

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI
RESPUBLIKA IXTISOSLASHTIRILGAN NEFROLOGIYA ILMIY
AMALIY TIBBIYOT MARKAZI VA BUYRAKLAR
TRANSPLANTACIYASI**

B.M. Mirzaeva

**“DASTURLANGAN GEMODIALIZDA BUYRAK OSTEODİSTROFIYASI
MUAMMOLARI: ULARNI YECHISH YO‘LLARI”.**

Monografiya

Toshkent 2025

UDC: 616.61-002.2-008.853.9: 612.015.3

KBK:54.15(o'zbek)2

Mirzaeva B.M. "Dasturlashtirilgan gemodializda buyrak osteodistrofiyasi muammolari: ularni hal qilish yo'llari" Monografiya.Toshkent, 2022 yil –117s.: kasal.

Monografiyada kaltsiy fosfor almashinuvidagi kasalliklarining rivojlanishining etiologiyasi, patogenezi, diagnostikasi bo'yicha zamonaviy ma'lumotlarni to'liq va tizimli ravishda aks ettiradi, ularni chuqur bilish nafaqat to'g'ri tashxis qo'yish, balki optimal davolash usullarini to'g'ri tanlashning kalitidir. Buyrak osteodistrofiyasini erta tashxislash va dasturli gemodializda bo'lgan bemorlarda davolanish vaqtida tuzatish bemorlarning klinik va mehnat prognozini yaxshilash, asoratlarni va o'lim sonini kamaytirish, davolanish uchun davlat xarajatlarini kamaytirish imkonini beradi.

Monografiya umumiy amaliyot shifokorlari, magistrantlar va tibbiyot oliy o'quv yurtlarining klinik ordinatorlari uchun mo'ljallangan.

MUNDARIJA

<i>Qisqartmalar ro'yxati.....</i>	4
<i>Kirish.....</i>	6
<i>Xavf omillari uremik osteodistrofiyaga ta'sir qiladi.....</i>	9
<i>SBKda qon tomirlarining kalsifikatsiyasining hozirgi tushunchasi.....</i>	23
<i>Buyrak osteodistrofiyasining xususiyatlari</i>	32
<i>Yurak-qon tomir tizimini qayta qurish va suyakdan tashqari kalsifikatsiya.....</i>	47
<i>GSBK bilan og'rigan bemorlarda koronar va aorta kalsifikatsiyasi etiologyalar</i>	52
<i>Har xil etiologyali GSBK bo'lgan bemorlarda miyokardni qayta qurish indeksleri.....</i>	74
<i>Xulosa.....</i>	82
<i>Xulosalar.....</i>	88
<i>Adabiyotlar ro'yxati.....</i>	89

QISQARTMALAR RO'YXATI

SBK - surunkali buyrak kasalligi

DXA - Ikki fazali rentgen absorbtometriyasi

FGF - fibroblast o'sish omili

FT – son suyagi boshchasi

LS – umurtqa pogonasi

SD - standart og'ish

AC - aorta qopqog'i

Ao - aorta

LVH - chap qorincha gipertrofiyasi

GSBK - surunkali buyrak kasalligi V bosqich, dasturlashtirilgan gemodializ bilan davolash

DQB - diastolik qon bosimi

PVL - chap qorincha orqa devori

iLV - chap qorincha end-diastolik hajmi tana yuzasiga indekslanadi

iLA - chap atrium hajmi tana yuzasiga indekslanadi

iLVM - chap qorincha miokard massasi tana yuzasiga indekslanadi

EDV - oxirgi diastolik hajm

EDS - end-diastolik o'lcham

IMC - intima-media kompleksi

ESV - oxirgi sistolik hajm

PA - o'pka arteriyasi

LV - chap qorincha

LCA - chap koronar arteriya

LA - chap arteriyaning old-orqa o'lchami

IVS - interventrikulyar tosiq

MSCT - multispiral kompyuter tomografiyasi

OA – oguvchi arteriya

RWT - nisbiy devor qalinligi
RV - o'ng qorincha
RCA - o'ng koronar arteriya
APVA - oldingi interventrikulyar arteriya
SBP - sistolik qon bosimi
KFT - glomerulyar filtratsiya tezligi
UZD - ultratovush tekshiruvi
FV - chiqarish fraktsiyasi
SGN - surunkali glomerulonefrit
SPN - surunkali pielonefrit
YuQS - yurak urish tezligi
EDVD - endoteliyga bog'liq vazodilatatsiya
ExoEKG - ekokardiyografiya

KIRISH

So'nggi o'n yilliklarda surunkali buyrak kasalligining 5 bosqichi sog'liq uchun dolzarb muammo bo'lib qoldi. Moliyaviy xarajatlarning yuqoriligi, ijtimoiy va tibbiy muammolar barcha bemorlarni dasturli gemodializga jalb etmayotgani, gemodializga muhtojlar yil sayin 4 barobar ortib borayotgani mavzuning dolzarbligini tasdiqlaydi. Rivojlangan mamlakatlarda "... surunkali buyrak kasalligining so'nggi bosqichi vaqti-vaqti bilan o'sib boradi va 55 yoshdan oshgan bemorlarda o'lim xavfi ulushi yuqori. Bu, o'z navbatida, SBK bilan og'rigan bemorlarning o'limini 23,4% ga oshiradi ...". Surunkali buyrak kasalligining dastlabki bosqichlarida minerallar almashinuvining buzilishi tufayli buyrak osteodistrofiyasi xavfi mavjud. Bugungi kunda tibbiyotda buyrak transplantatsiyasining rivojlanishi "... uremik kardiopatiya va uremik osteodistrofiya natijasida o'lim va patologik shikastlanish xavfini istisno qilmaydi ...". Shu nuqtai nazardan, SBK terminal bosqichida dasturiy gemodializ olayotgan bemorlarda buyrak osteodistrofiyasining oldini olish va mutaxassislar tomonidan ko'rsatiladigan tibbiy yordam darajasini oshirish, shuningdek, patologik sinish, bir qator asoratlar xavfini bartaraf etish va nogironlik darajasini pasaytirish imkonini beradi. KFTning terminal bosqichiga o'tishning ishonchli ko'rsatkichlarini izlash va uning rivojlanishini barqarorlashtirish va dializ paytida hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan davolash usullarini tanlash dolzarb muammo bo'lib qolmoqda.

Dunyoda surunkali buyrak etishmovchiligining terminal bosqichida gemodializ olayotgan bemorlarda buyrak osteodistrofiyasini va uni davolash usullarini yaxshilash samaradorligini oshirish uchun dasturiy gemodializ olayotgan bemorlarda fosfor-kaltsiy va ikkilamchi giperparatiroidizmning faolligini asoslash zarur. yurak-qon tomir tizimini qayta qurish. Gemodializ dasturiga asosan fosfor absorberlaridan foydalanish kiradi, ular GSBK bilan og'rigan bemorlarda suyak to'qimalarining mineral zichligini ta'minlaydi va ulardan foydalanmasdan suyak to'qimalariga ta'sir qilish samaradorligini oshiradi. Gemodializ dasturi bilan

davolanayotgan va osteoporoz fonida davolanishning rivojlanishini baholash KKD bilan og'rikan bemorlarda yurak-qon tomir tizimini qayta qurish jarayonlarini baholashda alohida rol o'ynaydi.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish, tibbiyot tizimini jahon andozalariga moslashtirish, sog'liqni saqlash tizimini takomillashtirish va aholini ijtimoiy muhofaza qilish bo'yicha vazifalar belgilab berildi."...aholiga tibbiy yordam ko'rsatish samaradorligi, sifati va ulardan foydalanish imkoniyatini oshirish, shuningdek, yuqori texnologiyali diagnostika va davolash usullarini joriy etish, patronajning samarali modellarini yaratish orqali sog'lom turmush tarzini targ'ib qilish va kasalliklarning oldini olish tizimini yaratish...". yuqori sifatli tibbiy yordam ko'rsatishda zamonaviy texnologiyalardan foydalanishni takomillashtirish.

Yurak-qon tomir kasalliklari va o'limning yuqori ko'rsatkichlari CKD so'nggi bosqichi bo'lgan bemorlar uchun jiddiy muammo bo'lib qolmoqda. Qon tomirlarining kalsifikatsiyasi yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishiga hissa qo'shadi va hozirda CKDda qon tomirlarining kalsifikatsiyasini oldini olish va davolash uchun keng imkoniyatlar mavjud. Cheklangan miqdorda fosforli parhez, yaxshi saqlangan, xavfsiz, kaltsiyni saqlaydigan fosfat bog'lovchilardan foydalanish buning dalilidir.

Progressiv CKD paratiroid gormoni, fosfor, FGF23, osteoprotegerin, sklerozin, Dickkopf bilan bog'liq protein konsentratsiyasining ortishi va alfa-Klotho va 1,25 dihidroksivitamin D konsentratsiyasining pasayishi bilan bog'liq. Suyak metabolizmining xususiyatlari alfa-kolin-protokolinning faolligiga bog'liq. 1, 1-toifa kollagen C-terminal telopeptid, tartratga chidamli kislota fosfataza. Bularning barchasi suyak shakllanishi, rezorbsiyasi va osteoblastlar va osteotsitlarning faoliyatiga ta'sir qiladi.

Uremik osteodistrofiyaga ta'sir qiluvchi xavf omillar

Buyrak osteodistrofiyasini davolash mineral va gormonal buzilishlarni tuzatish bilan boshlanadi (65), ya'ni D vitamini preparatlarini qo'llash, qon fosfatlari

konsentratsiyasini kamaytirish, kaltsiy mimetikasini qo'llash va ehtimol giperparatiroidizmni jarrohlik yo'li bilan tuzatish [67,68,69,70].

Uremik osteodistrofiya uchun dori terapiyasi antirezorptiv preparatlarni o'z ichiga oladi - bifosfonatlar va Denosumab. Ushbu dorilar guruhlar keksalik osteoporozini davolashda keng qo'llaniladi. Ushbu dorilar adinamik osteodistrofiya holatida kontrendikedir, ammo bifosfonatlarning yuqori dozasi adinamik osteodistrofiya rivojlanishi bilan bog'liqligi haqida ma'lumot yo'q. Shuningdek, ushbu dorilarning prognozni yaxshilashi va SBK bilan bog'liq suyak va mineral kasalliklarning og'irligini kamaytirishi haqida ma'lumotlar yo'q. Ushbu dori-darmonlarni KDIGO tavsiyalariga ko'ra qo'llash, dalillar yo'qligiga qaramay, xususiyatlari mavjud sinovlarga kiritilgan bemorlarga mos keladigan bemorlarda maqbul bo'lishi mumkin.

Bifosfonatlar osteoklastlar tomonidan tanlab olinadigan molekulalar bo'lib, ular fosforilaza moddalar sintezini ingibir qiladilar. Shunday qilib, bu osteoklast faolligini faollashtiruvchi va suyak rezorbsiyasini sekinlashtiradigan dorilar (71,72,73). Og'iz orqali qabul qilinadigan dorilar past reabsorbciyaga ega (1% dan kam), bundan tashqari, preparatning taxminan 50% osteoklastlar tomonidan qabul qilinmaydi va buyraklar tomonidan yuviladi. Shunday qilib, bu dorilarning ta'siri buyraklarning funktsional holatiga va suyak metabolizmining faolligiga bog'liq (74,75,76). Ushbu dorilar glomerulyar filtratsiya tezligi 30 ml / min dan kam bo'lgan hollarda va suyak rezorbsiyasi belgilarining past konsentratsiyasida kontrendikedir, bu osteodistrofiyaning adinamik turini ko'rsatadi (77,78).

So'nggi yillarda KKD bilan og'rigan bemorlarda bifosfonatlar (risendronat va alendronat) samaradorligi bo'yicha bir nechta sinovlar (20 ta sinov va 4 ta meta-tahlil) o'tkazildi. Ushbu tadqiqotlarning aksariyati KFT 30 ml / min dan yuqori bo'lgan bemorlarni o'z ichiga oldi va dorilarning femur bo'yinini emas, balki bel umurtqalarining mineral zichligini oshirishda samaradorligini ko'rsatdi, shu bilan birga patologik yoriqlar xavfi sezilarli darajada kamaydi. Terapiya va kuzatishning maksimal davomiyligi 5 yil edi [79,80,81,82,83]. GSBK bilan og'rigan bemorlarda

bifosfonatlardan foydalanish bo'yicha ma'lumotlar yo'q; 5 yildan ortiq dori vositalarini qo'llash va femurning patologik yoriqlarini oldini olish samaradorligi to'g'risida ma'lumotlar yo'q [84,85].

Denosumab yangi biologik preparat bo'lib, kappa yadroviy omili (RANKL) retseptorlari faollashtiruvchisiga monoklonal antikor bo'lib, osteoklastlarning ko'payishi va differentsiatsiyasini inhibe qiladi va shu bilan suyak rezorbsiyasini va faol suyak metabolizmini kamaytiradi [86,87]. Preparatning samaradorligi FREEDOM tadqiqotida o'rganildi, unda SBK bilan kasallangan bir guruh bemorlar ishtirok etdi. Ushbu molekula buyraklar tomonidan yuvilmaydi, lekin retikuloendotelial tizim organlarida yo'q qilinadi (yarimparchalanish davri 6 oy), shuning uchun uni buyrak funksiyasi sezilarli darajada kamaygan taqdirda ham buyurish mumkin. Umurtqa va femurlarning patologik yoriqlari xavfini kamaytirishda ishonchli samaradorlik ko'rsatilgan [87,88]. Preparatni qo'llash gipokalsemiya, giperparatiroidizm va gipovitamin D bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ammo bu yon ta'sirlar kaltsiyni qo'llash orqali tuzatilishi mumkin [89,90]. SBK III-V bilan og'rigan bemorlarda denosumabni qo'llash va davolashning samarali davomiyligi uchun hech qanday dalil asos yo'q.

Samarali antirezorbsiya strategiyasining yo'qligi denosumabning yorliqdan tashqari keng qo'llanilishiga olib keldi, bu uning KFT <30 ml / min bo'lgan bemorlarda profilaktika samaradorligi va xavfsizligi to'g'risida qo'shimcha kuzatuv ma'lumotlarini taqdim etishi mumkin.

Uremik osteodistrofiyani davolashning yana bir yo'nalishi osteoanabolik dorilar - rekombinant paratiroid gormoni [91,92]. Paratiroid gormoni (teriparatid, abolarparatid) dan foydalanish suyak metabolizmining faolligini oshirishga imkon berganda, uni qo'llash faqat paratiroid gormonining normal yoki past konsentratsiyasi va adinamik osteodistrofiya belgilari bilan mumkin. Singanlarning oldini olish bo'yicha sinov SBK va gipoparatiroidizm bilan og'rigan bemorlarda paratiroid gormonining rekombinant shakllarining suyak mineral zichligi (ham umurtqa pogonasi, hamda son suyagi boshchasi) nuqtai nazaridan samaradorligini

va suyakdan tashqari kalsifikatsiya faolligini oshirmasdan patologik yoriqlarning oldini olish samaradorligini ko'rsatdi [95,96,97]. Nojo'ya ta'siri giperkalsemiyadir [98,99,100].

Osteonabolik terapiyaning yangi yo'nalishi - antianabolik ta'sirga ega bo'lgan signalizatsiya oqsili bo'lgan sklerozinga monoklonal antikorlarning rivojlanishi.

Giperfosfatemiyaning korrektsiya usuli - bu fosfat bog'lovchilar, fosfat-anoinni faol kation bilan almashtirish va oshqozon-ichak traktidan chiqariladigan fosfatning qayta so'rilishi mumkin bo'lgan shaklini hosil qilish orqali oshqozon-ichak traktida fosfatlarning so'rilishini kamaytiradigan dorilar sinfidir. Fosfat biriktiruvchi moddalarni qo'llash bilan bog'liq muhim muammo bemorlarning past darajada muvofiqligi bo'lib, bu juda ko'p miqdordagi planshetlar va ularning kattaligi, shuningdek, oshqozon-ichak traktining yon ta'sirining rivojlanishi bilan bog'liq [233].

Fosfat bog'lovchilarining har xil turlari mavjud:

alyuminiy o'z ichiga olgan, ulardan foydalanish alyuminiy toksikligi va alyuminiy bilan bog'liq bo'lgan gematopoez va ensefalopatiyani bostirish bilan bog'liq [234,235,236,237];

kaltsiy karbonat va kaltsiy asetat [238,239,240,241,264], salbiy ta'sirlar ekstraosseous kalsifikatsiyaning kuchayishini o'z ichiga olishi mumkin [47];

Magniy o'z ichiga olgan fosfat bog'lovchilar [42] qo'shimcha ijobiy ta'sirga ega bo'lib, kaltsiy ionlari bilan birlashib, tomirlarning kalsifikatsiyasini kamaytiradi, ammo salbiy tomoni periferik qonda magniy konsentratsiyasining oshishi hisoblanadi;

polimerik va boshqa kaltsiy va magniy bo'lmagan fosfat bog'lovchilar:

Sevelamer gidrokloridi, 2001 yilda amaliy sog'liqni saqlashga kiritilgan birinchi metall bo'lmagan so'rilmaydigan anion almashinadigan fosfat biriktiruvchisi [24];

bilaksomer boshqa so'rilmaydigan polimerik fosfat bog'lovchidir

Calciy karbonat - bemorlar uchun muhim afzalliklarga ega bo'lgan birinchi chaynaladigan fosfat bog'lovchisi, oz sonli tabletkalarda ifodalangan, ammo diareya va ko'ngil aynishi aniq va tez-tez yon ta'sir qiladi. Preparat jigar va suyak to'qimalarida to'planadi, ammo hozirgi kunga qadar uzoq muddatli (6 yillik tadqiqotlar) preparatning to'planishi bilan bog'liq sezilarli salbiy klinik ta'sirlar qayd etilmagan;

Temir sitrat va sukrofer oksidonotori polimerik temir o'z ichiga olgan chaynaladigan fosfat bog'lovchilari bo'lib, ichaklarda erimaydigan komplekslarni hosil qiladi; oshqozon-ichak traktining nojo'ya ta'siri kam uchraydi, ammo engil diareya va qondagi temir konsentratsiyasining biroz oshishi mumkin [26,70].

Sevelamer gidroxloridini qo'llash kaltsiy o'z ichiga olgan dorilarga qaraganda aniqroq bo'lgan giperfosfatemiyaning samarali tuzatish bilan bog'liq, shuningdek, qo'shimcha ta'sir - endotelial funktsiyani yaxshilash [51,25] va tizimli yallig'lanish faolligini pasaytirish - qondagi C-reaktiv protein konsentratsiyasining pasayishi (va konsentratsiyali konsentratsiyali karbon-karbon-6). Sevelamer nafaqat fosfatlarni, balki ichak bo'shlig'idagi safro kislotalarini ham bog'laydi [14], bu hipolipidemik va gipoglikemik ta'sirga ega [55, 56, 57, 58].

HCVDda qon tomirlarining kalsifikatsiyasining hozirgi tushunchasi

Yurak-qon tomir kasalliklari KBB bilan kasallangan bemorlarning kasalxonaga yotqizilishi va o'limining asosiy sababidir [1]. Eng tez-tez uchraydigan anomaliya, LV gipertrofiyasi o'limning asosiy yurak prognozchisidir [2,3]. CKDning yurak asorati uremik kardiopatiyadir [4,5,6]. Uremik kardiopatiyaning patogenezi murakkab va to'liq ochilmagan [7].

Gemodializ texnikasi, gipertoniya, gipervolemiya, anemiya va suyak-mineral kasalliklarni tuzatish usullari va tamoyillari bo'yicha sezilarli yutuqlarga qaramay, bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim bilan bog'liq bo'lgan miokardni qayta qurish rivojlanishi va rivojlanishi kuzatiladi [8].

So'nggi o'n yilliklarda buyrak osteodistrofiyasi patogenezinin yangi komponentlari, xususan, fibroblast o'sish omili (FGF23) va uning kofaktori alfa-

Klotho aniqlandi. FGF23 miyokard patologiyasini keltirib chiqaradigan omil, alfa-Klotho esa himoya qiluvchi omildir [9,10,11,12,13,14,15,16,17]. Alpha-Klotho - fosforuretik gormon. Bir-biri uchun majburiy bo'lgan bu ikkala omil ham antagonistik ta'sirga ega [18]. Uremik nefropatiya endi nafaqat skelet patologiyasining tor doirasida ko'rib chiqiladi; qon tomir kalsifikatsiyasining rivojlanishidagi ishtiroki isbotlangan [19]. Giperfosfatemiya, alfa-Klotho etishmovchiligi va FGF23 kontsentratsiyasining ortishi triadasi patofiziologiyada markaziy rol o'ynaydi.

CKDning yurak-qon tomir ko'rinishlarida LV gipertrofiyasining roli

CKD tashxisi qo'yilgan barcha bemorlarning faqat uchdan bir qismi terminal bosqichida omon qoladi; o'lim darajasi yuqori yurak-qon tomir xavfi bilan bog'liq [20]. Gemodializni boshlash yurak-qon tomir xavfining oshishi bilan bog'liq. Gemodializda bo'lgan bemorlarda o'lim xavfi umumiy populyatsiyadagi xavfdan 10-100 baravar ko'pdir [21]. 1998 yilda Foley tomonidan ishlab chiqilgan bu pozitsiya bugungi kungacha o'zgarmagan [8].

Yuqori yurak-qon tomir xavfining sababi bir nechta an'anaviy xavf omillari (yosh, arterial gipertenziya, dislipidemiya, semizlik, diabet, chekish, erkak jinsi, jismoniy harakatsizlik, oilaviy tarix) va noan'anaviy xavf omillari (homosistein, lipoprotein-a, past zichlikdagi oqsillar, lipoproteinlar, giperaktivlik), C-proteinlar, giperaktivlik bilan bog'liq. shuningdek, KKH bilan bog'liq yangi omillar (uremik intoksikatsiya, anemiya, gipervolemiya, lipid peroksidatsiyasi, yallig'lanish, insulin qarshiligi, giperfosfatemiya) [22,23].

To'satdan yurak o'limi dasturlashtirilgan gemodializ olgan bemorlarda yurak etishmovchiligi, o'tkir miokard infarkti va o'tkir serebrovaskulyar avariyalardan ustun bo'lgan barcha o'limlarning 40% ni tashkil qiladi [24].

To'satdan yurak o'limi yurakning tuzilishi normal bo'lgan odamlarda ham sodir bo'lishi mumkin bo'lsa-da, bu asorat ko'pincha o'limga olib keladigan qorincha aritmiyalari uchun substrat bo'lib xizmat qiladigan uremik kardiopatiya fonida rivojlanadi [25]. Umumiy populyatsiyada to'satdan yurak o'limining eng keng

tarqalgan sababi o'tkir miokard ishemiyasi hisoblanadi. Shu bilan birga, gemodializ bilan og'rigan bemorlarda qo'zg'atuvchi omillarga anemiya, giperparatiroidizm, giperfosfatemiya, giper- yoki gipokalsemiya, elektrolitlar muvozanati, surunkali gipervolemiya, yallig'lanish, yurak ishemik kasalligi, vegetativ asab tizimining disfunktsiyasi (simpatik asab tizimining giperaktivligi yoki barorefleks) kiradi. sistolik disfunktsiya va LV gipertrofiyasi [26].

Tadqiqotlar uremik kardiyomiyopatiyaning asosiy belgisi sifatida LV gipertrofiyasini (LVH) ta'kidlaydi, bu aritmiya uchun substrat bo'lib xizmat qiladi. LVH CKD ning dastlabki bosqichlarida allaqachon kuzatiladi. O'rtacha, dializdan oldingi bosqichlarda LVH bilan kasallanish 65% ga etadi: KBH bo'lgan bolalarda 69% va kattalardagi bemorlarda 75%. 5 yildan ortiq gemodializ bilan og'rigan bemorlarda LVH bilan kasallanish 100% ga etadi [27,28,29]. LVH rivojlanishi bilan yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim darajasi [3,28], dastlabki LVM va boshqa xavf omillaridan qat'i nazar, qat'iy bog'liqlik qayd etiladi [29]. Patomorfologik jihatdan aritmiyaning strukturaviy asosi miyokardning to'qima tuzilishining buzilishi - üremik kardiyomiyopatiyaning patomorfologik ko'rinishi bo'lgan muhim miqdordagi zich birikmalarning yo'qolishi bilan kardiyomiyositlarning xaotik joylashuvi (6).

CKD bilan bog'liq kardiyomiyopatiya.

Uremik kardiyomiyopatiya birinchi marta 1967 yilda Bayli tomonidan og'ir kardiomegaliya sifatida tasvirlangan, uning regressiyasiga past proteinli dieta orqali erishish mumkin edi [30]. 1975 yilda Yanxez kardiomegali va perikardit bilan namoyon bo'lgan uremik kardiyomiyopatiyaning ettita holatini tasvirlab berdi, ularning regressiyasi gemodializ va buyrak transplantatsiyasi kontekstida kuzatildi [31].

Uremik kardiyomiyopatiyaning patogenetik mexanizmlarini o'rganish 60 yildan ortiq davom etmoqda. Dastlab, uremik toksinlar, surunkali gipervolemiya, anemiya, aylanma katekolaminlar, L-karnitin etishmovchiligi va ikkilamchi giperparatiroidizm javobgar omillar sifatida tan olingan [6]. Bugungi kunda uremik

kardiyomiyopatiya kardiyomegali, sistolik miokard disfunktsiyasi va perikardit bilan namoyon bo'lgan, KKH bilan bog'liq va CKD bilan parallel ravishda va gemodializ fonida rivojlanayotgan miyokardning strukturaviy va funktsional qayta tuzilishi sifatida aniqlanadi [4,33].

Gemodializ texnologiyasi va yurak-qon tomir tibbiyotidagi yutuqlar uremik kardiyomiyopatiya bilan og'rigan bemorlarning prognozini yaxshilashga va yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim xavfini kamaytirishga yordam berdi. Biroq, gemodializ paytida erishilgan hajm, elektrolitlar buzilishi, uremiya va anemiya [32,35] to'liqroq tuzatilganiga qaramay, KBH bilan og'rigan bemorlarda LVH uremik kardiyomiyopatiya asoratlarning rivojlanishida o'zining asosiy rolini saqlab qoladi [6].

Uremik kardiyomiyopatiya rivojlanishida suyak mineral buzilishlarining (uremik osteodistrofiya) roli. Ikkilamchi giperparatiroidizm qon tomirlarining kalsifikatsiyasi, LVH va miyokard disfunktsiyasi bilan bog'liq. Ushbu assotsiatsiya birlamchi giperparatiroidizm ham kuzatiladi va davolanish bilan regressga moyil bo'ladi (36). Giperparatiroidizm, shuningdek, kardiyomiyositlarning kaltsiyning ortiqcha yuklanishi va mineralokortikoid retseptorlarining faollashishi tufayli arterial gipertenziya va LVH bilan bog'liq [37,38,39]. So'nggi dalillar qon tomirlarining kalsifikatsiyasida giperfosfatemiyaning rolini, shuningdek, uremik osteodistrofiyada fosfatlarning etakchi rolini ko'rsatadi. Fosfat toksikligi yurak-qon tomir kasalliklaridan o'limning asosiy sababi sifatida tan olingan [34]. Qon tomirlarining kalsifikatsiyasi hujayralar tomonidan boshqariladigan faol jarayon bo'lib, bu erda ektopek kaltsiy va fosfat konlari asosan arteriyalar va yurak klapanlarining mushak qatlamida qayd etiladi. Giperfosfatemiya to'g'ridan-to'g'ri III turdagi natriyga bog'liq fosfat kotransportatori (PhiT-1) yoki tomir devorining silliq mushak hujayralari orqali qon tomirlarining kalsifikatsiyasiga olib keladi, fosfatlarning hujayra ichidagi kontsentratsiyasini oshiradi va osteogenez genlarining ekspressiyasini faollashtiradi [19].

Giperfosfatemiya endotelial hujayralarga toksik ta'sir ko'rsatadi, bu esa prokoagulyant moddalarning chiqarilishiga va apoptozni keltirib chiqaradi [40]. Endotelial hujayralarga bu ta'sir ham PhT-1 ga bog'liq [41].

Giperfosfatemiyaning kardiomiotsitlarga bevosita ta'siri aniqlanmagan. Giperplaziyaning ta'siri va kardiomyositlarning o'zaro joylashishining buzilishi giperfosfatemiya, FGF23 va alfa-Klotoning aylanma darajalari bilan bog'liqmi yoki yo'qmi noma'lum. Hujayra madaniyatida yuqori fosfat kontsentratsiyasi kardiomiotsitlar apoptozini, fibroblast proliferatsiyasini va silliq mushak hujayralarining ko'payishi va migratsiyasini keltirib chiqaradi. Miyofibroblast transformatsiyasining giperfosfatemiya bilan bog'liq induksiyasi taklif etiladi [42,43].

Shunday qilib, CKDdagi giperfosfatemiya bevosita koronar va tizimli kalsifikatsiyani, yurak qopqog'ini kalsifikatsiyasini, endotelial hujayra disfunktsiyasini va apoptozni keltirib chiqaradi. Ushbu o'zgarishlar bilvosita gipertenziya, puls bosimining ko'tarilishi va miyokardning oldingi yuklanishidan kelib chiqqan LVH ga olib keladi. Kardiomiotsitlar apoptozi qolgan mushak hujayralarining giperplaziyasi, qon tomir silliq mushak hujayralarining migratsiyasi natijasida kelib chiqqan miokard fibrozining faollashishi va ularning fibroblastlarga aylanishi bilan bog'liq. Ushbu o'zgarishlar perivaskulyar fibrozning paydo bo'lishini tushuntiradi.

FGF23 ning uremik kardiomyopatiyadagi roli. FGF23 osteotsitlar tomonidan chiqariladigan peptidlar oilasining a'zosi [44]. 2000-yilda tasvirlangan FGF23 genidagi mutatsiya natijasida kam uchraydigan autosomal dominant kasallik, gipofosfatemik sindrom [45], buyrakda fosfat yo'qotilishining ko'payishi, 1,25-digidroksi D vitaminining past darajasi va suyak mineral zichligining yo'qolishi bilan tavsiflanadi. Ushbu genning giperaktivligi bilan teskari holat D vitamini darajasining oshishiga, ektopik va qon tomirlarining kalsifikatsiyasiga va erta o'limga olib keladi. Bugungi kunga qadar tasvirlangan FGF23 genidagi mutatsiyalar

uremik osteodistrofiya va kardiopatiya rivojlanishidagi fosfatlar va ular bilan bog'liq kasalliklarning rolini to'liqroq tushunishga imkon berdi [46].

FGF23 peptidining o'zi membrana retseptorlari uchun past yaqinlikka ega va FGF retseptorlari 1c ning FGF23 ga yaqinligini kuchaytiruvchi kofaktor sifatida alfa-Klotoni talab qiladi [47]. Retseptorlarning faollashishi hujayra ichidagi signalizatsiya yo'lining faollashishiga va 2a / c natriyga bog'liq fosfor kotransporterining tashqi ko'rinishiga olib keladi. Ta'riflangan reaksiyalar proksimal buyrak kanalchalarining membrana retseptorlarini bloklaydi, glomerulyar filtratdan fosfat reabsorbtisiasini kamaytiradi va fosfaturiyani oshiradi [44,48]. Fosfaturik ta'sirga qo'shimcha ravishda, FGF23 ham 1-alfa gidroksilaza faolligini bloklaydi va gidroksilaza-24 faolligini oshiradi. Natijada, 1,25-gidroksivitamin D sintezi kamayadi va uning parchalanishi kuchayadi, bu esa fosforning ichakda so'rilishini pasayishiga olib keladi. FGF23 shuningdek, paratiroid gormonining sarum kontsentratsiyasini kamaytiradi, uning sekretsiasini bloklaydi, bu suyak rezorbsiasini kamaytiradi va qon aylanishiga fosfor chiqaradi [48].

CKDda ishlaydigan nefronlar massasining kamayishi ijobiy fosfat balansiga olib keladi, bu esa o'z navbatida FGF23 darajasining oshishiga va fosfaturiyaga olib keladi va ichakda fosfatning so'rilishi va suyak to'qimasidan fosfat chiqishi kamayadi. Giperfosfatemiya CKD ning ilg'or bosqichlarida kuzatilgan bo'lsa-da, FGF23 kontsentratsiyasi erta boshlanadi va gemodializ zarur bo'lganda eng yuqori darajaga etadi.

Ajablanarlisi shundaki, FGF23 kontsentratsiyasini oshirishning fosfat gomeostazini saqlab qolish uchun kutilayotgan foydali ta'siri, ayniqsa gemodializdagi bemorlarda yurak-qon tomir va barcha sabablarga ko'ra o'lim xavfi bilan qon zardobidagi FGF23 kontsentratsiyasini bog'laydigan ko'plab kuzatuvlardan farq qiladi. Bundan tashqari, o'lim xavfi fosfat kontsentratsiyasiga bog'liq emas, bu fosfatdan mustaqil mexanizmning ishtirokini ko'rsatadi [9,10,11].

FGF23 kontsentratsiyasi nafaqat o'lim darajasi, balki LVHning og'irligi bilan ham bog'liq bo'lib, bu omilning LVH rivojlanishiga ta'siri haqida farazni keltirib

chiqaradi. 2011-yilda FGF23 tomonidan calcineurin / NFAT signalizatsiya yo'lini faollashtirish orqali izolyatsiya qilingan kardiyomiyositlarning gipertrofiyasini qo'zg'atish tasdiqlandi. Bu ta'sir alfa-Klotho kofaktoriga bog'liq emas. Organizm darajasida FGF23 in'ektsiyasi LVH rivojlanishiga olib keladi, bu FGF23 ning LVH va yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim darajasining rivojlanishida dasturiy gemodializdagi CKD bemorlarida rolini tasdiqlaydi [13].

2012-yilda Shalkob FGF23 ning monoklonal antikorlar tomonidan uzoq muddatli neytrallanishining ta'sirini CKD ning eksperimental modelida tahlil qildi. Ajablanarlisi shundaki, qon zardobida paratiroid gormoni kontsentratsiyasining pasayishi va 1,25-dihidroksivitamin D kontsentratsiyasining oshishiga qaramay, LVH, qon fosfat darajasi, qon tomirlarining kalsifikatsiyasining kuchayishi yoki o'lim darajasiga ta'siri aniqlanmadi. Muallifning ta'kidlashicha, salbiy ta'sirlar peptid kontsentratsiyasining haddan tashqari "subfiziologik" pasayishi bilan bog'liq [50].

Umuman olganda, yuqori FGF23 darajalari miyokardning moslashuvi va uremik kardiyomiyopatiya nuqtai nazaridan zararli bo'lsa-da, bu peptid giperfosfatemiya bilan bog'liq yurak-qon tomir shikastlanishidan himoya qilish mexanizmida funktsionaldir.

Ko'pgina tadqiqotlar FGF23 bilan bog'liq bo'lgan gipofosfatemiya bilan og'rigan bemorlarda yuqori yurak-qon tomir xavfi va LVHni ko'rsatadi, monoklonal antikor terapiyasi paytida yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatish xavfini oshirmasdan ushbu bemorlarda mineral buzilishlarning normallasishi [51,52,53,54]. FGF23 ning fiziologik ta'sirini yo'qotmasdan monoklonal antikorlar bilan FGFR4 retseptorlarini blokirovka qilish paytida LVHning pasayishi kuzatiladi [55]. FGFR4 ga ta'sir qilish orqali LVHning faollashishi alfa-Klotho-mustaqil ta'sir bo'lib, FGF23 retseptorlariga monoklonal antikorlardan foydalanishga asoslangan dori terapiyasining kelajakdagi rivojlanishini bashorat qilish imkonini beradi.

CKDda qon tomirlarining kalsifikatsiyasining hozirgi tushunchasi.

CKD bilan bog'liq qon tomirlarining kalsifikatsiyasi dastlab passiv jarayon deb hisoblangan, unda kaltsiy va fosforning anormal regulyatsiyasi tomir devorida to'plangan minerallarning tez cho'kishiga olib keldi. G'ayritabiiy kaltsiy va fosfor CKDda kalsifikatsiyada katta rol o'ynasa-da, hozirgi vaqtda bu skelet suyagi shakllanishiga o'xshash yuqori darajada tartibga solinadigan, faol va murakkab jarayon ekanligi ma'lum.

Tomir devorida kaltsiy to'planishidan oldin, tomirlarning silliq mushak hujayralari suyak hosil qiluvchi hujayralarga o'tadi. Ushbu fenotipik jihatdan ajralib turadigan hujayralar silliq mushak hujayralarining o'ziga xos genlarini, masalan, silliq mushak a-aktini va silliq mushak 22a (SM22a) ni pasaytiradi. Shu bilan birga, bu hujayralar Runx2 (Cbfa1), osterix, osteopontin, osteokalsin va gidroksidi fosfataza kabi osteoxondroz signalizatsiya qiluvchi oqsillarni kodlovchi genlarni tartibga soladi. Ushbu osteoblast/xondrositga o'xshash hujayralar qisqarish qobiliyatini yo'qotadi, lekin kollagen matritsasini ishlab chiqarish qobiliyatiga ega bo'ladi va tomir devorlarining mineralizatsiyasini boshlashi mumkin bo'lgan kaltsiy va fosfarga boy matritsa pufakchalarini hosil qiladi. Tomirlarning silliq mushak hujayralaridagi fenotipik o'zgarishlar patologik kalsifikatsiyaning rivojlanishidagi muhim qadamdir [156]. Oddiy osteoblastlar differentsiatsiyasida ishtirok etadigan asosiy transkripsiya omili Runx2 bu fenotipik o'zgarishlarda hal qiluvchi omil hisoblanadi. Qon tomir silliq mushak hujayralarida Runx2 ning yo'qligi bu hujayralardagi morfologik o'zgarishlarni va mineralizatsiyani oldini oladi [215,217].

Elastin aorta devoridagi eng ko'p miqdorda oqsil bo'lib, uning degradatsiyasi uremiya va CKDda sodir bo'lishi ko'rsatilgan. In vitro, elastindan olingan peptid bo'lgan a-elastin bilan qo'shilishi yuqori fosfatli muhitda o'stirilgan silliq mushak hujayralarining kalsifikatsiyasini oshiradi [142]. Uremiyaga ikkilamchi elastin etishmovchiligi bo'lgan sichqonlar, agar ular yuqori fosfatli dieta bilan oziqlanmasa, medial arterial kalsifikatsiyani rivojlantirmaydi; Bunday elastin degradatsiyasi ham mineral disregulyatsiyada kaltsiy to'planishi joyi bo'lib xizmat qiladi [178]. Elastin degradatsiyasiga matritsali metalloproteazlar (MMPs), xususan MMP-2 va MMP9

deb nomlanuvchi proteazlar sinfi vositachilik qiladi, ular KKDda ko'tariladi, bu esa elastin bilan bog'lanishi va degradatsiyasiga olib keladi. CKD sichqonlarida ko'paygan uchinchi proteaz Katepsin-S ham ushbu uremik holatlarda kuzatilgan elastin parchalanishini tartibga solish uchun javobgardir [101]. Elastin parchalanishi osteoblast differentsiatsiyasida ishtirok etuvchi va qon tomir silliq mushak hujayralarining kalsifikatsiyasini to'g'ridan-to'g'ri tezlashtiradigan transformatsiya qiluvchi o'sish omili-b ning ortiqcha sekretsiyasini keltirib chiqaradi [179]. Elastinning parchalanishi uning normal arterial gemodinamikada rolini yo'qotganligi sababli CKDda kuzatiladigan arterial qattqlikning kuchayishiga yordam beradi [126].

CKD bilan kasallangan odamlarda D vitamini faollashishi va D vitamini retseptorlari agonistlari va kaltsiy asosidagi fosfat bog'lovchilari tufayli sporadik giperkalsemiya va kaltsiy yukining ortishi kuzatiladi. Tomirlarning silliq mushak hujayralari kaltsiyga boy muhitga duchor bo'lganda, ular osteogenik differentsiatsiyadan o'tadi, so'ngra hujayralararo fosfat tashishning ko'payishi natijasida matritsa materializatsiyasi sodir bo'ladi [226]. L-tipli kaltsiy kanallari qon tomirlarini kalsifikatsiyalashda ham ishtirok etadi, chunki bu kanallarni verpamil bilan sun'iy blokirovka qilish madaniyatli tomir silliq mushak hujayralarida kalsifikatsiyani kamaytiradi [110]. Aneksin blokadasini, ko'p hujayra turlari yuzasida ifodalangan ko'p funktsiyali kaltsiyni bog'laydigan oqsillar oilasi, shuningdek, madaniyatli tomir silliq mushak hujayralarida kalsifikatsiyani kamaytiradi [111]. Hujayralararo kaltsiyning yuqori darajalari matritsa pufakchalarining chiqarilishiga ta'sir qiladi va hujayra o'limiga yordam beradi, bu esa o'z navbatida apoptotik jismlarni chiqaradi, ularning har biri kalsifikatsiya jarayonini yanada kuchaytirishga qodir va quyida batafsilroq muhokama qilinadi [202].

Ko'paygan kaltsiy-fosfor mahsuloti ($\text{Ca} \times \text{P}$) qon tomir hujayradan tashqari matritsaning mineralizatsiyasi uchun ham muhim bo'lsa-da, kaltsiy hosil bo'lgan $\text{Ca} \times \text{P}$ mahsulotida qon tomir organ madaniyatida kalsifikatsiyani yanada kuchli induktori ekanligi aniqlandi. Predializ va in vitro dializ qilingan KKD bilan og'rigan

bemorlarning aorta halqalari o'zgarmagan Ca x P bilan turli xil kaltsiy va fosfor kontsentratsiyasini o'z ichiga olgan muhitga ta'sir qilishdi. Aorta halqalari yuqori kaltsiy kontsentratsiyasini o'z ichiga olgan muhitga ta'sir qilishda katta kalsifikatsiyani ko'rsatdi [207]. In vivo, ko'tarilgan kaltsiy fosforgia qaraganda qon tomir kalsifikatsiyasining kuchli induktori ekanligi hali noma'lum, qo'shimcha/sinergik ta'sir ko'rsatishi mumkin, chunki dializ bilan og'rigan bemorlarda kaltsiyga asoslangan fosfor bog'lovchilaridan foydalanish progressiv arterial kalsifikatsiya bilan bog'liq, ammo kaltsiyga asoslangan bo'lmagan bog'lovchi ta'sir ko'rsatmaydi [15].

Buyrak fosfat klirensining pasayishi tufayli giperfosfatemiya CKD va CRF bo'lgan bemorlarda keng tarqalgan. Fosfat nafaqat gidroksiapatitning ajralmas qismi, ya'ni suyak va qon tomirlarining kalsifikatsiyasida joylashgan kaltsiy minerali, balki tomirlarning kalsifikatsiyasini qo'zg'atuvchi signal kaskadining bir qismidir. Bir nechta tajribalar shuni ko'rsatdiki, qon tomir silliq mushak hujayralarini fosfatga boy muhitda etishtirish dozaga bog'liq holda kalsifikatsiyani oshiradi. Bu, shuningdek, suyak hosil bo'lishida ishtirok etadigan oqsillarning yuqori regulatsiyasi va qon tomir silliq mushak hujayralarida kuzatiladigan fenotipik farqlash bilan bog'liq [129, 204]. Koronar arteriyalarning kalsifikatsiyasi mustaqil ravishda CKD bilan og'rigan bemorlarda giperfosfatemiya bilan bog'liq va qon zardobidagi fosfat darajasining ko'tarilishi, hatto yuqori normal diapazonda bo'lsa ham, miyokard infarkti va o'lim ko'rsatkichlari bilan bog'liq.

Giperfosfatemiyaning qon tomirlarining kalsifikatsiyasining rivojlanishida muhim xavf omili sifatidagi roli natriyga bog'liq fosfat tashuvchilarning roli bilan bog'liq bo'lishi mumkin [159]. Natriyga bog'liq bo'lgan uch turdagi tashuvchilarning 1 va 2 turlari birinchi navbatda buyrak va ichak epiteliyasida ifodalanadi va organizmdagi fosfor gomeostazida katta rol o'ynaydi. 3-toifa natriyga bog'liq bo'lgan tashuvchilardan farqli o'laroq, Pit-1 va Pit-2 hamma joyda buyrak, miya, yurak, o'pka va jigarda, shuningdek osteoblastlarda va qon tomir silliq mushak hujayralarida ifodalanadi. Ular mahalliy va hujayralararo fosfat gomeostatida

ishtirok etadilar [218, 225]. Pit-1 va Pit-2, ehtimol, patologik kalsifikatsiyada rol o'ynaydi.

Laboratoriyada fosfatga boy muhitda yetishtirilgan qon tomir silliq mushak hujayralari osteoxondrogenik differentsiatsiya va kalsifikatsiyadan o'tishi ko'rsatilgan. Bu Pit-1 ning harakatlariga bog'liq va kichik RNK buzilishi orqali tomirlarning silliq mushak hujayralarida tashuvchi buzilganida namoyon bo'ldi. Fosfatga boy muhitda o'stirilgan bu silliq mushak hujayralari natriyga bog'liq bo'lgan fosfatni qabul qilish va to'plangan kaltsiyni sezilarli darajada kamaytirdi. Xuddi shu tadqiqot Pit-1 ning qon tomir silliq mushak hujayralarida fosfat ta'siridan kelib chiqqan fenotipik o'zgarishlar uchun zarurligini tasdiqladi, chunki Pit-1 kichik RNK buzilishi bilan davolash qilingan o'stirilgan hujayralar yuqori fosfat muhitida o'stirilganda Cbfa1 (Runx2) yoki OPN mRNK ning yuqori darajalariga ega emas edi [160]. Ko'tarilgan fosfat mavjud bo'lganda, Pit-1 Erk 1/2 fosforlanishini qo'zg'atadi, bu esa o'z navbatida matritsa mineralizatsiyasidan oldin kuzatilgan osteogenik fenotipning o'zgarishiga olib keladi [155].

Qon tomirlarining silliq mushak hujayralariga xos Pit-1 kamaygan sichqonlar CKD rivojlanishi uchun qisman buyrak ablatsiyasiga duchor bo'lgan va keyin qon tomirlarining kalsifikatsiyasini qo'zg'atish uchun yuqori fosfat dietasi bilan oziqlangan. Ajablanarlisi shundaki, qon tomir silliq mushak hujayralariga xos Pit-1 darajasi past bo'lgan sichqonlar yuqori fosfatli dietada CKD bo'lgan nazorat sichqonlari bilan solishtirganda arterial melial kalsifikatsiyasida sezilarli farqlarga ega emas edi. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, Pit-2 qon tomirlarining silliq mushak hujayralarida Pit-1 etishmasligini qoplash uchun ko'tarilgan. Pit-1 yetishmaydigan qon tomir silliq mushak hujayralarida Pit-2 ning ko'pligi tufayli fosfatning so'rilishi va fosfat bilan qo'zg'atilgan kalsifikatsiya tiklandi va shunga o'xshab, Pit-1 etishmovchiligi bo'lgan sichqonlarning qon tomir silliq mushak hujayralarida Pit-2 ning regulyatsiyasi fosfat tashish va fosfat bilan bog'liq bo'lgan ohaklanishni kamaytiradi [115]. Pit-1 va Pit-2 funksiyasini yaxshiroq tushunish,

shubhasiz, CKDda qon tomirlarini kalsifikatsiya qilish mexanizmi haqida yangi tushunchalarga olib keladi.

Giperfosfatemiya rivojlanishidan oldin ham, paratiroid gormoni (PTH) va FGF-23 ning g'ayritabiiy darajalari fosfat gomeostazasida ishtirok etadi va CKD suyak mineral kasalligiga (BMD) yordam beradi [205]. FGF-23 yaqinda asosiy fosfat gormoni sifatida paydo bo'ldi va klinik tadkikot sog'lom va CKD nazorati ostida FGF-23 darajalari va qon tomirlarining kalsifikatsiyasi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi [118,199]. Biroq, FGF-23 ning o'stirilgan tomir silliq mushak hujayralariga qo'shilishi nazorat yoki yuqori fosfatli muhitda hujayralardagi kaltsiy miqdorini oshirmadi [201]. FGF-23 kalsifikatsiyaning qo'zg'atuvchisi yoki oddiygina kasallikning biomarkeri ekanligi to'liq tushunilmagan. PTH normal qon zardobidagi fosfor va kaltsiy darajasini saqlab turish uchun ishlaydi va qon tomirlarining kalsifikatsiyasida ham rol o'ynashi mumkin. PTH darajasining ko'tarilishi gemodializ bilan og'rigan bemorlarda progressiv qon tomirlarining kalsifikatsiyasi bilan bog'liq bo'lgan asosiy omillardan biridir va ikkilamchi giperparatiroidizmni kalsifikatsiya bilan davolash kalsifikatsiyaning rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va bu guruhdagi tomirlarning kalsifikatsiyasini susaytirishi mumkin [147, 190, 221]. In vitro, PTH infuzioni bilan davolangan kalamushlar dietadan yoki buyrak funksiyasidan qat'iy nazar sezilarli qon tomirlari kalsifikatsiyasini rivojlantirdi, bu PTH to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita qon tomirlarining kalsifikatsiyasini keltirib chiqarishini ko'rsatadi [174].

Oddiy fiziologiyada to'qimalarning kalsifikatsiyasining tarqalishini oldini olish uchun mineral hosil bo'lishining ingibitorlari vazifasini bajaradigan ko'plab tartibga soluvchi molekulalar mavjud. CKD bilan og'rigan bemorlarda ushbu inhibitorlarning darajalari yoki funktsiyalari anormal bo'lishi mumkin, bu esa o'z navbatida ektopik kalsifikatsiyani keltirib chiqarishi yoki kuchaytirishi mumkin [173]. Ushbu inhibitorlardan biri matritsa Gla oqsili (MGP). Suyak, xaftaga, buyrak, o'pka, yurak va silliq mushak hujayralarida ifodalangan MGP kaltsiy ionlarini va ortiqcha kaltsiyni bog'lash, shuningdek, kaltsiy kristallarini bog'lash va kristall

o'sishini inhibe qilish vazifasini bajaradi [186]. Kaltsiyning MGP bilan bog'lanishi ortiqcha fosfat ionlari bilan buziladi va MGP ishlab chiqarilishi D vitamini etishmovchiligi bilan kamayadi, bu ikkalasi ham CKDda kuzatiladi [124, 195]. MHD ni faol shaklga aylantirish uchun g-karboksillanish talab qilinadi va K vitamini bu jarayonda kofaktor sifatida ishlaydi. Varfarin kabi K vitamini antagonistlari asosan KBH bilan og'rigan bemorlarda qo'llaniladi va faol MHD ishlab chiqarishga to'sqinlik qiladi [188]. Varfarinning terapevtik dozalari bilan davolangan adenin bilan qo'zg'atilgan CKD bo'lgan sichqonlarda sezilarli qon tomirlari kalsifikatsiyasi rivojlandi va warfarindan foydalanish gemodializ guruhida qon tomirlarining qattiqlashishi bilan bog'liq edi [148, 169]. Defosforillangan karboksillanmagan (faol bo'lmagan) MHD ning aylanma darajalari ko'tarilib, bu CKD bosqichining yomonlashishiga olib keldi va bu ko'tarilgan darajalar aorta qotib qolishining asoratlari bilan bog'liq. MHD ning ushbu faol bo'lmagan shakllarini o'lchash CKD bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklarining foydali belgisi bo'lishi mumkin [200].

Kalsifikatsiyaning yana bir muhim inhibitori - fetuin-A. Ushbu glikoprotein jigarda sintezlanadi va odatda yuqori darajada aylanib, u erda kaltsiy va gidroksiapatit ionlarini bog'laydi. U skelet suyaklari va tishlarida uchraydi, bu erda suyak shakllanishi va rezorbsiyasida asosiy rol o'ynaydi [198]. Fetuin-A qon tomir silliq mushak hujayralari apoptozini kamaytirishi ko'rsatilgan va u matritsa pufakchalarida ham ko'p bo'lib, intervesikulyar asosiy kaltsiy fosfat kristallarining shakllanishini kamaytiradi [193]. Fetuin-A etishmovchiligi bo'lgan sichqonlar hamma joyda kalsifikatsiyaga sezgirlikni ko'rsatadi va kavsh qaytaruvchi hayvonlarning tomir silliq mushak hujayralariga qo'shilgan fetuin-A ma'lum kalsifikatsiya inhibitori bo'lib, dozaga bog'liq holda kalsifikatsiyani inhibe qiladi [121]. Dastlab, fetuin-A kuchli salbiy reagent bo'lganligi sababli, dializdan o'tayotgan bemorlarda kuzatilgan yallig'lanish holati zardobdagi fetuin-A darajasini pasayishiga olib keladi, bu esa yumshoq to'qimalarning qattiq kalsifikatsiyasiga olib keladi [122, 154]. Biroq, boshqa tadkikotlar KBH yoki gemodializ guruhlarida

fetuin-A darajasi va kalsifikatsiya darajasi o'rtasida aniq bilvosita bog'liqlikni ko'rsatmadi [140, 150, 170]. Ushbu nomuvofiqlik kalsiprotein zarralari mavjudligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ular quyida muhokama qilinadi.

Fosfoprotein bo'lgan osteopontin (OPN) odatda suyak va tishlarda mavjud bo'lib, apatit kristallarini inhibe qilish va osteoklast funksiyasini rag'batlantirish orqali mineralizatsiya regulyatori sifatida ishlaydi [197]. Qon tomirlarida g'ayritabiiy tarzda topilgan, u kalsifikatsiyalangan arteriyalarda yuqori darajada topilgan va qon tomir kalsifikatsiyasining rivojlanishiga qarshi turish uchun potentsial ravishda yuqori darajada tartibga solinadi [151]. OPN manfiy sichqonlari o'z-o'zidan ohaklanmaydi, ammo bu sichqonlar MPG manfiy sichqonlar bilan o'stirilganda kalsifikatsiya sinergik tarzda kuchayadi. OPN kalsifikatsiyalangan sichqonlarning arteriyalarida aniqlanadi [127]. KKD bilan og'rigan bemorlarda plazmadagi OPN darajasi nazorat bilan solishtirganda sezilarli darajada oshishi mumkinligi ko'rsatilgan bo'lsa-da, plazmadagi konsentratsiyalar CKD guruhidagi qon tomirlarining kalsifikatsiyasi bilan bevosita bog'liq emas [107]. Bu OPN boshqa ko'plab fiziologik jarayonlarda muhim tartibga soluvchi molekula ekanligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, shu jumladan yallig'lanish, gemotaksis, immun hujayra faollashuvi va apoptoz, shuningdek silliq mushak hujayralarini qayta qurish. Ushbu ko'p funktsiyali molekulalar CKD ning turli bosqichlarida kalsifikatsiyaga qanday hissa qo'shishi hali ham aniqlanishi kerak bo'lgan qiziqarli jarayondir.

Gidroksiapatit hosil bo'lishining tabiiy inhibitori bo'lgan pirofosfat odatda qon tomir silliq mushak hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va odatda qon tomirlarining kalsifikatsiyasini oldini olish uchun etarli darajada plazmada topiladi. Aylanma pirofosfatning qon tomir kalsifikatsiyasining inhibitori sifatida roli aortalar yovvoyi turdagi sichqonlar (WT) va pirofosfatning ko'payishi uchun javobgar bo'lgan endonukleotid pirofosfat fosfodiesteraza (EPP1) dan mahrum sichqonlar o'rtasida transplantatsiya qilinganida juda aniq namoyon bo'ldi. WT sichqonlariga ko'chirilgan EPP1 etishmovchiligi bo'lgan sichqonlarning aortalari keyingi kalsifikatsiyani ko'rsatmadi, EPP1 etishmovchiligi bo'lgan sichqonlarga ko'chirilgan

WT sichqonlarining aortalari esa sezilarli kalsifikatsiyani rivojlantirdi [163]. Pirofosfat etishmovchiligi bilan og'rigan odamlarda hayotning boshida keng aorta kalsifikatsiyasi rivojlanadi. Bu EAC1 funktsiyasining yo'qolishiga olib keladigan otosomal retsessiv holat bo'lgan idiopatik infantil arterial kalsifikatsiyaning genetik buzilishida kuzatiladi. Ushbu kasallikka chalingan bolalar ko'pincha hayotning 6 oy ichida yurak etishmovchiligidan vafot etadilar [130]. Pseudoxanthoma elasticum (PCE), yana bir irsiy mineralizatsiya buzilishi ko'zlar, teri va arteriyalarda kalsifikatsiya bilan bog'liq. Ma'lumki, PCE jigarda joylashgan ATPga bog'liq oqim tashuvchisi bo'lgan ATP-bog'lovchi kasseta subfamiliyasi C a'zosi 6 (ABCS6) mutatsiyalari bilan bog'liq. Sichqoncha modellaridagi yangi dalillar shuni ko'rsatdiki, ACS6 qon aylanishida pirofosfat tashish uchun javobgardir va plazma pirofosfatining etishmasligi PCEda keng mineralizatsiyaga olib keladi [145]. Pirofosfat odatda jigar tomonidan tozalangan bo'lsa-da, gemodializda buyrak etishmovchiligining so'nggi bosqichida pirofosfatning past aylanish darajasi aniqlangan. Bu qisman pirofosfatning dializ orqali chiqarilishi bilan izohlanadi, ammo KBHda pirofosfatning chiqarilishining pasayishi yoki buyrakdan tashqari metabolizmining kuchayishi ehtimoli bor [162].

CKD bilan og'rigan bemorlarda demineralizatsiya qiluvchi suyak kasalligi va qon tomirlarining kalsifikatsiyasi ("kalsifikatsiya paradoksi") rivojlanishining sababi nafaqat anormal tizimli mineral muvozanat bilan bog'liq bo'lishi mumkin, balki mahalliy mineral gomeostazning disfunktsiyasi bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin. Oddiy suyakda skelet massasi davom etayotgan suyak o'sishi (osteoblastlar bilan ifodalanadi) va suyak rezorbsiyasi (osteoklastlar bilan ifodalanadi) o'rtasidagi dinamik muvozanat bilan tartibga solinadi, ularning ikkalasi ham RANK/RANKL/OPG signalizatsiya yo'llari bilan boshqariladi. RANK - bu osteoklast prekursorlari yuzasida joylashgan I turdagi membrana oqsili retseptorlari, faollashtirilganda osteoklastogenez va osteoklast faolligini rag'batlantiradi [143]. Uning faollashtiruvchi ligand RANKL II tip membrana oqsili va TNF super oilasining a'zosi bo'lib, osteoblastlar tomonidan chiqariladi [125]. RANKL ishlab

chiqarishning o'sishi PTH va kalsitriol [144, 220] tomonidan tartibga solinadi. TNF oilasining yana bir a'zosi bo'lgan osteoprotegerin (OPG) osteoklastlarning farqlanishining kuchli inhibitori hisoblanadi. OPG RANKL bilan bog'lanadi va bu ligandning RANK retseptorlari bilan bog'lanishiga to'sqinlik qiladi [227]. OPG osteoblastlar va boshqa hujayra turlari, shu jumladan arterial devor hujayralari tomonidan chiqariladi va skelet massasi va suyak metabolizmini tartibga solishda ishtirok etadigan asosiy oqsildir [182]. U qon tomirlarining kalsifikatsiyasida ham ishtirok etadi, chunki OPG darajasi kamaygan sichqonlarda osteoporoz bilan birga qon tomirlarining o'z-o'zidan kalsifikatsiyasi rivojlanadi. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, o'stirilgan tomir silliq mushak hujayralariga qo'shilgan RANKL kalsifikatsiyani rag'batlantiradi. Ushbu tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, RANKL qon tomirlarining kalsifikatsiyasiga yordam beradi, OPG esa himoya rolini o'ynaydi [119, 180]. Odamlarda kalsifikatsiyalangan arteriyalar RT-PCR [222] orqali OPG darajasining pasayishini ko'rsatadi. Shu bilan birga, gemodializdan o'tayotgan KKD bilan og'rigan bemorlarda plazmadagi OPG darajasi me'yordan 1,4-1,9 baravar yuqori bo'ladi va bu darajalar koronar arteriyalar kalsifikatsiyasi darajasiga bevosita bog'liqdir [171]. RANKL va OPG qon tomirlarining kalsifikatsiyasida rol o'ynashi mumkin bo'lsa-da, bu molekulalarning CKD naqshidagi sabab-ta'sir munosabatlari hali aniq emas.

Qon tomirlarini kalsifikatsiya qilishda yangi tushunchalar: hujayradan tashqari vesikulalar qayta ko'rib chiqildi

Biomeneralizatsiyada hujayradan tashqari membrana bilan bog'langan pufakchalarning ishtiroki uzoq vaqtdan beri e'tirof etilgan. Dastlab 1967 yilda kashf etilgan matritsali pufakchalar (MV) hozirda skelet suyaklarining normal shakllanishining ajralmas qismi hisoblanadi [104]. Suyak hosil bo'lishida MV ning roli yaxshi tasdiqlangan bo'lsa-da, paydo bo'layotgan dalillar silliq mushak hujayralari, shuningdek, leykotsitlardan kelib chiqqan pufakchalar ham tomirlarning kalsifikatsiyasida rol o'ynashini ko'rsatadi. Bundan tashqari, hujayralararo pufakchalarning boshqa turlari ham qon tomirlarining kalsifikatsiyasida, shu

jumladan apoptotik tanalar va ektosomalarda ishtirok etish uchun taklif qilingan. Qon tomirlarining kalsifikatsiyasida ushbu zarrachalarning potentsial rolini tasdiqlovchi dalillar quyida keltirilgan.

MVlar kalsifikatsiya bilan bog'liq bo'lgan aterosklerotik plaklarda ham, medial arterial kalsifikatsiya bilan bog'liq bo'lmagan aterosklerotik tomirlarda ham aniqlangan [219]. Hajmi 30-300 nm bo'lgan bu submikroskopik zarralar qon tomir silliq mushak hujayralaridan chiqariladi va ularning suyak hamkasblari kabi, kalsifikatsiya kaskadini faol ravishda targ'ib qilish uchun zarur bo'lgan oqsillar, lipidlar va mikroRNKlarni o'z ichiga oladi. Ular ektopik kalsifikatsiyani tezlashtirish uchun mahalliy mikro muhitni o'zgartirish uchun muhim bo'lgan to'qimalarga xos bo'lmagan ishqoriy fosfataza kabi bir xil fermentlarni o'z ichiga oladi [175]. Ushbu patologik MVlar, shuningdek, oddiy osteoblastlar va xondrositlarning MV-ga o'xshash shakllarining mineral cho'kishi uchun II, V va VI aneksinlarga bog'liq [112]. MVlar oxir-oqibat kollagen matritsasida to'plangan gidroksiapatit kristallarini hosil qiladi.

CKD bilan og'rigan bemorlarda MVlar turli sharoitlarda chiqariladi; ko'tarilgan kaltsiy va fosfor darajalari madaniyatli tomir silliq mushak hujayralaridan MV ajralishini keltirib chiqarishi ko'rsatilgan. Yuqori kaltsiy darajasi ushbu MVlardan mineral hosil bo'lishini ham kuchaytiradi [152]. Bundan tashqari, so'nggi ma'lumotlarga ko'ra, autofagiya MV miqdori va shakllanishini tartibga solishi mumkin [203]. Otofagiya inhibe qilinganida, fosfat bilan davolash qilingan tomirlarning silliq mushak hujayralari ko'proq MVlarni chiqardi va bu zarralar gidroksidi fosfat faolligini oshirdi, bu esa ular kalsifikatsiya potentsialini kuchaytirishi mumkinligini ko'rsatdi. Bu in vivo jonli tasdiqlashni talab qilsa-da, avtofagiya induksiyasi yoki saqlanishi buzilgan bo'lishi mumkin bo'lgan KKD bilan og'rigan bemorlarda kalsifikatsiyaning buzilishi bo'lishi mumkin, bu esa chiqarilgan MV miqdorining ko'payishi, shuningdek, ushbu MVlarning ohaklanish potentsialining oshishi bilan bog'liq [117].

Va nihoyat, yangi dalillar shuni ko'rsatadiki, aterosklerotik plaklarning ajralmas tarkibiy qismlari bo'lgan makrofaglar ham MVlarga o'xshash xususiyatlarga ega bo'lgan prokalsiy mikrozarraчалarining biogenezida rol o'ynashi mumkin. Kaltsiy va fosfor bilan qo'zg'atilgan madaniyatli makrofaglar matritsani to'liq mineralizatsiya qila oladigan hujayradan tashqari pufakchalarni chiqaradi. Makrofaglarning arterial medial kalsifikatsiyasida bevosita ishtirok etishi hali noma'lum bo'lsa-da, bu CKD bilan kasallangan bemorlarda mikrokalsifikatsiyani erta aniqlashga yordam beradigan yangi mexanizmdir [176].

Hujayradan tashqari vesikulaning ikkinchi turi - apoptotik tana, ma'lumki, CKDda qon tomirlarining kalsifikatsiyasida ishtirok etadi. Ko'tarilgan fosfor Bc1-2 ni inaktivatsiya qilish va Bc1-2 bilan bog'liq o'lim faollashtiruvchisini (BAC) faollashtirish orqali qon tomir silliq mushak hujayralari apoptozi uchun javobgardir. Ushbu proapoptotik protein kaspaza-3 faollashuvini keltirib chiqaradi va hujayra o'limiga olib keladi [212]. In vitro, ko'tarilgan kaltsiy qon tomir silliq mushak hujayralari apoptozini qo'zg'atadi va yuqori kaltsiy va fosfor va apoptozning boshlanishi o'rtasida bog'liqlik mavjud [192]. Ushbu o'layotgan hujayralardan chiqarilgan apoptotik tanalar keyinchalik bir necha usullardan biri bilan qon tomirlarining kalsifikatsiyasini kuchaytirishi mumkin. Apoptotik jismlar hujayralararo kaltsiyni juda yuqori darajada ishlab chiqarishi ko'rsatilgan va kalsifikatsiya uchun infektsiyaning bevosita joylari bo'lishi mumkin. kaltsiy va fosfor mavjudligi bilan kuchayadigan ta'sir. Shuningdek, apoptotik hujayralarning tomir devoriga chiqarilgan kaltsiy mahalliy mikromuhitdagi kaltsiy kontsentratsiyasini sezilarli darajada oshiradi va mahalliy tomir silliq mushak hujayralari tomonidan qabul qilinishi mumkin, bu esa atrofdagi hujayralardagi hujayralararo kaltsiy darajasini oshiradi. Darhaqiqat, qon tomir silliq mushak hujayralari in vitroda o'stirilganda, inhibe qilingan apoptoz kalsifikatsiya darajasini sezilarli darajada kamaytiradi [189].

Hujayradan tashqari pufakchalarning uchinchi turi - ektosoma (yoki mikrozarraча) plazma membranasidan hosil bo'lib, o'lchami 50-1000 nm bo'lib,

fosfadilserin va to'qimalar omillariga sezgirliги tufayli sezilarli prokoagulyant faollikka ega [108, 167, 177]. Mikrozarachalar aterosklerotik blyashkalarda topiladi va ateroskleroz rivojlanishining dastlabki bosqichida aylanma darajalari ko'tariladi [113, 158]. Shuningdek, buyrak etishmovchiligining so'nggi bosqichi bo'lgan bemorlarda yuqori mikropartikullar darajasi kuzatilishi va yurak-qon tomir o'limini bashorat qilishi mumkinligi ko'rsatildi [103]. Buning sababi hali to'liq tushunilmagan, ammo buyrak kasalligining so'nggi bosqichi bo'lgan bemorlarda endotelial mikropartikullar aylanishi aorta puls to'lqinining tezligi va karotid arteriya kengayish indeksiga bevosita bog'liqdir [102]. Bir tadqiqotda qon tomirlarini kalsifikatsiyalashda mikroflaglarning roli koronar kalsifikatsiyasi bo'lgan postmenopozal ayollarda aylanma mikrozarachalarda yuqori ekanligi va mikrozarachalar darajasi kaltsiy darajasi bilan bevosita bog'liqligi ko'rsatilgan [146]. Ushbu mikropartikullarning keyingi mexanik xususiyatlarini ularning KKHda kuzatilgan medial tomir kalsifikatsiyasida ishtirok etishini tushunish uchun aniqlash kerak.

20 yil oldin kashf etilgan mikroRNK (miRNK, miR) endi genlar ifodasi va oqsil sintezining muhim komponenti ekanligi ma'lum. Bu kichiklarning asosiy roli (~22-nukleotid) genlarni tartibga solishda kodlanmaydigan RNKlar maqsadli mRNKlarning transkripsiyadan keyingi repressiyasi bo'lib, ular translyatsion repressiya, mRNK degradatsiyasi yoki mRNK o'zgarishi orqali sodir bo'lishi mumkin. Ushbu kichik epigenetik tartibga soluvchi molekulalar haqida qanchalik ko'p o'rganilsa, miRNKlarning qon tomirlarining kalsifikatsiyasida rol o'ynashi aniqlanganligi shunchalik ajablanarli emas.

Ko'pgina miRNKlar qon tomirlarining kalsifikatsiyasida ishtirok etgan va kalsifikatsiya jarayonining barcha bosqichlarida ishtirok etgan. MiRNA-135a, miRNA-762, miRNA-714 va miRNA-712 ning yuqori regulyatsiyasi klotho homozigot mutant sichqonlarida topildi va qon tomirlarining sezilarli kalsifikatsiyasini ko'rsatdi. Kaltsiy oqimi oqsillari: NCX1, PMCA1 va NCKX 4 ushbu miRNKlarning potentsial maqsadlari sifatida aniqlangan va shuning uchun bu

miRNKlar faol bo'lganida transkripsiyaviy ravishda pastga tushirilgan va hujayralararo kaltsiy yukini oshirishi mumkin. Haqiqatan ham, ushbu aniqlangan miRNKlarning ingibitorlari yuqori kaltsiy va fosfor o'z ichiga olgan muhitda o'stirilgan qon tomir silliq mushak hujayralariga qo'shilsa, hujayralararo kaltsiyning kalsifikatsiyasi darajasi kamaydi [134].

miRNA-133a Runx2 ni tartibga solishi va osteoblastik differentsiatsiyaga to'sqinlik qilishi ma'lum. Mezenximal hujayralar va hozirda madaniyatli tomir silliq mushak hujayralarining osteogenetik differentsiatsiyasini tartibga solishda rol o'ynashi ma'lum. Tomirlarning silliq mushak hujayralari miR-133a ni b-gliserofosfat (osteogenetik differentsiatsiyani keltirib chiqaradi) ishtirokida haddan tashqari ko'paytirganda, bu hujayralar gidroksidi fosfataza faolligini, osteokalsin sekretsiyasini va Runx2 ning chiqarilishini kamaytiradi, shuningdek, mineralizatsiya dalillarini kamaytiradi. Xuddi shunday, miR-133a inhibisyonu gidroksidi fosfataza faolligini, osteoklastin sekretsiyasini va Runx2 ishlab chiqarishni oshiradi [161]. Xuddi shunday, miR-204 Runx2 ni tartibga solish orqali mezenximal progenitor hujayralarning osteoblastik differentsiatsiyasini bostirishi ko'rsatilgan. Madaniy tomir silliq mushak hujayralaridan foydalangan holda o'tkazilgan alohida tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bu hujayralardagi miR-204 ning b-gliserofosfat bilan haddan tashqari ko'payishi gidroksidi fosfat, osteoklastin va Runx2 oqsili darajasining pasayishiga olib keldi. miR-204 inhibisyonu teskari ta'sir ko'rsatdi. MiR-204 ta'sirini in vivo sinash uchun sichqonlar kalsifikatsiyani qo'zg'atish uchun D3 vitamini bilan oziqlangan va bir vaqtning o'zida miR-204 agomiri (miRNK mimiki) bilan oziqlangan. Ushbu sichqonlarda Runx2 yuqori tartibga solinmagan va aorta kalsifikatsiyasi nazoratga o'xshash edi [116]. Xuddi shunday, miRNA-30b va miRNA-30c (past tartibga solingan Runx2 bilan) suyak morfogenetik protein-2 (BMP-2) tomonidan pastga regulyatsiya qilindi va bu miRNKlarning in vivo jonli ravishda yo'qolishi va pastga regulyatsiyasi Runx2 ishlab chiqarish va kalsifikatsiyasini oshirdi [106]. miR-21 qon tomirlarining kalsifikatsiyasi bilan bevosita bog'liq emas, ammo bir nechta tadqiqotlar qon tomir

silliq mushak hujayralarining fenotipini va shikastlanishga javob berishda muhim rol o'ynashini ko'rsatdi [149].

Runx2 ishlab chiqarilishidan mustaqil ravishda, miR-221 va miR-222 birgalikda tomir silliq mushak hujayralari transdiferentsiyasi va kalsifikatsiyasining promouterlari sifatida ishlaydi. Bu sichqonchanning aorta silliq mushak hujayralarini o'rganishda ko'rsatildi. Silliq mushak hujayralari prokalsiy muhiti bilan ishlov berilganda miR-221 va miR-222 darajalari sezilarli darajada pasaygan. Keyinchalik bu ikki miRNK ENPP1 va Pit-1 ga ta'siri orqali kalsifikatsiyani rag'batlantirishi va fosfor regulyatsiyasida o'zgarishlarga olib kelishi ko'rsatildi [166].

miR-223 osteoklastik differentsiatsiyaning asosiy komponenti bo'lib, bu miRNKning ortib borayotgan darajasi skelet mushak hujayralari va kardiomiotsitlarga zarar etkazishi aniqlangan. Yuqori fosfatli muhitda o'stirilgan qon tomir silliq mushak hujayralari miR-223 ning sezilarli darajada ko'tarilishini ko'rsatadi va shunga o'xshash o'sish ApoE-/- sichqonlarida kuzatiladi. MiR-223 (Mef2c va RhoB) ning xabar qilingan maqsadlari qon tomir silliq mushak hujayralarining qisqarishi va differentsiatsiyasida rol o'ynashi ma'lum. Xuddi shu tadqiqotda miR-143 va miR-145 darajalari ApoE-/- sichqonlarida [191] kamayadi. Ikkalasi ham PHACTR4, CFL1 va SSH2 [139] maqsadlari orqali qon tomir silliq mushak hujayralarining kontraktil fenotipini boshqarishda ishtirok etishi ko'rsatilgan.

miR-29a/b ADAMTS-7 ni pasaytirib, qon tomir kalsifikatsiyasi kaskadini tartibga soladi. Ushbu metalloproteinaza xaftaga oligomer matritsa oqsilini (COMP) parchalaydi va COMP yo'qligi BMP-2 osteogenetik signalizatsiyasiga bostiruvchi ta'sirini yo'qotib, kalsifikatsiyaga olib keladi. MiR-29a/b darajasi qon tomirlarining kalsifikatsiyasini qo'zg'atish uchun kaltsitriol ta'siriga uchragan nefrektomizatsiyalangan sichqonlarda kamayishi va in vivo jonli ravishda fosfat bilan yuqori darajada rag'batlantirilgan qon tomir silliq mushak hujayralarida miR-29a/b haddan tashqari ekspressiyasi kalsifikatsiyani kamaytiradi [120].

miR-125b uchun mRNK maqsadi to'liq tushunilmagan, ammo ApoE-/- sichqonlarining osteogen muhitida va ohaklangan aortada o'stirilgan inson koronar arteriya silliq mushak hujayralari miR-125b darajasini pasaytirganligi ko'rsatildi. Madaniyatli inson hujayralariga anti-miR-125b qo'shilishi gidroksidi fosfat faolligini, Runx2 ishlab chiqarishni va matritsa mineralizatsiyasini oshiradi [131]. Yuqori fosfatli muhitda o'stirilgan sichqonchaning aorta silliq mushak hujayralarining kalsifikatsiyasi bu hujayralarga miR-125b mimiki bilan ishlov berilganda kamaydi. Bu in vitro topilma miR-125b [224] tomonidan ko'p funktsiyali transkripsiya omili Est1 oqsil ishlab chiqarishning sezilarli darajada kamayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Ushbu sohadagi insoniy tadqiqotlar juda cheklangan. 3 va 4 bosqichli CKD bilan og'rigan bemorlarda qon tomir silliq mushak hujayralari fenotipida ishtirok etadigan bir nechta miRNKlarning, shu jumladan miR-125b, miR-145 va miR-155 [109] ning aylanish darajasi pasaygan. Ushbu tadqiqot qon tomirlarining kalsifikatsiyasini o'rganmagan bo'lsa-da, miRNKlardagi anomaliyalar CKDda kalsifikatsiya yo'llarini boshlash va rag'batlantirishda rol o'ynashi mumkin. MiRNKlarning qon tomirlarining kalsifikatsiyasi patofiziologiyasidagi roli haqida ko'proq ma'lumotga ega bo'lganligi sababli, bu samarali biomarker va CKD bilan og'rigan bemorlar uchun terapevtik maqsad bo'lishi mumkin. MikroRNKlar qon tomirlarining kalsifikatsiyasida muhim rol o'ynaydi.

Fetuin 50 yil oldin izolyatsiya qilingan va uzoq vaqt davomida kaltsiyni bog'laydi va mineralizatsiya inhibitori sifatida ishlaydi [198, 216]. Faqat so'nggi 10 yil ichida xomilaning ektopik kalsifikatsiyadagi roli xomilalik-mineral komplekslarning shakllanishini o'z ichiga olganligi aniq bo'ldi, aks holda kalsiprotein zarralari deb ataladi. Bu komplekslar birinchi marta etidronatning yuqori dozasi bilan oziqlangan sichqonlarda topilgan. Bifosfonat qabul qilinganidan ko'p o'tmay, qon zardobidagi kaltsiy va fosfor darajasi sezilarli darajada oshdi, ammo ionlashtirilgan kaltsiy darajasi oshmadi. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kaltsiy va fosforning ko'tarilishi kaltsiy, fosfor va ko'p miqdorda xomilani o'z ichiga

olgan sarum mineral-oqsil kompleksining shakllanishi bilan bog'liq edi [185]. Aylanib yuruvchi homilaning katta qismi ushbu komplekslar bilan bog'landi va vaqt o'tishi bilan bu komplekslarning qon aylanishidan tozalanishi kuzatildi, bu qon zardobidagi homila darajasining pasayishiga to'g'ri keldi [136, 184]. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, homila mineralizatsiyasini inhibe qilish qobiliyati uning ionlashtirilgan kaltsiyni bog'lash bilan emas, balki ushbu kolloid komplekslarni, kalsiprotein duplekslarini (CDP) hosil qilish qobiliyati bilan bog'liq edi [136,183].

Keyingi xarakteristikalar shuni ko'rsatdiki, CPC ikki bosqichda shakllantiriladi. Birinchi bosqich diametrli amorf zarrachaning o'z-o'zidan rivojlanishidan iborat~500Å. Ushbu birlamchi KCHP asta-sekin ikkilamchi KCHPga aylanadi, u cho'zilgan va sharsimon shaklga ega, diametri~1000 Å. Ikkilamchi CRP tuzilishi ancha murakkab bo'lib, yuqori zichlikdagi fetuin-A qatlami bilan o'ralgan oktakalsiy fosfat mineral yadrosidan iborat [138]. Birlamchi CRP ning ikkilamchi CRP (T50) ga aylanishi uchun zarur bo'lgan vaqt asosida kalsifikatsiyaga moyilligini o'lchash uchun nanopartikullar tahlili ishlab chiqilgan. Ushbu tadqiqot dastlab fetuin-A-salbiy sichqonlarda va gemodializ bemorlarining kichik guruhida tasdiqlangan [181]. 184 dializ oldidan CKD bilan og'rigan bemorlarda olib borilgan keng ko'lamli kuzatuv tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, sarum T50 aorta puls to'lqinlarining tezligi (APWV) ko'tarilishi bilan teskari bog'liq va uzoq muddatli kuzatuvda barcha sabablarga ko'ra o'lim xavfi ortishi bilan mustaqil ravishda bog'langan [210].

CSP'lar qon aylanishidan ortiqcha minerallarni olib tashlash uchun harakat qiladi va ektopik kalsifikatsiyaga qarshi himoya mexanizmi bo'lishi mumkin. Lipoprotein zarralari singari, CSPlar qon aylanishidan olib tashlash uchun retikuloendotelial tizim tomonidan olinadi. CSPlar yuborilgan sichqonlar tizimli CSPlarni jigardagi Kupffer hujayralari va taloqdagi marginal zona makrofaglari tomonidan qabul qilinishini ko'rsatadi. Bu jarayon juda tez, CSPlarning yarmidan ko'pi 10 daqiqa ichida tozalanadi [141]. Biroq, ular tez-tez qon tomirlarining

kalsifikatsiyasini kuchaytirishda, ayniqsa CSP kabi patologik holatda ishtirok etadilar. 40 mkg/ml darajadagi sof kaltsiy fosfat kristallari makrofaglardan TNF-a va IL-1b sekretsiasini kuchli rag'batlantiradi va makrofaglar tomonidan bir xil darajada kaltsiy fosfat kristallarini o'zlashtirish oksidlovchi stress va apoptozni keltirib chiqaradi. In vitro bazal kaltsiy fosfat bilan solishtirganda, CSP makrofaglarda yallig'lanish sitokinlari va oksidlovchi stress belgilarining chiqarilishini aniq kamaytiradi. Biroq, CSP ning yuqori konsentratsiyasi dozaga bog'liq ravishda yallig'lanish sitokinlarini rag'batlantiradi va makrofag apoptozini qo'zg'atadi, ayniqsa CSP darajasi 80 mkg / ml dan yuqori bo'lsa [211]. Bu hali in vivo tomirlar kalsifikatsiyasi bilan bog'lanmagan bo'lsa-da, CSP ishlab chiqarishning ortishi yoki klirensining pasayishi bilan CKD kabi holatlar kuchayishi va ektopik mineralizatsiyaga yo'l qo'yadigan proinflamatuvar va proapoptotik holatga olib kelishi mumkin.

Hayvonlar va odamlarda o'tkazilgan tadqiqotlar CSP va qon tomirlarining kalsifikatsiyasi o'rtasidagi mumkin bo'lgan klinik aloqani ko'rsatadi, ayniqsa, CKD. D vitamini bilan qo'zg'atilgan arterial kalsifikatsiyaga ega sichqonlar kalsifikatsiya darajasi va sarum CSP darajalari o'rtasida muhim korrelyatsiyani ko'rsatdi, nazorat sichqonlarida CSP yo'q [187]. Adenin qabul qilingandan keyin buyrak etishmovchiligi bo'lgan sichqonlarda qon tomirlarining kalsifikatsiyasi rivojlanadi, bu CSP paydo bo'lishiga to'g'ri keladi. Shunga qaramay, bu mineral komplekslar nazorat sichqonlarida aniqlanmadi [168]. Ushbu hayvonlarni o'rganish natijalari inson klinik tadqiqotlari bilan tasdiqlangan. Birinchisi, kalsifik peritonit tashxisi qo'yilgan perineal dializ bilan og'rigan bemorning oqava suvlarida CSP ni aniqlash edi [137]. Perineal dializ bilan og'rigan 200 nafar bemorning kogortasida plazmadagi CSF darajasi VACA bilan chambarchas bog'liq edi va to'g'ridan-to'g'ri kalsifikatsiya kuzatilmagan bo'lsa-da, yuqori VACA ko'pincha CKDda arterial medial kalsifikatsiya bilan bog'liq [208, 210]. 12 gemodializ va 73 dializga uchramaydigan CKD bilan og'rigan bemorlarni o'rganishda fetuin-A pasayish koeffitsienti (FR; FSF ning umumiy homilaga nisbati) koronar arteriya kalsifikatsiya belgisi (CAMC) bilan

bog'liq edi, ammo umumiy homila bilan bog'liq emas [135]. Gemodializ va peritoneal dializda bo'lgan 3 va 4-bosqichdagi KKH bemorlarini tahlil qilish, dializ bilan og'rigan bemorlarda CKD bilan og'rigan bemorlarga nisbatan yuqori fetuin-A FR darajasini ko'rsatdi. Eng yuqori darajalar tromboz va teri nekrozi bilan kechadigan qon tomir kalsifikatsiyasining og'ir shakli bo'lgan kalsifikatsiya (kalsifik uremik arteriopatiya) bilan klinik tashxis qo'yilgan bemorlarda kuzatildi [209]. CKD bilan bog'liq qon tomir kalsifikatsiyasida CRP ning o'rni haqida ko'p ma'lumotlar to'planishi kerak bo'lsa-da, u kelajakda tomir kalsifikatsiyasini davolashda marker va terapevtik yordamchi sifatida foydali vosita bo'lishi mumkin.

Yurak-qon tomir kasalliklari va o'limning yuqori ko'rsatkichlari CKD va CPVA bilan og'rigan bemorlar orasida juda katta yuk bo'lib qolmoqda. Qon tomirlarining kalsifikatsiyasi ushbu yurak-qon tomir kasalliklariga hissa qo'shadi va hozirgi vaqtda CKDda qon tomirlarining kalsifikatsiyasining oldini olish va davolash uchun juda cheklangan imkoniyatlar mavjud. Hozirgi vaqtda giperfosfatemiyaning oldini olish va davolash davolashning asosiy toshi hisoblanadi. Fosfor bilan cheklangan dieta va yaxshi muhosaba qilingan, xavfsiz, kaltsiyga asoslangan bog'lovchi moddalar paydo bo'lishi bilan ham, qon tomirlarining kalsifikatsiyasi va yurak-qon tomir kasalliklari KKD bilan og'rigan bemorlarda hali ham keng tarqalgan [213]. Ektopik kalsifikatsiyaning ko'plab mexanizmlari yaxshiroq tushunilganiga qaramay, ko'proq tadqiqot va ushbu murakkab jarayonni yaxshiroq tushunish kerak. Faqat qon tomirlarining kalsifikatsiyasining patofiziologiyasini yaxshiroq tushunish ushbu murakkab kasallikning oldini olish va davolashda terapevtik variantlarni yanada samaraliroq qiladi.

CKD davolash yaxshilanishda davom etar ekan, bemorlarning katta qismi buyrak etishmovchiligidan emas, balki yurak-qon tomir kasalliklaridan vafot etadi. Qon tomirlarining kalsifikatsiyasi erta KBHda rivojlanadi, dializ bilan barqaror rivojlanadi va transplantatsiyadan keyin faqat qisman qaytariladi. Dializ tomirlari qon tomirlarining kalsifikatsiyasining rivojlanishini cheklash uchun himoya

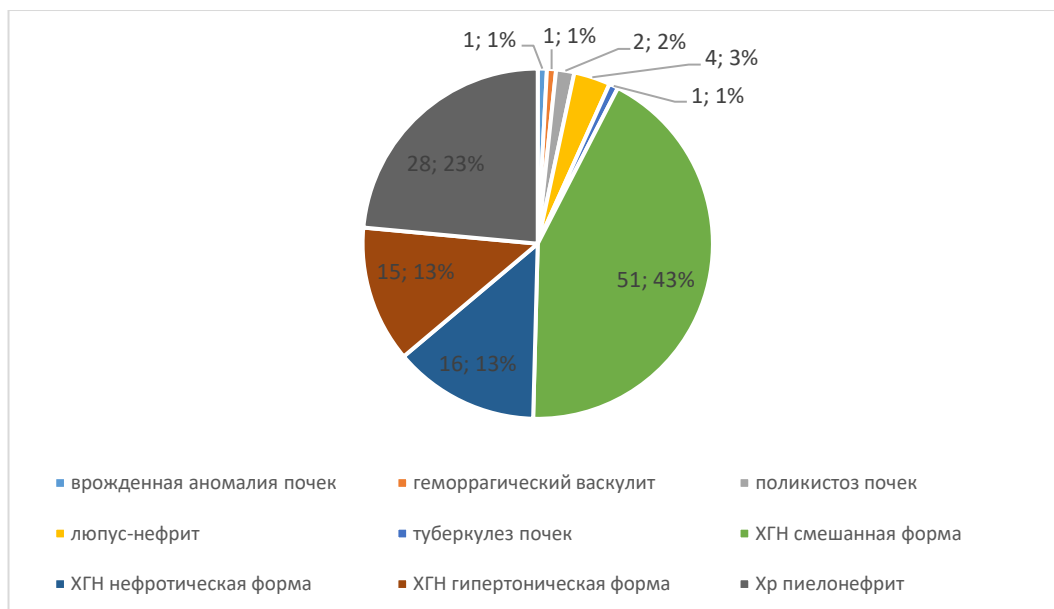
mexanizmlarini yo'qotganga o'xshaydi va gidroksiapatit kristallari nidusi hosil bo'lgach, kaltsiy kaltsiy ishlab chiqarishni boshlaydi. CKDda kalsifikatsiya uchun turli xavf omillari mavjud bo'lsa-da, kaltsiy va fosfat kalsifikatsiyaning boshlanishi va rivojlanishidagi asosiy jarayonlarni nazorat qiladi.

Qon tomirlari yomon kirish mumkin bo'lgan to'qima bo'lib qolmoqda va hozirda samarali davolash yo'q. D vitamini analoglari yurak va qon tomirlari faoliyatiga foydali ta'siri bilan hayajonli terapevtik variant bo'lib qolmoqda. Yangi terapevtik maqsadlar, shu jumladan kalsifikatsiya inhibitörleri, kelajakda va'da berishi mumkin. Shu bilan birga, KKHning dastlabki bosqichlarida mineral disregulyatsiyaning oldini olish KKH bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir o'limini kamaytirishning kaliti bo'lib qolmoqda.

Tadqiqotda 40 oy davomida gemodializ olgan HCLD bilan og'rigan 120 bemor (erkaklar - 73 kishi, 60,83%) ishtirok etdi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $42,13 \pm 12,16$ yil, gemodializ davomiyligi 40 oydan oshmagan. Etiologik jihatdan tadqiqotga kiritilgan bemorlar kogortasi xilma-xil edi (2.1-rasm), surunkali glomerulonefrit (CGN) KBHning sababi sifatida sezilarli darajada ustunlik qilgan (92 bemor, 77,5%), KKH sabablari orasida ikkinchi o'rinni surunkali pielonefrit egallagan. bitta chastota bilan duch kelgan. CGN bilan og'rigan bemorlar CRF bo'lgan bemorlarga qaraganda ancha yoshroq edi ($40,50 \pm 10,71$ yil $46,93 \pm 14,64$ yil, $p < 0,05$), ularda gemodializ davomiyligi sezilarli darajada uzoqroq edi ($38,83 \pm 40,90$ oyga nisbatan $34,21 \pm 37,402$ oy, dializ 5 oy). 71 bemor (59,17%) kuzatuv 6 oy davom etdi, shu vaqt ichida 8 bemor vafot etdi (6,67%), o'lgan bemorlarning kogortasining etiologik tuzilishi umumiy namunadan farq qilmadi (CGN bilan 2 bemor, chiic strukturalari = 80,03). $p > 0,05$). Yoshi ($44,00 \pm 13,45$ yil) va o'lgan bemorlar guruhidagi gemodializ davomiyligi ($39,67 \pm 27,24$ oy) ham omon qolgan tadqiqot ishtirokchilarining yoshi va gemodializ davomiyligidan farq qilmadi (mos ravishda $42,00 \pm 12,12,18$ oy).

Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlar laboratoriya va instrumental tekshiruvdan o'tkazildi, shu jumladan fosfor, kaltsiy, ularning mahsuloti, gidroksidi

fosfataza, kreatinin, qon gemoglobini va o'rtacha korpuskulyar hajmini o'lchash; yurakning strukturaviy va funktsional qayta tuzilishini baholash uchun ekokardiyografiya, tomirlarning qayta tuzilishini baholash uchun brakiyal arteriyaning endoteliyga bog'liq kengayishi bilan test, intima-media kompleksining qalinligini o'lchash uchun uyqu arteriyalarining ultratovush tekshiruvi, ekstraosseous kalsifikatsiya faolligini baholash uchun ko'krak qafasining MSCT. Suyak zichligini baholash uchun DXA densitometriyasi.



2.1-rasm. HCVD etiologyasi

Barcha bemorlar tasodifiy terapevtik guruhlariga bo'lingan. Taqqoslash guruhidagi bemorlar suyak-mineral almashinuvini to'g'irlash uchun fosfat bog'lovchi kaltsiy karbonat (ikki dozada - oqsil o'z ichiga olgan ovqatdan oldin) oldilar, asosiy guruhdagi bemorlar fosfat bog'lovchi sevelamer gidroxlidni oldilar. 6 oydan keyin nazorat tekshiruvi o'tkazildi. Davolash odatda yaxshi muhosaba qilindi, 2 bemorda bifosfonat dozasini (1,67%), 4 bemorda - sevelamerni (6,67%) noxush gastrointestinal nojo'ya ta'sirlar tufayli kamaytirish talab qilindi. Hech qanday holatda dori-darmonlarni to'xtatish talab qilinmadi. Barcha bemorlarga gipofosfat dietasiga rioya qilish bo'yicha tavsiyalar berildi. Shuningdek, klinik ko'rsatkichlarga

ko'ra bemorlar arterial gipertenziya va anemiyani tuzatishga qaratilgan terapiya oldilar (2.1-jadval).

2.1-jadval

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning xususiyatlari

ko'rsatkich	C+ (n=60)	C- (n=60)
Yoshi, yillari	41,89±17,63	43,04±15,26
Gemodializning davomiyligi, oylar	48,33±36,82	43,16±38,22
Gemoglobin 100 g / l dan kam	36 (60%)	41 (68%)
Arterial gipertenziya	60 (100%)	60 (100%)
Terapiya		
Kaltsiy kanal blokerlari	53 (88,33%)	58 (96,67%)
Beta blokerlar	53 (88,33%)	50 (83,33%)
Alfa-blokerlar	8 (13,33%)	9 (15%)
Antiplatelet agentlari	26 (43,33%)	24 (40%)
Vitamin B3	60 (100%)	60 (100%)
Bifosfonat	53 (88,33)	55 (91,67%)
Temir qo'shimchasi, og'iz orqali	36 (60%)	41 (68%)
Eritropoetin 50U / kg / hafta	35 (58,33%)	39 (65%)

Eslatma: Guruhlar orasidagi farqlar unchalik ahamiyatli emas.

Quyidagi antihipertenziv dorilar qo'llanildi: amlodipin o'rtacha dozada 16,28±4,26 mg / kun, bisoprolol - 8,49±3,27 mg / kun, karvedilol 28,37±9,68 mg / kun, doksazosin 4 mg / kun. Anemiyani tuzatish uchun - tabletka shaklida ikki valentli temir preparati - kuniga 1 tabletka va rekombinant eritropoetin alfa 50 birlik / kg / hafta dozasida. Giperparatiroidizmni tuzatish uchun D3 vitamini (vigantol) preparati kuniga 2000 birlik dozada ishlatilgan. Profilaktik maqsadlarda, suyak to'qimalarining rezorbsiyasining yuqori faolligini hisobga olgan holda - bifosfonat 70 mg / hafta.

Nazorat guruhi sifatida buyrak patologiyasi, yurak-qon tomir tizimi va suyak-mineral almashinuvi buzilishi belgilari bo'lmagan 20 nafar sog'lom ko'ngillilar tekshirildi.

Tadqiqot ikki yo'nalishni o'z ichiga oldi: buyrak osteodistrofiyasini qo'llaniladigan davolash rejimlarining og'irligi va dinamikasini baholash va yurak-qon tomir tizimini patologik qayta qurish aspektida ekstraosseous kalsifikatsiyaning xususiyatlari va dinamikasini baholash.

Periferik venoz qonda kreatinin, kaltsiy, fosfor va kaltsiy-fosfor mahsulotining kontsentratsiyasi va ishqoriy fosfataza faolligi aniqlandi.

Paratiroid gormonining sarum kontsentratsiyasi Elishay usuli yordamida aniqlandi.

Qon gemodializdan oldin ertalab och qoringa, o'tirgan holatda, 10 daqiqalik dam olishdan so'ng kubital venadan olingan. Vakutaynerlar ishlatilgan. Qon santrifuj qilindi, sarum ajratilgandan so'ng tahlil avtomatik SIMENS analizatorida o'tkazildi.

Densitometriya DXA texnologiyasidan foydalangan holda ko'p qismli spiral kompyuter tomografiyasi qurilmasida amalga oshirildi. Lomber vertebra (o'rtacha) va son suyagi bo'yni (jami) zichligi o'rganildi. Tadqiqot T-mezonini (olingan natijani yosh-jinsiy me'yordan ajratib turadigan standart og'ishlar soni) baholadi.

Tadqiqot chap lateral holatda o'tkazildi. Sektor sensori ishlatilgan. Yurak tuzilmalarini vizualizatsiya qilish standart ekokardiyografik (EchoCG) pozitsiyalari va proektsiyalarida amalga oshirildi. Quyidagilar aniqlandi: 1) chap qorincha so'nggi diastolik va sistolik hajmlari (LVEDV va LVESV): buzilmagan LV geometrik modeli bilan Teichholz usuli qo'llanildi (LV uzun o'qi bo'ylab parasternal pozitsiya), LV geometriyasi buzilgan holda - modifikatsiyalangan 2 tekislikli Simpson usuli (apikal holat); 2) LV ejeaksiyon fraktsiyasi (LVEF) umumiy qabul qilingan formulalar yordamida hisoblab chiqilgan; 3) IVS va LVPW qalinligi o'lchandi va LV miyokard massasi tananing sirt maydoniga (iLVMM) indeksatsiya bilan (Penn usuli yordamida) aniqlandi; 4) LA hajmi aniqlandi (apikal holatda 2 tekislikli

Simpson usuli yordamida) va tananing sirt maydoniga (BSA) indekslangan; 5) o'pka arteriyasidagi o'rtacha va sistolik bosim Doppler ultratovush yordamida qayd etilgan (o'pka qopqog'idagi ejeaksiyon oqimi bo'yicha Kitobatake tenglamasi va o'ng atriumdagi bosimni hisobga olgan holda triküspid etishmovchiligi oqimi bilan); 6) diastolik funktsiya chap va o'ng qorinchalarning erta va atriyal to'ldirishning maksimal tezligi nisbati bilan baholandi.

Tadqiqot ultratovushli skanerda, yotgan holatda, bosh orqaga tashlangan va arteriya joylashgan joydan burilgan holda o'tkazildi. Standart nuqtada uzoq devordagi BMC qalinligi qayd etilgan. Natijada ikkita qiymatning maksimali qabul qilindi.

Endoteliyga bog'liq bo'lgan vazodilatatsiya testi brakiyal arteriyaning ultratovush tekshiruvi yordamida amalga oshirildi (gemodializ qon tomirlariga kirish imkoni bo'lmagan qo'lda). Brakiyal arteriya diametri tirsagining egilishidan 23 sm balandlikda o'lchandi. Keyin, joylashuvning yuqorisida tonometr manjeti qo'llanildi va bosim sistolik bosimdan 50 mm Hg ga oshirildi. Siqish 5 daqiqa davomida saqlanadi. Siqish olib tashlangandan so'ng, brakiyal arteriyaning diametri 5 va 60 soniyalarda qayd etilgan. Arteriya diametrining nisbiy dinamikasi qayd etilgan.

Koronar arteriyalar va torakal aortaning kalsifikatsiyasi mahalliy tomografiya va Ca-score dasturi bilan MSCT yordamida o'rganildi. Koronar kaltsiy miqdori, massasi va hajmi hisoblab chiqilgan, Agatsson indeksi o'ng koronar arteriya (RCA), chap koronar arteriya (LCA), oldingi interventrikulyar arteriya (AIVA) va sirkumfleks arteriya (CA) uchun natijalarni keyingi yig'ish bilan hisoblab chiqilgan.

Olingan barcha ma'lumotlar Excelning umumiy jadvallariga kiritildi. Ma'lumotlar bemor guruhlari bo'yicha guruhlangan. Guruhlar arifmetik vositalar va ularning standart og'ishi bilan tavsiflangan. Guruhlararo tafovutlarning ishonchliligi Student ishonchlilik mezonini, bir nechta taqqoslashda esa Bonferroni tuzatishi yordamida baholandi. Chastotani tahlil qilish chi-kvadrat jadvali mezonidan foydalangan holda va erkinlik darajalari soniga qarab ishonchlilik jadvallari bo'yicha

uning ishonchliligini baholash orqali amalga oshirildi. Korrelyatsiya tahlili Pearson mezoni yordamida amalga oshirildi va erkinlik darajalari soniga qarab favqulodda vaziyatlar jadvallari bo'yicha uning ishonchliligini baholash. Markerlarning prognostik ahamiyatini aniqlash marker darajasi medianadan oshib ketganda nisbiy xavfni aniqlash orqali amalga oshirildi.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy almashinuvining holati

Tadqiqot gemodializ dasturi bilan davolanayotgan CKD bilan og'rigan bemorlarni o'z ichiga oldi (3.1-jadval). Bemorlar guruhida qon kreatinin konsentratsiyasi nazorat guruhiga nisbatan ortdi ($p<0,001$), bu o'rganilayotgan sindromning (HCKD) xarakteristikasi hisoblanadi. Tadqiqotga kiritilgan HCKD bilan og'rigan bemorlarda qonda fosfor konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi kuzatildi, bu paratiroid gormoni konsentratsiyasining oshishiga olib keldi ($p<0,001$). HCKD bilan og'rigan bemorlarda kaltsiy konsentratsiyasi nazorat guruhidagi konsentratsiyadan farq qilmadi, ammo fosfor-kaltsiy mahsuloti ham sog'lom ko'ngillilarga qaraganda sezilarli darajada yuqori edi ($p<0,001$). Gipерparatireoz osteoporozning biokimyoviy belgilaridan biri bo'lgan HCKD bilan og'rigan bemorlarda gidroksidi fosfataza faolligi oshishi bilan namoyon bo'ldi ($p<0,001$).

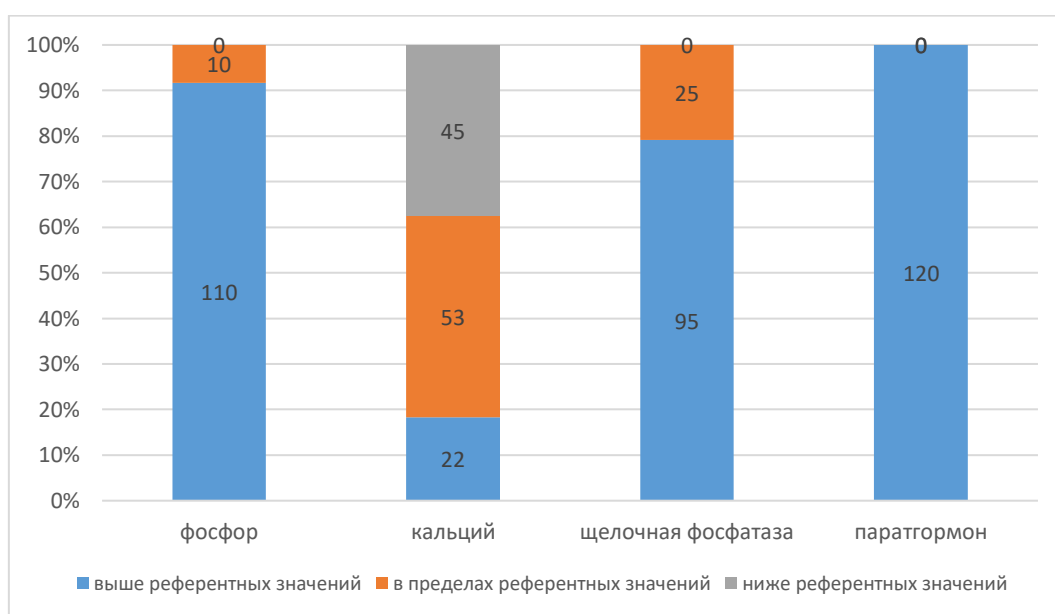
3.1-jadval

GHB va CG bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy almashinuvining ko'rsatkichlari

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
Paratiroid gormoni, pg/ml	36,00±8,40	1306,48±284,40***
Kaltsiy, mmol/l	2,33±0,14	2,25±0,42
Fosfor, mmol/l	1,08±0,26	2,66±0,73***
Kaltsiy * fosfor	2,52±0,65	5,94±1,87***
ishqoriy fosfor, mE/l	129,75±20,68	321,48±182,68***
Kreatinin, mkmol/l	85,25±25,31	701,67±86,48***

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Tadqiqotga kiritilgan HCKD bilan og'rigan bemorlarning 10 tasida (8,33%) fosfor konsentratsiyasi mos yozuvlar qiymatlari (0,8-1,45 mmol / l), qolgan bemorlarda esa mos yozuvlar qiymatlaridan yuqori bo'lgan (3.1-rasm). Ishqoriy fosfataza 25 bemorda (20,83%) normal chegarada edi, qolgan bemorlarda esa ferment faolligi oshgan. Biroq, HCKD bilan og'rigan barcha bemorlarda paratiroid gormoni patologik jihatdan yuqori bo'lgan. HCKD bilan og'rigan bemorlarning kogortasida kaltsiy konsentratsiyasi har xil edi: 45 bemorda (37,5%) ular mos yozuvlar me'yoridan past, 22 bemorda (18,33%) esa undan yuqori edi.



3.1-rasm. Fosfor-kaltsiy almashinuvi ko'rsatkichlarining anormal qiymatlari paydo bo'lish chastotasi

6 oylik kuzatuv davomida 8 nafar bemor vafot etgan. Analitik ish davomida ushbu bemorlarning ma'lumotlari statistik tahlildan chiqarib tashlandi. O'rganilayotgan parametrlardagi dinamik o'zgarishlarni keyingi tahlil qilish faqat omon qolgan bemorlarning natijalariga asoslangan. Buyrak osteodistrofiyasi korreksiya qilingan GHB bilan og'rigan bemorlarning 6 oylik kuzatuv davomida fosfor-kaltsiy metabolizmi parametrlarida klinik ahamiyatli o'zgarishlar qayd etilmagan (3.2-jadval). Statistik ahamiyatga ega bo'lsa-da, fosfor konsentratsiyasining pasayishi (1,63% ga, $p < 0,05$ boshlang'ich ma'lumotlar bilan

farqning ahamiyati) va ishqoriy fosfataza faolligi (2,48% ga, $p < 0,05$) va kaltsiy kontsentratsiyasining ortishi (290,5% ga) bilan bog'liq. Bundan tashqari, ishqoriy fosfataza faolligining qondagi fosfor kontsentratsiyasining o'zgarishi bilan solishtirganda sezilarli darajada o'zgarishi qo'llaniladigan terapiya usullarining osteoporoz faolligiga ta'sirini ko'rsatadi.

3.2-jadval.

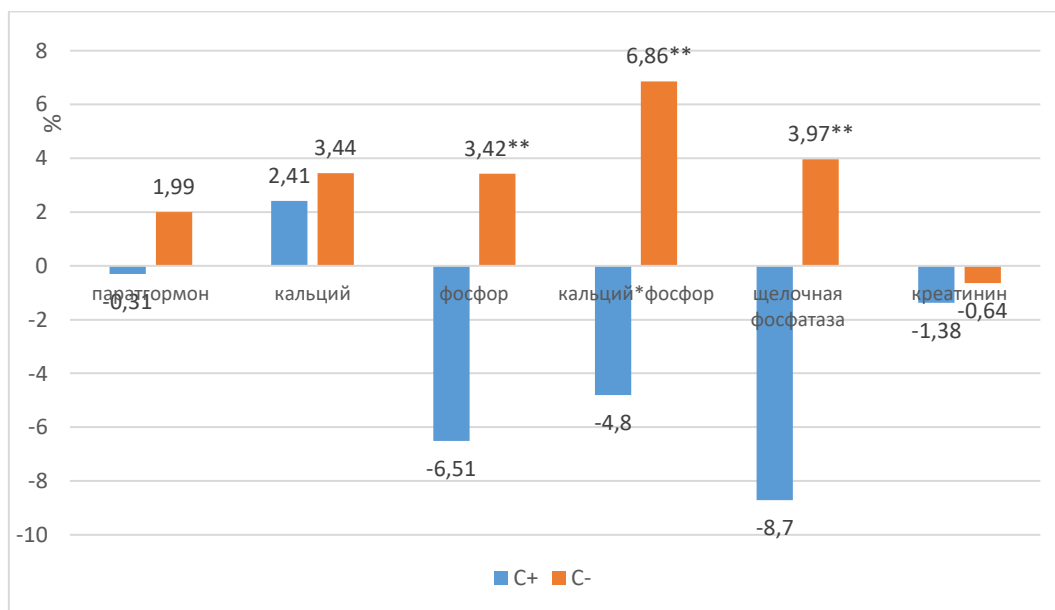
6 oylik terapiya davomida GHB bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy almashinuvi parametrlarining dinamikasi.

	CKD, omon qolganlar (n=112)		%
Ko'rsatkich	asli	6 oy	
Paratiroid gormoni, pg/ml	1319,80±262,94	1327,23±266,66	0,82
Kaltsiy, mmol/l	2,27±0,41	2,31±0,38 [^]	2.92
Fosfor, mmol/l	2,61±0,72	2,53±0,72 [^]	-1,63
Kaltsiy * fosfor	5,86±1,84	5,82±1,77	0,92
ishqoriy fosfor, mE/l	324,71±185,91	304,35±174,19 [^]	-2,48
Kreatinin, mkmol/l	702,81±86,96	695,18±96,81	-1.02

Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchligi: [^] - $p < 0,05$, ^{^^} - $p < 0,01$, ^{^^^} - $p < 0,001$.

Dastlabki tekshiruvdan so'ng, bemorlar tasodifiy ravishda 2 guruhga bo'lingan holda, fosfat bog'lovchi sevelamer gidroksloridi terapiya rejimiga kiritilgan (C va C-guruhlari). Terapiya davomida fosfor-kaltsiy almashinuvi parametrlari dinamikasidagi farqlar aniqlandi (3.3-jadval, 3.2-rasm). C- guruhida parametrlarning yomonlashuvi qayd etildi: fosfor va kaltsiy kontsentratsiyasining ahamiyatsiz o'sishi fosfor-kaltsiy mahsulotining sezilarli darajada oshishiga olib keldi. Paratiroid gormoni kontsentratsiyasi va gidroksidi fosfataza faolligining oshishi (ahamiyatsiz) buyrak osteodistrofiyasining rivojlanishiga hissa qo'shadigan ikkilamchi hipotiroidizmning kuchayishini ko'rsatadi. C+ guruhida, aksincha, fosfor kontsentratsiyasi sezilarli darajada kamaydi ($p < 0,01$), kaltsiy oshdi ($p < 0,05$), ammo natijada fosfor-kaltsiy almashinuvining buzilishining ajralmas xarakteristikasi bo'lgan fosfor-kaltsiy mahsuloti sezilarli darajada kamaydi ($p < 0,05$). Bemorlarning

ushbu guruhida paratiroid gormoni konsentratsiyasi kamaydi (nd), buning natijasida osteoporozning fermentativ faolligi (ishqoriy fosfataza) sezilarli darajada kamaydi ($p<0,01$).



Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

3.2-rasm. Terapevtik guruhga qarab HCLD bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy almashinuvi ko'rsatkichlarining nisbiy dinamikasi

Ko'rsatkichlar dinamikasidagi ta'riflangan farqlar natijasida 6-oyning oxiriga kelib fosfor va kaltsiyning dastlabki taqqoslanadigan konsentratsiyasi ishonchli farqlarga ega bo'ldi: fosfor konsentratsiyasi va fosfor-kaltsiy nisbati C- guruhida sezilarli darajada yuqori (buzilishlarning rivojlanishi) (ishonchlilik - fosfor guruhlarida o'rtasidagi farq). $p<0,05$; fosfor konsentratsiyasi $p<0,01$).

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, GHB bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy metabolizmining buzilishi qonda fosfor, fosfor-kaltsiy mahsuloti, paratiroid gormoni konsentratsiyasi va gidroksidi fosfataza faolligining ortishi bilan namoyon bo'ladi. Buzilishlar standart osteoporoz terapiyasi fonida rivojlandi, terapiyaga sevelamer gidroksloridning kiritilishi fosfor va gidroksidi fosfataza faolligining ishonchli pasayishiga yordam berdi, garchi paratiroid gormoni konsentratsiyasi ishonchlilik darajasiga etmasdan faqat pasayish tendentsiyasini ko'rsatdi.

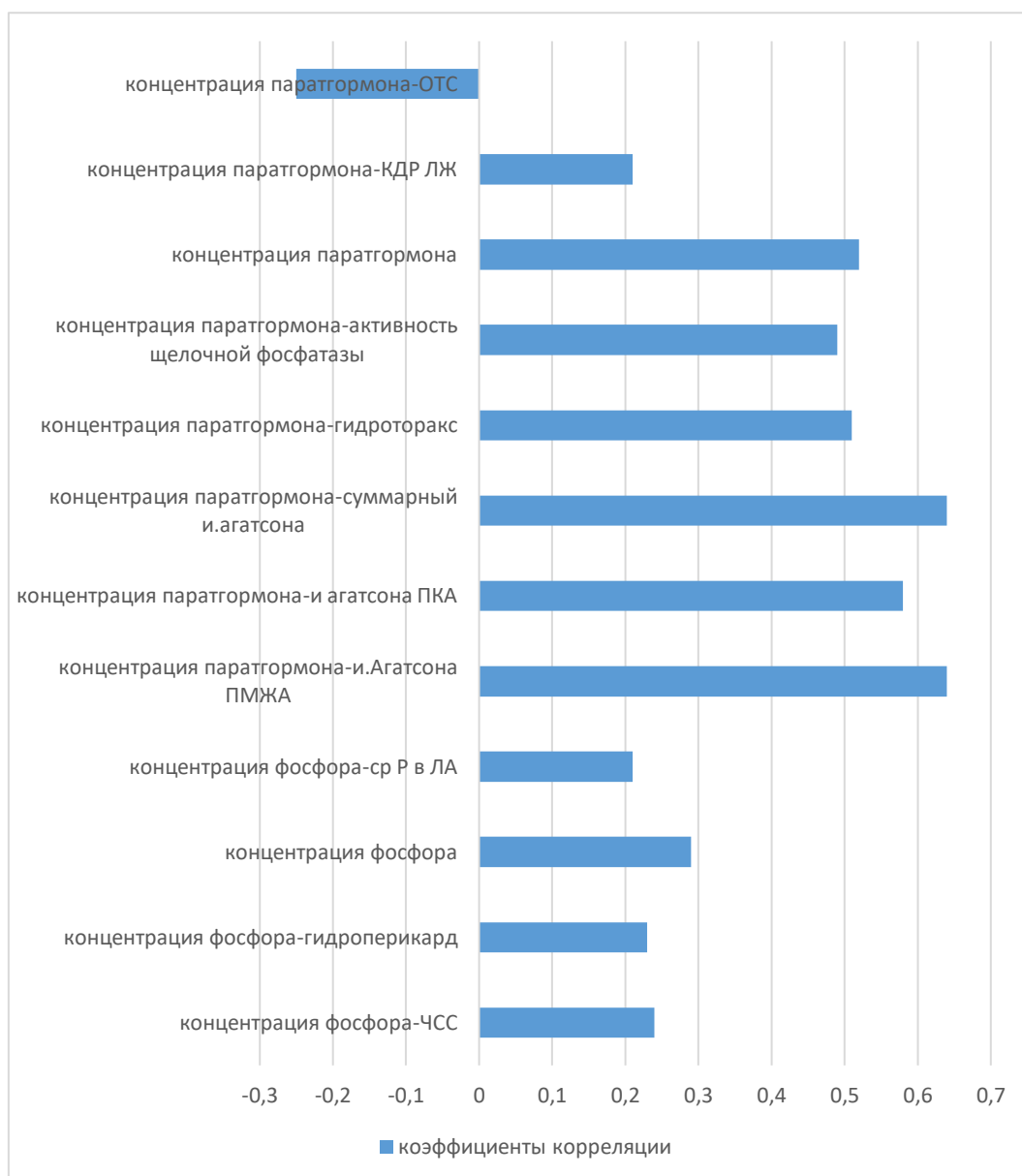
3.3-jadval.

Terapevtik guruhga qarab HCLD bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy metabolizmi ko'rsatkichlarining dinamikasi (hisoblagichda - dastlabki ma'lumotlar, maxrajda - 6 oydan keyin)

Ko'rsatkich	C (n=57)	s- (n=55)
Paratiroid gormoni, pg/ml	$\frac{1398,39 \pm 210,77}{1394,93 \pm 223,84}$	$\frac{1238,36 \pm 287,70^{**}}{1257,07 \pm 290,43^*}$
Kaltsiy, mmol/l	$\frac{2,33 \pm 0,37}{2,37 \pm 0,33^{\wedge}}$	$\frac{2,19 \pm 0,44}{2,25 \pm 0,43}$
Fosfor, mmol/l	$\frac{2,48 \pm 0,61}{2,29 \pm 0,58^{\wedge\wedge}}$	$\frac{2,73 \pm 0,80}{2,78 \pm 0,76^{***}}$
Kaltsiy * fosfor	$\frac{5,83 \pm 1,79}{5,47 \pm 1,59^{\wedge}}$	$\frac{5,90 \pm 1,90}{6,18 \pm 1,89^{*\wedge}}$
ishqoriy fosfor, mE/l	$\frac{339,82 \pm 165,61}{295,70 \pm 144,30^{\wedge\wedge}}$	$\frac{309,04 \pm 205,21}{313,31 \pm 201,53}$
Kreatinin, mkmol/l	$\frac{713,68 \pm 76,07}{703,60 \pm 95,23}$	$\frac{691,55 \pm 96,38}{686,45 \pm 98,53}$

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchliligi: $\wedge$ - $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ - $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,001$; Guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Tadqiqot giperparatiroidizm faolligi va ekstraosseous kalsifikatsiya va yurak-qon tomir tizimini qayta qurish ko'rsatkichlarining korrelyatsion tahlilini o'z ichiga oldi. Periferik qon fosfor kontsentratsiyasi va HR, perikardial efüzyon hajmi, chap atrium hajmi va o'rtacha o'pka arteriyasi bosimi o'rtasida ishonchli ijobiy o'rtacha korrelyatsiya aniqlandi. Paratiroid gormoni kontsentratsiyasi perikardial efüzyon hajmi, LV EDD bilan ijobiy va WTC indeksi bilan salbiy bog'liq. Paratiroid gormoni kontsentratsiyasi, shuningdek, qon kreatinin konsentratsiyasi, gidroksidi fosfataza faolligi va PMJA, RCA va umumiy indeksdagi Agatsson indeklari bilan ishonchli va ijobiy bog'liqdir.



3.3-rasm. HCKD bilan og'rigan bemorlarda giperparatiroidizm va yurak-qon tomir tizimini qayta qurish ko'rsatkichlarining korrelyatsiya koeffitsientlari (faqat ishonchli ($p < 0,05$) ko'rsatilgan)

Shunday qilib, korrelyatsiya tahlili shuni ko'rsatdiki, giperparatiroidizmning og'irligi yurakning chap bo'shliqlarining kengayishi va koronar kalsifikatsiya bilan bog'liq.

§3.2. HCVD bilan og'rigan bemorlarda suyak mineral zichligi

HCLD bilan og'rigan bemorlarda fosfor-kaltsiy almashinuvidagi patologik o'zgarishlar va ikkilamchi giperparatiroidizm suyak mineral zichligining sezilarli darajada pasayishi bilan bog'liq edi (ham bel umurtqalarining tanasi uchun, ham femur bo'yni uchun ko'rsatilgan, nazorat guruhidan farqning ishonchliligi $p < 0,001$ ni tashkil qiladi, mutlaq yosh va minerallikning nisbiy qiymatlari uchun T. 3.4).

3.4-jadval.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda suyak mineral zichligi CG bilan solishtirganda.

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
DXA LS, g/sm ²	1,12±0,29	0,58±0,19***
TLS, SD	0,58±1,08	-2,85±1,32***
DXA FT, g/sm ²	0,82±0,29	0,29±0,17***
TFT, SD	1,27±1,27	-3,92±0,79***

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Bemorlarning umumiy kogortasida 6 oylik dinamikada femur bo'yinining mutlaq mineral zichligi sezilarli darajada oshishi (11,38% ga, dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi $p < 0,01$) va mineral zichlik ko'rsatkichining yosh me'yoridan og'ish darajasining pasayishi (-3,13% va vertebral tanalar uchun $p < 0,5$) kuzatildi. -4,01%, femur bo'yni uchun $p < 0,01$), bu osteoporoz terapiyasining samaradorligini tasdiqlaydi (3.5-jadval).

3.5-jadval.

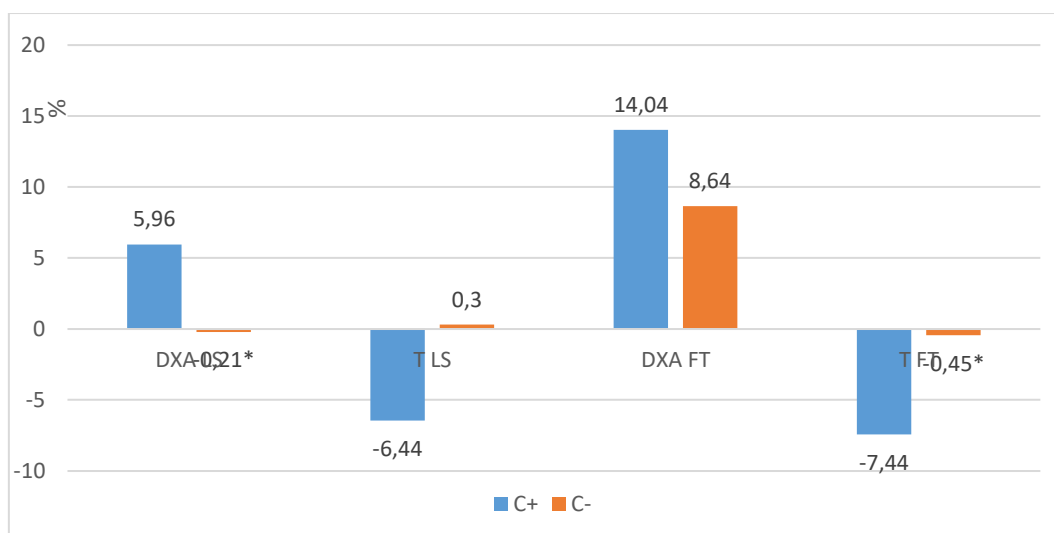
6 oylik kuzatuv davomida tadqiqotga kiritilgan HCLD bilan og'rigan bemorlarning butun kogortasida suyak densitometriyasi parametrlarining dinamikasi.

	CKD, omon qolganlar (n=112)		%
Ko'rsatkich	asli	6 oy	
DXA LS, g/sm ²	0,58±0,19	0,59±0,18	2.93
TLS, SD	-2,83±1,33	-2,73±1,38 [^]	-3.13
DXA FT, g/sm ²	0,30±0,18	0,31±0,17 ^{^^}	11.38

TFT, SD	-3,89±0,77	-3,72±0,89^^	-4.01
---------	------------	--------------	-------

Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi: ^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^^ - p<0,001.

Terapevtik guruhlariga qarab qiyosiy tahlil shuni ko'rsatdiki, C- guruhida son suyagi bo'yinining mineral zichligining mutlaq qiymatlari o'sdi (p<0,05), boshqa densitometriya ko'rsatkichlari o'zgarishsiz qoldi (3.4-rasm). C+ guruhida barcha qayd etilgan suyak densitometriyasi indekslarida ishonchli ijobiy o'zgarishlar kuzatildi. Shu bilan birga, terapiya guruhlarida o'rtasidagi densitometriya parametrlarining qiymatlari kuzatuv davrida taqqoslangan (3.6-jadval).



Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

3.4-rasm. Terapevtik guruhlariga qarab HCLD bo'lgan bemorlarda suyak densitometriyasi parametrlarining nisbiy dinamikasi

3.6-jadval.

Terapevtik guruhga qarab osteoporoz terapiyasi paytida GHB bilan og'rigan bemorlarda suyak densitometriyasi indekslarining dinamikasi.

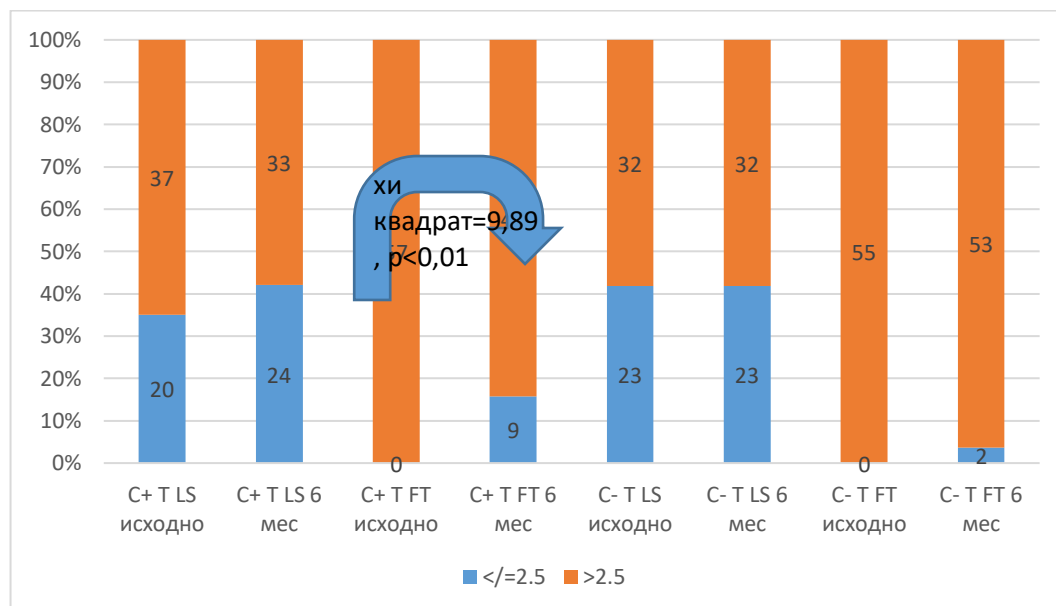
Ko'rsatkich	Mutlaq qiymatlar		Nisbiy dinamika, %	
	C (n=57)	s- (n=55)	C (n=57)	s- (n=55)
DXA LS, g/sm2	<u>0,57±0,18</u> 0,60±0,18^	<u>0,59±0,20</u> 0,59±0,19	5.96	-0,21*
TLS, SD	<u>-2,93±1,25</u> -2,72±1,35^	<u>-2,74±1,42</u> -2,74±1,43	-6.44	0,30
DXA FT, g/sm2	<u>0,29±0,16</u> 0,31±0,16^	<u>0,31±0,19</u> 0,32±0,18^	14.04	8.64

TFT, SD	$\frac{-3,93 \pm 0,77}{-3,60 \pm 0,95^{\wedge\wedge}}$	$\frac{-3,85 \pm 0,78}{-3,84 \pm 0,82}$	-7,44	-0,45*
---------	--	---	-------	--------

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchiligi: $\wedge$ - $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ - $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,001$;

Guruhlararo farqlarning ishonchiligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Suyak densitometriyasi natijalarining talqiniga ko'ra, suyak mineral zichligi indekslarining o'zgarishining yoshga bog'liqligini hisobga olgan holda, yosh normasidan (T-indeksi) standart og'ishlar sonini hisoblash tavsiya etiladi. 2,5 standart og'ishgacha pasayish normal natijadir. Ushbu tadqiqotda 45 bemorda (37,5%) tadqiqotga qo'shilish vaqtida lomber vertebra jismlari uchun T indeksi -2,5 SD dan yuqori, femur bo'yni uchun esa barcha bemorlarda T 2,5 ST dan past bo'lgan. Tadqiqot davomida C+ guruhida femur bo'yinining shartli normal mineral zichligi bo'lgan bemorlar soni 0 dan 15,79% gacha ko'tarildi (9 bemor, χ^2 kvadrat=9,89, $p < 0,01$). C- guruhida femur bo'yni uchun va ikkala guruhda bel umurtqali tanalar uchun shartli ravishda normal suyak mineral zichligi bo'lgan bemorlarning nisbatida sezilarli o'zgarish kuzatilmadi (3.5-rasm).



3.5-rasm. Terapevtik guruhga qarab dinamikada suyak densitometriyasining T indeksining yosh normasidan chetga chiqish chastotasi

Shunday qilib, HCKD bilan og'rigan bemorlarda suyak mineral zichligini o'rganish, uning kamayishi ikkilamchi giperparatiroidizmga javoban

rivojlanayotgan buyrak osteodistrofiyasi sindromini aks ettiradi, osteoporoz terapiyasi fonida (bifosfonat, vitamin D3, kaliy karbonat) ko'rsatkichlarning yaxshilanishini ko'rsatdi, ammo introduktsiyani sezilarli darajada oshirdi. suyak-mineral buzilishlarni tuzatish samaradorligi.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda qon bosimi va anemiyaning og'irligi

Tadqiqotga kiritilgan HCLD bilan og'rigan bemorlar guruhida sistolik va diastolik qon bosimining (SBP va DBP), shuningdek yurak urish tezligining (HR) sezilarli darajada oshishi qayd etildi (har uch parametr uchun $p < 0,001$, 4.1-jadval). Bundan tashqari, bu bemorlar aniq normokromik anemiya bilan ajralib turardi (gemoglobin kontsentratsiyasi bo'yicha CG dan $p < 0,001$ farq, o'rtacha korpuskulyar hajmda). Hammasi bo'lib 77 bemorda gemoglobin kontsentratsiyasi 100 g / l dan past (64,17%), 25 bemorda - 100-119 g / l dan (20,83%), 18 bemorda - 120 g / l va undan ko'p (15,0%).

4.1-jadval.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda qon bosimi, yurak urish tezligi va gemoglobin darajasi nazorat guruhiga nisbatan

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
Bog ', mm Hg	111,25±20,96	169,07±42,12***
Ota, mmHg	76,00±21,31	110,08±23,67***
Yurak urishi, daqiqada urish	69,85±16,22	95,39±22,40***
Gemoglobin, g/l	121,25±24,27	89,67±21,83***
O'rtacha korpuskulyar hajm, fl	89,50±16,05	89,88±18,21

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Barcha bemorlar buyrak anemiyasi uchun terapiyani o'tkazdilar, shu jumladan ikki valentli temirni og'iz orqali yuborish va rekombinant eritropoetinni haftasiga 50 birlik / kg in'ektsiya. 6 oylik kuzatuv davomida HCRD bilan og'rigan bemorlar guruhida qon bosimi, yurak tezligi va gemoglobinda sezilarli o'zgarishlar kuzatilmadi (4.2-jadval). Bemorlarni terapiya guruhlarini bo'yicha taqsimlash guruhlardagi parametrlarning sezilarli dinamikasini yoki SBP, DBP va HR nuqtai

nazaridan mutlaq qiymatlar va nisbiy dinamikada guruhlar o'rtasida sezilarli farqni aniqlamadi. C guruhida gemoglobin kontsentratsiyasi sezilarli darajada pasaydi (-2,12%, $p<0,05$ asosiy qiymatlar bilan farq ahamiyati), C+ guruhida esa ortdi (5,02%, $p<0,05$ asosiy qiymatlar bilan farqning ahamiyati, $p<0,01$ guruhlar orasidagi nisbiy dinamikadagi farqning ahamiyati).

4.2-jadval.

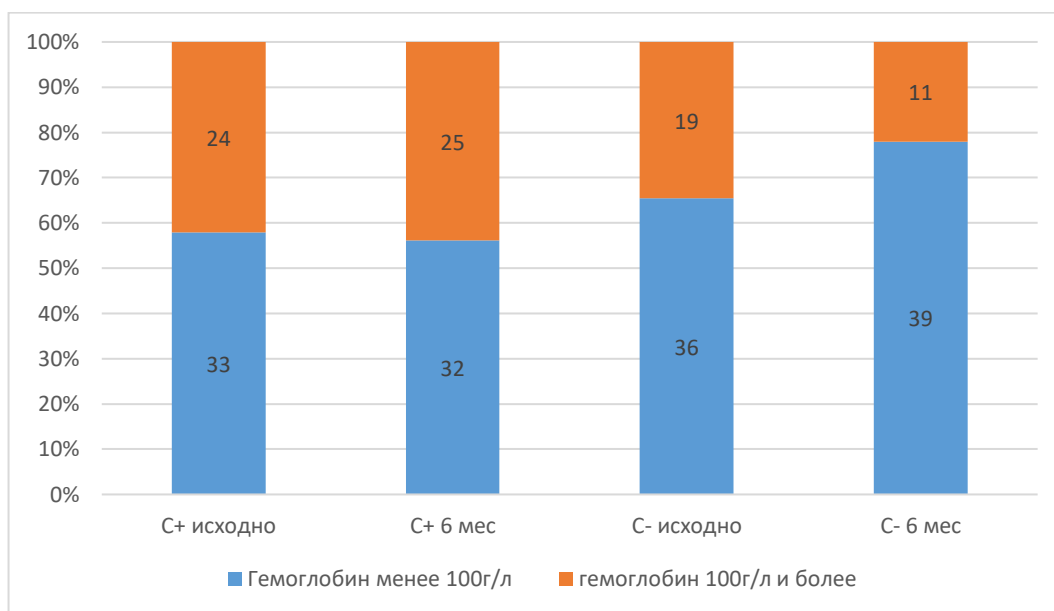
Omon qolgan bemorlarning butun guruhida terapiya paytida HCVD bilan og'rigan bemorlarda qon bosimi, yurak urish tezligi va gemoglobin kontsentratsiyasining dinamikasi va terapevtik guruhga bog'liq.

Ko'rsatkich	CKD, omon qolganlar (n=112)		Nisbiy dinamika, %	
Bog ', mm Hg	$\frac{167,66 \pm 42,61}{168,73 \pm 37,56}$		0,47	
Ota, mmHg	$\frac{109,15 \pm 23,75}{108,44 \pm 23,36}$		-0,47	
Yurak urishi, daqiqada urish	$\frac{96,09 \pm 22,32}{95,38 \pm 21,62}$		-0,30	
Gemoglobin, g/l	$\frac{91,47 \pm 21,36}{91,83 \pm 19,44}$		1.51	
O'rtacha korpuskulyar hajm, fl	$\frac{89,38 \pm 18,56}{89,82 \pm 18,19}$		0,66	
	C+ (n=57)	C- (n=55)	C+	BILAN-
Bog ', mm Hg	$\frac{172,98 \pm 37,65}{172,28 \pm 33,67}$	$\frac{162,15 \pm 46,91}{165,05 \pm 41,19}$	0,61	0,32
Ota, mmHg	$\frac{112,28 \pm 23,76}{111,05 \pm 23,81}$	$\frac{105,91 \pm 23,51}{105,73 \pm 22,78}$	-1.00	0,07
Yurak urishi, daqiqada urish	$\frac{94,44 \pm 22,52}{93,47 \pm 21,51}$	$\frac{97,80 \pm 22,19}{97,35 \pm 21,75}$	-0,35	-0,25
Gemoglobin, g/l	$\frac{92,89 \pm 22,08}{95,96 \pm 19,54^{\wedge}}$	$\frac{90,00 \pm 20,68}{87,55 \pm 18,56^{*\wedge}}$	5.02	-2.12**
O'rtacha korpuskulyar hajm, fl	$\frac{88,07 \pm 20,13}{88,60 \pm 19,84}$	$\frac{90,73 \pm 16,87}{91,09 \pm 16,41}$	0,74	0,59

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchliligi: $\wedge$ - $p<0,05$, $\wedge\wedge$ - $p<0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p<0,001$;

Guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Gemoglobin konsentratsiyasi 100 g / l dan past bo'lgan bemorlarning guruhlarida izolyatsiya, gemoglobin konsentratsiyasining mutlaq qiymatining dinamikasiga qaramay, gemoglobin konsentratsiyasining past qiymatlari paydo bo'lish chastotasidagi farqlar dastlab ham, 6 oylik kuzatuv davrining oxirida ham, guruhlarining boshlang'ich va yakuniy tarkibi o'rtasidagi guruhlar ichida ham aniqlanmadi (1-rasm).



4.1-rasm. Terapiya guruhlariga qarab terapiya paytida HCVD bilan og'rigan bemorlarda past gemoglobinning paydo bo'lish chastotasi

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, bemorlar guruhida og'ir arterial gipertenziya va taxikardiyaga moyillik mavjud bo'lib, ular antihipertenziv dorilarni qo'llashga qaramay, qo'llaniladigan terapiya fonida o'zgarmagan, shuningdek, standart terapiya, shu jumladan kaltsiy karbonat, temir va temir preparatlarini qo'llashga qaramay, 6 oy davomida yomonlashgan og'ir normoxrom anemiya. fosfat bog'lovchining terapiya rejimiga kiritilishi anemiya zo'ravonligining pasayishiga yordam berdi.

§4.2 HCVD bilan og'rigan bemorlarda koronar va aorta kalsifikatsiyasi

Koronar kalsifikatsiyani baholash uchun koronar kaltsiyning massasi va hajmini aniqlash uchun ko'krak qafasidagi MSCT o'tkazildi. CG bilan

solishtirganda, HCBP bilan og'rigan bemorlarda barcha koronar havzalarda koronar kaltsiy miqdori sezilarli darajada oshgan (jadval 4.3, barcha parametrlar uchun $p<0,001$). Shuningdek, HCBP guruhi aortaning yanada aniq kalsifikatsiyasini ko'rsatdi (ko'krak aortasining barcha qismlarida $p<0,001$). Bundan tashqari, HCBP bilan og'rigan bemorlarning 93,33 foizida (120 tadan 112 tasida) suyakdan tashqari kalsifikatsiyaning boshqa o'choqlari (plevra, o'pka) mavjud bo'lsa, CGda faqat 1 bemorda (5%) ekstraosseous va ekstravaskulyar kalsifikatsiya fokusi aniqlangan. HCBP bilan og'rigan bemorlarda mahalliy ko'krak qafasi MSCT gidrotoraks va gidroperikardni aniqladi ($p<0,001$ HCBP va CG bilan kasallangan bemor o'rtasida perikard va plevra suyuqliklari miqdorida sezilarli farq).

4.3-jadval.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda koronar va aorta kalsifikatsiyasi darajasi CG bilan solishtirganda

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
LCA miqdori	0,10±0,31	2,01±0,92***
Hajmi, mm ³	0,10±0,31	1,53±0,98***
Og'irligi, mg	0,15±0,49	3,13±2,59***
Agatston, ed.	0,25±0,79	10,32±11,15***
PMZHV miqdori	0,10±0,31	4,03±2,29***
Hajmi, mm ³	0,25±0,55	62,00±24,15***
Og'irligi, mg	0,25±0,64	18,20±8,63***
Agatston, ed.	0,40±1,10	379,00±183,32***
OA miqdori	0,05±0,22	4,02±2,33***
Hajmi, mm ³	0,10±0,45	65,00±24,62***
Og'irligi, mg	0,15±0,67	18,10±8,61***
Agatston, ed.	0,40±1,79	143,15±50,22***
PKA miqdori	0,05±0,22	4,00±2,31***
Hajmi, mm ³	0,25±1,12	70,56±22,79***
Og'irligi, mg	0,20±0,89	18,18±8,52***

Agatston, ed.	0,70±2,90	344,29±186,05***
miqdor miqdori	0,30±0,47	14,05±3,89***
Hajmi, mm ³	0,70±1,22	199,09±37,67***
Og'irligi, mg	0,75±1,21	57,61±15,71***
Agatston, ed.	1,75±3,34	876,76±349,40***
Ao ko'tarilish, qty	0,10±0,31	3,03±2,82***
Ao yoyi, miqdori	0,05±0,22	5,96±2,31***
Ao niskh, qty	0,05±0,22	2,99±2,28***
boshqa kalsifikatsiyalar, miqdori	0,05±0,22	4,36±2,53***
Gidrotoraks, ml	0,05±0,22	426,19±186,63***
Gidroperikard, ml	0,05±0,22	172,00±86,65***

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Umuman olganda, tadqiqotga kiritilgan bemorlarning butun kogortasida 6 oylik kuzatuv davomida barcha o'rganilgan ko'rsatkichlarning o'sishi qayd etildi (4.4-jadval). Natijada, koronar kaltsiyning umumiy miqdori 3,65% ga oshdi ($p<0,01$ dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi), uning hajmi - 6,12% ($p<0,01$), massa - 48,64% ($p<0,001$). Integral kalsifikatsiya indeksi - Agatsson indeksi ham o'rtacha 6,94% ga oshdi ($p<0,001$). Ta'riflangan jarayonlar, qo'llaniladigan tuzatuvchi terapiyaga qaramay, HCBPda ikkilamchi giperparatiroidizm fonida ekstraosseous kalsifikatsiya jarayonining rivojlanishini ko'rsatadi. Shu bilan birga, HCLD bilan og'rigan bemorlarda qo'llaniladigan terapiya, shu jumladan dasturlashtirilgan gemodializ, perikardial (3,93% ga, $p<0,05$) va plevral efüzyon (4,96%, $p<0,01$) hajmining pasayishi bilan bog'liq edi.

4.4-jadval.

Tadqiqotga kiritilgan HCLD bilan kasallangan omon qolgan bemorlarning butun kohortidagi ko'krak qafasi MSCT parametrlarining dinamikasi.

	CKD, omon qolganlar (n=112)	
Ko'rsatkich	asli	6 oy
LCA miqdori	2,00±0,95	2,05±0,94

Hajmi, mm3	1,56±0,96	1,79±1,30 [^]
Og'irligi, mg	3,16±2,63	3,48±2,93 [^]
Agatston, ed.	10,46±10,88	12,40±12,22 [^]
PMZHV miqdori	3,96±2,29	4,13±2,36 [^]
Hajmi, mm3	62,72±23,72	63,88±24,46
Og'irligi, mg	18,22±8,67	20,68±11,77 [^]
Agatston, ed.	372,68±184,94	388,24±184,07 [^]
OA miqdori	4,04±2,25	4,16±2,20 [^]
Hajmi, mm3	64,33±24,63	67,74±27,58 [^]
Og'irligi, mg	18,21±8,47	22,84±15,52 ^{^^}
Agatston, ed.	143,20±51,38	163,23±90,70 [^]
PKA miqdori	4,01±2,26	4,09±2,17
Hajmi, mm3	71,63±22,43	77,97±38,22 [^]
Og'irligi, mg	18,19±8,49	31,72±44,97 ^{^^}
Agatston, ed.	348,97±188,78	357,01±185,50
miqdor miqdori	14,02±3,83	14,44±3,84 ^{^^}
Hajmi, mm3	200,24±37,99	211,38±47,16 ^{^^}
Og'irligi, mg	57,78±15,49	78,72±51,73 ^{^^^}
Agatston, ed.	875,30±355,18	920,88±364,34 ^{^^^}
Ao ko'tarilish, qty	2,96±2,83	3,38±2,90 [^]
Ao yoyi, miqdori	5,97±2,34	6,11±2,34
Ao niskh, qty	3,00±2,26	3,18±2,39 [^]
boshqa kalsifikatsiyalar, miqdori	4,43±2,53	4,13±2,46
Gidrotoraks, ml	419,89±188,80	387,44±178,38 ^{^^}
Gidroperikard, ml	163,57±75,88	150,63±66,63 [^]

Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi: [^] - p<0,05, ^{^^} - p<0,01, ^{^^^} - p<0,001.

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarni terapevtik guruhlariga taqsimlash C-guruhida koronar kalsifikatsiyaning rivojlanishiga ishonchli o'zgarishlarni ko'rsatdi (LCAda koronar kaltsiy miqdori, koronar kaltsiy miqdori va massasi va LCA va OAda Agatsson indeksi, RCAda koronar kaltsiy massasi, barcha parametrlar uchun p<0,05). C+ guruhida OAda faqat koronar kaltsiy massasi sezilarli darajada oshgan bo'lsa, koronar havzalarda koronar kalsifikatsiyaning boshqa parametrlari dastlabki ma'lumotlar darajasida qoldi. Natijada, taqqoslanadigan boshlang'ich parametrlar

bilan, 3-oyning oxiriga kelib, C guruhida - LCAda koronar kaltsiy miqdori, OA va RCAda koronar kaltsiy massasi C + guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori edi.

4.5-jadval.

Terapevtik guruhga qarab HCBP bo'lgan bemorlarda ko'krak qafasining MSCT indekslarining dinamikasi

Ko'rsatkich	C (n=57)	s- (n=55)
LCA miqdori	$\frac{1,89 \pm 1,01}{1,95 \pm 0,99}$	$\frac{2,11 \pm 0,88}{2,16 \pm 0,88}$
Hajmi, mm ³	$\frac{1,60 \pm 0,86}{1,61 \pm 0,92}$	$\frac{1,53 \pm 1,05}{1,96 \pm 1,60^{\wedge}}$
Og'irligi, mg	$\frac{3,60 \pm 2,73}{3,67 \pm 2,63}$	$\frac{2,71 \pm 2,47}{3,29 \pm 3,21}$
Agatston, ed.	$\frac{11,35 \pm 11,05}{11,67 \pm 11,08}$	$\frac{9,53 \pm 10,71}{13,16 \pm 13,36^{\wedge}}$
PMZHV miqdori	$\frac{4,04 \pm 2,34}{4,09 \pm 2,27}$	$\frac{3,89 \pm 2,27}{4,18 \pm 2,47}$
Hajmi, mm ³	$\frac{58,82 \pm 24,87}{57,86 \pm 24,04}$	$\frac{66,76 \pm 21,96}{70,11 \pm 23,51^{*\wedge}}$
Og'irligi, mg	$\frac{19,12 \pm 8,47}{19,75 \pm 7,89}$	$\frac{17,29 \pm 8,85}{21,64 \pm 14,78^{\wedge}}$
Agatston, ed.	$\frac{401,58 \pm 209,67}{403,53 \pm 208,33}$	$\frac{342,73 \pm 151,39}{372,40 \pm 155,36^{\wedge}}$
OA miqdori	$\frac{3,89 \pm 2,36}{3,95 \pm 2,30}$	$\frac{4,20 \pm 2,15}{4,38 \pm 2,08}$
Hajmi, mm ³	$\frac{66,84 \pm 24,46}{67,42 \pm 24,20}$	$\frac{61,73 \pm 24,76}{68,07 \pm 30,92^{\wedge}}$
Og'irligi, mg	$\frac{18,11 \pm 8,61}{19,79 \pm 7,40^{\wedge}}$	$\frac{18,31 \pm 8,40}{26,00 \pm 20,46^{*\wedge}}$
Agatston, ed.	$\frac{147,33 \pm 36,55}{151,91 \pm 54,85}$	$\frac{138,91 \pm 63,28}{174,96 \pm 116,25^{\wedge}}$
PKA miqdori	$\frac{3,74 \pm 2,15}{3,70 \pm 2,07}$	$\frac{4,29 \pm 2,35}{4,49 \pm 2,21}$
Hajmi, mm ³	$\frac{72,81 \pm 22,78}{75,89 \pm 24,30}$	$\frac{70,40 \pm 22,22}{80,13 \pm 48,79}$
Og'irligi, mg	$\frac{17,89 \pm 8,75}{22,46 \pm 16,79}$	$\frac{18,49 \pm 8,28}{41,33 \pm 60,66^{*\wedge}}$
Agatston, ed.	$\frac{371,84 \pm 195,99}{383,42 \pm 190,31}$	$\frac{325,27 \pm 179,72}{329,64 \pm 177,97}$
miqdor miqdori	$\frac{13,56 \pm 3,87}{13,68 \pm 3,79}$	$\frac{14,49 \pm 3,76}{15,22 \pm 3,76^{*\wedge\wedge}}$
Hajmi, mm ³	$\frac{200,07 \pm 37,21}{202,79 \pm 39,49}$	$\frac{200,42 \pm 39,13}{220,27 \pm 52,89^{\wedge\wedge}}$

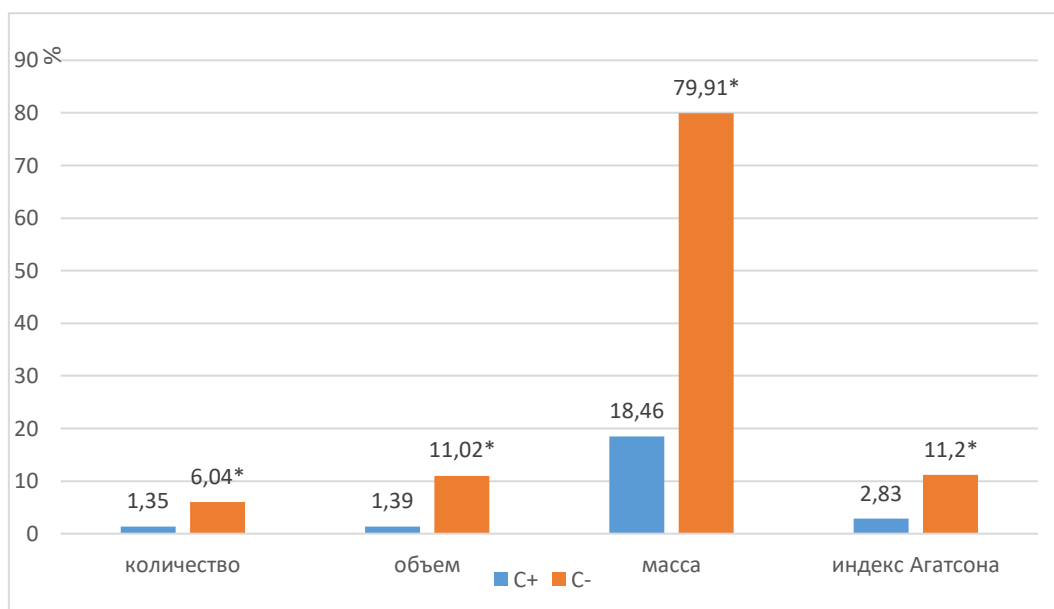
Og'irligi, mg	$\frac{58,72 \pm 15,94}{65,67 \pm 20,62}^{\wedge}$	$\frac{56,80 \pm 15,09}{92,25 \pm 68,50}^{**\wedge\wedge}$
Agatston, ed.	$\frac{932,11 \pm 404,33}{950,53 \pm 407,29}$	$\frac{816,44 \pm 287,82}{890,16 \pm 314,55}^{\wedge\wedge}$
Ao ko'tarilish, qty	$\frac{2,89 \pm 2,95}{3,04 \pm 2,88}$	$\frac{3,04 \pm 2,73}{3,73 \pm 2,91}^{\wedge}$
Ao yoyi, miqdori	$\frac{6,07 \pm 2,43}{6,12 \pm 2,49}$	$\frac{5,87 \pm 2,27}{6,09 \pm 2,20}$
Ao nishk, qty	$\frac{2,91 \pm 2,42}{2,96 \pm 2,41}$	$\frac{3,09 \pm 2,09}{3,40 \pm 2,38}$
boshqa kalsifikatsiyalar, miqdori	$\frac{4,67 \pm 2,64}{4,68 \pm 2,61}$	$\frac{4,18 \pm 2,41}{3,56 \pm 2,18}^{*\wedge}$
Gidrotoraks, ml	$\frac{445,79 \pm 202,52}{432,37 \pm 196,66}$	$\frac{393,05 \pm 171,16}{340,87 \pm 144,79}^{*\wedge}$
Gidroperikard, ml	$\frac{172,46 \pm 35,00}{170,18 \pm 37,33}$	$\frac{154,36 \pm 101,96}{130,36 \pm 82,83}^{**}$

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchliligi: $\wedge$ - $p < 0,05$, $\wedge\wedge$ - $p < 0,01$, $\wedge\wedge\wedge$ - $p < 0,001$;

Guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

C- guruhida (kaltsiy o'z ichiga olgan fosfat bog'lovchi fonida) umumiy koronar kalsifikatsiya ko'rsatkichlari sezilarli darajada oshdi, C guruhida esa faqat koronar kaltsiyning umumiy massasiga nisbatan sezilarli o'sish qayd etildi. Koronar kalsifikatsiya indekslarining nisbiy dinamikasi C- guruhida sezilarli darajada katta edi (4.2-rasm).

Shunday qilib, ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ikkilamchi giperparatiroidizm va buyrak osteodistrofiyasini, shu jumladan kaltsiy karbonat fosfat biriktiruvchisini tuzatishga qaratilgan terapiyaga qaramay, ekstraosseous kalsifikatsiya jarayonlari, shu jumladan koronar, rivojlangan, ammo sevelamer gidroxlridni davolash rejimiga kiritish rivojlanish darajasini pasaytirishga imkon beradi.



Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

4.2-rasm. Terapiya guruhiga qarab HCVD bilan og'rigan bemorlarda umumiy koronar koronar kalsifikatsiya ko'rsatkichlarining nisbiy dinamikasi

Yurakning strukturaviy va funktsional qayta qurish jarayonlarini baholash uchun o'quv dasturiga ekokardiyografiya kiritilgan. HCKD bilan og'rigan bemorlarda ekokardiyografiya aniqlangan LV gipertrofiyasini aniqladi, bu IVS va LVPW qalinligining oshishi, iLVMMning oshishi (har uchala ko'rsatkich uchun $p < 0,001$, 4.6-jadval). HCKD bilan og'rigan bemorlarda LV bo'shlig'i ham sezilarli darajada kengaygan ($p < 0,001$), ammo miyokard massasining o'sishining og'irligi LV kengayishining zo'ravonligidan oshadi, bu esa oxir-oqibat WTS indikatorining oshishiga olib keldi ($p < 0,001$). HCKD bilan og'rigan bemorlarda LA va RV bo'shliqlari ham sezilarli darajada kattalashgan (har ikkala ko'rsatkich uchun $p < 0,001$). Ekstraosseous kalsifikatsiya nuqtai nazaridan, ekokardiyografiya CG bilan solishtirganda aorta qopqog'ining sezilarli darajada aniq kalsifikatsiyasini aniqladi ($p < 0,001$).

Funktsional buzilishlar HCBP guruhidagi 38 bemorda (28,57%) va nazorat guruhining faqat 2 (10%) vakilida ($\chi^2 = 4,34$, $p < 0,05$), LV ning global sistolik funktsiyasining pasayishi bilan 38 bemorda (28,57%) funktsional buzilishlar LV miyokardning mintaqaviy kontraktilligi bilan namoyon bo'ldi. guruhdagi o'rtacha LV EF ($p < 0,001$), shuningdek, ikkala qorinchaning diastolik disfunktsiyasi.

Shunday qilib, CGda LV va RV diastolik disfunktsiyasi 7 bemorda (35%), HCLD bilan og'rigan bemorlar guruhida - 94 bemorda LV aspektida (78,33%, CG bilan chi kvadrat = 15,41, $p < 0,001$) va 79 bemorda C53, chi = kvadrat% RV8. 6.73, $p < 0.01$), shu jumladan LV diastolik disfunktsiyasining cheklovchi turi 34 bemorda (28.33%) va RV 6 bemorda (5.0%) qayd etilgan. Yurakning sistolik va diastolik funksiyasining buzilishi, shuningdek, HCLD bilan og'rigan bemorlarda gidroperikard mavjudligi va biriktiruvchi to'qimalarning qattiqligining kuchayishi tufayli o'pka arteriyasi tizimidagi o'rtacha va sistolik bosimning sezilarli darajada oshishi qayd etilgan ($p < 0,001$).

4.6-jadval

HCBP bilan og'rigan bemorlarda EchoCG indeksleri CG bilan solishtirganda

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
LV EDS, mm	48,85±4,31	55,98±8,99***
Mzhp, mm	8,95±2,44	13,01±1,97***
Zslzh, mm	8,05±1,90	11,98±2,00***
FV, %	60,15±14,29	45,08±11,04***
KDO, ml	93,60±19,49	160,42±58,84***
OTC, rel. Birliklar	0,35±0,06	0,46±0,09***
LP, mm	35,4±10,8	46,1±9,0***
RV, mm	19,15±3,17	35,10±4,05***
iLV, ml/m ²	55,06±11,46	94,36±34,61***
ILP, ml/m ²	25,20±5,31	45,48±5,02***
O'pka arteriyasidagi o'rtacha bosim, mmHg	13,15±2,16	30,79±5,10***
Immlj, g/m ²	86,75±9,63	164,42±38,11***
Hudud, mavjudligi	1,10±0,31	1,32±0,47*
PAdagi sistolik bosim, mmHg	21,83±2,49	47,23±6,50***
ACning kalsifikatsiyasi, zo'ravonlik	0,10±0,31	1,86±0,96***

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

O'rtacha 6 oylik kuzatuv davomida tadqiqotga kiritilgan HCLD bilan og'rigan omon qolgan bemorlar guruhida yurakning patologik qayta tuzilishi ham strukturaviy (LV gipertrofiyasi va yurak bo'shliqlarining kengayishi) va funksional

o'zgarishlar (LV EF pasayishi, mintaqaviy distolik bosimning kuchayishi va sistolik o'rtacha bosimning oshishi) bo'yicha rivojlandi (4.7-jadval). Statistik ma'lumotlarga ko'ra, RV kengayishidan tashqari barcha o'zgarishlar ishonchlilik darajasiga yetdi; ammo, mintaqaviy disfunktsiyaning zo'ravonligi bundan mustasno, ular klinik jihatdan ahamiyatsiz edi (5% dan kam).

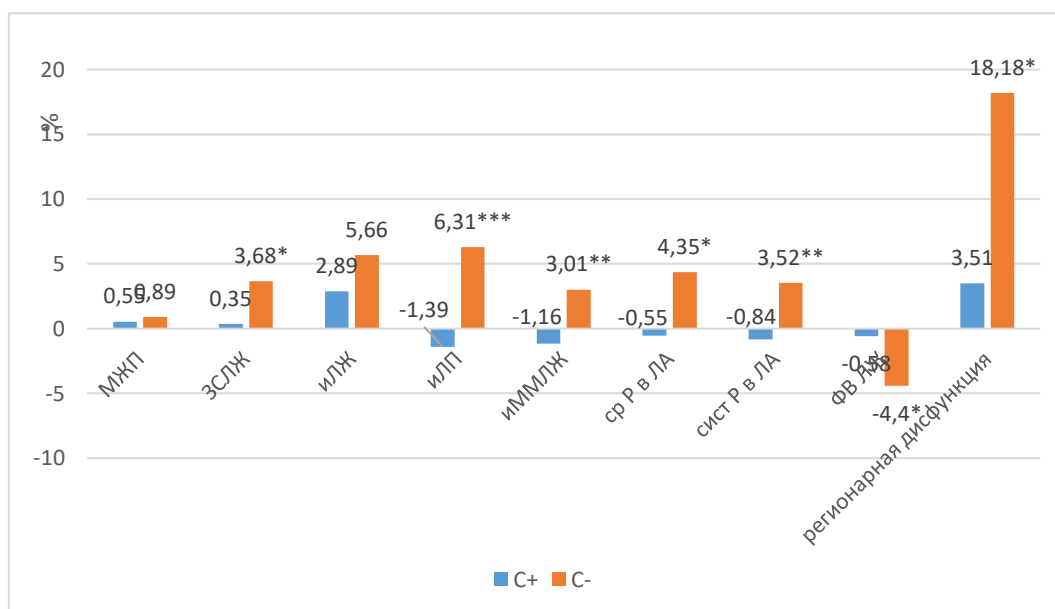
4.7-jadval.

Osteoporozni tuzatishga qaratilgan 6 oylik terapiya davomida GHB bo'lgan bir guruh bemorlarda ekokardiografi parametrlarining dinamikasi.

	CKD, omon qolganlar (n=112)		%
Ko'rsatkich	asli	6 oy	
LV EDS, mm	56,27±9,10	57,05±8,74 [^]	1.72
Mzhp, mm	12,93±1,99	13.00±1.92 [^]	0,71
Zslzh, mm	11,88±1,99	12,05±1,87 [^]	1.99
FV, %	45,66±11,08	43,93±8,74 ^{^^}	-2.46
KDO, ml	158,13±60,13	162,71±58,74 ^{^^}	4.25
OTC, rel. Birliklar	0,45±0,09	0,45±0,08	-0,20
LP, mm	4,54±0,89	4,61±0,79 [^]	2.53
RV, mm	35,11±4,01	35,18±4,01	0,21
iLV, ml/m2	93,01±35,37	95,71±34,55 ^{^^}	4.25
ILP, ml/m2	44,87±4,39	45,86±5,69 [^]	2.39
O'pka arteriyasidagi o'rtacha bosim, mmHg	30,33±4,82	30,74±4,60	1.85
Immlj, g/m2	161,61±37,76	162,28±36,04	0,89
Hudud, mavjudligi	1,31±0,47	1,42±0,50 ^{^^}	10.71
PAdagi sistolik bosim, mmHg	46,49±5,95	46,97±5,69	1.30

Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi: [^] - p<0,05, ^{^^} - p<0,01, ^{^^^} - p<0,001.

Bemorlarni terapevtik guruhlariga taqsimlash yurakni qayta qurish jarayonlarining ko'p yo'nalishli dinamikasini aniqladi (4.3-rasm): xususan, chap atriumning hajmiga (p<0,001 C- va C+ guruhleri o'rtasidagi nisbiy dinamikadagi farqning ishonchliligi), iMMLVE (p<0,01), iMMLVE (p<0,01) va texnologiyadagi bosim <0.ysp. p<0,05 PAdagi o'rtacha bosim).



**4.3-rasm. Terapevtik guruhga qarab HCBP bo'lgan bemorlarda
ekokardiyografiya parametrlarining nisbiy dinamikasi**

C- guruhida, 6 oylik kuzatuvning oxiriga kelib, LV kengayishining og'irligi (dastlabki ma'lumotlar bilan $p < 0,05$) va LA (LA hajmi uchun $p < 0,001$ va LA ning anteroposterior o'lchami uchun $p < 0,05$, 4.8-jadval), chap qorincha devori qalinligi va chap qorincha indeksi. (ikkala parametr uchun $p < 0,05$). Funktsional jihatdan LV EF ning pasayishi va mintaqaviy diskineziya darajasining oshishi ($p < 0,01$), shuningdek, PAda o'rtacha va sistolik bosimning oshishi (boshlang'ich ma'lumotlar bilan ahamiyati $p < 0,05$ va $p < 0,01$ mos ravishda). C + guruhida sevelamer gidroxloriddan foydalanish LA hajmining pasayishi ($p < 0,05$) va PAdagi sistolik bosim ($p < 0,05$) bilan bog'liq bo'lib, miyokardni qayta qurishning boshqa parametrlari boshlang'ich darajada qoldi.

Shu bilan birga, aorta qopqog'ining kalsifikatsiyasi darajasi ikkala davolash guruhida ham sezilarli darajada oshdi ($p < 0,05$ asosiy qiymat bilan C+ guruhida va $p < 0,01$ C- guruhida).

4.8-jadval.

Terapevtik guruhga qarab HCBP bo'lgan bemorlarda ekokardiyografiya parametrlarining dinamikasi (hisobda - dastlabki ma'lumotlarda, maxrajda - terapiyaning 6-oyida)

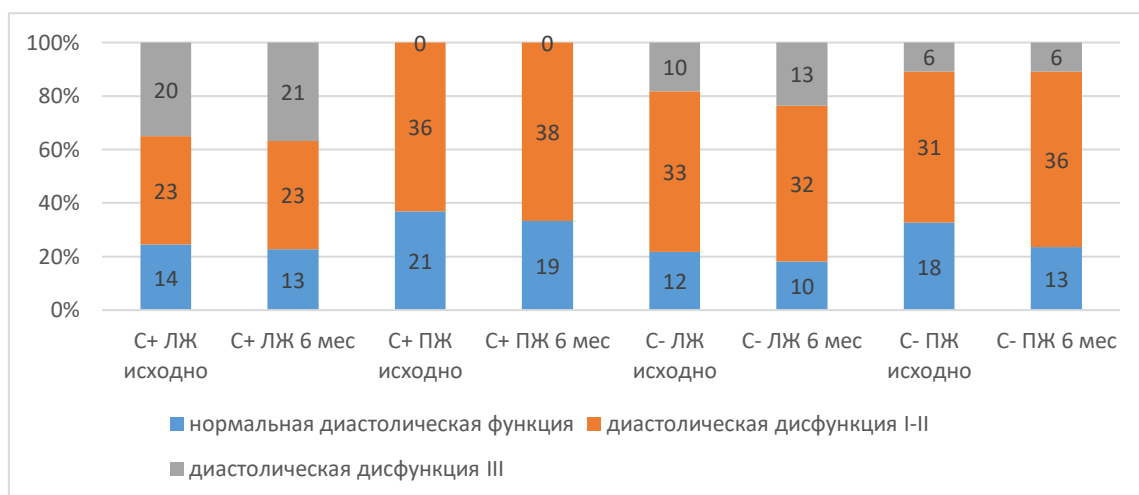
Ko'rsatkich	C (n=57)	s- (n=55)
-------------	----------	-----------

LV EDS, mm	<u>55,53±9,81</u> 55,68±9,46	<u>57,04±8,32</u> 58,47±7,77 [^]
Mzhp, mm	<u>12,86±2,07</u> 12,91±2,01	<u>13,00±1,91</u> 13,09±1,83
Zslzh, mm	<u>11,67±1,80</u> 11,70±1,77	<u>12,09±2,17</u> 12,42±1,92 ^{*^}
FV, %	<u>46,14±11,61</u> 45,35±9,63	<u>45,16±10,58</u> 42,45±7,52 ^{^^}
KDO, ml	<u>171,49±73,31</u> 174,39±71,41	<u>144,27±38,41[*]</u> 150,62±38,85 ^{*^}
OTC, rel. Birliklar	<u>0,46±0,09</u> 0,46±0,09	<u>0,45±0,09</u> 0,44±0,08
LP, mm	<u>4,51±0,81</u> 4,52±0,76	<u>4,58±0,96</u> 4,71±0,82 [^]
RV, mm	<u>34,47±4,82</u> 34,51±4,84	<u>35,76±2,85</u> 35,87±2,80
iLV, ml/m2	<u>100,88±43,12</u> 102,58±42,01	<u>84,87±22,59[*]</u> 88,60±22,85 ^{*^}
ILP, ml/m2	<u>44,21±4,96</u> 43,54±4,89 [^]	<u>45,55±3,65</u> 48,25±5,50 ^{***^^^}
O'pka arteriyasidagi o'rtacha bosim, mmHg	<u>30,46±2,71</u> 30,28±2,73	<u>30,20±6,33</u> 31,22±5,95 [^]
Immlj, g/m2	<u>162,19±38,57</u> 159,65±35,88	<u>161,00±37,25</u> 165,00±36,34 [^]
Hudud, mavjudligi	<u>1,37±0,49</u> 1,40±0,49	<u>1,25±0,44</u> 1,44±0,50 ^{^^}
PAdagi sistolik bosim, mmHg	<u>46,68±4,92</u> 46,25±4,62 [^]	<u>46,30±6,91</u> 47,72±6,58 ^{^^}
ACning kalsifikatsiyasi, zo'ravonlik	<u>1,98±1,03</u> 2,09±0,93 [^]	<u>1,65±0,91</u> 1,93±0,94 ^{^^}

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchliligi: [^] - p<0,05, ^{^^} - p<0,01, ^{^^^} - p<0,001;

Guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Diastolik miyokard funktsiyasi holati ikkala davolash guruhida ham, ikkala qorinchaga nisbatan ham sezilarli darajada o'zgarmadi (4.4-rasm).



4.4-rasm. Terapevtik guruhlarga qarab HCVD bilan og'rigan bemorlarni diastolik disfunktsiya turlari bo'yicha taqsimlash

Shunday qilib, GHBP bilan og'rigan bemorlarda giperparatiroidizm faoliyatini to'g'irleydigan terapiyadan foydalanishga qaramay, patologik strukturaviy va funktsional qayta qurish rivojlanadi. Fosfat bog'lovchining terapiya sxemasiga kiritilishi LA kengayishi va o'pka gipertenziyasi darajasini pasaytirishga, shuningdek, boshqa ko'rsatkichlarda patologik o'zgarishlar rivojlanishining oldini olishga imkon beradi.

HCBP bilan og'rigan bemorlarda qon tomir tizimining qayta tuzilishi kuzatildi, bu intima-media kompleksi qalinligining oshishi ($p < 0,001$), shuningdek, endoteliyga bog'liq vazodilatatsiya jarayonlarining buzilishida namoyon bo'ldi (4.9-jadval).

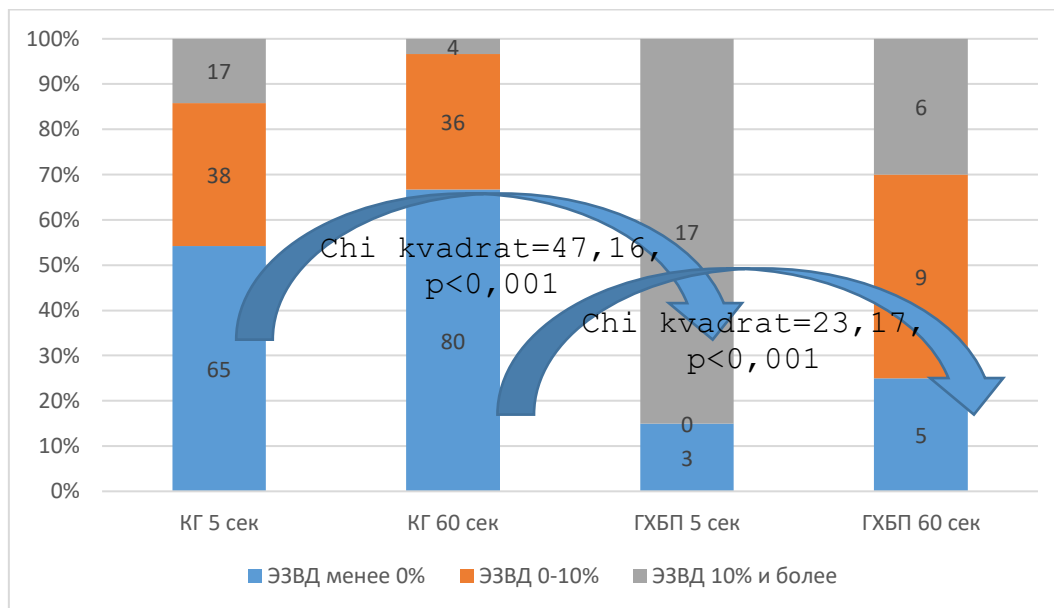
4.9-jadval.

HCVD bilan og'rigan bemorlarda qon tomirlarini qayta qurish indeksleri nazorat guruhiga nisbatan.

Ko'rsatkich	KG (n=20)	GHBP (n=120)
elka san'ati, mm	3,72±0,85	3,92±0,82
elka art 5 sek, mm	4,23±0,89	3,91±0,88
5 soniya, %	14,55±8,23	-0,18±8,29***
elka art 1 min, mm	4,39±0,92	3,75±0,87*
1 daqiga, %	4,10±7,47	-4,08±6,41***

KIM1, mm-1	8,85±1,69	12.00±2.07***
KIM 2, mm-1	8,45±1,96	11.00±1.90***

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.



4.5-rasm. EDVD darajasiga qarab GHBP va CG guruhlari vakillarining taqsimlanishi

3 oylik terapiya davomida, o'rtacha, HCBP bilan og'rigan bemorlar guruhida, dinamikaning statistik ishonchliligiga qaramay, qon tomirlarini qayta qurish ko'rsatkichlarining sezilarli klinik dinamikasi kuzatilmadi (4.10-jadval).

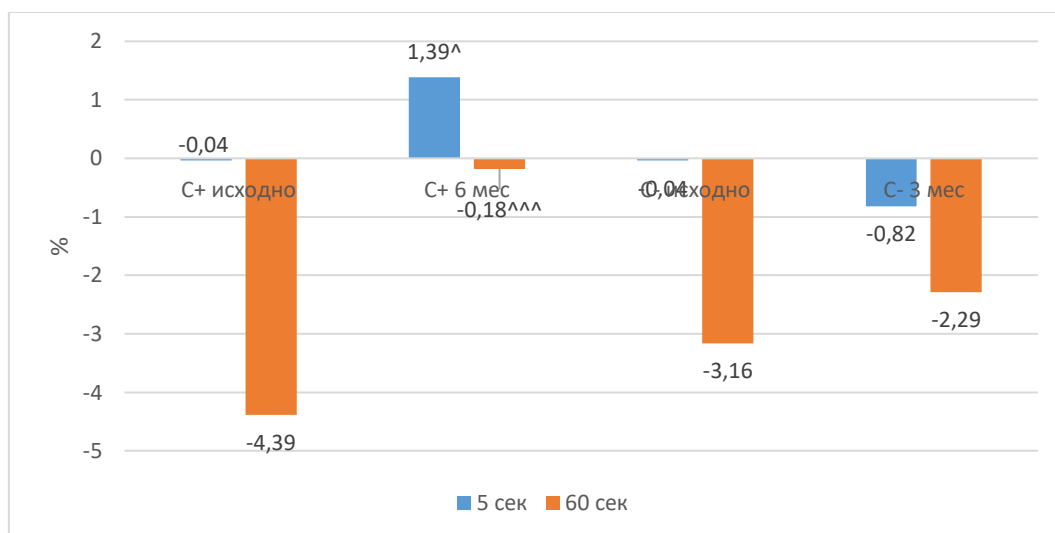
4.10-jadval.

6 oylik terapiya davomida HCLD bilan og'rigan bemorlarda qon tomirlarini qayta qurish ko'rsatkichlarining dinamikasi.

	CKD, omon qolganlar (n=112)		%
Ko'rsatkich	asli	6 oy	
elka san'ati, mm	3,88±0,80	3,95±0,81 [^]	1.93
elka art 5 sek, mm	3,89±0,88	3,96±0,89 [^]	2.37
elka art 1 min, mm	3,74±0,88	3,90±0,89 ^{^^}	5.86
KIM1, mm-1	11,89±2,09	12,05±1,99 [^]	1.77
KIM 2, mm-1	10,88±1,89	11,03±1,85 [^]	1.60

Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi: [^] - $p<0,05$, ^{^^} - $p<0,01$, ^{^^^} - $p<0,001$.

Bemorlarni terapevtik guruhlar bo'yicha taqsimlash quyidagi farqlarni aniqladi: C-guruhidagi bemorlarda terapiyaning 3-oyining oxiriga kelib, brakiyal arteriya diametrining dinamikasi dekompressiyaning 5-sekundiga kelib, tomirlarning torayishi kuchayganini ko'rsatdi va 60-sekundda vazokonstriksiya darajasi biroz pasaydi (6-rasm). C+ guruhida 5-sekundda qon tomirlarining kengayishiga qarshi reaksiyaning teskarisi qayd etilgan, 60-sekundda vazokonstriktor reaksiyasi saqlanib qolgan, ammo uning darajasi pasaygan.



Eslatma: dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi: [^] - $p < 0,05$, ^{^^} - $p < 0,01$, ^{^^^} - $p < 0,001$.

C- guruhidagi intima-media kompleksining qalinligiga kelsak, 6 oy davomida chap umumiy uyqu arteriyasida IMT 3,24% ga ($p < 0,05$, dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi) va o'ng umumiy uyqu arteriyasida 2,42% ga (nd, 4.11-jadval) o'sish qayd etildi. C+ guruhida IMT dinamikasi ham ijobiy bo'ldi, lekin 1% dan kam edi (chapning 0,35% va o'ngning 0,81%, har ikkala ko'rsatkichning dinamikasi nd).

4.11-jadval.

Terapiya guruhiga qarab GSBK bilan og'rigan bemorlarda qon tomirlarini remodilirlanish ko'rsatkichlarining dinamikasi (6-oyi ichida)

Ko'rsatkich	S (n=57)	S+ (n=55)
elka arteriyasi, mm	<u>3,91±0,83</u>	<u>3,85±0,78</u>

	3,98±0,83	3,91±0,80
elka art 5 sek, mm	<u>3,91±0,88</u> 4,03±0,88 [^]	<u>3,86±0,88</u> 3,89±0,91
elka art 1 min, mm	<u>3,74±0,88</u> 3,98±0,94 [^]	<u>3,74±0,89</u> 3,82±0,83
KIM1, mm-1	<u>12,14±2,02</u> 12,18±1,99	<u>11,64±2,14</u> 11,93±2,01 [^]
KIM 2, mm-1	<u>10,79±2,09</u> 10,86±2,04	<u>10,98±1,67</u> 11,20±1,64

Eslatma: asosiy ma'lumotlar bilan farqlarning ishonchliligi: [^] - p<0,05, ^{^^} - p<0,01, ^{^^^} - p<0,001; Guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, GSBK bilan og'rigan bemorlarda tomirlarning qayta tuzilishi kuzatiladi - karotid arteriyalarning intima-media kompleksining qalinlashishi va paradoksal vazokonstriksiya foydasiga endoteliyning vazoaktiv funksiyasining buzilishi. Osteoporoz terapiyasi fonida intima-media kompleksining qalinlashuvining rivojlanishi qayd etilgan. Endotelial funktsiya sezilarli o'zgarishlarga duch kelmadi. Davolash rejimiga sevelamer gidrokloridi qo'shilishi endoteliyga bog'liq vazodilatatsiyani yaxshilaydi va arterial devordagi tizimli o'zgarishlarning rivojlanishini oldini oladi.

Tadqiqotga kiritilgan GSBK bilan kasallangan 120 nafar bemordan 8 nafari 6 oylik kuzatuv davomida vafot etgan. Prognostik belgilarni aniqlash uchun tadqiqot davomida o'lgan va tirik qolgan bemorlarning kogortalarida suyak mineral almashinuvi parametrlari va ekstraosseoz kalsifikatsiyani qiyosiy o'rganish o'tkazildi.

Kuzatuv davrida vafot etgan bemorlar guruhida qondagi fosfor kontsentratsiyasi omon qolgan bemorlarning kohortiga qaraganda ancha yuqori edi (p <0,001, 5.1-jadval). Suyak mineral zichligi nuqtai nazaridan, o'lgan bemorlar guruhida bel umurtqalari va femur bo'yinining suyak mineral zichligi pasaygan (har ikkisi uchun p <0,05). O'limga olib keladigan natija og'irroq anemiya (p <0,001) va katta hajmdagi gidroperikard (p <0,05) bilan bog'liq edi.

O'lgan bemorlarning kogortasi, shuningdek, yurak-qon tomir tizimini qayta qurishning yanada aniq faolligi bilan ajralib turardi. Shunday qilib, bemorlarning

ushbu guruhida uyqu arteriya majmuasining intima-media qalinligi sezilarli darajada kattaroq bo'lgan ($p<0,01$), endoteliyning vazodilatator funksiyasi esa ko'proq buzilgan - birinchi daqiqaning oxiriga kelib, vazokonstriksiya bemorlarning ikkala guruhida ham saqlanib qolgan, bu vafot etgan bemorlar guruhida aniqroq bo'lgan ($p<0,05$). Miokardni qayta qurish nuqtai nazaridan, o'lim LV miyokard gipertrofiyasining og'irligi (iLVMT ning yuqori qiymati, $p<0,001$; IVS qalinligi, $p<0,05$; WTS indeksi, $p<0,05$), yurakning chap bo'shliqlarining kattaroq o'lchamlari (iLV - $p<0,01$, $p<0,1$) bilan bog'liq edi. Strukturaviy farqlarga qo'shimcha ravishda, tadqiqotga qo'shilish vaqtida, 6 oy ichida vafot etgan bemorlar omon qolgan bemorlar guruhiga ($p<0,01$) nisbatan LV sistolik funksiyasini kamaytirdi, o'rtacha ($p<0,01$) va o'pka arteriyasidagi sistolik bosimning parallel o'sishi ($p<0,001$).

5.1-jadval.

GSBK bilan vafot etgan va tirik qolgan bemorlarning qiyosiy xususiyatlari.

Ko'rsatkich	Tirik (n=112)	O'lgan (n=8)
Bog ', mm Hg	167,66±42,61	188,75±29,97
Ota, mmHg	109,15±23,75	123,13±19,45
Yurak urishi, daqiqada urish	96,09±22,32	85,63±22,59
LCA miqdori	2,00±0,95	2,13±0,35
Hajmi, mm ³	1,56±0,96	1,13±1,25
Og'irligi, mg	3,16±2,63	2,75±2,05
Agatston, ed.	10,46±10,88	8,38±15,28
PMZHV miqdori	3,96±2,29	4,88±2,17
Hajmi, mm ³	62,72±23,72	51,88±29,51
Og'irligi, mg	18,22±8,67	17,88±8,61
Agatston, ed.	372,68±184,94	467,50±139,16
OA miqdori	4,04±2,25	3,63±3,46
Hajmi, mm ³	64,33±24,63	74,38±23,97
Og'irligi, mg	18,21±8,47	16,63±10,97
Agatston, ed.	143,20±51,38	142,50±31,85

PKA miqdori	4,01±2,26	3,88±3,18
Hajmi, mm ³	71,63±22,43	55,63±23,97
Og'irligi, mg	18,19±8,49	18,00±9,53
Agatston, ed.	348,97±188,78	278,75±134,40
miqdor miqdori	14,02±3,83	14,50±4,96
Hajmi, mm ³	200,24±37,99	183,00±30,25
Og'irligi, mg	57,78±15,49	55,25±19,56
Agatston, ed.	875,30±355,18	897,13±272,85
Ao ko'tarilish, qty	2,96±2,83	3,88±2,64
Ao yoyi, miqdori	5,97±2,34	5,75±1,91
Ao nishk, qty	3,00±2,26	2,88±2,75
boshqa kalsifikatsiyalar, miqdori	4,43±2,53	3,38±2,50
Gidrotoraks, ml	419,89±188,80	514,38±131,81
Gidroperikard, ml	163,57±75,88	290,00±138,90*
Paratiroid gormoni, pg/ml	1319,80±262,94	1120,00±485,94
Kaltsiy, mmol/l	2,27±0,41	1,99±0,49
Fosfor, mmol/l	2,61±0,72	3,48±0,38***
Kaltsiy * fosfor	5,86±1,84	6,96±2,21
ishqoriy fosfor, mE/l	324,71±185,91	276,25±129,36
Kreatinin, mkmol/l	702,81±86,96	685,63±83,09
Gemoglobin, g/l	91,47±21,36	64,38±9,04***
O'rtacha korpuskulyar hajm, fl	89,38±18,56	96,88±10,67
LV EDS, mm	56,27±9,10	51,88±6,51
Mzhp, mm	12,93±1,99	14,13±1,36*
Zslzh, mm	11,88±1,99	13,50±1,60*
FV, %	45,66±11,08	36,88±6,51**
KDO, ml	158,13±60,13	192,50±16,04***
OTC, rel. Birliklar	0,45±0,09	0,54±0,09*
LP, mm	45,4±8,9	55,0±5,5**

RV, mm	35,11±4,01	35,00±4,87
iLV, ml/m2	93,01±35,37	113,24±9,43***
ILP, ml/m2	44,87±4,39	54,00±5,83**
O'pka arteriyasidagi o'rtacha bosim, mmHg	30,33±4,82	37,25±4,74**
Immlj, g/m2	161,61±37,76	203,75±13,82***
Hudud, mavjudligi	1,31±0,47	1,38±0,52
PAdagi sistolik bosim, mmHg	46,49±5,95	57,63±5,03***
DDlzh, yozing	1,60±1,12	2,38±0,74*
DDpzh, yozing	0,96±0,87	1,13±0,83
ACning kalsifikatsiyasi, zo'ravonlik	1,82±0,98	2,38±0,52*
DXA LS, g/sm2	0,58±0,19	0,48±0,11*
TLS, SD	-2,83±1,33	-3,04±1,21
DXA FT, g/sm2	0,30±0,18	0,18±0,11*
TFT, SD	-3,89±0,77	-4,38±0,92
elka san'ati, mm	3,88±0,80	4,38±0,92
elka art 5 sek, mm	3,89±0,88	4,27±0,90
5 soniya, %	-0,04±8,34	-2,25±7,81
elka art 1 min, mm	3,74±0,88	3,91±0,81
1 daqiqa, %	-3,79±6,48	-8,13±3,60*
KIM1, mm-1	11,89±2,09	13,50±1,20*
KIM 2, mm-1	10,88±1,89	12,63±1,19**

Eslatma: guruhlararo farqlarning ishonchliligi: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Vafot etgan va tirik qolgan bemorlar guruhlarida farq qiladigan omillarning prognostik ahamiyatini o'rganish quyidagi omillar bo'yicha 6 oy ichida o'lim xavfining oshishi ishonchliligini tasdiqladi: qondagi fosfor konsentratsiyasi 2,6 mmol / l va undan ko'p (chi kvadrat = 6,62, $p<0,05$ gemoglobin konsentratsiyasi) va gemoglochik = 0,05 dan kam. 6,27, $p<0,05$), LV I 91,18 ml / m2 va undan ko'p (chi kvadrat = 7,36, $p<0,01$), LA I 46 ml / m2 va undan ko'p (chi kvadrat = 4,11, $p<0,05$), LV MMI 155 g / m2 va undan ko'p (chi, $p<0,05$), LV MMI 155 g / m2 va

undan ko'p (chi kvadrat = 11, $p < 0,01$), o'rtacha. bosim 30 mm simob ustuni va undan ko'p (chi kvadrat = 5,34, $p < 0,05$), o'pka arteriyasining sistolik bosimi 46 mm simob ustuni va undan ko'p (chi kvadrat = 6,80, $p < 0,01$), femur bo'yin suyagi zichligi 0,23 g / sm² yoki undan kam (chi kvadrat = 4,402 mm) va qalinligi $p < 0.1$ mm. ko'proq (chi kvadrat = 5,95, $p < 0,05$). Barcha omillarning kombinatsiyasi 6 bemorda topildi, ularning barchasi vafot etdi, o'lim ehtimoli 57 martaga oshdi.

Shunday qilib, ushbu tadqiqot davomida HCLD bilan og'rigan bemorlarda barcha sabablarga ko'ra o'lim xavfi 6,67% ni tashkil etishi aniqlandi. O'limning prognostik omillari - qondagi fosforning yuqori konsentratsiyasi va past gemoglobin konsentratsiyasi, femur bo'yinining past mineral zichligi, uyqu arteriyalarining intima-media qalinligining oshishi, yuqori LV miyokard massasi va yurakning chap kamerasi o'lchamlari, past LV sistolik miokard funktsiyasi va o'pka qon aylanishida yuqori bosim.

XULOSA

SBK barcha buyrak kasalliklarini va qon tomirlarining shikastlanishi bilan yuzaga keladigan ko'plab kasalliklarni murakkablashtiradigan sindromdir. Patofiziologik jihatdan, u ishlaydigan buyrak parenximasining progressiv o'limi bilan bog'liq. SBKning laboratoriya belgisi endogen kreatininning sarum konsentratsiyasining oshishi bo'lib, u ishlaydigan nefronlarning massasi 50% yoki undan ko'proq kamayganda tashxis qo'yila boshlaydi. Darhaqiqat, SBK - bu zararli omillarning surunkali ta'siri ostida buyrak parenximasining patologik strukturaviy va funktsional qayta qurish holati.

Buyraklarning filtratsiya funksiyasining pasayishi fosfaturiyaning pasayishiga va qon zardobida fosfor konsentratsiyasining oshishiga olib keladi. Ortiqcha fosfor paratiroid bezlarining sekretor hujayralarini rag'batlantiradi, bu esa ikkilamchi giperparatiroidizmning shakllanishiga olib keladi.

SBK buyrak funksiyasini qaytarib bo'lmaydigan darajada yo'qotishga olib keladigan davolab bo'lmaydigan progressiv kasallik bo'lsa-da, tibbiy texnologiyalarning rivojlanishi, xususan, gemodializ, buyrak transplantatsiyasi va almashtirish terapiyasining boshqa turlari bemorlarning umrini uzaytirish va KBB rivojlanishidan o'limni kamaytirish imkonini beradi. Shu bilan birga, GSBK yuqori o'lim bilan bog'liq bo'lib qolmoqda (GSBK bilan og'rigan bemorlar uchun 5 yil ichida 57%), lekin endi buyrak etishmovchiligidan emas, balki yurak-qon tomir kasalliklaridan. Yurak-qon tomir xavfining oshishiga olib keladigan SBK asoratlari uremik osteodistrofiya va uremik kardiopatiya hisoblanadi. Bu ikkala holat patogenetik jihatdan giperfosfatemiya va fibroblast o'sish omili konsentratsiyasining ortishi bilan bog'liq bo'lib, bu suyak mineral zichligining pasayishiga va fibrozning buzilishi bilan LVH va kardiomyositlarning parallel joylashishiga olib keladi.

Ushbu tadqiqot GSBK bilan og'rigan bemorlarda mineral buzilishlarni diagnostika qilish va tuzatishga va uremik osteodistrofiya va uremik

kardiyomiyopatiya nuqtai nazaridan suyak-mineral buzilishlarni tuzatish usullarining samaradorligini baholashga bag'ishlangan. Tadqiqotga GSBK bilan og'rigan 120 nafar bemor ishtirok etdi, ular tadqiqotga qo'shilish vaqtida va suyak-mineral buzilishlarni tuzatishga qaratilgan 6 oylik terapiyadan so'ng uremik kasalliklar, suyak zichligi va yurak-qon tomir tizimini qayta qurishning mineral belgilarining kontsentratsiyasini o'rganishdi. Barcha bemorlar tasodifiy ravishda 2 guruhga bo'lingan: bir guruhda (standart terapiya guruhi) bemorlar kaltsiy o'z ichiga olgan fosfat bog'lovchi, bifosfonat va D vitamini oldi; asosiy guruhda bemorlar sevelamerni fosfat biriktiruvchi sifatida qabul qildilar.

Uremik osteodistrofiya osteoporoz bilan namoyon bo'ladi - suyak mineral zichligining pasayishi. Uremik osteodistrofiya yuqori metabolik faollikka ega bo'lishi mumkin, bunda suyak to'qimasida osteosintez va rezorbsiya jarayonlari faol sodir bo'ladi, ikkinchisi ustunlik qiladi. Biokimyoviy nuqtai nazardan, bu holat osteoporoz deb ataladigan belgilarning, shu jumladan paratiroid gormonining ko'payishi bilan namoyon bo'ladi, bu bizning tadqiqotimizdagi barcha bemorlarda qayd etilgan, ammo adabiy manbalarda GSBK bilan og'rigan bemorlarning 17% gacha adinamik osteodistrofiya namoyon bo'lishi haqida ma'lumotlar mavjud. Shuningdek, tadqiqotga kiritilgan bemorlarda fosfor kontsentratsiyasining ortishi va qondagi gemoglobin kontsentratsiyasining pasayishi kuzatilgan (SBK bilan og'rigan bemorlarda normoxrom anemiya odatda endogen eritropoetin etishmovchiligi bilan bog'liq).

Shunday qilib, metabolik faol osteodistrofiya belgilari tufayli bemorlarga bifosfonat berildi; KFT ning 30 ml / min dan past bo'lishi bilan bog'liq bo'lgan dori chiqarilishining kamayishi va mumkin bo'lgan toksik ko'rinishlar gemodializ dasturidan foydalangan holda tekislandi. Kuzatish paytida 2 bemorda bifosfonatni qo'llash bilan bog'liq ko'ngil aynishi qayd etilgan va shuning uchun preparatning dozasi to'liq bekor qilinmasdan kamaytirildi. Standart terapiya fonida giperparatiroidizmning laboratoriya ko'rinishlari rivojlandi (fosfor-kaltsiy mahsuloti bo'yicha). Fosfat bog'lovchidan qo'shimcha foydalanish fosfor kontsentratsiyasini

kamaytirishga yordam beradi (bu preparatning bevosita ta'siri - fosforning ichakda reabsorbsiyasini buzish). Fosfat bog'lovchidan foydalanish bilan bog'liq bo'lgan fosfor kontsentratsiyasini kamaytirishning ijobiy ta'sirining bilvosita isboti ishqoriy fosfataza faolligining pasayishi (8,7% ga, $p < 0,01$) edi. Bundan tashqari, fosfat bog'lovchidan foydalanish qon gemoglobin kontsentratsiyasining ortishi bilan bog'liq (5,02%, $p < 0,05$), bu, ehtimol, fosfatlarning suyak iligi hujayralari va mikromuhit hujayralariga toksik ta'sirining pasayishi bilan bog'liq. Sevelamer bemorlar tomonidan qoniqarli tarzda muhosaba qilindi; 4 ta holatda, oshqozon-ichak traktining nojo'ya ta'siri tufayli preparatning dozasini ikki baravar kamaytirish talab qilingan. Hech qanday holatda giyohvand moddalarni olib tashlash talab qilinmadi.

Bizning tadqiqotimizda uremik osteodistrofiyaning instrumental mezoni DXA natijalariga ko'ra suyak zichligining pasayishi edi. Osteoklastlarning proliferatsiyasi va differentsiatsiyasini bloklaydigan va suyak rezorbsiyasini inhibe qiluvchi bifosfonatdan foydalanish femur bo'yinining zichligi 8,64% ga oshishi bilan bog'liq edi ($p < 0,05$). Davolash rejimiga fisfatbinderning kiritilishi davolashning anti-osteoporoz samaradorligini oshirdi - son suyagi bo'yinining zichligi 14,04% ga ($p < 0,05$) va bel umurtqalari 5,96% ga ($p < 0,05$) ortishi qayd etildi.

Uremik kardiopatiya kardiomyositlar apoptozining faollashishi, qolgan kardiomyositlarning giperplaziyasi, perivaskulyar fibrotik maydonlarning shakllanishi va kardiomyositlar orasidagi qattiq birikmalarning yo'qolishi va bir xil miyokard varag'ining buzilishi bilan bog'liq. Miokard to'qimalarining tuzilishining disorganizatsiyasi miokardning elektr beqarorligi uchun substrat bo'lib, kardiomyositlarning giperplaziyasi kardiomyositlarning refrakterligining buzilishiga va kech elektr potentsiallarining paydo bo'lishiga olib keladi. Bu o'zgarishlarning barchasi qorincha aritmi va to'satdan yurak o'limi xavfini oshiradi, bu gemodializ dasturi bo'yicha SBK bilan og'rigan bemorlarda o'limning eng keng tarqalgan sababidir. Bundan tashqari, morfologik jihatdan uremik kardiopatiya miyokard qalinligining oshishi bilan namoyon bo'ladi. Devorlarning qalinlashishi va intramiokard fibrozisi miokard qattiqqligining kuchayishiga va faol diastolik

bo'shashishning buzilishiga olib keladi. Kardiyomiyositlarning o'zaro joylashishining buzilishi qorinchalarning kontraktil samaradorligini pasaytiradi va sistolik funktsiyani pasaytiradi. Qo'shimcha hissa yurak ishemiyasi va koronar arteriyalarning kalsifikatsiyasi va miyokardga kislorodning kirib borishini buzadigan fibrotik maydonlar bilan bog'liq gipoksiya bilan bog'liq. Gipoksiya kardiomiotsitlar apoptozining rivojlanishiga va fibrozning tarqalishiga olib keladi. Gipoksiya mitoxondriyal etishmovchilik va miyokardning intraventrikulyar bosimni o'z ichiga olish qobiliyatining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, bu bo'shliqning kengayishiga olib keladi, bu esa yukning ortishi bilan qo'shimcha hissa qo'shadi.

Bundan tashqari, SBK gidrotoraks va gidroperikardni aniqlash bilan tavsiflanadi - suyak-mineral buzilishlar bilan bog'liq bo'lmagan, aksincha, gipervolemiya va gipoalbuminemiya bilan bog'liq bo'lgan asoratlar.

Ushbu tadqiqotda ekokardiyografiyada barcha yurak bo'shliqlarining sezilarli darajada kengayishi, LV gipertrofiyasi va qorinchalarning diastolik funktsiyasi buzilganligi aniqlandi. Chap qorincha gipertrofiyasi, yadroviy signalizatsiya omillarining namoyon bo'lishiga olib keladigan suyak va mineral buzilishlarga qo'shimcha ravishda, buyrak patologiyasiga xos bo'lgan arterial gipertenziya bilan patogenetik bog'liq bo'lib, uni nazorat qilish, ayniqsa, giper va gipovolemik holatlarning doimiy o'zgarishi tufayli dasturiy gemodializdagi bemorlarda qiyin. Bundan tashqari, diastolik disfunktsiya nafaqat miyokardning qiyin diastolik bo'shashishi (1-toifa diastolik disfunktsiya), balki cheklovchi buzilishlar (3-toifa diastolik disfunktsiya) bilan ham tavsiflanadi. Miyokarddagi tarkibiy va funktsional o'zgarishlar sezilarli sistolik disfunktsiya bilan bog'liq edi - mintaqaviy diskinez zonalari paydo bo'ldi, bu koronar etishmovchilik, shuningdek, diffuz gipoksiya bilan bog'liq bo'lgan umumiy gipokinez bilan izohlanadi. Anemiya, shuningdek, miyokard gipoksiyasining yomonlashuvi tufayli yurak etishmovchiligining rivojlanishiga yordam beradi. Yurak nasosi funktsiyasining buzilishi o'pka arteriyasi bosimining oshishi bilan bog'liq bo'lib, bu chap qorincha etishmovchiligining namoyon bo'lishidir.

6 oylik kuzatuv davomida, osteoporoz uchun standart terapiyaga qaramay, miokardning strukturaviy va funktsional buzilishlari rivojlandi, bu gumoral mexanizmlarning murakkab kaskadi bilan bog'liq bo'lgan SBK ning qaytarilmas progressiv tabiati bilan izohlanadi. Sevelamer gidrokloridni davolash rejimiga kiritish patologik remodeling rivojlanishining oldini olish, shuningdek, teskari ijobiy qayta qurish belgilari bo'lgan ChQ bo'shlig'i hajmining pasayishi va ChQ sistolik bosimining pasayishi bilan bog'liq edi.

Agar to'satdan yurak o'limi dastur gemodializ bilan davolangan SBK bilan og'rigan bemorlarda o'limning asosiy sababi bo'lsa, ikkinchi sabab aterotrombotik yurak-qon tomir falokatlari - o'tkir miokard infarkti va o'tkir serebrovaskulyar avariyalardir. Aritmiya bilan bog'liq bo'lmagan yurak-qon tomir falokatlarining patogenetik asosi qon tomirlarining kalsifikatsiyasidir.

SBK bilan og'rigan bemorlarda ikkita aniq, ammo ba'zan bir-biriga o'xshash kalsifikatsiya naqshlari tasvirlangan: arterial intimal va medial kalsifikatsiya. Intimal kalsifikatsiya keksa yoshda, gipertoniya, dislipidemiya va chekishda kuzatiladi va aterosklerotik qon tomir kasalligi shaklini oladi [228]. Bu lipidga boy aterosklerotik blyashka joylarida yallig'lanishli makrofaglar va tomirlarning silliq mushak hujayralarini o'z ichiga olgan heterojen va uzluksiz jarayon. Bundan farqli o'laroq, Mönkeberg sklerozi deb ham ataladigan medial kalsifikatsiya, birinchi navbatda, diabet va SBKda uchraydi. Bu varaqning kalsifikatsiyasini o'z ichiga oladi intima ishtirokisiz tomir devorining konsentrik qalinlashuvi bilan tunika muhitida [229] va dastlab degenerativ yoshga bog'liq muammo [230] deb hisoblangan.

SBK bilan og'rigan o'smirlar va yoshlarda intima kalsifikatsiya kamdan-kam uchraydi, ammo SBK bilan og'rigan kattalardagi bemorlarda Framingham aterosklerozining bir nechta xavf omillari mavjudligi sababli, intima va media kalsifikatsiyaning turli kombinatsiyasi birga bo'lishi mumkin. Hozirgi diagnostika usullaridan foydalanib, intimani medial kalsifikatsiyadan aniq ajratish qiyin; ammo, ularning klinik oqibatlari farq qiladi. Medial kalsifikatsiya tomirlarning

qattiqligining kuchayishiga [231], sistolik gipertenziya va chap qorincha gipertrofiyasiga olib keladi, intimal kalsifikatsiya esa koronar arteriya kasalligi bilan bog'liq. Bir tadqiqot shuni ko'rsatadiki, gemodializ bilan og'rigan bemorlarning intimal kalsifikatsiyasi ustun bo'lgan bemorlarda o'lim xavfi medial kalsifikatsiyasi bo'lgan bemorlarga qaraganda ancha yuqori [232]. Intim va median kalsifikatsiyalari o'rtasidagi farqlar turli xil etiologiyalarni nazarda tutsa-da, tomir devorlarining barcha kalsifikatsiyalari uchun markaziy hujayralar tomirlarning silliq mushak hujayralaridir.

Proliferatsiya va fibroblast o'zgarishi uchun signal membrana retseptorlarini faollashtirish orqali FGF23 molekulasidir. Shunday qilib, giperfosfatemiya, ayniqsa, dastur gemodializ fonida, SBKda tomirlarni qayta qurishning yadrosidir. Ushbu tadqiqotda qon tomirlarini qayta qurishning ikki jihati baholandi - intima-media kompleksining qalinlashuvida namoyon bo'lgan strukturaviy qayta qurish (ushbu tadqiqotda umumiy uyqu arteriyalari baholandi); va funktsional qayta qurish - endoteliyning vazomotor funktsiyasi buzilgan (brakiyal arteriyaning 5 daqiqali siqilishidan keyin brakiyal arteriya diametrining dinamikasi bilan baholanadi). Arteriyani siqish paytida, gipoksiyaga javoban distal bo'limlarda kam oksidlangan mahsulotlar to'planib, arteriya to'shagining periferik bo'limlarining vazodilatatsiyasini keltirib chiqaradi. Dekompressiyadan so'ng qon oqimi tezligining oshishi qayd etiladi, bu endotelial hujayra membranasining siljishi va membrana retseptorlarining deformatsiyasiga olib keladi (kesish kuchlanishining oshishi). Sog'lom endotelial hujayralardagi kesish stressiga javoban nitrat oksidi va vazodilatatsiya mavjud (brakiyal arteriya normasi 10-20% ni tashkil qiladi). Endotelial disfunktsiya holatida nitrat oksidning ajralishi buziladi va vazokonstriktor xususiyatiga ega endotelinlarning ajralishi ustunlik qiladi. Endotelial disfunktsiyaga proinflamatuvar sitokinlar sabab bo'lishi mumkin, ularning yuqori konsentratsiyasi GSBK, giperfosfatemiya, qon tomir silliq mushak hujayralarining fibroblastik o'zgarishi va ularning sitokinlarni ifodalashi, shuningdek, aterosklerozning rivojlanishi uchun an'anaviy xavf omillari.

Ushbu tadqiqotda biz qon tomirlarining kalsifikatsiyasining aksi sifatida intima-media kompleksining ko'payishini ham topdik. Va bu jarayon standart osteoporoz terapiyasi fonida davom etdi, chunki fosfat kontsentratsiyasi tuzatilmagan va aynan shu xususiyat qon tomirlarining kalsifikatsiyasini, xususan, Mönkeberg sklerozini qo'zg'atadi. Sevelamer intima-media qalinlashuvining rivojlanishini inhibe qilishga yordam berdi. Ushbu topilma uzoq muddatli kuzatishga qaratilgan quyidagi tadqiqotni taklif qiladi: ehtimol sevelamerni uzoq muddatli qo'llash va giperfosfatemiya tuzatish Mönkeberg sklerozining og'irligini kamaytirishga yordam beradi.

Ushbu tadqiqotda o'rganilgan endotelial funktsiya GSBK bilan og'rigan bemorlarda paradoksal vazokonstriksiya ko'rsatdi. GSBK bilan og'rigan bemorlar makrofag (induksiya olmaydigan) NO-sintaza faolligining oshishi bilan tavsiflanadi, bu umuman patologiya yallig'lanishga qarshi holati va xususan gemodializ bilan bog'liq (gemodinamik volemik koagulyatsiya holatining muntazam keskin o'zgarishi tufayli), ammo induksiya langan endotelazning faolligi chuqur NO-sintezlangan. Suyak-mineral metabolizmini tuzatishga qaratilgan standart terapiyadan foydalanish endoteliyning funktsional holatiga ta'sir qilmadi, terapiyaning bir qismi sifatida sevelamer gidroxlordan foydalanish endoteliyga bog'liq vazodilatatsiyaning biroz yaxshilanishi bilan bog'liq edi.

Ushbu tadqiqotda baholangan GSBK bilan og'rigan bemorlarda qon tomirlarining qayta tuzilishi va qon tomirlarining kalsifikatsiyasining yana bir ko'rsatkichi barcha koronar havzalarda GSBK bilan kasallangan bemorlarda ifodalangan koronar kalsifikatsiya edi. Bifosfat anat va kaltsiy va D vitamini kompleksi bilan terapiya fonida koronar kalsifikatsiya 3 oy davomida rivojlandi. Sevelamer gidroxlorni terapiya rejimiga kiritish, ushbu tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra, koronar kalsifikatsiyaning rivojlanishini sezilarli darajada sekinlashtirdi.

GSBK o'lim xavfi bilan bog'liq (yurak-qon tomir va barcha sabablarga ko'ra), o'limning patogenetik mexanizmlarida giperfosfatemiya muhim rol o'ynaydi. Ushbu tadqiqotda 3 oylik o'lim darajasi 6,67% ni tashkil etdi. O'lgan 8 bemorning 7 nafari

yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim, bir holatda o'lim sababi sepsis edi. Davolash rejimi o'lim xavfiga ta'sir qilmadi. Tadqiqot davomida o'limga olib keladigan prognostik omillar aniqlandi, ular orasida giperfosfatemiya, og'ir anemiya, yurakning chap bo'shliqlarining kengayishi, LV va karotid arteriyalarning intima-media kompleksining og'ir gipertrofiyasi, o'pka gipertenziyasi, femur bo'yinining mineral bo'shlig'ining kamayishi, ammo vertebral tanalar emas. Bu omillarning barchasi 6 bemorda kuzatilgan, ularning barchasi kuzatuv davomida vafot etgan. Qolgan kogortada 2 bemor vafot etdi. Shunday qilib, sanab o'tilgan omillarning kombinatsiyasi 100% o'ziga xoslik va 75% sezgirlik bilan o'limga nisbatan prognostik ahamiyatga ega.

Shunday qilib, ushbu tadqiqot uremik osteodistrofiya va kardiopatiyaning rivojlanishi va rivojlanishini tasdiqladi. Ushbu patologik holatlarni har tomonlama tashxislashning klinik imkoniyati ko'rsatildi. Sevelamer gidroxlordni davolash rejimiga kiritish ushbu patologik sharoitlarning rivojlanishining oldini olishga va o'rganilayotgan jarayonlarning ba'zi ijobiy dinamikasiga yordam berdi. Qo'llaniladigan davolash sxemasi xavfsiz va yaxshi muhosaba qilingan, hech qanday holatda preparatni to'xtatish, 4 holatda - dozani kamaytirish kerak emas edi.

Tadqiqot qisqa kuzatuv davri bilan cheklangan. Patologiya muqarrar progressiv xarakterini va patogenezga radikal ta'sir ko'rsatishning mumkin emasligini (buyrak transplantatsiyasidan tashqari) hisobga olgan holda, yanada barqaror patogenetik ta'sir qilish imkoniyatini aniqlash yoki patologik sindromning korreksion terapiyadan qochishini aniqlash uchun bifosfonat va fosfat biriktiruvchi bilan uzoq muddatli terapiya tavsiya etiladi.

Dasturlashtirilgan gemodializ bilan davolanayotgan SBK bilan og'rigan bemorlarda ikkilamchi giperparatiroidizm CG ga nisbatan fosfor kontsentratsiyasining 2,46 marta, fosfor-kaltsiy mahsuloti 2,36 marta va ishqoriy fosfataza faolligining 2,48 marta oshishi bilan kuzatiladi. Bifosfonat, D3 vitamini va kaltsiy karbonat bilan 6 oylik terapiya giperparatiroidizmning rivojlanishi bilan bog'liq (kaltsiy-fosfor mahsulotining 6,86% ga ko'payishi, $p < 0,05$). Sevelamer gidroxlordning terapiya

rejimiga kiritilishi fosfor konsentratsiyasining 6,51% ga ($p<0,01$) va ishqoriy fosfataza faolligining 8,7% ga ($p<0,01$) pasayishiga yordam berdi. Dasturlashtirilgan gemodializ fonida SBK bilan og'rigan bemorlarda suyak mineral zichligining pasayishi qayd etilgan (bel umurtqalarining tanasida 1,93 marta va femur bo'yinida 2,83 marta). Kaltsiy karbonat, bifosfonat va vitamin D3 dan foydalanish femur bo'yinining mineral zichligini 8,64% ga oshirishga yordam beradi ($p<0,05$). Sevelamer gidroksloridni davolash rejimiga kiritish terapiya samaradorligini oshiradi va bel umurtqalarining mineral zichligini 5,96% ga ($p<0,05$) va son suyagi bo'yinini 14,04% ga ($p<0,05$) oshiradi. SBK bilan og'rigan bemorlarning 64,17 foizida gemodializ dasturi fonida qon gemoglobininin 100 g / l dan past bo'lishi qayd etilgan. Sevelamer gidrokslorididan foydalanish anemiyaga qarshi terapiya samaradorligini oshiradi va gemoglobin konsentratsiyasini fosfat bog'lovchi kaltsiy karbonatini qabul qilgan bemorlarga nisbatan 5,02% ga oshiradi ($p<0,05$), eritropoetin va temir preparatini qo'llashga qaramay, gemoglobin nisbiy guruhlar o'rtasidagi farq 2,120% ga kamayadi. ($p<0,01$). Gemodializ dasturining fonida GSBK bilan og'rigan bemorlarda ikkilamchi giperparatiroidizmni tuzatish uchun D3 vitamini va kaltsiy karbonat qo'llanilishiga qaramay, aniq koronar kalsifikatsiya kuzatildi, bu ko'payadi (uch oy davomida 11,2% ga, $p<0,01$). Sevelamer gidroksloridni terapiya rejimiga kiritish koronar kalsifikatsiyaning rivojlanishini oldini olishga yordam beradi. Dasturlashtirilgan gemodializda bo'lgan SBK bilan og'rigan bemorlarda yurak bo'shliqlari hajmi va ChQ miokard massasining oshishi, ChQ ning mintaqaviy va umumiy kontraktil funksiyasining buzilishi, ChQ diastolik disfunktsiyasi va o'pka arteriyasi tizimidagi bosimning oshishi bilan yurakning qayta tuzilishi kuzatiladi. Sevelamer gidroksloridni terapiya rejimiga kiritish yurakni qayta qurish rivojlanishining oldini olish bilan bog'liq. Qo'llaniladigan terapiyadan qat'i nazar, aorta qopqog'ining kalsifikatsiyasi rivojlanadi. Dasturlashtirilgan gemodializda SBK bilan og'rigan bemorlarda tomirlarning qayta tuzilishi uyqu arteriyalarining intima-media kompleksi qalinligining oshishi va paradoksial vazokonstriksiya foydasiga endoteliyaga bog'liq

vazodilatatsiyaning buzilishi bilan namoyon bo'ladi. 6 oylik kaltsiy karbonat terapiyasi fonida qon tomir devorining strukturaviy anormalliklari. Sevelamer fosfat bog'lovchining davolash rejimiga kiritilishi kasallikning rivojlanishining oldini olishga va endotelial funktsiyaning funktsional holatini yaxshilashga yordam beradi. Dasturlashtirilgan gemodializda SBK bo'lgan bemorlarda 6 oy ichida o'lim xavfi 6,67% ni tashkil qiladi. Noqulay prognostik omillarga qondagi fosfor kontsentratsiyasi 2,6 mmol/l yoki undan ko'p (chi kvadrat = 6,62, $p < 0,05$), gemoglobin kontsentratsiyasi 90 g/l yoki undan kam (chi kvadrat = 6,27, $p < 0,05$), LVSI 91,18 ml / m² yoki undan ko'p (chi kvadrat = 6, LA3), 6, $p < 0,05$ ml/m² yoki undan ko'p (chi kvadrat=4,11, $p < 0,05$), LVM 155 g/m² yoki undan ko'p (chi kvadrat=6,11, $p < 0,05$), o'pka arteriyasining o'rtacha bosimi 30 mm simob ustuni yoki undan ko'p (chi kvadrat=5,34, $p < 0,05$), o'pka arteriyasining sistolik bosimi 46 mmHg dan ortiq (46 mm Hg) $p < 0,01$ va son suyagi boshchasi zichligi. 0,23 g / sm² yoki undan ko'p (chi kvadrat = 4,42, $p < 0,05$) va 1,1 mm yoki undan ortiq intima-media kompleksi qalinligi (s kvadrat = 5,95, $p < 0,05$).

XULOSALAR

1. Dasturlashtirilgan gemodializ bilan davolanayotgan SBK bilan og'rigan barcha bemorlarga ikkilamchi giperparatiroidizmning og'irligini aniqlash va barcha sabablarga ko'ra o'lim xavfini bashorat qilish uchun qondagi fosfor, kaltsiy, gidroksidi fosfataza faolligi va paratiroid gormoni darajasini o'lchash tavsiya etiladi.
2. Dasturlashtirilgan gemodializ bilan davolanayotgan SBK bilan og'rigan bemorlar uchun o'lim xavfini va yurak-qon tomir asoratlarini baholash uchun koronar kalsifikatsiyani (MSCT) va yurak-qon tomir tizimini qayta qurishni (echoCG va karotid arteriyalarning ultratovush tekshiruvi) baholash tavsiya etiladi.
3. Giperparatiroidizm belgilari bilan dasturlashtirilgan gemodializ bilan davolanayotgan SBK bilan og'rigan barcha bemorlarga alyuminiy bo'lmagan fosfat bog'lovchi sevelamer gidroxloridi bilan asosiy davolash tavsiya etiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Аляви А.Л., Грачев А.В., Гемодинамические реакции на дозированную ножную изометрическую физическую нагрузку у больных с артериальной гипертензией при хроническом пиелонефрите по сравнению с больным с эссенциальной артериальной гипертензией. (2000) 4:41-51
2. Аляви А.Л., Даминов Б.Т., Почечная гемодинамика при терапии сандиммуном у больных различными морфологическими формами хронического гломерулонефрита. (2012) 42:122-134.
3. Антонов О.В., Китаева Ю.Ю., Антонова И.В., Комарова А.А., Артюкова С.И., Звягина Н.М. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 1. С. 22.
4. Батюшин, М.М. Особенности течения хронической почечной недостаточности, осложненной вторичным гиперпаратиреозом / М.М. Батюшин, А.А. Галушкин, Л.И. Руденко // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 1. – С. 74–76.
5. Богачева Е.В., Комарова А.А., Антонова И.В., Антонов О.В., Филиппов Г.П. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек // Вестник СурГУ. Медицина. 2012. № 4 (14). С. 13-15.
6. Ветчинникова О.Н. Современные подходы к коррекции минеральных и костных нарушений у реципиентов почечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 4. С. 130-140.
7. Ветчинникова О.Н., Захарова Н.М., Иванцова Л.П. и др. Информативность топической и цитологической диагностики при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе // Материалы XX Российского симпозиума с

международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Казань, 2012. С. 64–69.

8. Ветчинникова О.Н., Калинин А.П., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологические ассоциации при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе // Материалы XX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Казань, 2012. С. 59–63.

9. Ветчинникова, О. Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек/О. Н.Ветчинникова//Эффективная фармакотерапия. -2013. -№ 46. -С. 26-39

10. Ветчинникова, О.Н. Современная медикаментозная терапия (вторичного) гиперпаратиреоза / О.Н. Ветчинникова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. –Т. 6. - С. 20-26.

11. Ветчинникова О.Н., Денисова Л.Б., Гаганов Л.Е. Трудности дифференциальной диагностики тяжелого гиперпаратиреоза, выявленного на стадии терминальной почечной недостаточности (клиническое наблюдение) // Нефрология и диализ. 2015. Т. 17. № 1. С. 78-88.

12. Волгина, Г.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза / Г.В. Волгина, О.В. Балкарова, В.С. Штандель // Лечащий врач. – 2011. - № 3. – С. 1-4.

13. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / М.М. Волков, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2010. – Т. 14. - № 1. - С. 91-103.

14. Даминов Б.Т., [Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии](#) (2015) 37:144-157

15. Даминов Б.Т., Эгамбердиева Д.А., [Сравнительная характеристика больных с кардиоренальным синдромом при наличии и отсутствии у них диабетической нефропатии](#). 43 (2018), 425-431

16. Демидко Ю.Л., Руденко В.И., Григорян В.А., Демидко Л.С., Еникеев М.Э., Иноятон Ж.Ш. Факторы риска остеопороза при мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 34. С. 22-25.
17. Добронравов В.А., Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho, Нефрология, 2011. – Т. 15, № 4. – С. 11-20
18. Егшатын Л.В. Влияние цинакальцета (Мимпары) на исходы вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Ремедиум Приволжье. 2015. №1 (131). С.27-28
19. Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я. Медикаментозные методы коррекции почечной остеодистрофии // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 2. С. 29-35.
20. Егшатын, Л.В. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Л.В. Егшатын, Л.Я. Рожинская, Н.С. Кузнецов // Эффективная фармакотерапия, спецвыпуск. - 2011. - №2. - С. 1-2.
21. Ермоленко В. М., Волгина Г. В., Добронравов В. А., Рожинская Л. Я., Смирнов А. В., Томилина Н. А., Шостка Г. Д., Анашкин В. А., Андрусев А. М., Волков М. М., Герасимчук Р. П., Земченков А. Ю., Дюбанова Г. А., Строков А. Г., Шило В. Ю., Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, Нефрология и диализ, 2011; Т.13 №1 с 33-51
22. Ермоленко, В.М. Лечение вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек: новые концепции и инновационные препараты / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Нефрология и диализ. - 2012. - № 3. - С. 150-160.
23. Карлович Н.В. Влияние некоторых факторов на минеральную плотность кости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек // Медицинский журнал. 2013. № 4 (46). С. 73-75.

24. Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза // Международный эндокринологический журнал. 2014. № 7 (63). С. 75-84.
25. Криштопа М.В., Нишкумай О.И., Гонцов Ю.В., Некрасова Н.Б. Мочекаменная болезнь и остеопороз - две грани одной проблемы // Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. № 2 (10). С. 50-55.
26. Махмудов А.М., Мамбетов Ж.С. Метафилактика мочекаменной болезни в сочетании с остеопорозом и остеопенией // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017. № 2. С. 37-41.
27. Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В., Формы ренальной остеодистрофии. Клиническая нефрология, 2011 № 3 С. 43 – 52
28. Милованова, Л.Ю. Механизмы нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и klotho / Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов // Терапевтический архив. – 2010. - № 6. – С. 66-72.
29. Милованова, Л.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадией / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская // Клиническая нефрология. – 2011. - № 1. - С. 58-68.
30. Милованова, Л.Ю. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская, Н.А. Мухин // Терапевтический архив. – 2013. - № 6. - С. 17-24.
31. Милованова, Л.Ю. Сывороточные показатели морфогенетических белков – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и (klotho) при ХБП: клиническое значение / Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, Н.А. Мухин // Клиническая нефрология. – 2013. - № 2. – С. 45-50.

32. Милованова, Л.Ю. Эктопическая минерализация при хронической болезни почек – механизмы, патогенез, современные возможности профилактики и лечения / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, А.А. Плотникова, И.А. Добромислов // Современная медицинская наука. – 2012. - № 1. – С. 16-33.
33. Михайлова, Н.А. Экономические аспекты терапии фосфатбиндерами / Н.А. Михайлова // Клинические нефрология. – 2013. - № 5. – С. 33-36.
34. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.) // Нефрология и диализ. 2011. № 1. С. 33–51.
35. Шутов Е.В. Новые возможности в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных на программном гемодиализе при комбинированной терапии цинакальцетом и малыми дозами активного метаболита витамина D / Шутов Е.В., С.В. Лашутин, В.С. Люосев [и др.] // Клиническая нефрология. - 2011. – Т. 5. - С. 41–46.
36. Плотникова, А.А. Парикальцитол – новые возможности оптимизации нефропротективной стратегии и лечения вторичного гиперпаратиреоза / А.А. Плотникова, Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов // Клиническая нефрология. – 2014. - № 4. – С. 51-55.
37. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом // Остеопороз и остеопатии. 2017. №1. С.32-38
38. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. - С. 4-24.

39. Фомин, В.В. Антагонисты кальция: на пути к расширению показаний / В.В. Фомин // Терапевтический архив. - 2010. – Т. 82. - № 7. - С. 72-77.
40. Шилов, Е.М. Коррекция гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности: роль севеламера / Е.М. Шилов // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. – С. 56-58.
41. Шилов, Е.М. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек / Е.М. Шилов // Методическое руководство для врачей — 2012. - №1 — С. 11-14.
42. Щербак А., Бобкова И., Козловская Л. Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом. // Врач. 2013. №6. С.6-10.
43. Юдицкая О.Д., Иванова Е.А., Стяжкина С.Н. Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией заболевания почек // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 1. С. 26.
44. Amabile N, Guérin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddaert J, London GM, Tedgui A, Boulanger CM. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 16: 3381–3388, 2005
45. Akizawa T., Origasa H., Kameoka C. Randomized controlled trial of bixalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Ther Apher Dial. 2014;18:122–131.
46. Alpert MA. Sudden cardiac arrest and sudden cardiac death on dialysis: epidemiology, evaluation, treatment, and prevention. Hemodial Int. (2011) 15(Suppl 1):S22–9. 10.1111/j.1542-4758.2011.00598.x
47. Amabile N, Guérin AP, Tedgui A, Boulanger CM, London GM. Predictive value of circulating endothelial microparticles for cardiovascular

mortality in end-stage renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1873–1880, 2012

48. Balderman JAF, Lee HY, Mahoney CE, Handy DE, White K, Annis S, Lebeche D, Hajjar RJ, Loscalzo J, Leopold JA. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc* 1: e003905, 2012

49. Barreto D.V., de Barreto F.C., de Carvalho A.B. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification—results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract.* 2008;110:c273–c283.

50. Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, Kretschmer A, Barreto FC, Nollet A, Slama M, Choukroun G, Brazier M, Massy Z. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 117: c363–c372, 2011

51. Bilezikian JP, Matsumoto T, Bellido T, et al. Targeting bone remodeling for the treatment of osteoporosis: summary of the proceedings of an ASBMR workshop. *J Bone Miner Res.* 2009; 24 (3):373–85.

52. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296 (24):2927–38.

53. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68:1815–1824.

54. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012; 27 (7):1471–9.

55. Bronden A., Mikkelsen K., Sonne D.P. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1623–1631.
56. Burke S.K., Dillon M.A., Hemken D.E. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 2003;10:133–145.
57. Canziani ME, Tomiyama C, Higa A, Draibe SA, Carvalho AB. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: bridging the gap between bone mineral metabolism and left ventricular hypertrophy. *Blood Purification* (2011) 31:26–32. 10.1159/000321368
58. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33 (3):221–6.
59. Chen C-L., Chen N-C., Hsu C-Y., et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (7):2426–32.
60. Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, Chen X, Moorthi RN, Gattone VH, Allen MR, Moe SM. Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD). *PLoS ONE* 8: e64558, 2013
61. Chen NX, Kircelli F, O'Neill KD, Chen X, Moe SM. Verapamil inhibits calcification and matrix vesicle activity of bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 77: 436–442, 2010
62. Chen NX, O'Neill KD, Chen X, Duan D, Wang E, Sturek MS, Edwards JM, Moe SM. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F599–F606, 2007

63. Chen NX, O'Neill KD, Chen X, Moe SM. Annexin-mediated matrix vesicle calcification in vascular smooth muscle cells. *J Bone Miner Res* 23: 1798–1805, 2008
64. Chen P, Miller PD, Recker R, et al. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2007; 22 (8):1173–80.
65. Chennasamudram S.P., Noor T., Vasylyeva T.L. Comparison of sevelamer and calcium carbonate on endothelial function and inflammation in patients on peritoneal dialysis. *J Ren Care*. 2013;39:82–89.
66. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P., Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:245–252.
67. Chironi G, Simon A, Hugel B, Del Pino M, Gariepy J, Freyssinet JM, Tedgui A. Circulating leukocyte-derived microparticles predict subclinical atherosclerosis burden in asymptomatic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2775–2780, 2006
68. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (10):2669–76.
69. Coen G, Mantella D, Manni M, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 2005; 68 (4):1840–8.
70. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 28: 339–346, 2008
71. Crouthamel MH, Lau WL, Leaf EM, Chavkin NW, Wallingford MC, Peterson DF, Li X, Liu Y, Chin MT, Levi M, Giachelli CM. Sodium-dependent phosphate cotransporters and phosphate-induced calcification of vascular smooth

muscle cells: redundant roles for PiT-1 and PiT-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33: 2625–2632, 2013

72. Cui RR, Li SJ, Liu LJ, Yi L, Liang QH, Zhu X, Liu GY, Liu Y, Wu SS, Liao XB, Yuan LQ, Mao DA, Liao EY. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo. *Cardiovasc Res* 96: 320–329, 2012

73. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):756–65.

74. Dai XY, Zhao MM, Cai Y, Guan QC, Zhao Y, Guan Y, Kong W, Zhu WG, Xu MJ, Wang X. Phosphate-induced autophagy counteracts vascular calcification by reducing matrix vesicle release. *Kidney Int* 83: 1042–1051, 2013

75. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol*. 2015; 41(2):129–37

76. De Francisco A.L., Leidig M., Covic A.C. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3707–3717.

77. De Schutter T.M., Behets G.J., Geryl H. Effect of a magnesium-based phosphate binder on medial calcification in a rat model of uremia. *Kidney Int*. 2013;83:1109–1117.

78. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, Drueke TB, Massy ZA. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages. *Osteoporos Int* 23: 2017–2025, 2012

79. Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, Rosenfeld ME, Scatena M. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific activity in high phosphate-

treated smooth muscle cells: dependence on IL-6 and TNF- α . *J Vasc Res* 49: 510–521, 2012

80. Du Y, Gao C, Liu Z, Wang L, Liu B, He F, Zhang T, Wang Y, Wang X, Xu M, Luo GZ, Zhu Y, Xu Q, Wang X, Kong W. Upregulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-7 by miR-29 repression mediates vascular smooth muscle calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 2580–2588, 2012

81. El-Abbadi M, Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* 14: 54–66, 2007

82. El-Shehaby AM, Zakaria A, El-Khatib M, Mostafa N. Association of fetuin-A and cardiac calcification and inflammation levels in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest* 70: 575–582, 2010

83. Evenepoel P., Selgas R., Caputo F. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:278–285.

84. Evsanaa B., Liu I., Aliazardeh B. MgCaCO₃ versus CaCO₃ in peritoneal dialysis patients—a cross-over pilot trial. *Perit Dial Int*. 2015;35:31–34.

85. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 85: 142–150, 2014

86. Farzaneh-Far A, Weissberg PL, Proudfoot D, Shanahan CM. Transcriptional regulation of matrix gla protein. *Z Kardiol* 90, Suppl 3: 38–42, 2001

87. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. . FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. (2011) 121:4393–408. 10.1172/JCI46122

88. Gao Y., Wang G., Li Y. Effects of oral activated charcoal on hyperphosphatemia and vascular calcification in Chinese patients with stage 3-4 chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2019;32:265–272

89. Gauthier-Bastien A, Ung RV, Larivière R, Mac-Way F, Lebel M, Agharazii M. Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 36: 173–180, 2014
90. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 96: 717–722, 2005
91. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 75: 890–897, 2009
92. Glatz AC, Pawel BR, Hsu DT, Weinberg P, Chrisant MRK. Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation. *Pediatr Transplant* 10: 225–233, 2006
93. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351(13):1296–305.
94. Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, Hempel U, Bornstein SR, Hofbauer LC. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 179: 1594–600, 2011
95. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66: 1315–1333, 2004
96. Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Curr Osteopor Rep*. (2015) 13:88–97. 10.1007/s11914-015-0259-y
97. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al., Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab*. (2015) 22:1020–32. 10.1016/j.cmet.2015.09.002

98. Gregorio P.C., Favretto G., Sasaki G.L. Sevelamer reduces endothelial inflammatory response to advanced glycation end products. *Clin Kidney J.* 2018;11:89–98.
99. Gui T, Zhou G, Sun Y, Shimokado A, Itoh S, Oikawa K, Muragaki Y. MicroRNAs that target Ca^{2+} transporters are involved in vascular smooth muscle cell calcification. *Lab Invest* 92: 1250–1259, 2012
100. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. . Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* (2008) 359:584–92. 10.1056/NEJMoa0706130
101. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding selectivity of abaloparatide for PTH-type-1-receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology.* 2016; 157(1):141–9.
102. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 278: 13333–13341, 2003
103. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C, Jahnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem* 283: 14815–14825, 2008
104. Heiss A, Jahnen-Dechent W, Endo H, Schwahn D. Structural dynamics of a colloidal protein-mineral complex bestowing on calcium phosphate a high solubility in biological fluids. *Biointerphases* 2: 16–20, 2007
105. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, Boettger T, Horrevoets AJG, Zeiher AM, Scheffer MP, Frangakis AS, Yin X, Mayr M, Braun T, Urbich C, Boon RA, Dimmeler S. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 14: 249–256, 2012

106. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, Rensma PL, Bartelet K, Konings CJ, Hoeks AP, Floege J, Leunissen KM. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1293–1299, 2006
107. Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, Gräber S, Kinkeldey A, Büscher A, Schmitt MMN, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jähnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A-containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res* 111: 575–584, 2012
108. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dialysis*(2008) 21:300–7. 10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x
109. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, Kumata C, Kondo F, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int* 85: 523–529, 2009
110. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* (2009) 337:116–22. 10.1097/MAJ.0b013e3181815498
111. Hu MC, Shi M, Cho HJ, Adams-Huet B, Paek J, Hill K, et al. . Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol.* (2015) 26:1290–302. 10.1681/ASN.
112. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* (2013) 75:503–33. 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
113. Huang JC, Sakata T, Pfleger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, Nissenson RA. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 19: 235–244, 2004

114. Hutchison A.J., Barnett M.E., Krause R. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2009;71:286–295.
115. Iijima K. [Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases: impact of vascular calcification and endothelial dysfunction]. *Clin Calc.* (2012) 22:1505–13.
116. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. . Prolonged Correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100:2565–73. 10.1210/jc.2015-1551
117. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. . Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* (2011) 305:2432–9.
118. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (4):503–8.
119. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(8):1829–35.
120. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382(9900):1268–77.
121. Jansen RS, Küçükosmanoglu A, de Haas M, Sapthu S, Otero JA, Hegman IEM, Bergen AAB, Gorgels TGMF, Borst P, van de Wetering K. ABCC6 prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 20206–20211, 2013

122. Jayachandran M, Litwiller RD, Owen WG, Heit JA, Behrenbeck T, Mulvagh SL, Araoz PA, Budoff MJ, Harman SM, Miller VM. Characterization of blood borne microparticles as markers of premature coronary calcification in newly menopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H931–H938, 2008
123. Jean G, Bresson E, Lorriaux C, Mayor B, Hurot JM, Deleaval P, Chazot C. Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 120: c132–c138, 2012
124. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 24: 948–955, 2009
125. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. . High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. (2009) 24:2792–6. 10.1093/ndt/gfp191
126. Ji R, Cheng Y, Yue J, Yang J, Liu X, Chen H, Dean DB, Zhang C. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res* 100: 1579–1588, 2007
127. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*. 2007;40(6):1434–46.
128. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. . Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. (2000) 87:E10–7. 10.1161/01.RES.87.7.e10
129. Kaartinen MT, Murshed M, Karsenty G, McKee MD. Osteopontin upregulation and polymerization by transglutaminase 2 in calcified arteries of Matrix Gla protein-deficient mice. *J Histochem Cytochem* 55: 375–386, 2007

130. Kakuta T., Tanaka R., Hyodo T. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:422–431.
131. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters . , *Kidney Int.* 2017; 92 (1) : 26–36.
132. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827–833, 2003
133. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease . *J. Bone Miner Res.* 2016; 31 (10) : 1803–9
134. Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen . *J Bone Miner Metab.* 2006; 24 (5) : 405–13.
135. Lamb YN. Burosumab: first global approval. *Drugs* (2018) 78:707–14. 10.1007/s40265-018-0905-7
136. Lau WL, Festing MH, Giachelli CM. Phosphate and vascular calcification: emerging role of the sodium-dependent phosphate co-transporter PiT-1. *Thromb Haemost* 104: 464–470, 2010
137. Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli CM. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis* 18: 105–112, 2011
138. Leder BZ, O'Dea LSL, Zanchetta JR, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone

mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (2):697–706.

139. Leopold JA. Vascular calcification: an age-old problem of old age. *Circulation* 127: 2380–2382, 2013

140. Lewis J.B., Sika M., Koury M.J. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:493–503.

141. Li X, Giachelli CM. Sodium-dependent phosphate cotransporters and vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16: 325–328, 2007

142. Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, Liu Y, Feng X, Cui RR, Hu YR, Yuan ZS, Gu L, Li SJ, Mao DA, Lu Q, Zhou XM, de Jesus Perez VA, Yuan LQ. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 154: 3344–3352, 2013

143. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. . Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci.* (2014) 18:2918–26. Available online at:

144. Lomashvili KA, Narisawa S, Millán JL, O'Neill WC. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate. *Kidney Int* 85: 1351–1356, 2014

145. Mackenzie NCW, Staines KA, Zhu D, Genever P, Macrae VE. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct* 32: 209–216, 2014

146. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere M-C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (6): 1368–76.

147. Massy Z.A., Drueke T.B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i52–i61

148. Matsui I, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Takabatake Y, Nagasawa Y, Kawada N, Ito T, Rakugi H, Imai E, Isaka Y. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int* 75: 915–928, 2009
149. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, Holden RM. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 83: 835–844, 2013
150. McCullough PA, Sandberg KR, et al.: Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: A systematic review. *J Nephrol* 17: 205–215, 2004pmid:15293519
151. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Ketteler M, Adler S. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 67: 1070–1077, 2005
152. Mesquita M, Demulder A, Damry N, Mélot C, Wittersheim E, Willems D, Dratwa M, Bergmann P. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 47: 339–346, 2009
153. Mudge D.W., Johnson D.W., Hawley C.M. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol.* 2011;12:20.
154. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86 (4) : 810–8.
155. New SEP, Aikawa E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization: an additional novel mechanism of cardiovascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33: 1753–1758, 2013

156. New SEP, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K, Libby P, Shanahan CM, Croce K, Aikawa E. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res* 113: 72–77, 2013
157. Otani-Takei N, Masuda T, Akimoto T, Honma S, Watanabe Y, Shiizaki K, et al., Association between serum soluble klotho levels and mortality in chronic hemodialysis patients. *Int J Endocrinol.* (2015) 2015:406269. 10.1155/2015/406269
158. Pai A, Leaf EM, El-Abbadi M, Giachelli CM. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease. *Am J Pathol* 178: 764–773, 2011
159. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 21: 1637–1640, 2010
160. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, López-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivielso JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res* 104: 1041–1048, 2009
161. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* (2016) 11:1277–85. 10.1093/ndt/11.7.1277
162. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, et al. . The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* (2015) 55:114–20. 10.1159/000185937
163. Park H., Rascati K.L., Keith M.S. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride for the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease: a US payer perspective. *Value Health.* 2011;14:1002–1009.

164. Pasch A, Farese S, Gräber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahn-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol* 23: 1744–1752, 2012
165. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11 (2):232–44.
166. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232–244.
167. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*15: 405–416, 2009
168. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 278: 22144–22152, 2003
169. Price PA, Nguyen TMT, Williamson MK. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 278: 22153–22160, 2003
170. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem* 277: 3926–3934, 2002
171. Price PA, Williamson MK, Nguyen TMT, Than TN. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem* 279: 1594–1600, 2004
172. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology (Carlton)* 11: 455–461, 2006

173. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:952–965.
174. Qunibi W., Winkelmayer W.C., Solomon R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of calcium acetate on serum phosphorus concentrations in patients with advanced non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2011;12:9.
175. Qunibi W.Y., Hootkins R.E., McDowell L.L. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study) *Kidney Int.* 2004;65:1914–1926
176. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 26: 1327–1339, 2011
177. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 15: 2857–2867, 2004
178. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 16: 2920–2930, 2005
179. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate toxicity in CKD: the killer among us. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2016) 11:1088–100.

180. Roberts MA, Polkinghorne KR, McDonald SP, Ierino FL. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis.* (2011) 58:64–72.
181. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone* 31: 296–302, 2002
182. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18 (8):2401–7.
183. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD006023
184. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, Lamberti M, Pezone N, Pota A, Russo L, Sacco M, Scognamiglio B. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 80: 112–118, 2011
185. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 357 (20):2028–39.
186. Sakaguchi Y., Hamano T., Obi Y. A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1073–1085
187. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al., US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.*(2018) 71:A7. 10.1053/j.ajkd.2018.01.002

188. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2302–2309, 2007
189. Schoppet M, Hofbauer LC, Brinskelle-Schmal N, Varennes A, Goudable J, Richard M, Hawa G, Chapurlat R, Szulc P. Serum level of the phosphaturic factor FGF23 is associated with abdominal aortic calcification in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E575–E583, 2012
190. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Choukroun G, Massy ZA. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 568–575, 2010
191. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, Chavkin NW, Rahman M, Wahl P, Amaral AP, Hamano T, Master SR, Nessel L, Chai B, Xie D, Kallem RR, Chen J, Lash JP, Kusek JW, Budoff MJ, Giachelli CM, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 83: 1159–1168, 2013
192. Shalhoub V, Shatzken EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. . FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest.* (2012) 122:2543–53. 10.1172/JCI61405
193. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 109: 697–711, 2011
194. Shanahan CM. Autophagy and matrix vesicles: new partners in vascular calcification. *Kidney Int* 83: 984–986, 2013
195. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the

American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(1):1–23.

196. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1):66.

197. Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *Br J Clin Pharmacol* 77: 39–54, 2014

198. Shroff R. Phosphate is a vascular toxin. *Pediatr Nephrol* 28: 583–593, 2013

199. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 118: 1748–1757, 2008

200. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol* 21: 103–112, 2010

201. Shroff RC, McNair R, et al.: Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 118: 1748–1757, 2008pmid:18838561

202. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1241–1248, 2007

203. Slatopolsky E, Gonzalez E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif.* 2003; 21 (4–5): 318–26]

204. Smerud KT, Dolgos S, Olsen IC, et al. A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12(12):3316–25.
205. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Pedagogos E, Toussaint ND, Brumby C, Holt SG. Serum fetuin-A concentration and fetuin-A-containing calciprotein particles in patients with chronic inflammatory disease and renal failure. *Nephrology (Carlton)* 18: 215–221, 2013
206. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, Rajkumar C, Holt SG, Pasch A. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 25: 339–348, 2014
207. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS ONE* 8: e60904, 2013
208. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 556: 1–8, 2007
209. Sonikian M, Papachristou E, Goumenos DS. Optimal use of phosphate binders in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 14: 2521–2532, 2013
210. Speer MY, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 13: 63–70, 2004
211. Speer MY, Li X, Hiremath PG, Giachelli CM. Runx2/Cbfa1, but not loss of myocardin, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. *J Cell Biochem* 110: 935–947, 2010
212. Sprague S.M. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:3167–3175.

213. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (4) : 559–66.
214. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2016; 27(4) :1441–50.
215. Sun Y, Byon CH, Yuan K, Chen J, Mao X, Heath JM, Javed A, Zhang K, Anderson PG, Chen Y. Smooth muscle cell-specific runx2 deficiency inhibits vascular calcification. *Circ Res* 111: 543–552, 2012
216. Susantitaphong P., Jaber B.L. Potential interaction between sevelamer and fat-soluble vitamins: a hypothesis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:165–167.
217. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, et al. . Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. (2012) 94:10–9. 10.1093/cvr/cvs092
218. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, et al. . Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism* (2014) 63:20–31. 10.1016/j.metabol.2013.08.016
219. Torregrosa J-V., Fuster D, Gentil M-A., et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation*. 2010; 89 (12) :1476–81.
220. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(1) :57–68.

221. Tsuruta Y, Ohbayashi T, Fujii M, Myochin H, Mizutani R, Narita M, Maeda K. Change in coronary artery calcification score due to cinacalcet hydrochloride administration. *Ther Apher Dial* 12, Suppl 1: S34–S37, 2008
222. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 489–494, 2003
223. Umanath K., Jalal D.I., Greco B.A. Ferric citrate reduces intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agent use in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2578–2587.
224. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al., Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* (2006) 444:770–4. 10.1038/nature05315
225. Van Camp Y.P., Vrijens B., Abraham I. Adherence to phosphate binders in hemodialysis patients: prevalence and determinants. *J Nephrol*. 2014;27:673–679.
226. Vemuri N., Michelis M.F., Matalon A. Conversion to lanthanum carbonate monotherapy effectively controls serum phosphorus with a reduced tablet burden: a multicenter open-label study. *BMC Nephrol*. 2011;12:49.
227. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, Sunday S, Mathew AT, Fishbane S. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (1): 146–51.
228. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al., Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. (2010) 95:2172–9. 10.1210/jc.2009-2072

229. Walsh SB, Altmann P, Pattison J, et al. Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53 (5):856–65.
230. Wang S, Qin L, Wu T, Deng B, Sun Y, Hu D, et al., Elevated cardiac markers in chronic kidney disease as a consequence of hyperphosphatemia-induced cardiac myocyte injury. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. (2014) 20:2043–53. 10.12659/MSM.890909
231. Wen P, Cao H, Fang L, Ye H, Zhou Y, Jiang L, Su W, Xu H, He W, Dai C, Yang J. miR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment. *Exp Cell Res* 322: 302–312, 2014
232. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis—where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012; 366 (22):2048–51.
233. Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E, et al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (9):649–58.
234. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro OM, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. (2012) 3:1238. 10.1038/ncomms2240
235. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol*. (2015) 26:1150–60.
236. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al., Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. (2002) 87:4957–60. 10.1210/jc.2002-021105

237. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 66: 2293–2299, 2004

238. Yang K, Wang C, Nie L, Zhao X, Gu J, Guan X, et al. . Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *J Am Soc Nephrol.* (2015) 26:2434–46. 10.1681/ASN.2014060543

239. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, et al., Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.* (2004) 65:1492–8.

Mirzaeva B.M.

**“DASTURLANGAN GEMODIALIZDA BUYRAK
OSTEODİSTROFIYASI MUAMMOLARI: ULARNI
KORREKCIYA YECHISH YO‘LLARI”.**

Tipografiya. Shrift shrifti "Times New Roman".
An'anaviy bosma varaq 7.5. 100-nashr. Buyruq No 27.
Narxi kelishilgan holda.

"Fundamental Library" bosmaxonasida chop etilgan.
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi”
100170, sh. Toshkent, k. Ziyolilar, 13.
“Navro`z” nashriyoti.