

©Тетяна Мальська <https://orcid.org/0009-0003-1345-0983>

©Лілія Мартинюк <https://orcid.org/0000-0003-0870-2720>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ КЛАПАННОГО АПАРАТУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА НИРКОВО-ЗАМІСНІЙ ТЕРАПІЇ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

РЕЗЮМЕ. Вивчення особливостей кальцифікації клапанного апарату серця як прояв ХХН-МКП, є вкрай актуальною проблемою в клінічній практиці у хворих з ХХН ВД стадії, оскільки цим обумовлене підвищення кардіо-васкулярної захворюваності та смертності у вказаній категорії пацієнтів.

Мета – визначити фактори ризику ККА у пацієнтів із ХХН ВД стадії шляхом аналізу ключових клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи. Проведено одноцентрове крос-секційне когортне дослідження на базі відділення гемодіалізу КНП “Тернопільська обласна клінічна лікарня” ТОР, в рамках якого обстежено 134 хворих з ХХН ВД стадії. У всіх пацієнтів визначали рівень вітаміну D, С-реактивного білка (СРБ), ліпідний профіль, сечовину, креатинін, загальний білок та альбумін, феритин, ШОЕ, інтактний паратгормон (іПТГ), кальцій (Са), фосфор (Р), активність лужної фосфатази (аЛФ), рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Усім хворим виконано ехокардіоскопію у двовимірному режимі та рентгенографію хребта та кінцівок. Рівень циркулюючого склеростину (SCL) визначали за допомогою автоматизованого сендвіч-ІФА ELISA SOST для людини з використанням технології SimpleStep (ab221836) компанії Abcam (Кембридж, Велика Британія).

Результати. ККА виявлено у 48,5 % обстежених, середній вік яких становить $59,32 \pm 11,7$ роки; 34 (52,3 %) з яких чоловіки та 31 (47,7 %) жінки. За результатами дослідження, пацієнти з ККА достовірно відрізнялися за віком ($59,32 \pm 11,17$ проти $51,42 \pm 14,14$; $p=0,002$); за кількістю пацієнтів, що хворіють цукровим діабетом – в групі з ККА таких пацієнтів достовірно більше (16/24,6 % проти 8/11,6 %; $p=0,009$); за тривалістю перебування на терапії гемодіалізом – пацієнти з ККА достовірно довше перебували на гемодіалізі (58,00 проти 29,00; $p=0,003$). У групі пацієнтів з ККА був достовірно вищий рівень сироваткового Р (1,99 проти 1,65; $p=0,003$), що поєднувався з нижчим рівнем Са (2,06 проти 2,26; $p=0,027$); достовірно вищий рівень циркулюючого SCL (760,04 проти 448,52; $p=0,021$); достовірно вищий рівень СРБ (12,08 проти 8,19; $p=0,044$). Крім того у пацієнтів з ККА виявлено достовірно вищу частоту низькоенергетичних переломів (вертебральних і невертебральних) (21/32,3 % проти 6/8,7 %; $p=0,001$).

Висновки. ККА серця, як прояв ХХН-МКП, є поширеним явищем у пацієнтів з ХХН ВД стадії. Її розвиток головним чином пов'язаний з віком, тривалістю перебування на нирково-замісній терапії програмним гемодіалізом, цукровим діабетом. Лабораторним підґрунтям ККА є важкі порушення мінерального обміну у вигляді гіперфосфатемії, гіпокальціємії на тлі дефіциту вітаміну D в умовах хронічного запалення. Клінічно ККА асоціюється з підвищенням частоти вертебральних і невертебральних переломів у хворих з ХХН ВД стадії, що є підтвердженням концепції кістково-судинної осі. Крім того ККА поєднується з достовірним підвищенням рівня циркулюючого склеростину, що є сучасним маркером ХХН-МКП у пацієнтів з ХХН ВД стадії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемодіаліз; мінерально-кісткові порушення; судинна кальцифікація; клапанний апарат серця; вітамін D; переломи.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальним тягарем для системи охорони здоров'я з високими економічними витратами для суспільства, враховуючи показники захворюваності, поширеності, роки життя, скориговані з урахуванням інвалідності, та показники смертності населення. Ці показники оцінювались у 195 країнах світу в рамках дослідження «Глобальний тягар захворювань, травм та факторів ризику 2017 року» (Global Burden of Disease study, GBD) [1–4]. Так, згідно з даними праці Bikbov B. et al., у 2017 році у світі було зареєстровано 697,5 мільйона випадків ХХН усіх стадій, що склало глобальну поширеність (ГП) 9,1 %; при чому ГП ХХН серед усіх вікових груп зросла на 29,3 % порівняно з 1990

роком [1]. Щодо поширеності ХХН в Україні, то, згідно з даними цього дослідження (Global Burden of Disease study, GBD 2017), вона становила 7 843 270 осіб, причому смертність склала 2 900 осіб [1]. Крім того, автор указує на зростання глобального рівня смертності від ХХН усіх вікових груп на 41,5 % з 1990 по 2017 рік, що майже порівнювалось до смертей унаслідок травм при дорожньо-транспортних пригодах (ДТП) [1, 3]. Разом з тим, Canik E. et al. у своїй праці зазначає, що поширеність ХХН становить близько 13,4 % населення світу, і очікується, що ці відсотки зростатимуть, оскільки зростає питома вага факторів ризику ХХН: гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), ожиріння та старіння населення [4, 5]. Таким чином,

ХХН становить глобальну медичну проблему, оскільки є незалежним фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень, зумовлює розвиток ниркової недостатності та пов'язана із високою смертністю (серцево-судинною та від усіх причин) [6–9].

Термін “мінеральні та кісткові розлади, асоційовані з хронічною хворобою нирок (ХХН-МКП)” уперше введений близько двох десятиліть тому з метою опису складного синдрому біохімічних, кісткових та позаскелетних порушень кальцифікації, що виникають у пацієнтів на тлі ХХН [10–12]. Сьогодні це стало глобальною кризою для охорони здоров'я, оскільки ХХН-МКП є поширеним ускладненням ХХН, що сприяє розвитку переломів та серцево-судинних ускладнень і призводить до зниження якості життя та передчасної смертності у пацієнтів із ХХН [10–15]. При ХХН-МКП, що раніше ідентифікували як ниркову остеодистрофію (НОД), має місце порушення кісткового метаболізму у вигляді остеомалачії, адинамічного гіперпаратиреоїду або змішаного захворювання кісток [16]. За даними Європейського товариства кальцифікованих тканин і Європейської асоціації нефрологічного діалізу та трансплантації нирок, ХХН-МКП можуть мати широкий спектр клінічних фенотипів, включаючи біль у кістках, свербіж шкіри, можливий розрив м'язів і сухожиль та високу частоту переломів трубчастих кісток/тіл хребців [17]. Оскільки було доведено, що в пацієнтів із НОД також має місце серцево-судинна кальцифікація, що асоційована з високим рівнем захворюваності та смертності, у 2006 році на конференції KDIGO було запропоновано термін «ХХН – мінерально-кісткове порушення» з метою визначення ширшого клінічного синдрому, що розвивається при ХХН і проявляється порушеннями кісткового та мінерального метаболізму та/або позаскелетною кальцифікацією [15, 18]. Таке ж бачення прослідковується у публікації Займі М. et al., 2024, де визначено ХХН-МКП як системне захворювання, що поєднує порушення метаболізму Са, Р, ПТГ або вітаміну D та/або порушення кісткового обміну, мінералізації, об'єму, лінійного росту або міцності та/або екстраскелетної, тобто судинної або м'якотканинної, кальцифікації [15, 19].

Як зазначали у своїй роботі Сузукі К. et al. (2024 р.), у патогенезі ХХН-МКП важливу роль відіграють зниження 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25D), підвищення фактора росту фібробластів 23 (FGF23), гіперфосфатемія, гіпокальціємія, розвиток вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), кісткових аномалій та кальцифікації судин і м'яких тканин [20]. Як відомо, ключову роль у забезпеченні мінералізації кісток і підтриманні гомеостазу кальцію й фосфату в крові відіграють ПТГ, віта-

мін D і FGF-23, що здатні взаємодіяти між собою [21–24].

Сучасна парадигма ХХН-МКП у пацієнтів з ХХН включає ураження кісток, що може перебігати з низьким або високим рівнями ремоделювання кісткової тканини, порушенням мінералізації та втратою кісткової маси; або ураження серцево-судинної системи з розвитком кальцифікації клапанів серця і судинних кальцифікатів, що разом із захворюванням кісток призводять до високого ризику серцево-судинних подій та остеопоротичних переломів, які підвищують як захворюваність, так і смертність, як зазначено в роботі Лафаж-Пруст М. Х. et al., 2023 [25]. На додачу до цього, у жовтні 2023 року KDIGO провела конференцію “Суперечки щодо ХХН-МКП: прогрес та прогалини в знаннях щодо персоналізації догляду”, висновки якої є доповненням до актуальних станом на сьогодні рекомендацій, опублікованих у 2017 році, – “Оновлення клінічних практичних рекомендацій щодо діагностики, оцінки, профілактики та лікування ХХН-МКП” [26]. Отже, ХХН-МКП у дорослих сьогодні варто розглядати в контексті двох клінічних синдромів: остеопорозу, пов'язаного з ХХН, що включає підвищений ризик переломів у пацієнтів із ХХН; та серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ХХН, включаючи кальцифікацію судин та структурні аномалії, такі як кальцифікація клапанів та гіпертрофія лівого шлуночка [26]. Цим обумовлене підвищення кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з кальцифікацією судин на тлі ХХН, що особливо актуально при ХХН ВД стадії, де ішемічна хвороба серця, раптова серцева смерть, аритмії, серцева недостатність, інсульт і захворювання периферичних артерій є причиною >50 % летальних випадків. Саме тому вивчення особливостей кальцифікації клапанного апарату серця (ККА) як прояв ХХН-МКП є вкрай актуальною проблемою в клінічній практиці у пацієнтів з ХХН ВД стадії.

Мета – визначити фактори ризику ККА серця у пацієнтів із ХХН ВД стадії шляхом аналізу ключових клініко-лабораторних показників.

Матеріал і методи дослідження. Проведено одноцентрове крос-секційне когортне дослідження на базі відділення гемодіалізу Комунального некомерційного підприємства “Тернопільська обласна клінічна лікарня” Тернопільської обласної ради (КНП “ТОКЛ” ТОР), яке було погоджене етичною комісією при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 85 від 01.04.2026 року). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, що проводилося з дотриманням положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, яка прийнята Ге-

неральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації [27]. Виконання роботи проводили з дотриманням принципів Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Міжнародних етичних рекомендацій щодо досліджень за участю людей [28, 29].

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік >18 років на момент початку дослідження; наявність ХХН із ШКФ <15 мл/(хв·1,73м³) та лікування нирково-замісною терапією програмним гемодіалізом (НЗТ ПГ) більше 3-ох місяців; лікування гемодіалізом (ГД) 3 рази на тиждень не менше 4 год; Kt/V>1,2; наявність постійного судинного доступу; надання інформованої згоди на проведення дослідження.

Критеріями виключення з дослідження вважали аденому паращитоподібної залози; новоутворення та стани, що супроводжуються наявністю метастазів у кістках; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК); активний гепатит В або С; активна інфекція, що була причиною госпіталізації за 14 днів до забору крові; застійна серцева недостатність класу III–IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації; естрогенна терапія жінок у постменопаузі; відмова пацієнта.

У ході дослідження обстежено 134 особи, з яких 78 чоловіків (58,2 %) та 56 жінок (41,8 %), середній вік яких становив (55,3±13,3) роки, із ХХН VД стадії. Кожному пацієнту, що перебував на ГД, визначали стандартний біохімічний профіль, який включав визначення сечовини, креатиніну, рівня загального білка та альбуміну в сироватці крові, калію (К), кальцію (Са), фосфору (Р), активності лужної фосфатази (аЛФ), інтактного паратгормону (іПТГ), загального білірубину, АлАТ, АсАТ, глюкози і феритину. Також усім пацієнтам досліджували рівень вітаміну D (25(OH)D), С-реактивного білка (СРБ); ліпідний профіль; визначали рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) по СКД-EPI (2021). Усім хворим виконано ехокардіоскопію (ЕхоКС) у двовимірному режимі (2D-режимі) з використанням стандартних парастернальних та апікальних позицій, в результаті чого отримали реальне двовимірне зображення серця. ЕхоКС проводили у відділенні функціональної діагностики КНП "ТОКЛ" ТОР відповідно до стандартного протоколу проведення вимірів структур із оцінкою клапанного апарату серця. Також на базі КНП "ТОКЛ" ТОР виконано рентгенографію (Ro) хребта та кінцівок у прямій та бічній проекціях з метою виявлення ознак компресійного перелому тіл хребців і порушень цілісності кісток верхніх і нижніх кінцівок – згідно з вимогами уніфікованого протоколу рентгенографічного дослідження. Рівень іПТГ визначали за допомогою імунофер-

ментного аналізу (ІФА); активність кістковоспецифічної ЛФ визначали ферментативним (каталітичним) методом з використанням селективного інгібування печінкової ізоформи – Bone Alkaline Phosphatase enzymatic method; Roche Diagnostics (Швейцарія). Концентрацію склеростину (SCL) у сироватці крові визначали за допомогою автоматизованого сендвіч-ІФА ELISA SOST для людини з використанням технології SimpleStep (ab221836), що є розробкою компанії Abcam (Кембридж, Велика Британія). Кров для дослідження забирали до початку сеансу ГД з руки, альтернативної до артеріо-венозної фістули, щоб уникнути похибки, пов'язаної з антикоагуляцією.

Залежно від наявності чи відсутності кальцифікації клапанного апарату серця (ККА), пацієнти, що перебувають на НЗТ ПГ, були поділені на 2 групи: I – хворі з ККА (n=65) та II – хворі без ККА (n=69).

Загальна характеристика пацієнтів та лабораторні показники, що визначалися, подані в таблиці 1. Матеріали дослідження статистично проаналізовані з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, версії 21) зі статистичною значимістю, визначеною на рівні $p < 0,05$. Кількісні показники були перевірені на відповідність закону нормального розподілу з використанням критерію Шапіро – Уїлка. Враховуючи те, що розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) і верхнього (75 %) квантилів Me (Q25; Q75). Проте, частина показників відповідала закону нормального розподілу, кількісні дані в такому випадку були представлені як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD). Категорійні змінні представлені в абсолютних значеннях і відсоткових частках (n, %). Т-критерій Стюдента використовували для визначення відмінностей між двома незалежними змінними (кількісні дані) у випадку відповідності закону нормального розподілу. У випадку невідповідності закону нормального розподілу для визначення відмінностей між двома незалежними змінними використовували критерій Манна – Уїтні. В обох випадках значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати. Клініко-лабораторна характеристика залучених до дослідження пацієнтів представлена у таблиці 1.

Згідно з даними, наведеними в таблиці 1, статистично значима різниця між групами порівняння була досягнута за віком, тривалістю перебування на НЗТ ПГ, рівнями сироваткового Са та Р,

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика досліджуваних пацієнтів

Показник	Групи пацієнтів		p
	група I (з ККА), n=65	група II (без ККА), n=69	
Вік, роки	59,32±11,17	51,42±14,14	0,002
Стать (чоловіки, n/ %)	34/52,3 %	44/63,8 %	>0,05
(жінки, n/ %)	31/47,7 %	25/36,2 %	>0,05
Тривалість ГД, міс.	58,00 (23,00; 109,00)	29,00 (14,50; 74,00)	0,003
Кальцій, ммоль/л	2,06 (1,97; 2,25)	2,26 (2,09; 2,34)	0,027
Фосфор, ммоль/л	1,99 (1,69; 2,41)	1,65 (1,43; 2,07)	0,003
	314,60 (151,00; 1109,00)	345,10 (194,45; 836,00)	>0,05
Лужна фосфатаза, ОД/л	120,00 (77,00; 149,50)	112,00 (74,50; 170,50)	>0,05
Феритин, мкг/л	384,54 (225,95; 527,39)	342,90 (213,35; 453,00)	>0,05
Вітамін D, нмоль/л	17,40 (12,60; 26,20)	19,40 (13,85; 28,61)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,05 (4,04; 6,15)	4,68 (3,94; 5,81)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,70 (1,18; 2,34)	1,71 (1,30; 2,27)	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,74 (2,14; 3,67)	2,79 (2,24; 3,52)	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 (0,85; 1,20)	0,97 (0,83; 1,31)	>0,05
СРБ, мг/л	12,08 (3,45; 16,10)	8,19 (2,95; 11,40)	0,044
Склеростин, пг/мл	760,04 (367,60; 933,30)	448,52 (340,88; 680,13)	0,021
Переломи: вертебральні та неverteбральні, n / %	21/32,3 %	6/8,7 %	0,001
ШОЕ, мм/год	26,68 (18,53; 37,06)	23,02 (16,00; 36,15)	>0,05
HbA1c, %	5,60 (4,90; 6,15)	5,1 (4,75; 5,80)	0,023
ЦД: наявний ЦД 1-го або 2-го типу, n / %	16/24,6 %	8/11,6 %	0,009
ВГПТ, n / %	22/33,8 %	23/33,3 %	>0,05

іПТГ, СРБ, рівнем циркулюючого SCL, показником HbA1c; також групи порівняння достовірно різнилися за кількістю хворих, у яких мали місце переломи (вертебральні та неverteбральні) та наявністю у них ЦД.

Обговорення. ХХН є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, що охоплює близько 10 % населення світу, на що вказують такі показники ХХН як поширеність, захворюваність, смертність, витрати, що набуває особливої актуальності в країнах з низьким рівнем доходу [1–4, 30]. ХХН пов'язана з мінеральними та кістковими порушеннями (ХХН-МКП), які виникають вже на ранніх стадіях захворювання та прогресують при нирковій недостатності [10, 13–15, 31]. Отже, ХХН-МКП перебігає зі залученням скелета та серцево-судинної системи, трапляється на всіх стадіях ХХН та є результатом індивідуального та комбінованого впливу традиційних і специфічних для ХХН факторів ризику скелетних та серцево-судинних захворювань [32].

Судинна кльцифікація (СК), окрім гіперфосфатемії, гіперпаратиреозу та порушень обміну/мінералізації/об'єму кісток, є вагомим складовим ХХН-МКП [15, 33]. При СК відбувається інфільтрація мінералів гідроксиапатиту в стінки кровоносних судин (коронарні артерії, черевна аорта, клубові та стегнові артерії) і клапани серця в резуль-

таті трансформації гладком'язових клітин в остеобластні гладком'язові клітини під впливом уремичних токсинів [33, 40]. Варто зазначити також, що поширення СК у пацієнтів з ХХН ВД стадії у вісім разів вище, ніж у загальній популяції [32], що значно збільшує ризик кардіоваскулярної смертності у вказаній категорії пацієнтів [34].

За результатами дослідження ККА виявлено у 48,5 % обстежених, середній вік яких становить (59,32±11,7) роки; 34 (52,3 %) з яких чоловіки та 31 (47,7 %) жінка. Виявлено достовірну різницю між групами порівняння за рівнем сироваткового Р, що був достовірно вищим у пацієнтів з ККА (1,99 проти 1,65; p=0,003) і поєднувався з достовірно нижчим рівнем сироваткового Са (2,06 проти 2,26; p=0,027) відповідно. Як зазначено у праці Гоял А. et al. (2023 р.), існує міцний зворотний взаємозв'язок між Са, Р, вітаміном D та іПТГ: Са і активний метаболіт вітаміну D знижують секрецію іПТГ, тоді як підвищений рівень Р посилює секрецію іПТГ [24]. Тим не менше, іПТГ, що синтезується головними клітинами парацитоподібних залоз і є основним регулятором метаболізму Са і Р, у ході нашого дослідження не досягнув статистично значимої різниці між групами порівняння. Це може вказувати на зниження процесів кісткоутворення та резорбції в пацієнтів із ККА в умовах підвищеного рівня глікемії та циркулюючого SCL,

які досягли рівня статистичної значимості, порівняно з пацієнтами без ККА. За рівнем вітаміну D групи порівняння достовірно не різнились, також варто зазначити, що в обох групах обстежених був дефіцит вітаміну В, що визначався на рівні <25 нмоль/л. Зазначені порушення мінерального обміну в пацієнтів з ХХН лежать в основі розвитку ХХН-МКП і сприяють кальцифікації клапанного апарату серця, що співзвучно з іншими дослідженнями [35, 43, 44]. Доведено також, що кальцифікація інтими при ХХН сприяє кальцифікації атеросклеротичної бляшки, а підвищення сироваткового Р призводить до розвитку атеросклерозу [22, 26, 35].

Останнім часом проводиться активне вивчення механізмів розвитку кальцифікації судин і клапанного апарату серця у пацієнтів із ХХН. Як зазначають Каур Р. et al., 2022, у хворих із ХХН можливий розвиток не лише кальцифікації серцевих клапанів, а й кальцифікації інтими та медіальної оболонки судини, інколи міокарда, а в рідкісних випадках – кальцифікуючої уремичної артеріолопатії (кальцифілаксії) [35]. Такий стан зазвичай проявляється тромботичною оклюзією, ішемією тканин та некрозом, що може розцінюватись як прогностично несприятливе для життя ускладнення [41]. Як відомо, в основі розвитку судинної кальцифікації лежить перетворення клітин гладкої мускулатури судин – гладком'язових клітин судин (ГМКС) на хондроцитоподібні клітини, що відбувається на тлі дисрегуляції Ca, P, іПТГ, вітаміну D. Крім того, відомо, що нові фактори, такі як FGF-23, SCL та клото також беруть участь у ХХН-МКП і призводять до процесу кальцифікації судин та серцево-судинної смертності [35]. Варто зазначити, що SCL є одним із найменш вивчених на сьогодні факторів, що впливає на розвиток атеросклерозу та кальцифікації судин у пацієнтів з ХХН VД стадії. Він є потужним інгібітором передачі сигналу Wnt через β -катенін, що має потенційний вплив на ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію ГМКС та потовщення інтими [36]. У процесі нашого дослідження також вдалося встановити достовірну різницю між групами обстежених за рівнем циркулюючого SCL сироватки крові, що був достовірно вищим у пацієнтів з ККА (760,04 проти 448,52; $p=0,021$). Оскільки шляхи Wnt регулюють ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію ГМКС, а отже і потовщення інтими, інгібування передачі сигналів Wnt призводить до інгібування проліферації ГМКС як *in vitro*, так і *in vivo*, а значить може сповільнити патологічний ангиогенез та кальцифікацію атеросклеротичної бляшки в цілому [37–39].

У ході дослідження у пацієнтів з ектопічною мінералізацією кровоносних судин (група з ККА)

можна відслідкувати патологічний стан, що прийнято називати "парадоксом кальцифікації", що фенотипово проявляється достовірно вищою частотою низькоенергетичних переломів (вертебральних і неverteбральних) на тлі порушень кальцій-фосфорного обміну (21/32,3 % проти 6/8,7 %; $p=0,001$). Такий парадоксальний зв'язок демонструє поєднання остеопорозу та ектопічної мінералізації артерій у рамках ХХН-МКП, що особливо актуально у пацієнтів з ХХН VД стадії [42]. Ще одним новітнім трактуванням взаємозв'язку остеопорозу та прогресуючої судинної кальцифікації є концепція кістково-судинної осі, яка пояснює одночасне співіснування таких станів у пацієнтів з ХХН та взаємне їх обтяження [33].

Ще однією цікавою знахідкою нашого дослідження є досягнення статистично значимої різниці між групами порівняння за рівнем СРБ (12,08 проти 8,19; $p=0,044$). Таким чином, можна висловити припущення щодо впливу цього відомого маркера запалення на кальцифікацію судинної стінки. Отже, можна запідозрити, що хронічне запалення низького ступеня, що має місце в умовах гіперглікемії, сприяє розвитку ектопічної кальцифікації судин, про що також йдеться у праці Сіракуза К. et al., 2024 [45].

Виходячи із даних дослідження можна зазначити, що пацієнти з наявними кальцифікатами клапанів серця достовірно відрізнялися за віком, порівняно з пацієнтами без ККА ($59,32 \pm 11,17$ проти $51,42 \pm 14,14$; $p=0,002$). Звідси випливає, що старіння є вагомим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і тісно пов'язане з судинною кальцифікацією, що є ознакою старіння самої судини [32, 45]. Варто також зазначити, що за даними літературних джерел, вік прийнято вважати традиційним фактором ризику ССЗ [32,45]. Крім того доведена статистична різниця в групах порівняння за кількістю пацієнтів, що хворіють на цукровий діабет (ЦД): у групі з ККА таких пацієнтів достовірно більше (16/24,6 % проти 8/11,6 %; $p=0,009$). Також має місце статистична різниця між групами за рівнем HbA1c, що є продуктом глікозилювання при ЦД – у групі з ККА цей показник достовірно вищий (5,6 проти 5,1; $p=0,023$). Варто відмітити, що ЦД поряд з віком, гіпертензією, дисліпідемією, курінням та гомоцистеїнемією, є традиційним фактором ризику атеросклерозу та артеріосклерозу в пацієнтів з ХХН VД стадії [32, 45].

У ході дослідження вдалося з'ясувати, що групи порівняння достовірно відрізнялися за тривалістю перебування на НЗТ ПГ: пацієнти з наявними кальцифікатами значно довше перебували на гемодіалізі (58,00 проти 29,00; $p=0,003$). Таким чином, тривалість лікування програмним гемодіалізом також можна розцінювати як нетрадицій-

ний фактор ризику судинної кальцифікації у пацієнтів з ХХН ВД стадії, що співзвучно з даними літературних джерел [46]. Згідно з даними, наведеними в літературі, кожен рік перебування на НЗТ ПГ збільшує ризик розвитку судинної кальцифікації на 15 % [45].

Висновки. Кальцифікація клапанного апарату (ККА) серця, як прояв ХХН-МКП, є поширеним явищем у пацієнтів з ХХН ВД стадії. Її розвиток головним чином пов'язаний із віком, тривалістю перебування на нирковозамісній терапії програмним гемодіалізом, цукровим діабетом. Лабораторним підґрунтям ККА є тяжкі порушення мінерального обміну у вигляді гіперфосфатемії, гіпокальціємії на тлі дефіциту вітаміну D в умовах хронічного запалення. Клінічно ККА асоціюється з підвищенням частоти вертебральних і невертебральних переломів у хворих з ХХН ВД стадії, що є підтвердженням концепції кістково-судинної осі. Крім того, ККА поєднується з достовірним підвищенням рівня циркулюючого склеростину, що

є сучасним маркером ХХН-МКП у пацієнтів з ХХН ВД стадії.

Джерела фінансування. Дослідження було проведено без сторонньої фінансової підтримки.

Внесок авторів:

Тетяна Мальська – збір та аналіз клінічних даних пацієнтів, забір біологічного матеріалу, обстеження та ведення хворих, формування бази даних, статистичний аналіз отриманих результатів, аналіз літературних джерел, написання тексту;

Лілія Мартинюк – концепція та дизайн дослідження, ведення хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, формулювання висновків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів, пов'язаного з результатами цієї роботи.

Декларація про використання штучного інтелекту. Під час підготовки рукопису ШІ не використовувався; зміст і висновки є винятково авторськими.

REFERENCES

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32061315; PMCID: PMC7049905.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5. PMID: 30496104; PMCID: PMC6227754.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31049-9. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32833-2. PMID: 30496103; PMCID: PMC6227606.
4. Canki E, Kho E, Hoenderop JGJ. Urinary biomarkers in kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2024 Mar 1;555:117798. DOI: 10.1016/j.cca.2024.117798. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38280489.
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
6. Shkvarok AK. Management of patients with chronic kidney disease: a review of the 2024 KDIGO clinical practice guidelines. *Liky Ukrayiny*. 2025; 1(287):33-40. Available at: <http://lu-journal.com.ua/article/view/328251>
7. Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, et al. Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Jan 11; 30(1):8-16. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac176. PMID: 35972749; PMCID: PMC9839538.
8. Fraser SDS, Roderick PJ, May CR, McIntyre N, McIntyre C, Fluck RJ, et al. Correction to: The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2020 Dec 21;21(1):543. DOI: 10.1186/s12882-020-02205-w. Erratum for: *BMC Nephrol*. 2015 Dec 01;16:193. DOI: 10.1186/s12882-015-0189-z. PMID: 33349233; PMCID: PMC7754571.
9. Lee WC, Lee YT, Li LC, Ng HY, Kuo WH, Lin PT, et al. The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2018 Nov 28;7(12):493. DOI: 10.3390/jcm7120493. PMID: 30486496; PMCID: PMC6306906.
10. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Oct;19(10):646-57. DOI: 10.1038/s41581-023-00736-7. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37488276.
11. Brandenburg V. CKD-MBD: Was gibt es Neues? [What's new in CKD-MBD?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Aug;145(16):1170-73. German. DOI: 10.1055/a-1173-5147. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32791554.
12. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, La Manna G. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 13;23(20):12223. DOI: 10.3390/ijms232012223. PMID: 36293076; PMCID: PMC9603742.

13. Martin A, Kentrup D. The Role of DMP1 in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2021 Oct;19(5):500-9. DOI: 10.1007/s11914-021-00697-5. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331667.
14. Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Magnesium-A More Important Role in CKD-MBD than We Thought. *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 1;12(4):880. DOI: 10.3390/diagnostics12040880. PMID: 35453928; PMCID: PMC9031465.
15. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53. DOI: 10.1038/sj.ki.5000414. PMID: 16641930.
16. Rysz J, Franczyk B, Rokicki R, Gluba-Brzózka A. The Influence of Dietary Interventions on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Nutrients.* 2021 Jun 16;13(6):2065. DOI: 10.3390/nu13062065. PMID: 34208727; PMCID: PMC8235119.
17. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1343-55. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.021. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28964571.
18. Di Minno MND, Poggio P, Conte E, Myasoedova V, Songia P, Mushtaq S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve calcification: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019 Jul-Aug;13(4):190-5. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.06.006. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31239172.
19. Zaimi M, Grapsa E. Current therapeutic approach of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.* 2024 Oct;28(5):671-89. DOI: 10.1111/1744-9987.14177. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38898685.
20. Suzuki K, Soeda K, Komaba H. Crosstalk between kidney and bone: insights from CKD-MBD. *J Bone Miner Metab.* 2024 Jul;42(4):463-9. DOI: 10.1007/s00774-024-01528-0. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39060498.
21. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104. DOI: 10.1146/annurev.med.051308.111339. PMID: 20059333; PMCID: PMC4777331.
22. Guo YC, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci.* 2015 Mar 23;7(1):8-13. DOI: 10.1038/ijos.2015.1. PMID: 25655009; PMCID: PMC4817534.
23. Hans SK, Levine SN. Hypoparathyroidism. 2024 Feb 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.* PMID: 28722928.
24. Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M, Singh S. Hypocalcemia. 2023 Oct 15. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan.* PMID: 28613662.
25. Lafage-Proust MH. Bone and Chronic Kidney Disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2023 Aug;27(4):463-70. DOI: 10.1055/s-0043-1770353. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37748470.
26. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Conference Participants. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2025 Mar;107(3):405-23. DOI: 10.1016/j.kint.2024.11.013. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39864017.
27. Official website of the Parliament of Ukraine. Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research". Ukrainian. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text
28. Official website of the Parliament of Ukraine. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity with regard to the Application of Biology and Medicine "Convention on Human Rights and Biomedicine". Ukrainian. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text
29. Polish translation: 2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans. URL: <https://cioms.ch/publications/product/polish-translation-2016-international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
30. Jadoul M, Aoun M, Masimango Imani M. The major global burden of chronic kidney disease. *The Lancet Global Health.* 2024; 12(3):e342 - e343.
31. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. 2025 Feb 14. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al. editors. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.* PMID: 25905209.
32. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *J Atheroscler Thromb.* 2023 Aug 1;30(8):835-50. DOI: 10.5551/jat.RV22006. Epub 2023 May 30. PMID: 37258233; PMCID: PMC10406631.
33. Shen Y, Yu C. The Bone-Vascular Axis: A Key Player in Chronic Kidney Disease Associated Vascular Calcification. *Kidney Dis (Basel).* 2024 Sep 6;10(6):545-57. DOI: 10.1159/000541280. PMID: 39664335; PMCID: PMC11631106.
34. Lioufas NM, Pedagogos E, Hawley CM, Pascoe EM, Elder GJ, Badve SV, et al. on behalf of the IMPROVE-CKD Investigators. Aortic Calcification and Arterial Stiffness Burden in a Chronic Kidney Disease Cohort with High Cardiovascular Risk: Baseline Characteristics of the Impact of Phosphate Reduction On Vascular End-Points in Chronic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2020; 51(3):201-15. DOI: 10.1159/000505717. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32023606.
35. Kaur R, Singh R. Mechanistic insights into CKD-MBD-related vascular calcification and its clinical implications. *Life Sci.* 2022 Dec 15;311(Pt B):121148. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121148. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36336124.
36. Costa AG, Cremers S, Bilezikian JP. Sclerostin measurement in human disease: validity and current limitations. *Bone.* 2017 Mar 1;96:24-8. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.012
37. Marchand A, Atassi F, Gaaya A, Leprince P, Le Feuvre C, Soubrier F, et al. The Wnt/beta-catenin pathway is activated during advanced arterial aging in humans. *Aging Cell.* 2011;10: 220-232. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00661.x
38. Tsaousi A, Mill C, George SJ. The Wnt pathways in vascular disease: lessons from vascular development. *Current Opinion in Lipidology.* 2011;22(5):350-7. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834aa701

39. Ezan J, Leroux L, Barandon L, Dufourcq P, Jaspard B, Moreau C, Allières C, Daret D, Couffignal T, Duplâa C. FrzA/sFRP-1, a secreted antagonist of the Wnt-Frizzled pathway, controls vascular cell proliferation in vitro and in vivo. *Cardiovascular Research*. 2004; 63:731-8, DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.05.006
40. Lin YL, Hsu BG. Vitamin K and vascular calcification in chronic kidney disease: An update of current evidence. *Tzu Chi Med J*. 2022 Jul 26;35(1):44-50. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_100_22. PMID: 36866348; PMCID: PMC9972925.
41. Gallo Marin B, Aghagoli G, Hu SL, Massoud CM, Robinson-Bostom L. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023 Feb;81(2):232-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.06.011. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35970430.
42. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009 Sep;15(9):405-16. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.07.001. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19733120.
43. Okute Y, Shoji T, Shimomura N, Tsujimoto Y, Nagata Y, Uedono H, Nakatani S, Morioka T, Mori K, Fukumoto S, Imanishi Y, Emoto M. Serum phosphate as an independent factor associated with cholesterol metabolism in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis of the DREAM cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Mar 31;38(4):1002-8. DOI: 10.1093/ndt/gfac222. PMID: 35869969.
44. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R Jr, De Leon J. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Interrelationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018 Nov;278:49-59. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30253289.
45. Siracusa C, Carabetta N, Morano MB, Manica M, Strangio A, Sabatino J, et al. Understanding Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 5;25(23):13096. DOI: 10.3390/ijms252313096. PMID: 39684805; PMCID: PMC11642360.
46. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol*. 2004 Mar-Apr;17(2):205-15. PMID: 15293519.

Tetyana Malska, Liliya Martynyuk

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

PARTICULARITIES OF CALCIFICATION OF THE HEART VALVULAR APPARATUS IN PATIENTS SUBJECT TO KIDNEY-REPLACEMENT THERAPY WITH PROGRAMMED HEMODIALYSIS

SUMMARY. Studying of characteristics of cardiac valve calcification (CVC) as a manifestation of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a highly relevant issue in clinical practice among patients with CKD stage V, as this condition is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in this patient population.

The aim – to identify risk factors for CVC in patients with CKD stage V through the analysis of key clinical and laboratory parameters.

Material and Methods. A single-center, cross-sectional cohort study was conducted at the hemodialysis department of the Ternopil Regional Clinical Hospital, within which 134 patients with CKD stage V were examined. In all patients, levels of vitamin D, C-reactive protein (CRP), lipid profile, urea, creatinine, total protein, and albumin, ferritin, ESR, intact parathyroid hormone (iPTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase activity (ALP), and glycated hemoglobin (HbA1c) levels were measured. All patients performed two-dimensional echocardiography and X-rays of the spine and extremities. Circulating sclerostin (SCL) levels were determined using the automated sandwich ELISA SOST for humans with SimpleStep technology (ab221836) from Abcam (Cambridge, UK).

Results. CVC was detected in 48.5 % of the study participants, whose mean age was 59.32 ± 11.7 years; 34 (52.3 %) were men and 31 (47.7 %) were women. According to the study results, patients with CVC differed significantly in age (59.32 ± 11.17 vs. 51.42 ± 14.14 ; $p=0.002$); in the number of patients with diabetes mellitus – there were significantly more such patients in the CVC group (16/24.6 % vs. 8/11.6 %; $p=0.009$); in terms of duration of hemodialysis treatment – patients with CVC were on hemodialysis significantly longer (58.00 vs. 29.00 ; $p=0.003$). In the group of patients with CVC, serum P levels were significantly higher (1.99 vs. 1.65; $p=0.003$), which was associated with lower Ca levels (2.06 vs. 2.26; $p=0.027$); significantly higher levels of circulating SCL (760.04 vs. 448.52; $p=0.021$); significantly higher levels of CRP (12.08 vs. 8.19; $p=0.044$). In addition, patients with CVC had a significantly higher incidence of low-energy fractures (vertebral and non-vertebral) (21/32.3 % vs. 6/8.7 %; $p=0.001$).

Conclusions. CVC, as a manifestation of CKD-MBD, is a common finding in patients with CKD stage V. Its development is primarily associated with age, the duration of renal replacement therapy with programmed hemodialysis, and diabetes mellitus. The laboratory basis for CVC is a severe mineral metabolism disorders in the form of hyperphosphatemia and hypocalcemia against a background of vitamin D deficiency in the context of chronic inflammation. Clinically, CVC is associated with an increased incidence of vertebral and non-vertebral fractures in patients with CKD stage V, which supports the concept of the bone-vascular axis. In addition, CVC is associated with a significant increase in circulating sclerostin levels, which is a modern marker of CKD-MBD in patients with CKD stage V.

KEY WORDS: hemodialysis; mineral and bone disorders; vascular calcification; cardiac valves; vitamin D; fractures.

Надійшла до редакції 12.02.2026

Прийнята після рецензування 06.04.2026

Подана до друку 14.05.2026

Електронна адреса для листування: e-mail: malysyka_tleo@tdmu.edu.ua