и миокарда. Причем в данной когорте пациентов существенное значение, как независимый фактор риска, имеет именно гипокальциемия [209; 230]. В цитируемых исследованиях гипокальциемия коррелировала с низкими уровнями $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (менее 30 пг/мл) и щелочной фосфатазой (более 260Ед/л).

У наших пациентов низкая концентрация Са в сыворотке крови также была взаимосвязана с нарушением статуса витамина D. Вместе с тем, статистически значимых корреляционных взаимосвязей между гипокальциемией, ИБС, кальцификацией митрального и аортального клапанов, грудного и брюшного отделов аорты нам выявить не удалось. Поэтому далее был выполнен ROC-анализ двух точек отсечения – 2,1 ммоль/л (гипокальциемия) и 2,7 ммоль/л (гиперкальциемия). Нас интересовала прогностическая ценность концентрации Са в сыворотке крови в отношении ИБС. Гипокальциемия обладала высокой чувствительностью (0,821), но низкой специфичностью (0,250), тогда как гиперкальциемия – наоборот, низкой чувствительностью (0,308), и высокой специфичностью (0,780). Такой характер взаимосвязи профиля Са и ИБС объясняет отсутствие статистически значимой модели при проведении непараметрического корреляционного и логистического регрессионного анализов. Вместе с тем, полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что развитие гипокальциемии неблагоприятно в плане формирования ИБС при ХБП. Это

позволяет думать о том, что выявление нецелевых значений показателя следует учитывать в комплексе с другими факторами не только в плане нарушений минерального обмена, и поддержание нормального уровня Са в сыворотке крови может быть одной из мер профилактики развития сердечно-сосудистых катастроф.

Целевого уровня фосфатов в сыворотке крови удавалось добиваться намного реже по сравнению с рекомендуемым уровнем Са: лишь у 26,3%. Гипофосфатемия отмечалась у 5,8%, гиперфосфатемия – у 67,9% пациентов. Корреляции между уровнем Са и Р не было выявлено ни поправке на возраст, длительность диализного лечения, уровень ПТГ.

Величина кальций-фосфорного произведения статистически значимо не различалась в зависимости от пола, возраста, длительности заместительной почечной терапии, а также от приема альфакальцидола. Отмечаемая тенденция к увеличению показателя в группе пациентов в возрасте 45-75 лет, вероятно, была связана с тем, что большинство пациентов с относительно высокими значениями сывороточного Са или Р попали в эту возрастную группу. Расчет данного показателя невозможен без определения концентрации Са и Р. При увеличении любого из них, несомненно, будет переосмыслена тактика ведения пациента.

Таким образом, лишь у трети пациентов одновременно показатели фосфорно-кальциевого обмена можно было признать удовлетворительными. Вместе с тем, кальциево-фосфорное произведение не превышало рекомендуемых значений у 48,5% пациентов. Следовательно, ориентация на данный показатель по сути приводит почти к двукратному занижению распространенности фосфорно-кальциевого дисбаланса. Поэтому, полагаем, что использование кальций-фосфорного произведения может быть целесообразно только в рамках крупных эпидемиологических исследований.

В силу ряда причин сывороточные концентрации Са, Р сами по себе могут служить только для оценки их соответствия референтным значениям. Одной из особенностей лечения диализных пациентов является «вынужденная

полипрагмазия», так как терминальная почечная недостаточность является по сути синдромом хронической полиорганной недостаточности. По мере увеличения длительности ГД, расширяется и спектр лекарственной терапии и в реальной клинической практике не всегда возможно оценить влияние длительного совместного применения нескольких лекарственных средств на минеральный обмен [338]. Поэтому изменение содержания Са и/или Р в сыворотке крови можно расценивать только в качестве «красных флагов», свидетельствующих о неблагополучии. Их использование для уточнения причин нарушений минерального обмена, и, следовательно, для коррекции проводимой терапии, возможно только при комплексном подходе, с учетом ряда других показателей [331].

Сывороточный уровень ПТГ также заслуженно привлекает внимание нефрологов, как показатель дисфункции паращитовидных желез. Он начинает постепенно возрастать уже при величине СКФ около 60 мл/мин/1,73м² и достигает максимальных величин у больных на программном ГД [183; 273; 330; 334]. Регуляция обмена ПТГ и витамина D тесно взаимосвязаны, поэтому в нашем исследовании было обращено особое внимание на профиль ПТГ. Средний уровень ПТГ составил 301,8±237,2 пг/мл. Отмечалось постепенное его нарастание по мере увеличения длительности диализного лечения. Мы не выявили статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем в сыворотке крови Са, Р, кальций-фосфорного произведения и ПТГ. Это могло быть связано, с одной стороны, с нарушением физиологических взаимоотношений между показателями, а с другой – с особенностями питания и терапии, которую получали больные. Следует отметить, что и данные литературы свидетельствуют о том, что у диализных больных сила взаимосвязи уровня ПТГ, кальция и фосфатов невелика. Так, в одном из недавних исследований [272], при числе пациентов 1758, статистически значимые коэффициенты корреляции не превышали 0,27. Наша выборка в 17 раз меньше, и мы не

преследовали цель установить особенности взаимосвязи сывороточных уровней ПТГ, Са и Р.

В нашем исследовании содержание ПТГ в сыворотке крови превышало рекомендуемое значение (300 пг/мл) более, чем в 40% случаев, и не зависело от пола и возраста больных, не было ассоциировано с приемом альфакальцидола, концентрацией в сыворотке крови Са, Р_i, кальцидиола, кальцитриола, кальций-фосфорным производением. Однако, прослеживалась статистически значимая прямая взаимосвязь между величиной показателя и длительностью ГД, а также уровнем ЩФ. В частности, уровень ПТГ в сыворотке крови у пациентов, получающих программный ГД более 5 лет был в 1,5 раза выше, по сравнению с больными, находящимися на заместительной почечной терапии менее 1 года, что соответствует данным литературы [16; 299].

Уровень ПТГ мы рассматривали с учетом приема пациентами альфакальцидола, так как в физиологических условиях между ними существует отрицательная взаимосвязь. В нашем средняя сывороточная концентрация ПТГ не различалась у пациентов принимавших и не принимавших препараты витамина D и находилась на верхней границе значений, рекомендуемых для больных, находящихся на ЗПТ. При этом, распределение показателя было несимметричным только у пациентов, принимавших препарат, за счет концентрации ПТГ менее 200 пг/мл. В целом, приме препарата увеличивал вероятность достижения субоптимального и оптимального уровня ПТГ на 11 %. Мы считаем, что полученные данные косвенно свидетельствуют об эффективности даже минимальных доз препарата.

Пол и длительность ЗПТ не были взаимосвязаны с сывороточным уровнем ПТГ. Вместе с тем, величина показателя у пациентов, более 5 лет получающих лечение ГД, была в 1,5 раза выше по сравнению с периодом ввода в диализ,

Уровень Са в сыворотке крови у больных на ГД зависит от ряда причин. Среди них важную роль играет дефицит витамина D. В нашем исследовании было показано, что концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л увеличивает риск гипокальциемии в 7 раз. Следовательно, коррекция недостаточности и дефицита витамина D может служить одной из профилактических мер предупреждения сердечно-сосудистых катастроф.

Одним из факторов риска развития гипокальциемии в нашем исследовании оказался мужской пол: гипокальциемию у мужчин выявляли в 3 раза чаще по сравнению с женщинами. Одновременно дефицит кальцидиола встречался у мужчин в 1,5 раза чаще по сравнению с женщинами. Гендерные различия на ГД отмечают по ряду показателей [73], в частности определяют более низкий уровень фосфора, ПТГ, меньшую междиализную прибавку массы тела, более частое использование препаратов витамина D. Мы полагаем, что это связано с некомплаентностью, так как не было выявлено статистически значимых влияний пола на уровень кальция сыворотки в зависимости возраста, концентрации сывороточного паратгормона, кальцидиола, кальцитриола. Косвенно это предположение подтверждает тот факт, что мужчины в 1,3 раза реже принимали альфакальцидол по сравнению с женщинами.

Факторы, связанные с неприверженностью к лечению многообразны. Их принято делить на 4 группы [86]:

- факторы, связанные с пациентом
- факторы, связанные с особенностями системы здравоохранения,
- факторы, связанные с условиями жизни и труда
- факторы, связанные с особенностями терапии

Больные на программном ГД отличаются выраженной коморбидностью, в связи с чем получают одномоментно до 10-12 различных препаратов, включая (но не ограничиваясь этим) фосфатсвязывающие средства, витамин D, кальцимитетики, антигипертензивные, противодиабетические, стимуляторы эритропоэза и препараты железа. Предполагается, что такая

ситуация увеличивает риск как развития побочных эффектов, так и некомплаентности [218; 289].

По данным литературы частота некомплаентности среди пациентов с ХБП составляет около 25% [90; 212] и возрастает увеличения длительности приема лекарственных средств, особенно если назначено более 4 препаратов одновременно.

В одном из последних обзоров, посвященных проблеме приверженности к лечению у больных на программном ГД было отмечено, что некомплаентность встречается в широком диапазоне от 3 до 80% [281]. В более позднем исследовании в США было показано, что 61% периодически не принимают лекарственные препараты по случайным причинам, в то время, как 48% – преднамеренно [182]. При этом, мужчины в 1,5-2,0 раза реже придерживаются врачебных рекомендаций [141].

Среди наших пациентов 69 человек (66,9%) получали лечение альфакальцидолом. Остальные пациенты отказались от приема препарата по разным причинам: гиперкальциемия, тошнота, диспепсические явления, запоры. Доза препарата была подобрана для каждого пациента индивидуально в соответствии с рекомендациями KDIGO [191]. При этом, прием препарата не оказывал влияния на уровень кальцидола и кальцитриола. Отсутствие взаимосвязи между приемом альфакальцидола и сывороточной концентрацией кальцитриола мы объясняем необходимостью прекращения увеличения дозы препарата в связи с гиперкальциемией, гиперфосфатемией или их сочетанием.

Общепринятой целевой концентрации сывороточного кальцидола для диализных больных в настоящее время не существует. В рекомендациях KDIGO [191] говорится о том, что недостаточность витамина D следует корректировать в соответствии со стратегиями, используемыми в общей популяции. В проекте рекомендаций по профилактике и лечению дефицита витамина D в РФ [34] предлагается назначать препараты витамина D всем лицам с концентрацией кальцидола менее 75 нмоль/л, независимо от

основной патологии. Вместе с тем, зарубежные специалисты недавно пришли к выводу о том, что увеличение концентрации кальцидиола выше 50 нмоль/л не дает дополнительных преимуществ в плане нормализации уровня ПТГ [275], а значит, при такой величине показателя добавки витамина D не требуются. Остается неясным, насколько это применимо для пациентов с тХБП, у которых вторичный гиперпаратиреоз является многофакторным.

Последние публикации, посвященные оценке эффективности пероральных препаратов витамина D сфокусированы, в основном, на додиализных стадиях ХБП [65; 186; 196; 216; 231; 264; 304; 345]. В них показано, что увеличение сывороточной концентрации кальцидиола сопровождается снижением повышенного уровня ПТГ. Однако, нет исследований, в которых было бы продемонстрировано оптимальное содержание кальцидиола в сыворотке крови, превышение которого уже не сопровождалось бы дальнейшим снижением ПТГ.

В этом отношении интересно исследование J.L.Ennis et al. [126], в которое были включены пациенты с разными стадиями ХБП, в том числе – 528 больных с тПН. У обследуемых содержание ПТГ, Са и Р исходно колебалось в пределах рекомендуемых значений. Терапия неселективными активаторами рецепторов к витамину D сопровождалась увеличением концентрации сывороточного кальцидиола и одновременным снижением уровня ПТГ. Изменение последнего показателя практически прекратилось при достижении концентрации кальцидиола в пределах 100-120 нмоль/л. Следует отметить, что у наших пациентов терапию препаратами витамина D начинали только на этапе диализной терапии при уровне ПТГ выше 300 пг/мл. К этому времени и уровень Р в сыворотке крови у большинства из них превышал рекомендуемые значения. В таких условиях невозможно назначить неселективные активаторы рецепторов к витамину D в оптимальной дозе. Следовательно, недостижимой становится и задача добиться уровня кальцидиола в сыворотке крови более 50 нмоль/л. Поэтому мы полагаем, что заместительную терапию препаратами витамина D необходимо начинать до

развития признаков гиперпаратиреоза и до начала ЗПТ. Для определения показаний необходимо использовать уровень кальцидиола менее 75 нмоль/л.

Средняя концентрация кальцидиола в сыворотке крови наших пациентов составила $33,3 \pm 13,8$ нмоль/л, что соответствовало представлению о недостаточности витамина D. Наиболее низкий уровень кальцидиола был отмечен у мужчин (дефицит у них встречался в 1,5 раза чаще, по сравнению с женщинами). Ранее были приведены доводы в пользу того, что мужчины были недостаточно комплаентны. Еще одним независимым фактором риска дефицита кальцидиола служил возраст старше 60 лет. Возраст старше 60 лет является независимым фактором риска недостаточности витамина D и в общей популяции [34; 60]. Поэтому подобная находка не стала для нас неожиданной.

Следует отметить, что, в отличие от возраста, длительность диализного лечения не оказывала статистически значимого влияния на исследуемый показатель, что согласуется с данными других авторов [108; 76]. Следовательно, мониторингу и коррекции статуса витамина D подлежат в первую очередь пациенты в возрасте старше 60 лет.

Средняя концентрация кальцитриола у наших пациентов была очень низкой и составила $11,7 \pm 6,7$ пмоль/л. Известно, что недостаточность кальцитриола в физиологических условиях сопровождается снижением абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Кроме того, благодаря воздействию через собственные рецепторы (VDR) на поверхности клеток паращитовидных желез, уменьшается супрессивный эффект гормона D на синтез и секрецию ПТГ. Однако, в нашем исследовании статистически значимой ассоциации между ПТГ и статусом витамина D выявлено не было.

Дефицит кальцитриола у обследованных больных обусловлен, прежде всего, суммацией дефицита кальцидиола и снижением активности $\alpha 1$ -гидроксилазы в склерозированных почках. Необходимо также учитывать характерную для больных с тПН значимую роль экспрессии FRF23 [10; 26; 59; 262; 307]. Увеличение продукции FRF23 является независимым

дополнительным фактором снижения активности 1α -гидроксилазы, следовательно, – и образования кальцитриола. Мы полагаем, что именно это обстоятельство вносит наиболее весомый вклад в объяснение отсутствия традиционных физиологических взаимосвязей между уровнем ПТГ, кальцитриола, Са и Р. Вместе с тем, известно, что соотношение кальцитриол /кальцидиол у здоровых лиц в 2-3 раза выше, чем у пациентов на ГД [249]. Данный показатель характеризует способность гидроксилирования кальцидиола. Поскольку он имеет положительные значения, следовательно, независимо от суммации различных причин, у больных на ЗПТ внепочечная $\alpha 1$ -гидроксилаза продолжает функционировать и трансформировать альфакальцидол в кальцитриол.

Уровень кальцитриола был снижен у всех пациентов (в среднем по группе в целом – в 4 раза ниже референсных значений), причем у больных в возрасте старше 75 лет концентрация кальцитриола была на 50% выше по сравнению с обследуемыми более молодого возраста.

Взаимосвязь между сывороточным уровнем кальцидиола и кальцитриола была выявлена только у пациентов, получавших лечение ГД менее 5 лет. В дальнейшем, эта взаимосвязь исчезала. Возможно, в связи с этим, у диализных пациентов не всегда удается выявить ассоциацию ПТГ и статуса витамина D [37]. Такой же характер носила ассоциация между уровнем кальцитриола и ПТГ. Поэтому, можно предполагать, что использование аналогов кальцидиола для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений при длительности диализного лечения более 5 лет малоэффективно и именно в этой группе пациентов необходимо применение препаратов кальцитриола. Несогласованность сывороточных уровней кальцитриола и ПТГ, видимо, объясняется тем, что по мере увеличения длительности ГД снижается чувствительность и количество рецепторов к витамину D в паращитовидных железах [41; 57; 112; 148].

Результаты проведенного логистического регрессионного анализа свидетельствовали о том, что уровень кальцидиола менее 20 нмоль/л

ассоциируется с повышением риска развития гипокальциемии в 7 раз. Для кальцитриола похожей статистически значимой математической модели получено не было. Возможно, последнее обстоятельство связано с особенностями математических вычислений, так как дисперсия кальцитриола оказалась в 3 раза больше, чем кальцидиола. Данная особенность позволяет думать о том, что у диализных пациентов концентрация кальцитриола является более индивидуальным показателем и наиболее значима для оценки аутокринного и паракринного эффектов, а кальцидиола – для оценки влияния на транспорт кальция и неорганического фосфата в кишечнике.

Таким образом, поддержание нормального уровня кальция в сыворотке крови у больных на ЗПТ не столь однозначно определяется факторами, действующими на додиализных стадиях ХБП. Основным стимулом для увеличения продукции ПТГ является гипокальциемия. Для достижения нормокальциемии при развитии гиповитаминоза D ПТГ в значительно большей, чем в физиологических условиях, степени активизирует функцию остеокластов. В связи с этим, среди лиц с нормальной выделительной функцией почек о давности гиповитаминоза D обычно судят по наличию признаков остеопороза и их выраженности. Однако, у больных на ГД добавляются дополнительные факторы, способствующие прогрессированию минеральных и костных нарушений, в связи с чем мы не выявили статистически значимых коррелятивных взаимосвязей между концентрацией в сыворотке крови кальция и ПТГ, а также ПТГ и показателями статуса витамина D.

Так, известно, что уровень неорганического фосфата в сыворотке крови тесно взаимосвязан с FGF23 [17; 22; 193; 244]. Уровень последнего в сыворотке крови начинает повышаться уже на ранних стадиях ХБП и достигает максимальных значений (в тысячи раз больше референтных) на этапе диализа. Если сопоставить степень возрастания концентрации основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, то получится следующая схема: снижение кальцитриола и кальцидиола в 4-6 раз,

увеличение ПТГ в 10-15 раз, увеличение фактора роста фибробластов в 10000-12000 раз [10; 17; 59; 329]. В подобной ситуации, да еще и на фоне резкого снижения клиренса других биологически активных молекул, с чисто математических позиций, весьма проблематично получить статистически значимые корреляционные взаимосвязи для кальцидиола и кальцитриола.

Среди основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений мы рассматривали следующие [6]:

- Пол и возраст пациента (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет).
- Дислипидемию
- Курение.
- Артериальную гипертензию.
- Повышение уровня С-реактивного белка.
- Наследственность
- Абдоминальное ожирение

У мужчин и у женщин уровень ХС-не-ЛПВП встречался в 2 раза чаще, чем у женщин, однако, эти различия не достигали степени статистической значимости. Концентрация ТГ не достигала целевых значений у 48% мужчин и 49% женщин. В РФ распространенность гиперхолестеринемии составляет у мужчин 65,2%, у женщин 62,2%, гипертриглицеридемии, соответственно 18,0% и 12,6% [29]. Таким образом, превалентность гиперхолестеринемии примерно соответствовала таковой в популяции РФ, а превалентность гипертриглицеридемии у мужчин была в 2,6 раза и у женщин в 3,7 раза выше соответствующих показателей для населения нашей страны.

Обращали на себя внимание различия в распределении ХС и ХС-не-ЛПВП. Так, у больных моложе 45 лет нецелевые значения ХС встречались в 33% случаев, тогда как ХС-не-ЛПВП – в 89% случаев. Вообще, нормальное содержание ХС-не-ЛПВП увеличивалось до 50% лишь в возрастной группе старше 75 лет. Также у них отмечалась наиболее низкая частота

гипертриглицеридемии – 17% случаев. В качестве объяснения мы предполагаем, что в группе пациентов старческого возраста в результате естественного отбора оказались лишь лица с наиболее высоким жизненным потенциалом.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи между всеми показателями липидограммы. Однако, наиболее низкие значения коэффициентов корреляции соответствовали ЛПВП и ТГ. По мере увеличения длительности ГД отмечалось снижение уровня ХС-не-ЛПВП. При этом, концентрация ЛПВП и ТГ существенно не изменялись.

Традиционно функциональные печеночные тесты, включая показатели гепатоцеллюлярного повреждения (аминотрансферазы), повреждения желчевыводящих путей (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин), и синтеза (альбумин, мочевины, глюкоза, протромбин) регулярно контролируются у больных на ГД. Однако, провести их детальную оценку в каждом отдельно взятом случае может оказаться весьма непросто. Например, активность аминотрансфераз может оказаться заниженной в связи с гемодилюцией, низким уровнем пиридоксина или высоким – гомоцистеина [111; 267; 285]. Методом выбора считается тест с галактозой, так как ее метаболизм не связан с системой цитохрома P450 и зависит от массы действующих гепатоцитов и микроциркуляции в печени [336]. При использовании данного теста была выявлена обратная корреляция между длительностью ГД (максимально 12 лет) и концентрацией галактозы [172]. Следовательно, динамику содержания ХС-не-ЛПВП нельзя объяснить дисфункцией гепатоцитов. Имеются исследования, в которых показано, что у диализных пациентов имеется положительная взаимосвязь между длительностью ЗПТ и показателями функции печени. Скорее, можно думать об эффективности статинов, которые пациенты на диализе принимают более планомерно и контролируемо по сравнению с более ранними стадиями ХБП.

Мы считаем важным подчеркнуть, что у нормальный уровень ЛПВП и ТГ отмечался только у лиц, принимавших альфакальцидол. Одной из возможных причин может быть увеличение активности липопротеинлипазы. Данный фермент осуществляет гидролиз ТГ в капиллярах жировой ткани, скелетных мышц и миокарде. Увеличение ее активности будет, в том числе, закономерно сопровождаться увеличением внутриклеточного содержания неэстерифицированного ХС, что активирует систему обратного транспорта последнего в печень, который осуществляют ЛПВП [297].

Кроме того, показано, что микросомальный белок-переносчик ТГ в гепатоцитах активируется в присутствии ионов Са [104]. Следовательно, устранение гипокальциемии в связи с повышением абсорбции Са в кишечнике при увеличении уровня витамина D в сыворотке крови будет сопровождаться более активным транспортом ТГ с дальнейшей его деградацией в микросомах. К тому же, кальций способен связывать жирные кислоты, уменьшая таким образом объем доступного пластического материала для синтеза липопротеинов.

АГ является одним из характерных синдромов при ХБП. Известно, что в целом по РФ добиться целевых значений АД удастся лишь у 21,5% больных [1]. Среди наших пациентов целевые уровни АД были достигнуты у 52% мужчин и 59% женщин, что соответствует данным зарубежных исследователей. В частности, в США – целевое АД регистрируют у 56% женщин и у 40% мужчин с АГ [227; 335]. Возраст не оказывал существенного влияния на распределение пациентов в зависимости от величины АД, хотя артериальная гипотензия чаще встречалась у пациентов 60-75 лет (22%). Вместе с тем, следует отметить, что частота артериальной гипотензии возрастала параллельно с увеличением длительности ГД: с 9% во вводном периоде до 22% при длительности ЗПТ более 5 лет.

При проведении логистического анализа было выявлено, что дефицит кальцидиола (менее 20 нмоль/л) увеличивал риск повышения пульсового АД в 4,3 раза. Дефицит кальцитриола влиял на исследуемый показатель, но в

меньшей степени, увеличивая риск повышения пульсового АД в 1,8 раза. Высокое пульсовое АД ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и нарушением эластичности артерий [30; 63; 221; 263]. С точки зрения возможных эффектов витамина D, его дефицит может способствовать как прогрессированию атеросклероза, так и развитию внекостной кальцификации, способствуя тем самым, увеличению пульсового давления. Различия во влиянии на пульсовое АД кальцидиола и кальцитриола, вероятно, обусловлены тем, что уровень первого из них в сыворотке крови в 1000 раз больше, чем второго.

Наименьшие концентрации кальцидиола и кальцитриола были выявлены в группе овердипперов. Практически у каждого третьего пациента в этой группе регистрировали наличие артериальной гипотензии (в 29 раз чаще, чем у дипперов, в 3 раза чаще, чем у нондипперов и в 2 раза чаще, чем у найтпикеров). При детальном статистическом анализе не было выявлено взаимосвязи данного факта с такими факторами, как сахарный диабет, сердечная недостаточность, перенесенные тромбоэмболия легочной артерии или в острый инфаркт миокарда. Наиболее частой причиной артериальной гипотензии у диализных пациентов считается гиповолемия. Однако, гиповолемия с равной частотой может встречаться у пациентов с различными градациями АД и по последнему показателю нельзя судить о состоянии водных секторов [5; 46]. Оценку волемического статуса мы проводили на основании клинических показателей. У наших пациентов периферические отеки отсутствовали, средняя скорость заполнения капиллярного русла была в пределах нормальных значений, ортостатической артериальной гипотензии и интрадиализных эпизодов артериальной гипотензии не было. Градации АД определяли по данным СМАД в междиализный день. Конечно, поскольку не были использованы такие методы, как биоимпедансный анализ или МРТ, полностью исключить вероятность гиповолемии не представляется возможным.

Еще одной частой причиной развития артериальной гипотензии является депрессия, которая встречается у 25% диализных пациентов [131; 247]. Однако, одним из критериев исключения была именно депрессия. Вместе с тем, недавними исследованиями было показано, что витамин D способствует синтезу ряда биологически активны молекул, влияющих на функционирование центральных механизмов регуляции АД. В частности, он стимулирует синтез адипонектина [71; 158], уровень которого снижается в ночное время [139], а также пропиомеланокортина, и способствует экспрессии рецепторов к кортикотропин-рилизинг гормону (CRFR1, CRFR 2) и рецепторов к меланокортину (MC1R, MC2R, MC3R MC4R) [327]. Следовательно, его дефицит может иметь отношение к различным нарушениям суточного профиля АД. Выяснение тонких механизмов, благодаря которым дефицит витамина D способствует избыточному снижению АД в ночное время в первую очередь и улиц с артериальной гипотензией требует дальнейших исследований.

Признаки ремоделирования левого желудочка были выявлены у 95% пациентов. Ведущим типом ремоделирования являлась концентрическая ГЛЖ (74%). Возраст старше 60 лет ассоциировался с увеличением риска ее развития в 2,6 раза, ИБС – в 2,4 раза, гиперфосфатемия – в 2,9 раза. В свою очередь, дефицит кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования концентрической ГЛЖ в 1,9 раза. Статистически значимой модели для 25(ОН)D получено не было. Статистически значимыми модифицируемыми факторами риска явились гиперфосфатемия и дефицит кальцитриола. Подобная ситуация трудна для клинической трактовки. У большинства наших пациентов уже имелась гиперфосфатемия в присутствии которой невозможно назначить адекватную дозу витамина D. Вместе с тем и обойтись без него, учитывая ингибирующее действие на РААС [62; 194], процессы фиброза, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [195; 176; 110], влияние на кальцийневрин ядерный фактор активации Т-клеток [100] вряд ли возможно. Коррекция последствий гиповитаминоза D в

этих условиях возможна лишь при соблюдении строгой диеты с ограничением фосфатов и использовании современных фосфатбиндеров (севеламер гидрохлорид или карбонат лантана

ИБС была диагностирована у 61 % наших пациентов. Статистически значимых половых различий распространенности заболевания выявлено не было. Вместе с тем, отмечалась взаимосвязь с возрастом. Так, у пациентов старше 75 лет ИБС была зарегистрирована в 90% случаев. Длительность ЗПТ не оказывала статистически значимого влияния на частоту ИБС. Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смерти диализных пациентов [320]. Поэтому, можно предположить, что ассоциацию длительности диализного лечения и ИБС нивелирует преждевременная кардиальная смерть.

Анализируя взаимосвязь статуса витамина D и ИБС мы выявили несколько интересных особенностей. Во-первых, были определены статистически значимые критические в плане коронарного атеросклероза концентрации кальцидиола (20 нмоль/л) и кальцитриола (10 пмоль/л). При этом кальцитриол обладал высокой чувствительностью (0,879), а кальцидиол – высокой специфичностью (0,865). Следовательно, одновременное определение концентрации обоих метаболитов можно считать оптимальным. С одной стороны, предложенные критерии можно использовать для прогноза развития ИБС у пациентов, начинающих ЗПТ. С другой стороны, они могут служить ориентиром для назначения препаратов витамина D у пациентов высоко риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно, в возрасте моложе 60 лет.

Диагностику кальцификации клапанного аппарата обычно осуществляют либо при компьютерной томографии, либо при эхокардиографии. S. Coffey и др. [109] в своем мета-анализе (42352 пациента) сообщили о том, что при использовании компьютерной томографии кальцификацию выявляли реже, чем при эхокардиографии: соответственно в 1,7-4,1% и 7,5-8,8%. Поэтому в

своем исследовании для диагностики клапанного аппарата мы использовали эхокардиографию.

Кальцификация аортального клапана у мужчин встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин. Мы предполагаем, что это взаимосвязано с тем, что у мужчин уровень кальцидиола менее 20 нмоль/л встречался в 1,5 раза чаще, чем у женщин. Вместе с тем, максимальную выраженность поражения аортального клапана в виде аортального клапанного стеноза выявляли с одинаковой частотой у мужчин в 28% и у женщин в 22% случаев. В связи с этим, можно думать, что дефицит витамина D может играть иницирующую роль в процессе кальцификации аортального клапана [341].

По данным логистического анализа наличие кальцификации аортального клапана увеличивало риск развития клинических проявлений ИБС в виде стенокардии напряжения в 3,7 раза. Подобной статистически значимой модели для стеноза аортального клапана получено не было. Не было также выявлено взаимосвязи стеноза аортального клапана и величиной фракции выброса. Поэтому мы предположили, что значимую патогенетическую роль в развитии клинических проявлений ИБС играет аналогичный процесс в коронарных артериях, а именно – кальцификация.

Кальцификация митрального клапана была выявлена у всех пациентов с кальцификацией аортального клапана. Частота стеноза митрального клапана была сопоставима с таковой для аортального клапана и составила для мужчин 30%, для женщин 20%. Были также выявлены аналогичные взаимосвязи кальцификации митрального клапана с возрастом, дилатностью ГД, наличием ИБС, ХС-не-ЛПВП и кальцитриолом. Симметричный характер поражения митрального и аортального клапанов сердца косвенно свидетельствует об общей метаболической причине выявленных изменений [239]. В частности, в нашем исследовании показано, что определенную роль в этом процессе играет дефицит (но не недостаточность) кальцитриола.

Толщина КИМ на трех уровнях правой и левой сонных артерий составляла соответственно $0,918 \pm 0,260$ и $0,912 \pm 0,241$ мм, $p=0,902$. Статистически

значимых различий по частоте выявления увеличения КИМ справа и слева также выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о равномерном и симметричном поражении стенки сонной артерии. Известно, что для атеросклероза характерно несимметричное и неравномерное поражение сонных артерий [89; 250]. Поэтому свои находки мы расценивали, в первую очередь, как признаки типичного для тПН поражения артериальной стенки в виде кальциноза меди. Конечно, при этом собственно отложение атерогенных липопротеинов не отрицается. Речь, в конечном счете, идет о сочетанном поражении, но с наиболее весомым вкладом артериосклероза Менкенберга.

Средняя и максимальная величина КИМ возрастала по мере увеличения длительности ЗПТ. Так, если во вводном периоде превышение пороговой величины 0,9 мм отмечалось в 22% случаев, то у пациентов с продолжительностью диализа более 5 лет – в 69%. Величина показателя не ассоциировалась с наличием СД и ИБС, что мы считали дополнительным доводом в пользу наличия у пациентов артериосклероза Менкенберга.

Увеличение КИМ у пациентов с кальцификацией аортального и митрального клапанов отмечалось в 3,7 раза чаще, у больных с ГЛЖ в 3,4 раза чаще. Подобные взаимосвязи косвенно свидетельствуют о том, что причиной выявленных изменений может служить единый патологический процесс, а именно – внекостная кальцификация. Важно отметить, что при проведении логистического анализа была получена статистически значимая модель только для кальцитриола. Его содержание в сыворотке крови менее 10 пмоль/л ассоциировалось с увеличением толщины КИМ в 3,8 раза.

Сосудистая кальцификация широко распространена в популяции: около 60% людей старше 60 лет имеют признаки кальцификации по крайней мере одного из основных сосудистых бассейнов (грудной отдел аорты, коронарные и сонные артерии) [64]. Среди пациентов с ИБС без снижения СКФ признаки кальцификации различных сосудистых бассейнов

встречаются у мужчин в 1,5 раза чаще, чем у женщин [64]. В нашем исследовании гендерных различий выявлено не было.

Наличие взаимосвязи нарушений статуса витамина D со структурными изменениями сердечно-сосудистой системы неизбежно требует ответа на вопрос о том, существует ли такая взаимосвязь с дисфункцией миокарда. В кардиологии традиционно выделяют диастолический и систолический ее варианты [124]. В нашем исследовании клинические проявления СН отмечались примерно с одинаковой частотой у лиц старше 45 лет, при этом несколько чаще у женщин по сравнению с мужчинами: соответственно 49% и 35%. Наиболее значимым фактором риска развития СН у наших пациентов была ИБС. Ее наличие увеличивало риск развития клинических проявлений СН в 17 раз. Вместе с тем, кальцификация аортального клапана увеличивала риск проявлений ИБС в 3,7 раза. Следовательно, коррекция фосфорно-кальциевого обмена – необходимый компонент профилактики ИБС и СН. У пациентов с первичной патологией сердечно-сосудистой системы при отсутствии ХБП с наличием СН ассоциируется диапазон концентраций кальцидиола, соответствующий представлению о его недостаточности (25-50 нмоль/л) [130; 346]. У наших пациентов более выраженные нарушения статуса витамина D, а именно, его дефицит был взаимосвязан с проявлениями СН. По результатам регрессионного логистического анализа риск развития симптомов СН увеличивался в 4 раза при уровне кальцидиола менее 20 нмоль/л и в 3,5 раза при концентрации кальцитриола менее 10 нмоль/л. Таким образом, определены референтные показатели статуса витамина D, при которых целесообразно назначать препараты больным с тПН и СН. Мы полагаем, это важным еще и потому, что с проявлениями СН ассоциируется уровень ПТГ выше 600 пг/мл (увеличение риска в 1,8 раза). Более раннее начало терапия препаратами витамина D, на этапе до развития гиперпаратиреоза, позволит не только улучшить прогноз в отношении минерально-костных нарушений, но и в отношении СН.

Интересно, что отношение шансов развития СН при увеличении ИММЛЖ оказалось практически таким же, как и при гиперпаратиреозе. Статистически значимой взаимосвязи между ИММЛЖ и концентрацией ПТГ мы не выявили, возможно, в связи с тем, что в наше исследование не были включены пациенты с тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза.

Следует подчеркнуть, что наличие кальцификации брюшного отдела аорты в 8,6 раза увеличивало риск снижения фракции выброса левого желудочка. Кальцификация брюшного отдела аорты у мужчин встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин: соответственно 46% и 21%. Мы не выявили влияния на ее частоту возраста и длительности ГД, величины АД, показателей липидограммы. Лишь 2 показателя были статистически значимы: уровень ПТГ более 300 пг/мл (отношение шансов 1,9) и кальцитриола менее 10 пмоль/л (отношение шансов 2,1). Оба они имеют отношение к фосфорно-кальциевому обмену. И снова в качестве критического уровня кальцитриола было подтверждено значение 10 пмоль/л.

Кальцификация грудного отдела аорты у женщин встречалась с такой же частотой, как и брюшного ее отдела (20%). Однако среди мужчин эта локализация кальцификации регистрировалась намного чаще (65%). При проведении регрессионного логистического анализа были получены статистически значимые модели, в соответствии с которыми кальцификация грудного отдела аорты ассоциировалась с увеличением частоты повышения уровня ХС-не-ЛПВП (в 3,9 раза), ИБС (в 3,0 раза), СД (в 3,8 раза), стенозом аортального клапана (в 3,2 раза), стенозом митрального клапана (в 3,0 раза). Среди показателей статуса витамина D статистически значимая модель была получена только для кальцитриола, сывороточная концентрация которого ниже 10 пмоль/л сочеталась с увеличением риска развития кальцификации грудного отдела аорты в 2,9 раза.

Результаты нашего исследования подтверждают, что в формировании структурных изменений сердечно-сосудистой системы несомненную роль играет нарушение статуса витамина D. Поэтому мы полагаем

целесообразным выполнение рентгенографии брюшного отдела аорты у пациентов с дефицитом витамина D. При невозможности непосредственной оценки последнего, можно ориентироваться на результаты ЭХОКГ и выполнять рентгенограмму брюшного отдела аорты при снижении фракции выброса левого желудочка.

Рентгенография грудного отдела аорты, как отдельный метод исследования нам представляется менее важным, так как у диализных пациентов регулярно выполняют рентгенографию грудной клетки в двух проекциях. Этого вполне достаточно для оценки кальцификации грудного отдела аорты. Учитывая выявленные нами взаимосвязи, наличие признаков ее поражения, следует расценивать как маркер субклинического течения атеросклероза и недостаточности витамина D. Следовательно, у данной группы пациентов необходимо выполнение комплекса традиционных тестов для диагностики ИБС с обязательным выполнением липидограммы (не ограничиваясь только общим холестерином), а также холтеровским мониторингом для выявления эпизодов безболевой ишемии.

Общая длительность наблюдения за больными составила 5 лет. За это время умерли 32 пациента, из них – у 22 причиной смерти была патология сердечно-сосудистой системы. Таким образом, общая смертность за 5 лет составила 31,% или 6,8/100 человеко-лет, сердечно-сосудистая – 21,4% или 4,7/100 человеко-лет.

В своем уникальном исследовании Б.Т.Бикбов и Н.А. Томилина продемонстрировали, что средняя смертность на ГД в РФ без учета возраста составляет 35,6% [4]. Зарубежные исследователи предпочитают использовать не относительные частоты, а расчет на 100 человеко-лет. В частности, в одном из исследований 2016 г М.В.Rivara и др. сообщили о том, что в зависимости от условия начала диализного лечения общая смертность колеблется от 10/100 человеко-лет в зависимости от условий начала ГД на уровне СКФ менее 10 мл/мин до 21,77/100 человеко-лет при гипергидратации/артериальной гипертензии [271]. Таким образом,

независимо от того, какой способ расчета используется, наши показатели соответствуют данным литературы.

Одной из важных причин неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза является развитие кальцификации коронарных артерий. Z. Chen и др. показали, что прием статинов не уменьшал вероятность формирования коронарной кальцификации, чего можно было бы ожидать в том случае, когда она является закономерным этапом развития коронарного атеросклероза. Оказалось, что прием статинов, наоборот, сочетался с усилением отложение кальция в коронарных артериях по данным спиральной компьютерной томографии [101], что авторы не смогли объяснить. Вместе с тем, в группе пациентов с индексом Агастона более 100 единиц средний сывороточный уровень кальцитриола составил 14 нмоль/л и был на 21,5% ниже по сравнению с пациентами, у которых индекс Агастона был равен нулю. При этом различий в содержании кальцидиола в сыворотке крови выявлено не было. Концентрация кальцитриола в исследовании Z. Chen и критическая – в нашем исследовании – очень близки. Можно предположить что у пациентов, принимавших статины, трансформация кальцидиола в кальцитриол нарушена в связи с конкурентным действием статинов на систему ферментов цитохрома Р-450 [98; 238]. Если это предположение верно, тогда становятся понятными как снижение уровня кальцитриола, так и развитие кальцификации коронарных артерий в цитируемом исследовании.

Прямого влияния приема альфакальцидиола на общую ($\chi^2=1,063$ $p=0,302$) и сердечно-сосудистую смертность мы не выявили ($\chi^2=2,781$ $p=0,095$). Общая смертность у пациентов старше 60 лет была на 20% выше по сравнению с более молодыми больными. Умершие за время наблюдения пациенты к моменту начал исследования имели диализный стаж на 14% выше по сравнению с выжившими.

По результатам регрессионного логистического анализа наличие клинических проявлений ИБС увеличивало риск смерти в 3,4 раза, величина фракции выброса левого желудочка менее 50% – в 4,1 раза, наличие ГЛЖ – в

2,5 раза, кальцификации аортального клапана – в 1,8 раза, концентрация ПТГ в сыворотке крови более 300 пг/мл – в 1,8 раза. Дефицит кальцидиола (менее 20 нмоль/л) сочетался с увеличением общей смертности в 1,8 раза, кальцитриола – в 2,5 раза.

Таким образом, нарушение статуса витамина D прогностически так же неблагоприятно, как и структурные изменения сердца (ГЛЖ, кальцификация аортального клапана). Стоит подчеркнуть, что кумулятивная пропорциональная выживаемость между группами пациентов с нарушениями статуса витамина D становилась статистически значимой лишь при сывороточной концентрации кальцитриола менее 7,5 пмоль/л. При этом риск смерти у пациентов, которым лечение препаратами витамина D начинали до вводного периода ГД был в 2,6 раза ниже по сравнению с теми, у кого альфакальцидол назначали только после начала ЗПТ.

Эксперты KDIGO [302] для коррекции дислипидемии рекомендуют стратегию «fire and forget» (назначил и забыл) связи с уже упоминавшимся выше влиянием статинов на систему ферментов цитохрома P-450. На основании полученных нами данных мы полагаем, что подобная тактика может оказаться оптимальной и в отношении назначения препаратов витамина D. Вот основные положения, которые легли в основу этой гипотезы.

1. Риск развития или усугубления гиперфосфатемии при назначении среднетерапевтических доз достаточно велик.
2. Не выявлено влияния дозы альфакальцидола на уровень кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови.
3. Нами определены критические уровни кальцидиола и кальцитриола, которые жестко взаимосвязаны с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом.
4. Прием альфакальцидола, но не уровень кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови выше критических уровней, сопровождался снижением уровня ТГ и повышением – ЛПВП.

Как уже упоминалось, процесс развития фосфорно-кальциевых нарушений тесно взаимосвязан со статусом витамина D, активностью FGF-23 и ПТГ. Изменения всех трех показателей на первых порах сводятся к тому, чтобы поддержать уровень кальция в нормальных пределах. Однако, каждый из них делает это по-своему, иногда «мешая» остальным. Первым на тенденцию к гипокальциемии реагируют ПТГ и кальцитриол. Поскольку уровень ПТГ довольно долго не превышает референтных значений, можно думать, что активируется синтез кальцитриола. А поскольку он увеличивает как абсорбцию Ca и P в кишечнике, возникает тенденция к гиперфосфатемии. Это стимулирует синтез FGF-23. Образование кальцитриола требует наличия достаточного количества предшественников, образующихся либо в коже, либо получаемых с пищевыми продуктами. У среднестатистического городского жителя северных широт первый источник явно недостаточен. На второй может оказывать влияние характер диеты. Кроме того, FGF-23 подавляет активность α -1 гидроксилазы. Все это приводит к тому, что фосфорно-кальциевый обмен нормализуется, но, главным образом за счет увеличения продукции FGF-23, негативные эффекты которого на сердечно-сосудистую систему хорошо известны и суммируются с последствиями истощения пула кальцитриола, концентрация которого в сыворотке крови начинает снижаться уже при ХБП С2 стадии. Начиная с ХБП С3 стадии для нормализации сывороточного кальция только действия FGF-23 уже недостаточно и отмечается постепенное увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови. В дальнейшем происходит окончательная разбалансировка всех трех систем: ПТГ, витамина D и FGF-23. К периоду тПН пациент приходит не только с тенденцией к гипокальциемии и гиперфосфатемии, начальными признаками остеопороза и кальцификации сердечно-сосудистой системы.

Ряд авторов показали, что у пациентов с ХБП гиперфосфатемия взаимосвязана с кальцификацией сосудов и клапанов сердца [178; 228]. Однако, в нашем исследовании подобных результатов получено не было

Если наши рассуждения справедливы, тогда на этапе ХБП 1-2 С стадии необходим контроль уровня кальцидиола. При признаках его недостаточности следует назначить препараты кальция и альфакальцидол, титруя дозу таким образом, чтобы добиться нормализации кальцидиола. Увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови будет сигналом для того, чтобы сократить дозу альфакальцидола до минимальной терапевтической и далее не увеличивать ее. Одновременно необходимо скорректировать диету по Р и добавить к терапии фосфоната с целью снижения негативного эффекта FGF-23 на сердечно-сосудистую систему. Мы полагаем, что такая схема могла бы улучшить сердечно-сосудистый прогноз у диализных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения статуса витамина D в международных рекомендациях обычно упоминаются в ракурсе гиперпаратиреоза. К особенностям нашего исследования можно отнести то, что пациенты с гиперпаратиреозом в него не включались.

Истинная распространенность нарушений статуса витамина D при ХБП С5д в настоящее время неизвестна. В отечественных и зарубежных исследованиях с этой целью, как правило, оценивают лишь содержание в крови кальцидиола. Вместе с тем, известно, что корреляционные взаимоотношения между кальцидиолом и кальцитриолом при тПН относительно невелики, что подтверждается и нашими данными. Взаимосвязи, выявленные для кальцидиола и кальцитриола по ряду позиций различаются. Так, уровень кальцитриола не был взаимосвязан с полом и возрастом, что делает этот показатель более универсальным, не требующим дополнительной коррекции.

Дефицит кальцидиола был четко взаимосвязан с гипокальциемией, что дает основания для назначения препаратов витамина D или увеличения их дозировки при уровне Са менее 2,1 ммоль/л даже при тенденции к гиперфосфатемии. Гиперфосфатемия отмечалась у большинства наших пациентов. Прием альфакальцидиола в минимальных терапевтических дозах не сопровождался дальнейшим ростом концентрации P_i в сыворотке крови, однако, способствовал нормализации уровня Са. Поскольку мы не проводили ведение пищевых дневников, судить о количестве потребляемого с пищей P_i сложно. Тем не менее, косвенные признаки некомплаентности имелись у мужчин. Следовательно, диетические мероприятия и добавление к терапии современных фосфатсвязывающих препаратов, могли бы препятствовать теоретически возможному повышению концентрации P_i в сыворотке крови при назначении альфакальцидиола.

Увеличение толщины КИМ в общей популяции, как правило, расценивают как один из признаков атеросклероза. В нашем исследовании поражение сонных артерий было симметричным и протяженным. Мы расценивали данную находку, как подтверждение того, что в поражении сосудистой стенки крупной артерии мышечного типа ведущую роль играют уже не традиционные факторы патогенеза атеросклероза, но кальцификация. С этих позиций объяснимо отсутствие рекомендаций по титрованию дозы статинов у диализных больных.

Взаимосвязь компонентов витамина D с разными патологическими состояниями сердечно-сосудистой системы также неодинакова. Дефицит кальцидиола был ассоциирован с увеличением риска развития ИБС, в то время как дефицит кальцитриола увеличивал риск кальцификации отделов аорты и сердечных клапанов. Данная информация может быть важна в плане дальнейшей оптимизации назначения препаратов витамина D. Можно считать, что у пациентов, имеющих максимальный риск атеросклероза (без учета ХБП), целесообразно использовать для заместительной терапии альфакальцидол.

У пациентов с признаками кальцификации грудного или брюшного отделов аорты, аортального и митрального клапанов, вероятно предпочтительным окажется кальцитриол. Следует отметить, что практически у всех наших пациентов с признаками кальцификации клапанов сердца одновременно отмечалось поражение и митрального и аортального клапанов, что свидетельствует в пользу общих, метаболических, но не местных гемодинамических причин.

Таким образом, нами установлены особенности статуса витамина D у пациентов с ХБП С5д. Определены референтные значения дефицита кальцидиола и кальцитриола, как показатели, требующие обязательной терапии препаратами витамина D. Представлены данные о роли кальцидиола и кальцитриола в развитии сердечно-сосудистой патологии.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных при ХБП С5д определяется снижение концентрации кальцидиола и кальцитриола. Дефицит кальцидиола ассоциирован с мужским полом, возрастом старше 60 лет, начальным периодом заместительной почечной терапии, отсутствием терапии альфакальцидолом.

2. Нарушения статуса витамина D взаимосвязаны с циркадианным ритмом артериального давления, но не с абсолютной величиной систолического и диастолического артериального давления. Снижение уровня витамина D способствует увеличению пульсового артериального давления (для кальцидиола ОШ 2,227 95% ДИ 1,240-7,422; для кальцитриола ОШ 1,875 95% ДИ 1,251-3,557). Наиболее низкие значения кальцидиола ($24,9 \pm 6,7$ нмоль/л) и кальцитриола ($9,2 \pm 3,6$ пмоль/л) характерны для овердипперов.

3. Для прогноза развития ИБС необходимо комплексное определение обоих компонентов статуса витамина D. Уровень кальцидиола менее 20 нмоль/л отличается высокой чувствительностью (0,897), а уровень кальцитриола менее 10 пмоль/л - высокой специфичностью (0,865). Использование в комплексе терапии липидных нарушений альфакальцидиола способствует нормализации уровня липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

4. Систолическая сердечная недостаточность ассоциирована со снижением уровня кальцидиола менее 20 нмоль/л (ОШ 4,171 95% ДИ 2,491-25,419) и кальцитриола (ОШ 3,354 95% ДИ 1,784-14,342). Диастолическая сердечная недостаточность взаимосвязана только с уровнем кальцитриола менее 10 пмоль/л (ОШ 1,879 95% ДИ 1,115-3,478).

5. Терапия альфакальцидолом способствует снижению пятилетней смертности от сердечно-сосудистых причин. Ее позднее начало (на этапе заместительной почечной терапии) увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОШ 2,647 35% ДИ 1,807-8,681).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение сывороточных концентрация кальцидиола и кальцитриола необходимо проводить у всех больных перед началом заместительной почечной терапии и далее ежегодно для уточнения состояния депо витамина D и коррекции дозы препаратов витамина D

2. Больным без клинических признаков ИБС при концентрация кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нмоль/л целесообразно добавлять к терапии альфакальцидол в минимальной терапевтической дозе.

3. Пациенты с уровнем кальцитриола в сыворотке крови менее 10 пмоль/л представляют группу высокого риска кальцификации аорты и ее ветвей, а также клапанов сердца. Для профилактики этих состояний рекомендуется включать в комплекс лечения кальцитриол в минимальной терапевтической дозе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
ГД	гемодиализ
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ПТГ	паратиреоидный гормон
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
тПН	терминальная почечная недостаточность
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХС-не-ЛПВП	холестерин
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
25(OH)D	кальцидиол
1,25(OH) ₂ D	кальцитриол
Ca	кальций
FGF23	фактор роста фибробластов 23
P _i	неорганический фосфат
VDR	рецепторы к витамину D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барышникова, Г.А. Новые возможности повышения эффективности лечения артериальной гипертензии / Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова // CONSILIUM MEDICUM . – 2014. – Т. 16, № 5. – С.14-18.
2. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в РОССИИ (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) / М.В. Леонова , Д.Ю. Белоусов, А.А. Галицкий, Л.Л. Штейнберг // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С.9-16.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М., 2010. 85 с.
4. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет поданным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – № 3. – С.152-365.
5. Бовкун, И. В. Оценка тактики проведения сеанса гемодиализа у больных с разной величиной артериального давления / И.В. Бовкун, А.Ш. Румянцев // Нефрология . –2006. – Т. 10, № 3. – С.62-67.
6. Бойцов, С.А. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно–сосудистым риском и возможные пути их решения / С.А. Бойцов , Ю.А. Карпов , В.В. Кухарчук , А.Н. Рогоза [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – № 1. – С.8-14.
7. Бражник, В.А. Атеросклероз (кальциноз) сонных и периферических артерий у больных с начальной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности / В.А. Бражник, Ю.С. Милованов, Е.М. Шилов [и др.] // Тер. арх. – 2006. – № 5. – С.55-59.

8. Васильева, И.А. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек / И.А. Васильева, В.А. Добронравов, И.Ю. Панина, И.И. Трофименко, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 2. – С.60-66.
9. Ветчинникова, О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия (урология и нефрология) / О.Н. Ветчинникова // Спецвыпуск «Избранные вопросы нефрологии». – 2013. – Т. 44. – С.26–39.
10. Волгина, Г. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции / Г. Волгина, В. Штандель, О. Балкарова, Е. Ловчинский // Врач. – 2012. – № 7. – С.19-23.
11. Волков, М.М. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек / М.М. Волков, Л.А. Гордеева, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С.39-41.
12. Волков, М. Роль витамина D в кардио- и нефропротекции при хронической болезни почек / М. Волков, А. Смирнов // Врач. – 2010. – № 7. – С.38--41.
13. Волков, М.М. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы / М.М. Волков, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 3. – С.37-45.
14. 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.
15. Волков, М.М. Значение сезонного фактора в оценке статуса витамина D у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / М.М. Волков, Х. Рафрафи, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 2. – С.79-84.
16. Герасимчук, Р.П. Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов,

- получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге / Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.Ю. Новокшенов, И.В. Слепцов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 1. – С.40-49.
17. Добронравов, В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho / В.А. Добронравов // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 4. – С.11-20.
18. Добронравов, В.А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система / В.А. Добронравов // Нефрология. – 2016. – № 4. – С.10-24.
19. Драпкина, О.М. Плейотропные эффекты витамина D / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С.227-233.
20. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. – Изд. 2-е / Пер. с англ. В 2-х кн. – М.: Финансы и статистика, 1986. – Т.1. – 366с. – Т. 2. – 351 с.].
21. Ермоленко, В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В: Тареева ИЕ, ред. Нефрология: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп., Медицина, М., – 2000. – С.62-75.
22. Ермоленко, В.М. Физиология и патофизиология транспорта фосфора / В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 3. – С.12-20.
23. Ермоленко, В.М. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек / В.М. Ермоленко, Г.В. Волгина, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 1. – С.33-51.
24. Ермоленко, В.М. Ренальная остеодистрофия: начальные события / В.М. Ермоленко // Клиническая нефрология. – 2015. – № 2-3. – С.4-10.
25. Жданов, В.С. Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца / В.С. Жданов, И.П.

- Дробкова, В.Г. Цыпленкова [и др.] // Кардиологический Вестник. – 2012. – Т. VII (XIX), №2. – С.24-28.
26. Земченков, А.Ю. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы) / А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 4. – С.276-289.
27. Земченков А.Ю. Оценка сосудистой кальцификации у пациентов на гемодиализе по боковому снимку брюшной аорты. обзор литературы и результаты пилотного исследования / А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук, Г.А. Земченков, В.Ю. Ряснянский // Клиническая Нефрология . – 2013. – № 1. – С.29-36.
28. Камиллов, Ф.Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф.Х. Камиллов, Е.Р., Фаршатова, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7 (часть 4). – С.836-842.
29. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.
30. Козиолова, Н.А. Факторы риска развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению / Н.А. Козиолова, И.М. Шатунова, И.А. Лазарев // Кардиология. – 2012. – № 4. – С.25-30.
31. Коростелева, Н.Ю. Показатели транспорта кислорода в организме больных на программном гемодиализе. / Н.Ю. Коростелева, А.Ш. Румянцев, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2012. – Т. 3, № 1. – С.93-97.
32. Кутырина, И.М. Роль ремоделирования крупных сосудов в развитии гипертрофии левого желудочка на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / И.М. Кутырина , М.Ю. Швецов , В.В. Кушнир , Т.Е. Руденко // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 6. – С.37-41.

33. Ламанова, Л.М. Тканевая кальцификация в сердечно-сосудистой системе / Л.М. Ламанова // Вестник Томского государственного университета. – 2010. – Т. 337. – С.194-197.
34. Лесняк, О.М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) / О.М. Лесняк, О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 4. – С.403-408.
35. Лесняк, О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации / О.М. Лесняк // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 14, № 2. – С.7-10.
36. Лутай, М.И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда / М.И. Лутай, И.П. Голикова // Украинский кардиологический журнал. – 2014. – № 6. – С.92-100.
37. Мазуренко, С.О. Изучение маркеров костного обмена и витамина D3 у больных с терминальной стадией хронической болезни почек / С.О. Мазуренко // Вестн. С.-Петерб. ун-та. – 2007. – Сер. 11, Вып. 2. – С.50-57.
38. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т.14, № 7. – С.379-472.
39. Милованов, Ю.С. Место метаболита витамина D2 парикальцитола в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек / Ю. С. Милованов, Л. В. Козловская, Л. Ю. Милованова // Терапевтический архив. – 2011. – № 6. – С.70-73.

40. Милованова, Л. Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов // Клиническая нефрология. – 2011. – № 1. – С.58-68.
41. Михайлова, Н.А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы / Н.А. Михайлова // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С.82-88.
42. Мухин Н.А. Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек / Н.А. Мухин, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, И.А. Добросмыслов, Л.Ю. Милованова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 4. – С.41-45.
DOI:10.17116/terarkh201688441-45;
43. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – Приложение 2. – С.1-64.
44. Папаян, Г.В. Измерение конечных продуктов гликирования в коже при хронической болезни почек методом автофлуоресцентной спектроскопии / Г.В. Папаян, А.М. Есаян, И.Г. Каюков [и др.] // Клиническая нефрология. – 2014. – № 6. – С.17-22.
45. Поллард, Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
46. Рахматуллина, Л.Н. Состояние водного статуса у больных, получающих различные виды заместительной почечной терапии / Л.Н. Рахматуллина, К.Я. Гуревич // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 1. – С.74-86.
47. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. Рациональная

- Фармакотерапия в Кардиологии 2012. – Т. 8, № 1. – приложение № 1. – С.1-63.
48. Руденко, Л.И. Особенности типов ремоделирования миокарда левого желудочка и их взаимосвязь с морфогенетическими белками у пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе / Л.И. Руденко , М.М. Батюшин , А.А. Кастанаян , Б.И. Воробьев // Современные проблемы науки и образования . – 2015. – № 3. – Р.170.
49. Рунион, Р. Справочник по непараметрической статистике: Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 198 с.
50. Саванович, И.И. D-витаминная недостаточность: экологические факторы риска и естественная профилактика / И.И. Саванович , А.В. Сикорский // Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С.11-15.
51. Сепетлиев, Д. Статистические методы в медицинских научных исследованиях. – М.: Медицина, 1968. – 420 с;
52. Смирнов, А.В. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов , В.А. Добронравов , И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С.7-15.
53. Смирнов, А.В. Когнитивные нарушения у больных на гемодиализе / А.В. Смирнов , И.А. Васильева , Р.В. Голубев // Клиническая нефрология. – 2014. – № 6. – С.7-11.
54. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.;
55. Чичерина, Е.Н. Гендерные предпочтения и комплаентность применения ИАПФ больными артериальной гипертензией / Е.Н. Чичерина , С.А. Банников , Д.А. Наймушин // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 4. – С.7-12.
56. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон. 2005. Анахарсис, Москва. – 152 с.
57. Шило, В.Ю. Селективная активация VDR - новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и

- ренопротекции / В.Ю. Шило // Клиническая нефрология. – 2012. – № 2. – С.32-41.
58. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? / А.М. Шутов , В.А. Серов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 1. – С.44-48.
59. Шутов, Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований / Е.В. Шутов // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С.12-16.
60. Ярыгин В., Мелентьев А.М. Руководство по геронтологии и гериатрии. Клиническая гериатрия. М., 2008. – 536 с.
61. Aggarwal, R. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency. / R. Aggarwal , Т. Akhthar , S.K. Jain // J. Midlife Health. – 2016. –Vol. 7, № 2.– P.56-60.
62. Ajabshir, S. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. / S. Ajabshir , A. Asif , A. Nayer // J. Nephrothol. – 2014. –Vol. 3, № 2. – P.41-43.
63. AlGhatrif, M. The Pressure of Aging. / M. AlGhatrif, M. Wang , O.V. Fedorova , A.Y. Bagrov , E.G. Lakatta // Med Clin North Am. – 2017. – Vol. 101, № 1. – P.81-101. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.006;
64. Allison, M.A. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. / M.A. Allison, M.H. Criqui , C.M. Wright // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24, № 2. – P.331-336.
65. Alvarez, J.A. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / J.A. Alvarez , J. Law , K.E. Coakley et al. // Am. J. Clin Nutr. – 2012. – № 96. – P.672-679.
66. Amann, K. Cardiomyocyte loss in experimental renal failure: prevention by ramipril. / K. Amann , K. Tyralla , M.L. Gross , et al. // Kidney Int. – 2003. – № 63. – P.1708-1713

67. Amann, K. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. / K. Amann , C. Wanner , E. Ritz , et al. // J. Am. Soc Nephrol. – 2006. – № 17. – P.2112-2119.
68. Amann, K. Nonhypotensive dose of beta-adrenergic blocker ameliorates capillary deficits in the hearts of rats with moderate renal failure. / K. Amann , J. Hofstetter , V. Câmpean et al. // Virchows Arch. – 2006. – Vol. 449, № 2. – P.207-214.
69. Anderson, H.C. Matrix vesicles and calcification. / H.C. Anderson // Current Rheumatology Reports. – 2003. – Vol. 5 , № 3. – P.222-226.
70. Anderson, J.L. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. / J.L. Anderson , H.T. May , B.D. Horne et al. // Am. J. Cardiol. – 2010. – № 106. – P.963-968.
71. Ando, H. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. / H. Ando, H. Yanagihara , Y. Hayashi, Y. Obi et al. // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, № 12. – P.5631-5636.
72. Armas, L.A. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. / L.A. Armas , B.W. Hollis , R.P. Heaney // J. Clin Endocrinol Metab. – 2004. – № 89. – P.5387-5391.
73. Artan, A.S. Dialyzing women and men: does it matter? An observational study. / A.S. Artan , F. Kircelli, E. Ok et al. // Clin Kidney J. – 2016. – № 9. – P.486-493.
74. Aspden, T. Understanding barriers to optimal medication management for those requiring long-term dialysis: rationale and design for an observational study, and a quantitative description of study variables and data. / T. Aspden, M.J. Wolley , T.M. Ma et al. // BMC Nephrol. – 2015. – № 16. – P.102.

75. Baeke, F. Vitamin D: modulator of the immune system. / F. Baeke , T. Takiishi, H. Korf, C. Gysemans, C. Mathieu // *Curr Opin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10, № 4. – P.482-496. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001
76. Bansal, B. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. / B. Bansal , S. Bansal, A. Mithal, V. Kher , R. Marwaha // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P.270-273.
77. Berendsen, A.D. Bone development. / A.D. Berendsen , B.R. Olsen // *Bone.* – 2015. – Vol. 80. – P.14-18.
78. Berk, B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease. / B.C. Berk , K. Fujiwara , S. Lehoux // *J. Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P.568-575.
79. Berl, T. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. / T. Berl , W. Henrich // *Clin J. Am. Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1, № 1. – P.8-18.
80. Berridge, M.J. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. / M. Berridge // *J. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2016. – Vol.371(1700). pii: 20150434. doi: 10.1098/rstb.2015.0434
81. Bertrand, K.A. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three US cohorts. / K.A. Bertrand , E. Giovannucci , Y. Liu , S. Malspeis , A.H. Eliassen , K. Wu , et al. // *Br J Nutr.* – 2012. – Vol. 108. – P.1889-1896.
82. Bhan, I. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. / I. Bhan, C.E. Powe, A.H. Berg, et al. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, № 1. – P.84-89.
83. Bikle, D.D. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. / D.D. Bikle , P.K. Siiteri, E. Ryzen, J.G. Haddad // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 1985. – Vol. 61, № 5. – P.969-975.
84. Bischoff-Ferrari, H.A. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. / H.A. Bischoff-Ferrari, E.

- Giovannucci, W.C. Willett et al. // *Am. J. Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 84. – P.18-28.
85. Bobryshev, Y.V. Phenotype determination of anti-GM3 positive cells in atherosclerotic lesions of the human aorta. Hypothetical role of ganglioside GM3 in foam cell formation. / Y.V. Bobryshev, R.S. Lord, N.K. Golovanova et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1535. – P.87-99.
86. Bosworth, H.B. Medication adherence: a call for action. / H.B. Bosworth, B.B. Granger, P. Mendys, et al. // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 162. – P.412-424.
87. Bouillon, R. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. / R. Bouillon , G. Carmeliet , L. Verlinden et al. // *Endocr Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P.726-776.
88. Bouillon, R. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. / R. Bouillon , N.M. Van Schoor , E. Gielen et al. // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 8. – P.1283-1304.
89. Brinjkji, W. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. / W. Brinjkji , A.A. Rabinstein , G. Lanzino , M.H. Murad et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 40, №3-4. – P.165-174.doi: 10.1159/000437339
90. Briones, P.L. Medication Adherence in Patients on Chronic Hemodialysis: Practical Applications in Clinical Practice. / P.L. Briones , D. Merrill , L. Salman // *Nephrol Nurs J.* – 2015. – Vol. 42, № 6. – P.585-588.
91. Brondum-Jacobsen, P. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. / P. Brondum-Jacobsen , M. Benn , G.B. Jensen , B.G. Nordestgaard // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – № 32. – P.2794-2802.
92. Brown, A.J. Vitamin D. / A.J. Brown , A. Dusso , E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277,2 Pt 2.F.157-175.

93. Bucharles, S. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. / S. Bucharles , S.H. Barberato , A.E. Stinghen , B. Gruber et al. // *J. Ren Nutr.* – 2012. – Vol 22, № 2. – P.284-91. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.001
94. Budoff, M.J. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. / M.J. Budoff , L.J. Shaw , S.T. Liu et al. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol 49, № 18. – P.1860-1870.
95. Burgaz, A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. / A. Burgaz , A. Akesson , A. Oster et al. // *Am J. Clin Nutr.* – 2007. – Vol 86, № 5. – P1399-1404.
96. Cashman, K.D. Tackling inadequate vitamin D intakes within the population: fortification of dairy products with vitamin D may not be enough. / K.D. Cashman , M. Kiely // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 51, № 1. – P.38-46.
97. Castrop, H. Physiology of kidney renin. / H. Castrop , K. Höcherl , A. Kurtz et al. // *Physiol Rev.* – 2010. – Vol. 90, № 2. – P.607-673.
98. Cavallari, L.H. Cardiovascular Pharmacogenomics-Implications for Patients With CKD. / L.H. Cavallari , D.L. Mason // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2016. – Vol.23, № 2. – P.82-90. doi: 10.1053/j.ackd.2015.12.001
99. Chen, S. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. / S. Chen , D.J. Glenn , W. Ni et al. // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P.1106-1112.
100. Chen, S. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. / S. Chen , C.S. Law , C.L. Grigsby , K. Olsen et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 17. – P.1838-1847.

101. Chen, Z. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? / Z. Chen , A.R. Qureshi , P. Parini , E. Hurt-Camejo et al. // *Eur J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P.137-148. doi: 10.1111/eci.12718
102. Cheng, S. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. / S. Cheng , F. Tylavsky , H. Kröger et al. // *Am. J. Clin Nutr.* – 2003. – № 78. – P.485-492.
103. Chirakarnjanakorn, S. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. / S. Chirakarnjanakorn, S.D. Navaneethan, G.S. Francis, W.H. Tang // *Int J Cardiol.* – 2017. – pii: S0167-5273(17)30034-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.015. [Epub ahead of print].
104. Cho, H.J. The possible role of Ca²⁺ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. / H.J. Cho , H.C. Kang , S.A. Choi , Y.C. Ju et al. // *Biol Pharm Bull.* – 2005. – Vol. 28, № 8. – P.1418-1423.
105. Choi, J.H. Doxercalciferol, a pro-hormone of vitamin D, prevents the development of cardiac hypertrophy in rats. / J.H. Choi , Q. Ke , S. Bae , J.Y. Lee et al. // *J. Card Fail.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P.1051-1058. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.08.006
106. Choy, P.C. Lipids and atherosclerosis. / P.C. Choy , Y.L. Siow , D. Mymin // *Biochem Cell Biol.* – 2004. – Vol. 82, № 1. – P.212-24.
107. Christakos, S. Vitamin D and health: beyond bone. / S. Christakos , T. Seth , R. Wei , V. Veldurthy et al. // *Advis.* – 2014. – Vol 7, № 3. – P.28-32.
108. Clayton, P. 25-Hydroxyvitamin D levels in prevalent Australian dialysis patients. / P. Clayton , R. Singer // *Nephrology (Carlton).* – 2009. – Vol. 14, №6. – P.554-559.
109. Coffey, S. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. / S. Coffey , B. Cox

- , M.J. Williams // *J. Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(25 Pt A). – P.2852-2861. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.018
110. Cohen-Lahav, M. Vitamin D decreases NFkappaB activity by increasing IkappaBalphal levels. / M. Cohen-Lahav , S. Shany , D. Tobvin , C. Chaimovitz , A. Douvdevani // *Nephrol Dial Transpl.* – 2006. – Vol. 21, № 4. – P.889–897.
111. Corken, M. Is vitamin B(6) deficiency an under-recognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000-2010. / M. Corken , J. Porter // *Nephrology (Carlton).* – 2011. – Vol. 16, № 7. – P.619-625. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01479.x.
112. Cozzolino, M. Treatment Failure of Active Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease: Predictive Factors. / M. Cozzolino , A. Covic , B. Martinez-Placencia , K. Xynos // *Am. J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P.228-236. doi: 10.1159/000441095
113. Daugherty, A. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. / A. Daugherty , D.L. Rateri , H. Lu , T. Inagami , L.A. Cassis // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P.3849–3857.
114. Daugherty, A. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Cytokine regulation of macrophage functions in atherogenesis. / A. Daugherty , N.R. Webb , D.L. Rateri , V.L. King // *J. Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46. – P.1812-1822.
115. De Metrio, M. Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes: a prospective study. / M. De Metrio , V. Milazzo , M. Rubino et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 19. – e.857.
116. Devereux, R.B. Echocardiographic assesement of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. / R.B. Devereux , D.R. Alonso , E.M. Lutas et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57 , № 6. – P.450-458.

117. Di Lullo, L. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. / L. Di Lullo , R. Rivera , V. Barbera et al. // *Int J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 217.-P.16-27.
118. Di Marco, G.S. Soluble Flt-1 links microvascular disease with heart failure in CKD. / G.S. Di Marco , D. Kentrup , S. Reuter , et al. // *Basic Res Cardiol* – 2015. – Vol. 110. – P.30.
119. Dobnig, H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. / H. Dobnig , S. Pilz , H. Scharnagl et al. // *Arch Intern Med* . – 2008. – Vol. 168. – P.1340-1349.
120. Dong, R. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. / R. Dong , Z.Y. Guo , J.R. Ding et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 32. – P.11370-11375.
121. Drezner, M.K. Clinical disorders of phosphate homeostasis. / M.K. Drezner // *Vitamin D*, 2nd ed. Boston, MA: Elsevier Academic Press. – 2005. – P.1159-1187.
122. Dusso, A.S. Vitamin D / A.S. Dusso , A.J. Brown , E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P.8-28.
123. Dweck, M.R. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? / M.R. Dweck , H.J. Khaw , G.K. Sng et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 21. – P.1567-1574.
124. Eckstein, D. Heart Failure Update: Diagnosis and Classification. / D. Eckstein , R. Korabathina // *FP Essent.* – 2016. – Vol. 442. – P.11-17.
125. Eknoyan, G. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. / G. Eknoyan , A. Levin , N.W. Levin // *Am. J. Kidney Dis* – 2003. – Vol. 42. – P.1-201.
126. Ennis, J.L. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. / J.L. Ennis , E.M.

- Worcester , F.L. Coe , S.M. Sprague // *J. Nephrol.* – 2016. – Vol 29, № 1. – P.63-70. doi: 10.1007/s40620-015-0186-0
127. Evans, A.E. Autres pays, autres coeurs? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse. / A.E. Evans , J.B. Ruidavets , E.E. McCrum , J.P. Cambou et al. // *QJM.* – 1995. – Vol. 88, № 7. – P.469-77.
128. Eyles, D.W. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α hydroxylase in human brain. / D.W. Eyles , S. Smith , et al. // *J. Chem. Neuroanat.* – 2005. – № 29. – P.21-30.
129. Falodun, O. Skin changes in patients with chronic renal failure. / O. Falodun , A. Ogunbiyi , B. Salako , A.K. George // *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P.268-272.
130. Fanari, Z. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? / Z. Fanari , S. Hammami , M.B. Hammami et al. // *J. Saudi Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 27, № 4. – P.264-271. doi: 10.1016/j.jsha.2015.02.003
131. Farragher, J.F. The Relationship between Fatigue and Depression in Adults with End-Stage Renal Disease on Chronic In-Hospital Hemodialysis: A Scoping Review. / J.F. Farragher , H.J. Polatajko , S.V. Jassal // *J. Pain Symptom Manage.* – 2016. – pii: S0885-3924(16)31207-6. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.10.365 [Epub ahead of print];
132. Forman, J.P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. / J.P. Forman , G.C. Curhan , E.N. Taylor // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, № 5. – P.828-832.
133. Fournier, A. Importance of vitamin D repletion in uraemia. / A. Fournier , P. Fardellone , J.M. Achard et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol. 14, № 4. – P.819-823.
134. Freundlich, M. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. / M. Freundlich , Y. Quiroz , Z. Zhang , Y. Zhang et

- al. // *Kidney Int* – 2008. – Vol. 74, № 11. – P.1394-1402. doi:
10.1038/ki.2008.408
135. Galkina, E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. / E. Galkina ,
K. Ley // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P.2292-
2305.
136. García-Canton, C. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels
in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. / C.
García-Canton , E. Bosch , A. Ramírez , Y. Gonzalez et al. // *Nephrol Dial
Transplant.* – 2011. – Vol. 26, № 7. – P.2250-2256. doi:
10.1093/ndt/gfq650
137. García-Donaire, J.A. Cardiovascular and Renal Links along the
Cardiorenal Continuum. / J.A. García-Donaire , L.M. Ruilope // *Int J.
Nephrol.* – 2011. – P.975-782.
138. Gardner D.G, Chen S, Glenn DJ. Vitamin D and the heart. *Am J Physiol
Regul Integr Comp Physiol.* – 2013. – Vol. 305, №9. – R.969-977.
139. Gavrilu, A. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in
healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor,
and cortisol patterns. / A. Gavrilu , C.K. Peng , J.L. Chan , J.E. Mietus et
al. // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 6. – P.2838-2843.
140. Gezmish, O. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy
in rat offspring. / O.Gezmish , M. Tare , H.C. Parkington et al. // *Reprod
Sci.* – 2009. – Vol. 17. – P. 168-176.
141. Ghimire, S. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis
Patients: A Systematic Review. / S. Ghimire , R.L. Castelino , N.M.
Lioufas , G.M. Peterson , S.T. Zaidi // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №
12. – e.0144119.
142. Ginde, A.A. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level,
cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S.
adults. / A.A. Ginde , R. Scragg , R.S. Schwartz , C.A. Camargo // *J. Am.
Geriatr Soc* – 2009. – Vol. 57. – P.1595–1603.

143. Giovannucci, E. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol.* / E. Giovannucci , Y. Liu , M.J. Stampfer , W.C. Willett // *Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15. – P.203-210.
144. Giovannucci, E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. / E. Giovannucci , Y. Liu , B.W. Hollis , E.B. Rimm // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P.1174-1180.
145. Gjonça A. Bobak M. Albanian paradox, another example of protective effect of Mediterranean lifestyle? / A.Gjonça // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, № 9094. – P.1815-1817.
146. Glass, C.K. Atherosclerosis. the road ahead. / C.K. Glass , J.L. Witztum // *Cell.* – 2001. – Vol. 104, № 4. – P.503-516.
147. Glassock, R.J. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. / R.J. Glassock , R. Pecoits-Filho , S.H. Barberato // *Clin J. Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, Suppl 1. – S.79-91.
148. Gonzalez-Parra, E. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. / E. Gonzalez-Parra , J. Rojas-Rivera , J. Tuñón , M. Praga et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – suppl 4.iv17-iv21. doi: 10.1093/ndt/gfs534.
149. Grammatiki, M. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? / M. Grammatiki , E. Rapti , S. Karras , R.A. Ajjan , K. Kotsa // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. doi: 10.1007/s11154-016-9403-y. [Epub ahead of print]
150. Grant, W.B. Lower vitamin D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. / W.B. Grant // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 98. – P.357-364.
151. Gravesen, E. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4-5. / E. Gravesen , J. Hofman-Bang , E. Lewin , K. Olgaard // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2013. – Vol. 73, № 2. – P.107-116.

152. Green, J.J. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. / J.J. Green , D.A. Robinson , G.E. Wilson et al. // *J. Mol Cell Cardiol.* – 2006. – Vol. 41. – P.350-359.
153. Grimes, D.S. Respiratory infection and coronary heart disease: progression of a paradigm. / D.S. Grimes , E. Hindle , T. Dyer // *QJM.* – 2000. – Vol. 93, № 6. – P.375-383.
154. Gupta, R.P. CYP3A4 is a vitamin D-24- and 25-hydroxylase: analysis of structure function by site-directed mutagenesis. / R.P. Gupta , Y.A. He , K.S. Patrick et al. // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 2. – P.1210-1219.
155. 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 , A. Hofman , J.C. Witteman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 8. – P.1926-1931.
156. Hanba, C. Race and Sex Differences in Adult Facial Fracture Risk./ C. Hanba , P.F. Svider , F.S. Chen et al. // *JAMA Facial Plast Surg.* – 2016. doi: 10.1001/jamafacial.2016.0714. [Epub ahead of print]
157. Hao, W. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. / W. Hao , A. Friedman // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – e.90497.
158. Hashinaga, T. Modulation by adiponectin of circadian clock rhythmicity in model mice for metabolic syndrome. / T. Hashinaga , N. Wada , S. Otabe , X. Yuan et al. // *Endocr J.* – 2013. – Vol. 60, № 4. – P.483-492.
159. Herrmann, M. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. / M. Herrmann , D.R. Sullivan , A.S. Veillard et al. // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38. – P.521-528.
160. Hilger, J. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. / J. Hilger , A. Friedel , R. Herr , T. Rausch et al. // *Br J Nutr.* – 2014. – Vol. 111, № 1. – P.23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840

161. Hirani, V. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. / V. Hirani , P. Primatesta // *Age Ageing*. – 2005. – Vol. 34, № 5. – P.485-491.
162. Hirani, V. Vitamin D status among older community dwelling men living in a sunny country and associations with lifestyle factors: the Concord Health and Ageing in Men Project, Sydney, Australia. / V. Hirani , R.G. Cumming , F.M. Blyth et al. // *J. Nutr Health Aging*. – 2013. – Vol. 17, № 7. – P.587-593.
163. Holick, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. / M.F. Holick // *J. Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116. – P.2062-2072.
164. Holick, M.F. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. / M.F. Holick , M. Garabedian // In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edn. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. – 2006. – P.129 – 137.
165. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. / M.F. Holick // *New Engl. J. Med*. – 2007. – Vol. 357. – P.266-281.
166. Holick, M.F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. / M.F. Holick , T.C. Chen // *Am J. Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 87. – P.1080-1086.
167. Holick, M.F. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. / M.F. Holick , R.M. Biancuzzo , T.C. Chen , et al. // *J. Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93. – P.677-681.
168. Holick, M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. / M.F. Holick // *Ann Epidemiol*. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P.73-78.

169. Holick, M.F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. / M.F. Holick // *Curr Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P.4-18.
170. Hollis, B.W. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. / B.W. Hollis // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2008. – Vol. 15. – P.489-494.
171. Honkanen, E. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. / E. Honkanen , L. Kauppila , B. Wikström , P.L. Rensma et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2008. – Vol. 23, № 12. – P.4009-4015. doi: 10.1093/ndt/gfn403.
172. Hou, Y. Long-Term and Short-Term Effects of Hemodialysis on Liver Function Evaluated Using the Galactose Single-Point Test. / Y. Hou , W. Liu , M.T. Liao , K. Lu et al. // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Article ID 260939 doi: 10.1155/2014/260939
173. Hsia, J. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. / J. Hsia , G. Heiss , H. Ren et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 7. – P.846-854.
174. Huang, H. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. / H. Huang , R. Virmani , H. Younis et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 8. – P.1051-1056.
175. Hunter, G.K. Role of osteopontin in modulation of hydroxyapatite formation. / G.K. Hunter // *Calcif Tissue Int*. – 2013. – Vol. 93, № 4. – P.348-354.
176. Husain, K. Effects of paricalcitol and enalapril on atherosclerotic injury in mouse aortas. / K. Husain , E. Suarez , A. Isidro , L. Ferder // *Am. J. Nephrol*. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P.296–304.
177. Ix, J.H. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study. / J.H. Ix , M.G. Shlipak , V.M. Brandenburg , et al. // *J. Am. Soc Nephrol*. – 2003. – № 14. – P.3233–3238.

178. Ix, J.H. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. / J.H. Ix , I.H. De Boer , C.A. Peralta et al. // Clin J. Am. Soc Nephrol. – 2009. – № 4. – P.609–615. doi: 10.2215/CJN.04100808
179. Janssen, I.M. Preferences of patients undergoing hemodialysis - results from a questionnaire-based study with 4,518 patients. / I.M. Janssen , A. Gerhardus , G.D. von Gersdorff et al. // Patient Prefer Adherence. – 2015. – № 9. – P.847-855.
180. Jean, G. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. / G. Jean , J.C. Souberbielle , C. Chazot // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P.3799-3805.
181. Jefferies, H.J. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). / H.J. Jefferies , B. Virk , B. Schiller , et al. // Clin J. Am. Soc Nephrol. – 2011. – №6. – P.1326-1332.
182. Joson, C.G. Patient-Reported Factors Associated With Poor Phosphorus Control in a Maintenance Hemodialysis Population. / C.G. Joson , S.L. Henry , S. Kim et al. // J. Ren Nutr. – 2015. – pii: S1051-2276(15)00179-X
183. Joy, M.S. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. / M.S. Joy , P.C. Karagiannis , F.W. Peyerl // J. Manag Care Pharm. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P.397-411.
184. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. – 2003. – Vol. 42. – suppl 3.- S1-S202.
185. Kalantar-Zadeh, K. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. / K. Kalantar-Zadeh , A. Shah , U. Duong et al. // Kidney Int Suppl. – 2010. – №117.-S10-21.

186. Kandula, P. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. / P. Kandula , M. Dobre , J.D. Schold , M.J. Schreiber et al. // Clin J. Am. Soc Nephrol. – 2011. – № 6. – P.50–62.
187. Karakas, M. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. / M. Karakas , B. Thorand , A. Zierer , et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98. – P.272-280.
188. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. –2003: 42 (suppl 3): 1–202.
189. Ke, L. Vitamin D status and hypertension: a review. / L. Ke , R.S. Mason , M. Kariuki et al. // Integr Blood Press Control. – 2015. – № 8. – P.13-35.
190. Kendrick, J. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. / J. Kendrick , A.K. Cheung , J.S. Kaufman , T. Greene et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P.567-575. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.014
191. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International. – 2009. – Suppl 113. – P. 1–130.
192. Knekt, P. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease / P. Knekt, A. Kilkinen, et al. // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67, № 7. – P. 808-811.
193. Komaba, H. The role of FGF23 in CKD – with or without Klotho. / H. Komaba , M. Fukagawa // Nat Rev Nephrol. – 2012. – Vol. 8, № 8. –P.484-490.

194. Kong, J. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. / J. Kong , G.H. Kim , M. Wei , T. Sun et al. // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, № 2. – P.622–631.
195. Kono, K. Anti-oxidative effect of vitamin D analog on incipient vascular lesion in nonobese type 2 diabetic rats. / K. Kono , H. Fujii , K. Nakai , S. Goto et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 37, № 2. – P.167–174.
196. Kovesdy, C.P. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. / C.P. Kovesdy , J.L. Lu , S.M. Malakauskas , D.L. Andress et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59. – P.58–66.
197. Krause, E.G. Post-ingestive signals and satiation of water and sodium intake of male rats. / E.G. Krause , A.D. de Kloet , R.R. Sakai // *Physiol Behav.* – 2010. – Vol. 99, № 5. – P.657-662.
198. Kricker, A. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? / A. Kricker , B. Armstrong // *Progr. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 92. – P.132-139.
199. Lai, C.F. Quantitative comparison of skin colors in patients with ESRD undergoing different dialysis modalities. / C.F. Lai , T.W. Kao , T.F. Tsai et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, № 2. – P.292-300.
200. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. / R.M. Lang , M. Bierig , R.B. Devereux , F.A. Flachskampf et al. // *J. Am. Soc Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. – P.1440-1463.
201. Lang, R.M. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, A Branch of the European Society of Cardiology. /

- R.M. Lang , M. Bierig , R.B. Devereux , F.A. Flachskampf , E. Foster , P.A. Pellikka , et al. // Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* – 2006. – № 7. – P.79-108.
202. Lee, J.H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. / J.H. Lee , R. Gadi , J.A. Spertus et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107. – P.1636-1638.
203. Lee, C.W. Edge dissection of calcified plaque as a possible mechanism for acute coronary syndrome. / C.W. Lee , S.J. Kang , J.M. Ahn et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2014. – Vol. 38, № 4. – P.503-509.
204. Lee, Y.C. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. / Y.C. Lee , S.Y. Hung , H.H. Wang et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 36. – e.1482.
205. Levin, A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin , G.L. Bakris , M. Molitch et al. // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P.31-38.
206. Lewellin, D.J. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. / D.J. Lewellin , I.A. Lang , et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170, №13. – P.1135-1141.
207. Li, Y.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. / Y.C. Li , J. Kong , M. Wei et al. // *J. Clin Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P.229-238.
208. Libby, P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. / P. Libby // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 8. – P.472-474.
209. Lim, L.M. Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3-4 patients / L.M. Lim , H.T. Kuo , M.C. Kuo , Y.W. Chiu et al. // *BMC Nephrol.* – 2014. – Vol. 15. – P.183.

210. Liu, L.C. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. / L.C. Liu , A.A. Voors , D.J. van Veldhuisen et al. // *Eur J. Heart Fail* – 2011. – Vol.13. – P.619-625.
211. Lösel, R. Nongenomic actions of steroid hormones. / R. Lösel , M. Wehling // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P.46-56.
212. Magacho, E.J. Adherence to drug therapy in kidney disease. / E.J. Magacho , L.C. Ribeiro , A. Chaoubah , M.G. Bastos . *Braz J // Med Biol Res.* – 2011. – Vol. 44, № 3. – P.258-262.
213. Maia, S. Hypocalcemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable cause of life threatening infant heart failure. / S. Maia , I. Sullivan et al. // *Heart.* – 2007. – № 9. – P.581-584.
214. Makulska, I. Skin autofluorescence as a novel marker of vascular damage in children and adolescents with chronic kidney disease. / I. Makulska , M. Szczepańska , D. Drożdż et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P.811-819.
215. Malík, J. Mechanisms of chronic heart failure development in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. / J. Malík , V. Tuka , M. Mokrejšová et al. // *Physiol Res.* – 2009. – Vol. 58, № 5. – P.613-21.
216. Marckmann, P. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. / P. Marckmann , H. Agerskov , S. Thineshkumar et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27. – P.3523–3531.
217. Margolis, R.N. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. / R.N. Margolis , S. Christakos // *An update. Ann NY Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1192. – P.208-214.
218. Mason, N.A. Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. / N.A. Mason // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2011. – Vol. 20, № 5. – P.492-497.

219. Mathieu, C. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. Trends Endocrinol. / C. Mathieu , K. Badenhoop // Metab. – 2005. – № 16. – P.261-266.
220. McCollum, E.V. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. / E.V. McCollum , N. Simmonds , J.E. Becker , P.G. Shipley // J. Biol Chem . – 1922. – Vol. 53. – P.293–298.
221. McEniery, C.M. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. / C.M. McEniery , S. Wallace , I.S. Mackenzie , B. McDonnell , D.E. Yasmin , J.R. Cockcroft , I.B. Wilkinson // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P.602–608.
222. McGreevy, C. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. / C. McGreevy , D. Williams // Ann Intern Med. – 2011. – Vol. 155. – P.820-826.
223. Melamed, M.L. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. / M.L. Melamed , E.D. Michos , W. Post , B. Astor // Arch Intern Med . – 2008. – Vol. 168. – P.1629-1637.
224. Melamed, M.L. CKD-Mineral Bone Disorder in Stage 4 and 5 CKD: What We Know Today? / M.L. Melamed , R.S Buttar , M. Coco // Adv Chronic Kidney Dis. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P.262-269.
225. Mellanby, E. The part played by an ‘accessory factor’ in the production of experimental rickets. / E. Mellanby // J. of Physiology (London). – 1918. – Vol. 52. – P.XI–XII.
226. Mellanby, E. Discussion on the aetiology of rickets. / E. Mellanby // British Medical J. – 1922. – № 2. – P.849–853.
227. Merai, R. A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. / R. Merai , C. Siegel , M. Rakotz , P. Basch et al. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2016. – Vol. 65, № 45. – P.1261-1264.

228. Micheletti, R.G. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis. / R.G Micheletti , G.A. Fishbein , J.S. Currier et al. // Arch Pathol Lab Med . – 2008. – Vol. 132. – P.43–47.
229. Michos, E.D. Vitamin D and cardiovascular disease risk. / E.D. Michos , M.L Melamed // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2008. –Vol. 11, № 1. – P.7-12.
230. Miura, S. Association of Hypocalcemia With Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. / S. Miura , A. Yoshihisa , M. Takiguchi et al. // J. Card Fail. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P.621-627.
231. Moe, S.M. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. / S.M. Moe , A. Saifullah , R.E. LaClair , S.A. Usman , Z. Yu // Clin J. Am. Soc Nephrol. – 2010. – № 5. – P.299–306.
232. Moon, S.J. The impact of dialysis modality on skin hyperpigmentation in haemodialysis patients. / S.J. Moon , D.K. Kim , J.H. Chang et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 9. – P.2803-2809.
233. Munns, C.F. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. / C.F. Munns , N. Shaw , M. Kiely , B.L. Specker et al. // J. Clin Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P.394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175
234. Murakami, K. Serum levels of pigmentation markers are elevated in patients undergoing hemodialysis. / K. Murakami , K. Wakamatsu , Y. Nakanishi et al. // Blood Purif. – 2007. – Vol. 25, № 5-6. – P.483-489.
235. Muscogiuri, G. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. / G. Muscogiuri , B. Altieri , C. Annweiler et al. // Arch Toxicol. – 2017. – Vol. 91, № 1. – P. 97-107

236. Nakashima, A. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. / A. Nakashima , K. Yokoyama , T. Yokoo , M. Urashima // World J. Diabetes. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P.89-100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89
237. Need, A.G. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. / A.G. Need // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 368, № 1-2. – P.48-52.
238. Neuvonen, P.J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. / P.J. Neuvonen , M. Niemi , J.T. Backman // Clin Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 80, № 6. – P.565-581.
239. Nicoll, R. Arterial and valvular calcification: a systemic diffuse disease. / R. Nicoll , M.Y. Henein // Int. Cardiovasc. Forum. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P.19-24.
240. Norman, A.W. Ligands for the vitamin D endocrine system: different shapes function as agonists and antagonists for genomic and rapid response receptors or as a ligand for the plasma vitamin D binding protein. / A.W. Norman , S. Ishizuka , W.H. Okamura // J. Steroid Biochem Mol Biol. – 2001. – Vol. 76, № 1-5. – P.49-59.
241. Norman, A.W. A vitamin D nutritional cornucopia: new insights concerning the serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population. / A.W. Norman // Am J. Clin Nutr. – 2008. – Vol. 88, № 6. – P.1455-1456.
242. Norman, A.W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. / A.W. Norman , R. Bouillon // Exp Biol Med (Maywood). – 2010. – Vol. 235, № 9. – P.1034-1045.
243. Oh, J. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. / J. Oh , S. Weng , S.K Felton et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 8. – P.687-698.
244. Olauson, H. New insights into the FGF23-Klotho axis. / H. Olauson , M.G. Vervloet , M. Cozzolino et al. // Semin Nephrol. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P.586-597.

245. Onelms, H. Cutaneous changes in patients with chronic renal failure on hemodialysis. / H. Onelms , S. Sener , S. Sasmaz , A. Ozer // *Cutan Ocul Toxicol.* – 2012. – Vol. 31, № 4. – P.286-291.
246. Osterberg, L. Adherence to Medication. / L. Osterberg , T. Blaschke // *N Engl J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 5. – P.487–497.
247. Palmer, S. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. / S. Palmer , M. Vecchio , J.C. Craig , M. Tonelli et al. // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P.179-191. doi: 10.1038/ki.2013.77
248. Panizo, S. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. / S. Panizo , S. Barrio-Vázquez , M. Naves-Díaz et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 11. – P.2735-2744.
249. Pasquali, M. Calcitriol/calcifediol ratio: An indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? / M. Pasquali , L. Tartaglione , S. Rotondi , M.L. Muci et al. // *BBA Clin.* – 2015. – № 3. – P.251-256. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.03.004
250. Patel, A.K. A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity, and Its Ultrasound-Based Measurement. / A.K. Patel , H.S. Suri , J. Singh , D. Kumar et al. // *Curr Atheroscler Rep.* – 2016. – Vol.18, № 12. – P.83.
251. Peacock, J. Oxford handbook of medical statistics / J. Peacock, P. Peacock // Oxford University Press. – 2011. – P. 517.
252. Pelczyńska, M. Hypovitaminosis D and adipose tissue - cause and effect relationships in obesity. / M. Pelczyńska , T. Grzelak , M. Walczak , K. Czyżewska // *Ann Agric Environ Med.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P.403-409. doi: 10.5604/12321966.1219177
253. Pfeifer, M. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. / M. Pfeifer , B. Begerow , H.W. Minne et al. // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 4. – P.1633-1637.

254. Pilz, S. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. / S. Pilz , A. Tomaschitz , C. Drechsler et al. // *Mol Nutr Food Res.* – 2010. – Vol. 54. – P.1103-1113.
255. Pilz, S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. / S. Pilz , S. Iodice , A. Zittermann , W.B. Grant , S. Gandini // *Am J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, № 3. – P.374-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020
256. Pittas, A.G. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. / A.G. Pittas , M. Chung , T. Trikalinos et al. // *Ann Intern Med.*-2010. – Vol. 152. – P. 307-314.
257. Pletcher, M.J. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. / M.J. Pletcher , J.A. Tice , M. Pignone , W.S. Browner // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, № 12. – P.1285-1292.
258. Plum, L.A. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. / L.A. Plum , H.F. DeLuca // *Nat Rev Drug Discov.* – 2010. – Vol. 9, № 12. – P.941-955.
259. Powe, C.E. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. / C.E. Powe , M.K. Evans , J. Wenger , et al. // *N. Engl J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 21. – P.1991-2000.
260. Priemel, M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. / M. Priemel , C. von Domarus , T.O. Klatte et al. // *J. Bone Miner Res.* – 2010. – Vol. 25. – P.305-312.
261. Puri, R. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. / R. Puri , S.J. Nicholls , M. Shao et al. // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 13. – P.1273-1282.
262. Quarles, L.D. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. / L.D. Quarles // *Exp Cell Res.* – 2012. – Vol. 318, № 9. – P.1040-1048.

263. Quinn, U. Arterial stiffness. / U. Quinn , L.A. Tomlinson , J.R. Cockcroft // *JRSM Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 1, № 6. – pii: cvd.2012.012024. doi: 10.1258/cvd.2012.012024
264. Qunibi, W.Y. Treatment of vitamin D deficiency in CKD patients with ergocalciferol: are current K/DOQI treatment guidelines adequate? / W.Y. Qunibi , A. Abdellatif , S. Sankar et al. // *Clin Nephrol.* – 2010. – Vol. 73. – P.276–285.
265. Räber, L. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. / L. Räber , M. Taniwaki , S. Zaugg et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 8. – P.490-500.
266. Rahman, A. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. / A. Rahman , S. Hershey , S. Ahmed et al. // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2007. – Vol. 103. – P.416-419.
267. Ray, L. A comparative study of serum aminotransferases in chronic kidney disease with and without end-stage renal disease: Need for new reference ranges. / L. Ray , S.K. Nanda , A. Chatterjee , R. Sarangi , S. Ganguly // *Int J. Appl Basic Med Res.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P.31-35. doi: 10.4103/2229-516X.149232;
268. Renaud, S. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. / S. Renaud , M. de Lorgeril // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339, № 8808. – P.1523-1526.
269. Riek, A.E. 1,25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. / A.E. Riek , J. Oh , C. Bernal-Mizrachi // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2013. – Vol. 136. – P.309-312.
270. Ritz, E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. / E. Ritz // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75, № 8. – P.771-773.
271. Rivara, M.B. Indication for Dialysis Initiation and Mortality in Patients With Chronic Kidney Failure: A Retrospective Cohort Study. / M.B. Rivara

- , C.H. Chen , A. Nair , D. Cobb et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 69, № 1. – P.41-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.024
272. Rodriguez, M. A New Data Analysis System to Quantify Associations between Biochemical Parameters of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease. / M. Rodriguez , M.D. Salmeron , A. Martin-Malo et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – e.0146801.
273. Roggeri, D.P. Evaluating targets and costs of treatment for secondary hyperparathyroidism in incident dialysis patients: the FARO-2 study. / D.P. Roggeri , M. Cozzolino , S. Mazzaferro et al. // *Int J. Nephrol Renovasc Dis.* – 2014. – № 8. – P.1-6.
274. Romero-Ortuno, R. Seasonal variation of serum vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Irish community-dwelling older people. / R. Romero-Ortuno , L. Cogan , J. Browne et al. // *Age Ageing.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P.168-174.
275. Ross, A.C. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. / A.C. Ross , J.E. Manson , S.A. Abrams , J.F. Aloia et al. // *J. Am. Diet Assoc.* – 2011. – Vol. 111, № 4. – P.524-527. doi: 10.1016/j.jada.2011.01.004
276. Saggese, G. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. / G. Saggese , F. Vierucci , A.M. Boot et al. // *Eur J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 174, № 5. – P.565-576.
277. Saquib, N. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in men: the Rancho Bernardo study. / N. Saquib , D. von Mühlen , C.F. Garland , E. Barrett-Connor // *Osteoporos Int.* – 2006. – Vol. 17, № 12. – P.1734-1741.
278. Sauter, T.S. Calcium Disorders in the Emergency Department: Independent Risk Factors for Mortality / T.S. Sauter , G. Gregor Lindner , S.S. Ahmad et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №7. – e.0132788.

279. Schaftenaar, F. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. / F. Schaftenaar , V. Frodermann , J. Kuiper , E. Lutgens // *Curr Opin Lipidol.* – 2016. – № 3. – P.209-215.
280. Schiller, A. Prognostic significance of 25-hydroxivitamin D entirely explained by a higher comorbidity burden: experience from a South-Eastern European Dialysis Cohort. / A. Schiller , M. Apetrii , M. Onofriescu et al. // *Hemodial Int.* – 2015. – Vol. 19, № 2. – P.249-255.
281. Schmid, H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. / H. Schmid , B. Hartmann , H. Schifffl // *Eur J. Med Res.* – 2009. – Vol. 14, № 5. – P.185-190.
282. Schnatz, P.F. The quantification of vitamin D receptors in coronary arteries and their association with atherosclerosis. / P.F. Schnatz , M. Nudy , D.M. O’Sullivan et al. // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 73. – P.143-147.
283. Schoen, F.J. Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. / F.J. Schoen , R.J. Levy // *J. Biomed Mater Res.* – 1999. – Vol. 47. – P.439-465.
284. Seirafian, S. The effect of oral vitamin D on serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. / S. Seirafian , Y. Haghdersaheli , M. Mortazavi , M. Hosseini , F. Moeinzadeh // *Adv Biomed Res.* – 2014. – № 3. – P.261. doi: 10.4103/2277-9175.148234
285. Sette, L.H. The reduction of serum aminotransferase levels is proportional to the decline of the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. / L.H. Sette , E.P. Lopes // *Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P.346-349. doi: 10.6061/clinics/2015(05)07
286. Shirazian, S. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. / S. Shirazian , J. Radhakrishnan // *Nat Rev Nephrol.* – 2010. – Vol. 6, № 8. – P.480-492.

287. Shobeiri, N. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. / N. Shobeiri, M.A. Adams , R.M. Holden // *Br J. Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol 77– № 1. – P.39-54.
288. Singh, R.B. Low fat intake and coronary artery disease in a population with higher prevalence of coronary artery disease: the Indian paradox. / R.B. Singh , M.A. Niaz , S. Ghosh , R. Beegom et al. // *J. Am. Coll Nutr.* – 1998. – Vol. 17, № 4. – P.342-350.
289. Sontakke, S. Evaluation of adherence to therapy in patients of chronic kidney disease. / S. Sontakke , R. Budania , C. Bajait , K. Jaiswal , S. Pimpalkhute // *Indian J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 47, № 6. – P.668-671.
290. Sprague, S.M. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. / S.M. Sprague , D. Coyne // *Clin J. Am. Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, № 3. – P.512-518.
291. Steinberg, D. Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin. / D. Steinberg // *Mol Nutr Food Res.* – 2005. – Vol. 49, № 11. – P.995-998.
292. Sun, Q. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. / Q. Sun , L. Shi , E.B. Rimm et al. // *Am. J. Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94. – P.534-542.
293. Szeto, F.L. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. / F.L. Szeto , C.A. Reardon , D. Yoon et al. // *Mol Endocrinol.* – 2012.–Vol. 26.–P.1091-1101.
294. Szulc, P. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk--the MINOS study. / P. Szulc , A. Varennes , P.D. Delmas et al. // *J. Bone Miner Res.*– 2010.– Vol. 25, № 6.– P.1446-1454.
295. Takeda, M. Oral administration of an active form of vitamin D₃ (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. / M. Takeda , T. Yamashita , N. Sasaki et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*– 2010.– Vol. 30, №12.– P.2495-2503.

296. Taylor, J.G. Calcium and phosphorus homeostasis. / J.G. Taylor , D.A. Bushinsky // *Blood Purif.* – 2009. – Vol. 27, № 4.– P.387–394.
297. Temel, R.E. A new model of reverse cholesterol transport: enTICEing strategies to stimulate intestinal cholesterol excretion. / R.E. Temel , J.M. Brown // *Trends Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 36, № 7.– P.440–451. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.002
298. Teng, M. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. / M. Teng , M. Wolf , M.N. Ofsthun et al. // *J. Am. Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16.– P.1115–1125.
299. Tentori, F. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. / F. Tentori , M. Wang , B.A. Bieber , A. Karaboyas et al. // *Clin J. Am. Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P.98-109. doi: 10.2215/CJN.12941213
300. Timms, P.M. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? / P.M. Timms , N. Mannan , G.A. Hitman , K. Noonan , P.G. Mills , D. Syndercombe-Court , E. Aganna , C.P. Price , B.J Boucher // *QJM.* – 2002. – Vol. 95. – P.787–796.
301. Tishkoff, D.X. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. / D.X. Tishkoff , K.A. Nibbelink , K.H. Holmberg , L. Dandu , R.U. Simpson // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149. – P.558–564.
302. Tonelli, M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Memb. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. / M. Tonelli , C. Wanner // *Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 160, № 3. – P.182. doi: 10.7326/M13-2453
303. Touboul, P.J. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of

- the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. / P.J. Touboul , M.C. Hennerici , S. Meairs , H. Adams et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol 34, № 4. – P.290–296. doi: 10.1159/000343145
304. Trakarnvanich, T. Effect of high dose ergocalciferol in chronic kidney disease patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency. / T. Trakarnvanich , O. Chalapipat , S. Disthabanchong et al. // *J. Med Assoc Thai.* – 2010. – Vol. 93. – P.885–891.
305. Trivedi, D.P. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. / D.R. Trivedi , R. Doll , K.T. Khaw // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P.469.
306. Tukaj, S. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on vascular smooth muscle cells. / S. Tukaj , P. Trzonkowski , C. Tukaj // *Acta Biochim Pol.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P.395-400.
307. Turan, M.N. FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients. / M.N Turan , F. Kircelli , M. Yaprak , A.R. Sisman et al. // *Int Urol Nephrol.* – 2016. – Vol. 48, № 4. – P.609–617.
308. Uemura, S. Assessment of Coronary Plaque Vulnerability with Optical Coherence Tomography. / S. Uemura , T. Soeda , Y. Sugawara et al. // *Acta Cardiol Sin.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P.1–9.
309. Uysal, S. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. / S. Uysal , A.G. Kalayci , K. Baysal // *Pediatr Cardiol .* – 1999. – Vol. 20. – P.283–286.
310. Van de Peppel, J. Vitamin D and gene networks in human osteoblasts. / J. Van de Peppel , J.P. Van Leeuwen // *Front Physiol.* – 2014. – № 5. – P.137.

311. Van Etten, E. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. / E. Van Etten, C. Mathieu // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 97. – P.93-101.
312. Vieth, R. Vitamin D toxicity, policy, and science. / R. Vieth // *J. Bone Miner Res.* – 2007. – Vol. 22. – Suppl 2. – V.64–68.
313. Wali, R.K. Vitamin D receptor is not required for the rapid actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to increase intracellular calcium and activate protein kinase C in mouse osteoblasts. / R.K. Wali , J. Kong , M.D. Sitrin , M. Bissonnette , Y.C. Li // *J. Cell Biochem.* – 2003. – Vol. 88, № 4. – P.794-801.
314. Walker, M.D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. / W.D. Walker , S.J. Silverberg // *J. Endocrinol Invest.* – 2008. – Vol. 31, № 10. – P.925–931.
315. Wang, L. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. / L. Wang , J.E. Manson , Y. Song , H.D. Sesso // *Ann Intern Med.* – 2010. – Vol. 152. – P.315–323.
316. Wang, T.J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. / T.J. Wang , M.J. Pencina , S.L. Booth et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 4. – P.503–511.
317. Wang, T.T. 1,25- dihydroxyvitamin D in a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. / T.T. Wang , F.P. Nestel et al. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 173. – P.2909-2912. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30508-6
318. Wang, Y. Vitamin D₃ attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. / Y. Wang , Y.H. Chiang , T.P. Su et al. // *Neuropharmacology.* – 2000. – Vol. 39, № 5. – P.873–80.
319. Wang, Y. Therapeutic effects of renal denervation on renal failure. / Y. Wang , S.W. Seto , J. Golledge // *Curr Neurovasc Res.* – 2013. – Vol. 10, № 2. – P.172–184.
320. Wanner, C. The heart and vascular system in dialysis. / C. Wanner , K. Amann , T. Shoji // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10041. – P.276–284.

321. Wasse, H. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. / H. Wasse , F. Cardarelli , C. De Staercke , C. Hooper et al. // BMC Nephrol. – 2011. – № 12. – P.24. doi: 10.1186/1471-2369-12-24
322. Wasson, L.T. Is vitamin D deficiency a risk factor for ischemic heart disease in patients with established cardiovascular disease? 10-year follow-up of the Nova Scotia Health Survey. / L.T. Wasson , D. Shimbo , M.R. Rubin et al. // Int J. Cardiol. – 2011. – № 148. – P.387–389.
323. Weber, K.T. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodeling of myocardium. / K.T. Weber , W.B. Weglicki , R.U. Simpson // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 81. – P.500–508.
324. Weishaar, R.E. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. / R.E. Weishaar , S.N. Kim , D.E. Saunders , R.U. Simpson // Am. J. Physiol Endocrinol Metab. –1990. – Vol. 258.–E134-142.
325. Weng, S. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. / S. Weng , J.E. Sprague , J. Oh et al. // PLoS ONE.–2013.№ 8.–e.54625.
326. Wetmore, J.B. Painless myocardial ischemia is associated with mortality in patients with chronic kidney disease. / J.B. Wetmore , M. Broce , A. Malas , et al. // Nephron Clin Pract. – 2012. – Vol. 122. – P.9-16.
327. Wierzbicka, J.M. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. / J.M. Wierzbicka , M.A. Żmijewski, A. Piotrowska , B. Nedoszytko et al. // Mol Cell Endocrinol. – 2016. – Vol. 437. – P.312–322. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.006
328. Wintermeyer, E. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. / E. Wintermeyer , C. Ihle , S. Ehnert et al. // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, № 6. – pii: E319.

329. 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.
330. Wu, I.W. Re-evaluating the predictive roles of metabolic complications and clinical outcome according to eGFR levels--a four-years prospective cohort study in Taiwan. / I.W. Wu , K.H. Hsu , C.C. Lee et al. // *BMC Nephrol.* – 2013. – Vol. 14. – P.92.
331. Wu, Q. Evidence for Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Associated With Metabolic Pathway Changes. / Q. Wu , X. Lai , Z. Zhu et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 32. – e.1273.
332. Wu-Wong, J.R. Vitamin d receptor activation mitigates the impact of uremia on endothelial function in the 5/6 nephrectomized rats. / J.R. Wu-Wong , W. Noonan , M. Nakane , K.A. Brooks et al. // *Int J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 2010. – P.625852. doi: 10.1155/2010/625852
333. Xiang, W. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. / W. Xiang , J. Kong , S. Chen et al. // *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 288. – E.125–132.
334. Yang, W. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. / W. Yang , D. Xie , A.H. Anderson et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P.236–243.
335. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* –2015. – Vol. 220. – P. 1-8.
336. Young, T.H. Quantitative rat liver function test by galactose single point method. / T.H. Young , H.S. Tang , Y.C. Chao et al. *Laboratory Animals.* – 2008. – Vol. 42, № 4, – P.495–504.
337. Yu, H.J. Analysis of 25-Hydroxyvitamin D Status According to Age, Gender, and Seasonal Variation. / H.J. Yu , M.J. Kwon , H.Y. Woo , H.

- Park // *J. Clin Lab Anal.* – 2016. – Vol. 30, № 6. – P.905–911. doi: 10.1002/jcla.21955
338. Yuste, C. The effect of some medications given to CKD patients on vitamin D levels. / C. Yuste , B. Quiroga , S.G. De Vinuesa // *Nefrología.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P.150–156.
339. Zeitz, U. al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. / U. Zeitz , K. Weber et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P.509–511.
340. Zella, L.A. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. / L.A. Zella , S. Kim , N.K. Shevde , J.W. Pike // *Mol Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20. – P.1231-1247.
341. Zeng, Y. Pathophysiology of valvular heart disease. / Y. Zeng , R. Sun , X. Li , M. Liu // *Exp Ther Med.*–2016.–Vol. 11,№ 4.–P.1184–1188.
342. Zhang, Y. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. / Y. Zhang , J. Kong , D.K. Deb et al. // *J. Am. Soc Nephrol* – 2010. – Vol. 21. – P. 966-973.
343. Zhao, G. Interaction between vitamin D receptor with caveolin-3 and regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in adult rat cardiomyocytes. / G. Zhao , R.U. Simpson // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 2010. – Vol. 121. – P.159-163.
344. Zhou, C. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. / C. Zhou , F. Lu , K. Cao , D. Xu et al. // *Kidney Int.*–2008.–Vol. 74,№ 2.–P.170-179. doi: 10.1038/ki.2008.101
345. Zisman, A.L. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. / A.L. Zisman , M. Hristova , L.T. Ho , S.M. Sprague // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P.36-43.

346. Zittermann, A. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? / A. Zittermann , S.S. Schleithoff , R. Koerfer // Heart Fail Rev. – 2006. – Vol. 11, № 1. – P.25-33.
347. Zittermann, A. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. / A. Zittermann , S.S. Schleithoff , C. Gotting et al. // Eur J. Heart Fail. – 2008. – № 10. – P.321-327.
348. Zwikker, H.E. Psychosocial predictors of non-adherence to chronic medication: systematic review of longitudinal studies. / H.E. Zwikker , B.J. Van den Bemt , J.E. Vriezekolk , C.H. Van den Ende , S. Van Dulmen // Patient Prefer Adherence. – 2014. – № 8. – P.519-563.