

© Сусла О. Б., Мисула І. Р., Гоженко А. І., Левицький А. В., 2010

УДК 616.61-008.64-78-06:616.133-008.9

О. Б. СУСЛА¹, І. Р. МИСУЛА¹, А. І. ГОЖЕНКО², А. В. ЛЕВИЦЬКИЙ¹
КАЛЬЦИФІКАЦІЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ ІЗ ТЕРМІНАЛЬНОЮ НИРКОВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

O. B. SUSLA¹, I. R. MYSULA¹, A. I. GOZHENKO², A. V. LEVYTSKYI¹
CALCIFICATION OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH
END-STAGE RENAL DISEASE UNDERGOING CHRONIC HAEMODIALYSIS

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України;²Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України»

Ключові слова: *хронічний гемодіаліз, сонні артерії, кальцифікація, ремоделювання, аортальна артеріальна жорсткість, гіперпаратиреоз, оксидативний стрес, ендогенна інтоксикація.*

Резюме. *В статті приведена характеристика кальцифікації сонних артерій у пацієнтів, що знаходяться на хронічному гемодіалізі, з урахуванням порушень мінерального метаболізму, ліпідного профілю, прооксидантно-антиоксидантної системи та параметрів ендотоксемії. Виявлено роль вторинного гіперпаратиреозу, активації вільнорадикального окислення ліпідів та синдрому ендогенної інтоксикації в механізмах ураження екстракраніальних судин. Показано, що гіпер-, а не гіпоехогенні каротидні бляшки поєднуються з аортальною артеріальною жорсткістю та більш вираженими змінами структури та функції сонних артерій.*

Summary. *The characteristic of carotid artery calcification in patients undergoing chronic haemodialysis involving disturbances of mineral metabolism, lipide profile, prooxidative and antioxidant system and parameters of endogenous toxemia have been presented in the article. The role of secondary hyperparathyroidism, activation of lipid free radical oxidation and syndrome of endogenous intoxication in mechanisms of indicated damages of extracranial vessels has been found. It has been shown, that a echogenic, but not echolucent carotid plaques combine with aortic arterial stiffness and more severe changes of structure and function of carotid arteries.*

Вступ. Патологія серцево-судинної системи, згідно з результатами останніх досліджень [23], домінує у захворюваності і смертності хворих із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). У цьому зв'язку особливе місце відводиться кальцифікації сонних артерій (СА), яка у діалізній популяції зустрічається надто часто, призводить до стенозування і тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з артеріальною жорсткістю і є актуальною проблемою сучасної нефрології [10, 13]. Разом із тим процеси, що лежать у основі кальцифікації каротидних бляшок у хворих на хронічному гемодіалізі (ГД) з'ясовані недостатньо. Повідомлення щодо ролі порушеного мінерального метаболізму у реалізації механізмів кальцифікації СА є достатньо суперечливими [3, 16, 20], а дані про характер змін ліпідного профілю, вільнорадикального гомеостазу і ендотоксемії як важливих компонентів прогресування атеросклеротичного пошкод-

ження залежно від наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок у доступній літературі відсутні. За цих умов залишаються не уточненими структурні і функціональні параметри екстракраніальних артерій і швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) по аорті у хворих із діалізною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета дослідження — дослідити характер кальцифікації СА, особливості ремоделювання СА і аортальної артеріальної жорсткості залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, а також визначити роль порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму, ліпідного балансу, прооксидантно-антиоксидантної системи і ендогенної інтоксикації (ЕІ) у механізмах кальцифікації каротидних бляшок у ГД-пацієнтів.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 94 хворих (чоловіків — 52, жінок — 42) із ТНН, які перебували на лікуванні хронічним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської університетської лікарні. Середній вік пацієнтів становив $46,4 \pm 11,2$ років (24-70), тривалість ГД — $28,9 \pm 32,4$ місяців (3-208). Хворих із хронічним гломерулонефритом було 47,9 %, із хронічним пієлонефритом — 18,1 %, із діабетичною нефропатією — 19,1 %, із полікістозом нирок — 11,7 %, із іншими — 3,2 %.

Сусла Олександр Богданович
Тел. (0352) 273348;
e-mail: oleksandrsusla@rambler.ru

Ультразвуковедуплексне сканування СА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане у режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на ультразвуковій системі "ESAOTE Megas CVX" (Італія). Візуалізувались загальна сонна артерія (ЗСА), ділянка біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої сонної артерії з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах (Grant E.G. et al., 2003; Touboul P.J. et al., 2007). Структуру, що виступала у просвіт СА, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50% перевищувала товщину комплексу інтимедіа (ТІМ) сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1-4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (Gray-Weale A.C. et al., 1988), у якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки. Залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-а група – немає бляшок (n=31), 2-а – гіпоехогенні бляшки (n=21), 3-я – гіперехогенні бляшки (n=42). ШППХ по аорті вивчали згідно з методичними рекомендаціями (Поливода С. М. і співавт., 2004). Стан мітрального, аортального клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом виконання доплер-ЕхоКС дослідження на апараті "Алока SSD 2000" (Японія) згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні і інструментальні тести. З метою дослідження мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст загального кальцію (Са), неорганічного фосфору (Р), Са Ч Р продукт, активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень іонізованого кальцію (Са⁺⁺) крові. Концентрацію інтактного паратгормону (іПТГ) у сироватці крові проводили за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA, застосовуючи ферментнопідсилений "двоступеневий" сендвіч-тип імуноаналізу. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда. Показники активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали

наступними методами: вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою у кислому середовищі (Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977); стан антиоксидантної системи (АОС) визначали за такими методами: активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) – фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії пероксиду водню з молібдатом амонію (Корольок М. А. і соавт., 1988), активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) – за ступенем інгібування відновленого нітротетразолію синього (Дубинина Е. Е. і соавт., 1983), концентрацію SH-груп в реакції з п-меркурбензоатом натрію, вміст церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) – за кількістю утворених забарвлених продуктів окиснення п-фенілендіаміну в присутності ЦП (Колб В. Г., Камышников В. С., 1986). Показники ЕІ визначали такими методами: вміст молекул середньої маси (МСМ) згідно з методичними рекомендаціями (Андрейчин М. А., і співавт., 1998) – досліджували середні молекули при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) (визначаються ланцюгові амінокислоти), середні молекули при довжині хвилі 280 нм (СМ/280) (визначаються ароматичні амінокислоти).

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 – 4,5 години) на апаратах "Штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за логарифмічною формулою (Daugirdas J. T., 1993), складала не менше 1,2.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм statistica (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – тест Краскела-Уоліса для порівняння показників у трьох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона з поправкою Йетса для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описанні кількісних ознак були представлені середні значення і їх стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – проценти (%).

Результати дослідження та їх обговорення

Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені у 44,7% пацієнтів, гіпоехогенні – у 22,3%, відсутність бляшок – у 33,0%. При порівнянні груп пацієнтів за клінічними характеристиками,

які відрізняються ультразвуковою морфологією каротидних бляшок, встановлено, що хворі з наявністю гіперехогенних бляшок відносно хворих без бляшок були старші - $52,12 \pm 8,39$ vs. $36,77 \pm 10,81$ років ($Z=5,255$, $p<0,001$), мали більшу тривалість ГД-лікування - $39,19 \pm 39,05$ vs. $20,61 \pm 23,46$ місяців ($Z=2,442$, $p=0,015$), додіалізної стадії ХХН $36,43 \pm 19,22$ vs. $27,29 \pm 20,83$ місяців ($Z=2,415$, $p=0,016$); у них частіше спостерігались ІХС - $69,04$ vs. $16,13\%$ ($\chi^2=18,00$, $p<0,001$), серцева недостатність (СН) - $57,14$ vs. $29,03\%$ ($\chi^2=4,61$, $p=0,032$), аритмії ($42,86$ vs. $12,90\%$; $\chi^2=6,24$, $p=0,013$), кальциноз мітрального і аортального клапанів ($30,95$ vs. $3,23\%$; $\chi^2=7,15$, $p=0,008$). Зазначені особливості ГД-пацієнтів із каротидною кальцифікацією узгоджуються з даними [16, 22]. За більшістю показників вказана динаміка відстежувалась і при порівнянні 2-ї і 3-ї груп хворих на хронічному ГД: вік ($p=0,083$), тривалість ГД-лікування ($p=0,078$), тривалість додіалізної стадії ХХН ($p=0,093$), ІХС ($p=0,037$), СН ($p=0,061$). Характерним було те, що кальцифікація СА у хворих із ТНН супроводжувалась більш тяжкими структурними і функціональними змінами екстракраніальних судин, що підтверджувалося результатами тесту

Краскела-Уоліса (таблиця 1). У ГД-пацієнтів із кальцифікованими бляшками відносно пацієнтів з м'якими бляшками були вищі показники: ЗСА діаметр ($Z=2,114$, $p=0,035$), ЗСА ТІМ ($Z=1,729$, $p=0,084$); частіше спостерігались гемодинамічно значимі каротидні стенози ($\chi^2=6,51$, $p=0,011$). Водночас параметр ЗСА ТІМ/діаметр у згаданих вище групах значимо не відрізнявся. Очевидно, що процеси геометричного ремоделювання СА у ГД-хворих виникають уже на стадії формування гіпоехогенних бляшок. Нами вперше встановлено, що у хворих, які перебували на програмному ГД, гіпер-, а не гіпоехогенні каротидні бляшки поєднувались із аортальною артеріальною жорсткістю (таблиця 1). Кальциноз інтими і медії артерій як основа ремоделювання судинної стінки є фактором ризику як загальної, так і кардіоваскулярної летальності і поєднується зі збільшенням ШППХ [4]. Прогресуюча зміна демпферної функції аорти і інших крупних судин призводить до несприятливих гемодинамічних порушень, які не лише сприяють гіпертрофії і декомпенсації лівого шлуночка, але й знижують коронарну перфузію, що викликає або поглиблює ішемію міокарда.

Таблиця 1

Структура і функція сонних артерій і швидкість поширення пульсової хвилі по аорті у гемодіалізних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, $M \pm SD$

Параметр	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
ЗСА діаметр, мм	6,27±0,67	6,40±0,87	6,80±0,77**#	0,007
ЗСА ТІМ, мм	0,652±0,143	0,767±0,120*	0,843±0,177***	<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр x102, ум.од.	10,35±1,82	12,13±2,23*	12,46±2,60***	0,001
Каротидні стенози ≥50 %, n, %	0/0	2/9,52	9/45,24***#	<0,001
ШППХ, м/с	9,46±3,79	9,62±3,55	13,08±3,58***#	<0,001

Примітка. Тут і надалі: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ – Немає бляшок vs. Гіпоехогенні бляшки або Гіперехогенні бляшки; # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – Гіпоехогенні бляшки vs. Гіперехогенні бляшки.

Дані літератури щодо поширення атеросклеротичного пошкодження СА у хворих із ТНН різняться і знаходяться у межах від 25,0 до 81,2% [12, 14, 22]. Значні коливання частоти відстежуються і у питаннях формування каротидних стенозів у ГД-пацієнтів. Так, у роботі [19] каротидний стеноз $\geq 50\%$ діагностується у 20% випадків, у [11] – у 33 % хворих. Розрізненість результатів щодо поширення кальцифікації каротидних бляшок і розвитку гемодинамічно значимих стенозів у хворих, які перебувають на хронічному ГД, можна пояснити особливостями досліджуваних популяцій (вік хворих, тривалість ГД-лікування і ін.) та відсутністю єдиних методологічних під-

ходів до ультразвукової оцінки стану каротидних судин. Але головним, на нашу думку, є те, що кальцифікація СА у хворих із ТНН зустрічається часто, призводить до тяжких судинних дисфункцій, відтак – підкреслює актуальність даного дослідження.

Суперечливий і неоднозначний характер змін мінерального метаболізму у патогенезі прогресування атеросклеротичного пошкодження СА, коли у одних повідомленнях каротидна кальцифікація поєднується з гіперфосфатемією, підвищеними значеннями Са Ч Р добутку або ж їх тенденціями [3, 16], у інших – із вторинним гіперпаратиреозом [14, 20] спонукав нас до прове-

дення дослідження щодо виявлення залежності основних параметрів фосфорно-кальцієвого обміну і різної ультразвукової морфології каротидних бляшок у ГД-пацієнтів. Більше того, показано, що зі збільшенням кількості уражених судинних басейнів кальцифікованими атеросклеротичними бляшками відбувається зниження концентрації іПТГ у хворих, які перебувають на програмному ГД [7]. Виявлені нами вищі значення концентрації іПТГ і активності ЛФ у групі пацієнтів із гіперехогенними бляшками порівняно як із пацієнтами без бляшок ($Z=3,817$, $p<0,001$ і $Z=2,986$, $p=0,003$), так і з гіпоехогенними бляшками ($Z=2,151$, $p=0,031$ і $Z=2,756$, $p=0,006$) при не значимих змінах показників Са, Р, Са Ч Р і Са⁺⁺ (таблиця 2) вказують на роль вторинного гіперпаратиреозу у механізмах кальцифікації СА за умов ТНН. Зазначена динаміка параметрів регуляції мінерального метаболізму у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією вкладається у сучасну концепцію васкулярної кальцифікації, відповідно до якої останню роз-

глядають як активний регуляторний процес, у якому приймають участь генетичні чинники, здатні активувати або пригнічувати механізми кальцифікації [6]. Разом з тим, відсутність залежності основних мікроелементів фосфорно-кальцієвого гомеостазу і кальцифікації бляшок у СА не дозволяє, на нашу думку, повною мірою виключити вплив останніх на процеси кальцинозу у ГД-пацієнтів. Нещодавні публікації щодо значимого позитивного зв'язку концентрації іПТГ і асиметричного диметиларгініну у реалізації судинного пошкодження у хворих із коронарною кальцифікацією [9] та залежності кальцифікованих каротидних бляшок із параметрами ендотеліальної функції, зокрема системою оксиду азоту (NO) [21], дозволяють нам припустити, що мінералізація гладком'язових клітин і макрофагів у пацієнтів із ТНН відбувається через механізми гіперпаратиреозу, який, у свою чергу, може потенціюватися дефектом у системі NO.

Таблиця 2

Показники фосфорно-кальцієвого обміну у гемодіалізних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, М±SD

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,04±0,11 (n=23)	1,00±0,13 (n=14)	1,01±0,15 (n=38)	0,511
Са, ммоль/л	2,22±0,08	2,20±0,05	2,19±0,10	0,508
Р, ммоль/л	2,08±0,55	2,18±0,60	2,05±0,44	0,755
Са Ч Р, ммоль ² /л ²	4,61±1,23	4,76±1,38	4,49±0,99	0,763
іПТГ, пг/мл	339,9±610,6	400,9±371,6	705,3±528,1 ***#	0,001
ЛФ, мккат/л	2,01±0,95	2,33±2,18	2,78±1,35 **##	0,003

Ми не виявили зв'язку гіперехогенних бляшок у СА і параметрів ліпідного обміну, хоча є повідомлення про те, що дисліпопротеїдемія прискорює процеси артеріальної кальцифікації у ГД-хворих [8]. Натомість порівняльний аналіз показників прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів трьох груп показав (таблиця 3), що кальцифікація каротидних бляшок у хворих, які перебувають на програмному ГД, поєднувалась із розвитком оксидативного стресу (ОС), що підтверджує роль останнього у прогресуванні атеросклеротичних змін у СА [15]. Важливим є те, що у пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками порівняно з пацієнтами з гіпоехогенними бляшками були вищі показники МДА і ЦП ($Z=2,409$, $p=0,016$ і $Z=1,951$, $p=0,051$), нижчі – СОД і SH-групи ($Z=2,794$, $p=0,005$ і $Z=2,007$, $p=0,045$). Водночас актив-

ність КТ досліджуваних груп хворих значимо не відрізнялась. Виснаження антиоксидантних резервів, дезорганізація АОС, очевидно, сприяє ініціації ПОЛ і активації вільнорадикального окиснення ліпідів у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією. Можливо, нагромадження одного з прикінцевих продуктів ПОЛ, якому притаманні мембранотоксичні властивості, зумовлює ушкодження плазматичних і мітохондріальних мембран ендотеліальних клітин, знижує активність ліпідзалежних ферментативних реакцій, змінює мембранорецепторні системи клітини з розвитком медіаторного дисбалансу, активує протеолітичні і лізосомальні ферменти. Відбувається прискорений апоптоз ендотеліоцитів. Крім того, ОС модулює остеобластну трансформацію клітин судин [18]. Від зниження активності СОД може залежати прогресу-

вання ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ураженням коронарних судин [24]. Цікавим є те, що зростання активності ЦП є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку ІХС [17]; підвищення цього мідьвмісного антиоксиданта як білка гострої фази вказує на напру-

женість компенсаторної реакції; збільшення концентрації ЦП відзеркалює феномен стресу, зумовленого СН і циркуляторною гіпоксією [5]. Зниження вмісту SH-груп вказує на пошкодження механізму тіолового ланцюга білкової фракції [2].

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну і прооксидантно-антиоксидантної системи у гемодіалітичних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, M±SD

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
ХС, ммоль/л	4,81±0,88	4,91±0,96	4,74±0,96	0,737
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,18	1,13±0,16	1,14±0,15	0,717
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,86	3,23±0,96	2,92±0,89	0,464
ТГ, ммоль/л	1,24±0,49	1,19±0,42	1,31±0,46	0,808
МДА, мкмоль/л	4,48±1,40	4,82±1,25	5,59±1,14***#	<0,001
СОД, ум.од.	46,92±11,86	47,12±11,26	38,60±10,03***##	0,003
КТ, %	39,14±13,77	33,66±13,98	34,42±15,89	0,254
ЦП, мг/л	352,1±66,2	382,1±81,7	426,3±65,9***	<0,001
SH-групи, ммоль/л	53,45±9,45	50,89±12,22	44,16±9,52***#	<0,001

Розгортання ОС призводить до значних додаткових порушень у організмі й посилення ендотоксикозу. Наростання ендотоксемії у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією проявлялось значимим наростанням кількості МСМ – інтегрального показника метаболічних порушень порівняно з хворими без кальцинозу, причому ріст останніх значнішим був для пулу СМ/280. У хворих із наявністю гіперехогенних бляшок показники СМ/254, СМ/280 були вищими як відносно хворих без бляшок - 578,7±119,1 vs. 508,4±99,0 ум.од. (Z=2,724, p=0,006) і 304,8±74,3 vs. 242,1±37,7 ум.од. (Z=3,943, p<0,001), так і з гіпоехогенними бляшками - 578,7±119,1 vs. 525,2±89,3 ум.од. (Z=2,094, p=0,036) і 304,8±74,3 vs. 256,0±55,7 ум.од. (Z=2,759, p=0,006). Зазначену тезу можна пояснити переважанням катаболічних процесів в організмі на ГД, спотворенням біосинтетичних процесів, можливо, приєднанням аутоімунного компонента [1].

ВИСНОВКИ

1. Кальцифікація сонних артерій зустрічається у близько половини пацієнтів, які перебувають на хронічному гемодіалізі, та поєднується зі складними змінами структури і функції екстракраніальних судин і посиленою аортальною артеріальною жорсткістю.

2. Каротидна кальцифікація тісно пов'язана з вторинним гіперпаратиреозом, розвитком оксидативного стресу і ендотоксикозу.
3. Наявність комплексу метаболічних порушень у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок націлює на необхідність використання препаратів, які здійснюють нормалізуючий вплив на процеси гіперпаратиреозу, рівень ліпідної пероксидації, антиоксидантну систему та вираження ендогенної токсемії, що й стане предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
2. Биологически-активные добавки в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией / В. А. Дадали, Г. А. Баскович, В. Г. Радченко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной академии. – 2002. – № 12. – С.101-104.
3. Кальцификация периферических артерий у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе / М. Ю. Дзитоева, Ю. С. Милованов, Е. М. Шилов [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 50-54.
4. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с фак-

- торами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики / Ю. Н. Перекокин, В. Ю. Шило, Г. Е. Гендлин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 62-69.
5. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И. А. Волчегорский, И. И. Шапошник, Е. Н. Алексеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 11-13.
6. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease / N. Koleganova, G. Piecha, E. Ritz [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 2488-2496.
7. Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease / A. P. Guerin, G. M. London, S. J. Sylvain [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 1014-1025.
8. Association between oxidized LDL to LDL-ratio, HDL and vascular calcification in the feet of hemodialysis patients / W. S. An, S. E. Kim, K. H. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. S 115-S120.
9. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // J. Nephrol. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616-622.
10. Atherosclerotic risk factors and carotid stiffness in HD patients / P. Tseke, E. Grapsa, K. Stamatelopoulus [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2006. – Vol. 38, № 3-4. – P. 801-809.
11. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assesment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 3017-3025.
12. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients / A. Papagianni, M. Kalovououlos, D. Kirmizis [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 113-119.
13. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11-16.
14. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima media thickness in hemodialysis patients / A. Nakashima, N. Yorioka, Y. Asakimori [et al.] // Intern. Med. – 2003. – Vol. 42, № 11 – P. 1095-1099.
15. Influence of microinflammation and oxidative stress on atherosclerosis progression and calcification in cardiovascular system of hemodialyzed patients during two years follow-up / A. Krasniak, M. Drozd, M. Pasowicz [et al.] // Przegl. Lek. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 140-147.
16. Intracranial artery calcification in hemodialysis patients / Yuko Iwasa, Shigeru Otsubo, Aiji Yajima [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. iii 490-iii 491.
17. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? / A.Y. Gocmen, E. Sahin, E. Semiz [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 209-212.
18. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells / N. Mody, F. Parhami, T.A. Sarafian [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 509-519.
19. Periferal obstructive arterial disease and carotid artery stenosis in end stage renal disease: a case-control study / S. Bilanchini, M. Lucchi, R.A. Mangiafico [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2008. – Vol. 56, № 6. – P. 599-603.
20. Prognostic value of carotid intima media thickness and wall plaques in haemodialysis patients / J. E. Sanches-Alvarez, P. Delgado-Mallen, A. Gonzalez-Rinne [et al.] // Nephrologia. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 427-434.
21. Remodeling of carotid arteries and endothelial dysfunction in patients with end-stage renal disease / Oleksandr Susla, Anatoliy Gozhenko, Ihor Mysula [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. 111-179.
22. Screening of vascular calcification in patients with end-stage renal disease / T. Damjanovic, Z. Djuric, N. Markovich [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2009. – Vol. 28, № spec. – P. 277-283.
23. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE study: effect of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients / J. Floege, P. Raggi, G.A. Block [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 1916-1923.
24. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease / G. Zalba, A. Fortuoco, J. Diez // Nephrol. Dial. Transpl. – 2006. – Vol. 21. – P. 2686-2690

Надійшла до редакції 10.09.10

Прийнята до друку 15.10.10