



УДК 616.13-004.6-02:616.61-008.6-78

В. А. Візір, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, О. Г. Овська

Судинна кальцифікація та плазмовий рівень остеопо́нтину в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які отримують лікування програмним гемодіалізом

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, судинна кальцифікація, остеопо́нтин.

Ураження серцево-судинної системи при хронічній хворобі нирок відбувається одночасно за кількома патогенетичними механізмами, одними з найважливіших є кістково-мінеральні порушення. З метою встановлення поширеності кальцифікації черевного відділу аорти, вивчення плазмового рівня остеопо́нтину, виявлення можливих взаємозв'язків між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсивністю процесів судинної кальцифікації та рівнем остеопо́нтину обстежили 53 хворих, які отримували лікування програмним гемодіалізом. Встановили поширеність кальцифікації черевного відділу аорти за даними звичайної рентгенографії, у 20 з них – за даними мультислізової комп'ютерної томографії. Виявили позитивний кореляційний зв'язок між інтенсивністю судинної кальцифікації та рівнем фосфору, фосфорно-кальцієвим продуктом. Визначили, що плазмовий рівень остеопо́нтину у групі гемодіалізних хворих був достовірно вищий за такий у групі хворих із додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок. Позитивний кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем остеопо́нтину та ступенем судинної кальцифікації обґрунтовує можливість вважати цей протеїн маркером судинної кальцифікації у гемодіалізних хворих.

Сосудистая кальцификация и плазменный уровень остеопо́нтина у пациентов с хронической болезнью почек, которые получают лечение программным гемодиализом

В. А. Визир, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, Е. Г. Овская

Поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек происходит одновременно по нескольким патогенетическим механизмам, одними из важнейших являются костно-минеральные нарушения. С целью установления распространенности кальцификации брюшного отдела аорты, изучения плазматического уровня остеопо́нтина, определения возможных взаимосвязей между степенью нарушения фосфорно-кальциевого обмена, интенсивностью процессов сосудистой кальцификации и уровнем остеопо́нтина обследовали 53 больных, получающих лечение программным гемодиализом. Установили распространенность кальцификации брюшного отдела аорты по данным обычной рентгенографии, у 20 из них – по данным мультисрезовой компьютерной томографии. Обнаружили положительную корреляционную связь между интенсивностью сосудистой кальцификации и уровнем фосфора, фосфорно-кальциевым продуктом. Определили, что плазменный уровень остеопо́нтина в группе гемодиализных больных был достоверно выше, чем в группе больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. Положительная корреляционная связь между плазменным уровнем остеопо́нтина и степенью сосудистой кальцификации дает основания считать этот протеин маркером сосудистой кальцификации у гемодиализных больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, сосудистая кальцификация, остеопо́нтин.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №3 (84). – С. 38–42

Vascular calcification and plasma levels of osteopontin in patients with chronic kidney disease who are treated by program hemodialysis

V. A. Vizir, A. V. Abramov, A. S. Sadowov, E. G. Ovska

Aim. To examine vascular calcification and plasma levels of osteopontin in patients with chronic kidney disease who are treated by program hemodialysis.

Methods and results. 53 patients were treated by renal hemodialysis. In this population the prevalence of abdominal aortic calcification was established using X-ray radiography. In 20 of them multislice computer tomography was conducted. There was a positive correlation between vascular calcification and phosphate levels, phosphate - calcium product. Plasma level of osteopontin in hemodialysis patients was significantly higher than in patients with predialysis stages of chronic kidney disease.

Conclusion. Positive correlation between plasma levels of cytokine and abdominal aortic calcification may indicate that osteopontin is a marker of vascular calcification in patients, who are treated by program hemodialysis.

Key words: Chronic Renal Insufficiency, Renal Dialysis, Vascular Calcification, Osteopontin.

Zaporozhye medical journal 2014; №3 (84):38–42

Великі популяційні дослідження свідчать про високий ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) незалежно від етіології та стадії процесу. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на кожні 10 мл/хв підвищує кардіоваскулярний ризик і смертність від будь-яких причин на 20% [5]. Ураження серцево-судинної системи за умов ХХН відбувається одночасно за кількома патогенетичними механізмами. Одними з найважливіших вважають кістково-мінеральні

порушення (КМП), що мають високу специфічність для уремії та впливають на загальну та кардіоваскулярну захворюваність і смертність [5]. Поняття КМП має ряд синдромів: гіперфосфатемію, порушення синтезу паратиреоїдного гормону (іПТГ) та судинну кальцифікацію (СК). В її розвитку достатньо добре вивчена роль гіперфосфатемії та гіперкальціємії [12]. Щодо ролі вторинного гіперпаратиреозу та динамічної хвороби кісток у розвитку СК дані дослідників доволі неоднозначні [4,13].

© В. А. Візір, А. В. Абрамов, А. С. Садо́мов, О. Г. Овська, 2014



Незважаючи на вже відомі механізми виникнення та біологічні маркери СК, пошук її нових детермінант триває. Значний інтерес становить остеопонтин (ОП) – плейотропний цитокін, що експресується в мінералізованих тканинах і є головним неколагеновим матриксним білком кісток. Цей протеїн синтезується різними типами клітин, зокрема фібробластами, остеобластами, гладеньком'язовими та ендотеліальними клітинами [15], його регуляція остаточно не з'ясована. Гіпокальціємія та гіпофосфатемія призводять до збільшення транскрипції, трансляції та секреції ОП [8]. Є дані, що стимуляція експресії цього цитокіну також зумовлена дією прозапальних цитокінів та іПТГ [6].

Нині щодо участі ОП у розвитку СК відомо: білок забезпечує кальцифікацію атероми, має спорідненість до гідроксиапатиту та активує функцію остеокластів [2,9]. Одні дослідники виявили підвищений плазмовий рівень цього білка за наявності кальцинованих клапанів [7], а інші не встановили зв'язок між його рівнем і ступенем аортальної кальцифікації [1]. У дослідженні Ruaya Mutluay і співавт. продемонстровано позитивний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ОП і такими показниками, як діалізний стаж, рівень сироваткового креатиніну, фосфору та іПТГ.

Зважаючи на зазначене, цей біологічний маркер вважаємо перспективним для кількісного вивчення та визначення його ролі у розвитку кістково-мінеральних порушень у пацієнтів на гемодіалізі (ГД).

Мета роботи

Встановлення поширеності кальцифікації черевного відділу аорти (ЧВА), вивчення плазмового рівня ОП, виявлення можливих взаємозв'язків між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну, інтенсивністю процесів СК і рівнем ОП у хворих на ХХН, які отримують лікування програмним ГД.

Пацієнти і методи дослідження

В основну групу залучені 53 гемодіалізні пацієнти (26 жінок і 27 чоловіків), які перебували на лікуванні у відділенні хронічного гемодіалізу КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя. При включенні хворих у дослідження використали такі критерії: тривалість замісної ниркової терапії ≥ 3 місяців, вік від 18 до 70 років, тижневий діалізний час не менше ніж 12 годин; показник адекватності гемодіалізу за $eKt/v \geq 1,2$, згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: цукровий діабет, інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, стабільна стенокардія напруження, серцева недостатність III–IV ФК за NYHA, гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, що діагностовані протягом останніх 3 місяців, рівень С-реактивного протеїну >5 мг/л та онкологічні захворювання.

До групи порівняння ввійшли 34 пацієнти (22 жінки та 12 чоловіків) із ХХН III–IV стадій. Група контролю – 20 здорових добровольців (12 жінок і 8 чоловіків).

Етіологія ниркової патології у групі гемодіалізованих хворих: хронічний гломерулонефрит – 55,8%, полікістоз нирок – 17,3%, гіпертонічна хвороба – 11,5%, тубулоінтерстиціальні захворювання – 11,5%, системні хвороби сполучної тканини – 3,9%. У групі порівняння: хронічний гломерулонефрит –

41,2%, гіпертонічна хвороба – 20,6%, аномалія сечовивідної системи – 11,8%, полікістоз нирок – 8,8%, подагрична нефропатія – 8,8%, сечокам'яна хвороба – 8,8%. Отже, нозологією, що превалювала, в обох групах був хронічний гломерулонефрит.

Усім хворим груп спостереження виконали біохімічне визначення загального кальцію (Ca) та фосфору (P). Фосфорно-кальцієвий продукт розраховували як добуток загального кальцію та сироваткового фосфату ($Ca \times P$, ммоль²/л²). Усім особам, яких обстежили методом імуноферментного аналізу в умовах центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету, визначили рівні іПТГ та ОП із використанням наборів «DRG Diagnostics» (Німеччина) і «EnzoLifeSciences» (США) відповідно на повноплашковому імуноферментному аналізаторі SIRIO S (Італія).

Для візуалізації кальцифікації ЧВА всім пацієнтам провели латеральну поперекову рентгенографію (РГ), використовуючи рентгендіагностичний апарат «EDR-750» і рентгеновську плівку «Kodak». На рентгенограмах поперекового відділу вимірювали сумарну довжину кальцинатів ЧВА (мм).

Хворим основної групи (n=20), яких обрали за випадковою вибіркою, виконана мультисрізова комп'ютерна томографія (МЗКТ) черевного відділу аорти з використанням комп'ютерного томографа «TSX-101A Aquilion» «Toshiba» (Японія). Товщина зрізу – 3 мм. Результати томографії опрацювали за допомогою програми «Mugian®» із розрахунком поширеності кальцифікації ЧВА (мм).

Пацієнти основної групи отримували альфакальцидол у дозі 0,25–4,00 мкг на добу з метою лікування вторинного гіперпаратиреозу і кальцій карбонат у дозі 3,0 г на добу як фосфатбіндер.

Результати досліджень опрацювали статистично, зокрема використали параметричні (t-тест для вибірок із незв'язаними варіантами) і непараметричні (метод Манна-Уїтні) методи. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $P < 0,05$. Дані наведені у вигляді середньої арифметичної (M) \pm стандартне відхилення (SD). Цифрові дані опрацьовані на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

Результати та їх обговорення

За даними, що наведені у таблиці 1, групи зіставні за віком хворих ($P > 0,05$).

Аналіз даних засвідчив: рівень фосфору в основній групі на 41,7% ($P < 0,05$) перевищував такий у групі порівняння та був удвічі ($P < 0,001$) вищий за його рівень у контрольній групі. Рівень іПТГ в основній групі в 6 ($P < 0,001$) і 10 разів ($P < 0,001$) перевищував його у групах порівняння і контролю відповідно. Показник $Ca \times P$ виявився вищим на 40% ($P < 0,05$) та 44% ($P < 0,05$) у порівнянні із групою додіалізованих стадій ХХН і групою контролю. Наші результати підтверджують дані Kalrakian і співавт., що КМП виникають уже на ранніх стадіях і поглиблюються надалі із прогресуванням ниркової недостатності [10].

Клініко-лабораторні показники хворих груп дослідження

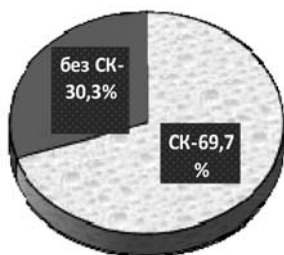
Показник	Основна група, n=53	Група порівняння, n=34	Група контролю, n=20	P
Вік, роки	49,1±11,4	49,5±19,4	47,2±10,3	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Тривалість гемодіалітичної терапії, міс.	83 (49,3:149)	-	-	-
P, ммоль/л	2,4±0,6	1,7±0,5	1,2±0,4	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
Загальний Са, ммоль/л	2,3±0,2	2,1±0,2	2,2±0,1	P ₁₋₂ >0,05 P ₁₋₃ >0,05 P ₂₋₃ >0,05
Са×Р, ммоль ² /л ²	4,9±0,7	3,5±0,8	3,4±0,6	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ >0,05
iПТГ, нг/мл	630,06±378,11	100,12±25,14	64,09±22,31	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
ОП, нг/мл	246,23±50,31	79,13±56,69	64,1±42,31	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05
Довжина кальцинатів ЧВА за даними РГ, мм	16,51 ±32,34	8,09 ±19,11	-	P ₁₋₂ <0,001
Довжина кальцинатів ЧВА за даними МЗКТ, мм	18,7 (4,1:73,7)	-	-	-

Logenzen і співавт. встановили зворотній кореляційний зв'язок між ОП і ШКФ та прямий зв'язок між ОП і такими маркерами кардіального ураження, як гомоцистеїн та асиметричний диметиларгінін [14]. Протягом нашого дослідження отримали подібні результати. Так, у групі гемодіалізних хворих показник ОП був вищий відповідно у 3 (P<0,001) та 3,8 раза (P<0,001) ніж у групах порівняння та контролю. При цьому у групі додіалізних стадій ХХН сироваткова концентрація цього цитокіну достовірно перевищувала аналогічний показник у групі контролю на 23,4% (P<0,05).

За даними РГ, сумарна довжина кальцинатів ЧВА була більшою у групі хворих на ГД на 104,1%, (P<0,001), ніж у хворих групи порівняння. Схожі результати отримали Kalrakian і співавт. На прикладі коронарної кальцифікації автори показали, що СК діагностують у більшості хворих на діалізі [10].

Поширеність СК в основній групі, верифікованої за даними РГ, становила 69,7% (37 пацієнтів), тоді як за даними МЗКТ – 80% (16 пацієнтів) відповідно (рис. 1).

Поширеність СК за даними РГ у пацієнтів із ГД



Поширеність СК за даними МЗКТ у пацієнтів із ГД

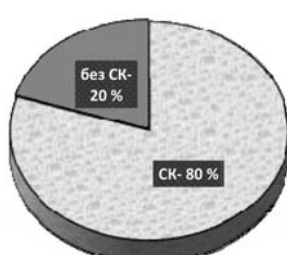


Рис. 1. Поширеність СК у пацієнтів із ГД за даними РГ і МЗКТ.

Кальцифікацію черевного відділу аорти за даними МЗКТ діагностували у 16 пацієнтів, рівень ОП у цій групі становив 257,63±67,94 нг/мл; у 4 хворих без СК рівень ОП - 247,66±10,37 нг/мл. Слід відзначити, що плазмова концентрація ОП у групі пацієнтів із СК на 4% (P<0,05) перевищувала відповідний показник у групі хворих без СК. На відміну від цього у групі із СК за результатами РГ визначили тільки тенденцію до підвищення плазмового ОП. Так, рівень ОП у групі хворих із СК (n=37) за даними РГ становив 236,98±18,77 нг/мл, у групі без СК (n=16) – 231,61±60,57 нг/мл (P>0,05).

Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок слабкої сили між рівнем ОП і СК за даними МЗКТ (r=0,2, P<0,05) в основній групі спостереження. Дані цілком узгоджуються з результатами дослідження Karakan і співавт., які припустили, що сироватковий рівень ОП може бути маркером судинної кальцифікації. Автори додатково продемонстрували, що рівень фосфатемії та фосфорно-кальцієвий продукт прямо корелювали з рівнем ОП у пацієнтів із трансплантованою ниркою [11].

Позитивний кореляційний зв'язок середньої сили встановили між ступенем СК і рівнем P (r=0,5, P=0,03) та між СК і фосфорно-кальцієвим продуктом (r=0,6, P=0,04) за даними РГ (рис. 2, 3). Такий механізм розвитку СК можна пояснити пасивною преципітацією кальцію фосфату в судинній стінці [3].

Згідно з сучасними уявленнями, залежність між поширеністю СК і рівнем iПТГ має U-подібний характер. Так, за даними фахової літератури, до СК призводять як низькі рівні iПТГ, що притаманні адинамічній хворобі кісток, так і висока його концентрація, котру визначають при вторинно-му гіперпаратиреозі [13]. Цим можна пояснити відсутність зв'язку між ступенем СК і рівнем iПТГ у нашій роботі.

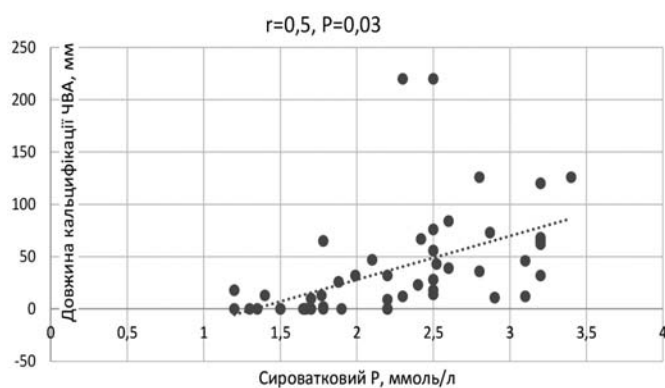


Рис. 2. Кореляція між рівнем Р і СК за даними РГ.

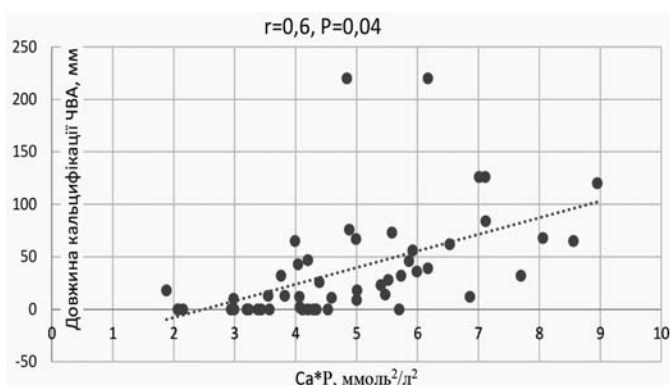


Рис. 3. Кореляція між рівнем фосфорно-кальцієвого продукту та СК за даними РГ.

Висновки

Поширеність судинної кальцифікації серед гемодіалітичних хворих за даними МЗКТ і РГ становить 80,0% та 69,7% відповідно.

Плазмовий рівень остеопонтину підвищується відповідно до прогресування хронічної хвороби нирок і поглиблення кістково-мінеральних порушень. Так, цей показник у групі гемодіалітичних хворих був утричі ($P < 0,001$) та у 3,8 раза ($P < 0,001$) вищий за такий у групах порівняння та контролю відповідно, при цьому у групі хворих із додіалітичними стадіями ХХН рівень цього цитокіну вірогідно перевищував аналогічний показник групи контролю на 23,4% ($P < 0,05$).

Судинна кальцифікація у пацієнтів із ГД асоційована з вірогідно вищим рівнем остеопонтину. Позитивний кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем остеопонтину та ступенем кальцифікації черевного відділу аорти за даними МЗКТ ($r=0,2$, $P=0,03$) може свідчити, що цей протеїн є маркером судинної кальцифікації в гемодіалітичних хворих.

Поряд із остеопонтином у розвитку судинної кальцифікації бере участь сироватковий фосфат, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок між інтенсивністю кальцифікації черевного відділу аорти за даними РГ та рівнем фосфору ($r=0,5$, $P=0,03$) і фосфорно-кальцієвим продуктом ($r=0,6$, $P=0,04$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні плазмового рівня ОП у гемодіалітичних хворих, його взаємозв'язку з кардіальною кальцифікацією та параметрами судинного ремоделювання щодо кількісного оцінювання для використання ОП як маркера кардіоваскулярного ремоделювання.

Список літератури

- Barreto D. V. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease / [D.V. Barreto, A. Lenglet, S. Liabeuf et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 117. – № 4. – P. 363–372.
- Choi S.T. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis / [S.T. Choi, J.H. Kim, E.J. Kang, Lee SW et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – № 12. – P. 1775–1779.
- Vascular calcification in chronic kidney disease / [A. Covic, M. Kanbay, L. Voroneanu et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 111–121.
- Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? / [G. Coen, M. Manni, D. Mantella et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – № 11. – P. 3262–3267.
- Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland communiti-based cohort study / [L.G. Glynn, D.R. Glynn, J. Newell, J. Hinde et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – № 9. – P. 2586–2594.
- Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease / [J.B. Grau, P. Poggio, R. Sainger et al.] // *Annals of Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 93. – № 1. – P. 79–86.
- Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease / [J.B. Grau, P. Poggio, R. Sainger et al.] // *Biomarkers.* – 2012. – Vol. 17. – № 2. – P. 111–118.
- Phosphate regulates osteopontin gene transcription / [S. FATHERAZI, D. MATSA-DUNN, B.L. FOSTER et al.] // *J Dent Res.* – 2009. – Vol. 88. – № 1. – P. 39–44.
- Fujisawa R. Acidic bone matrix proteins and their roles in calcification / R. Fujisawa, M. Tamura // *Front Biosci.* – 2012. – Vol. 1. – № 17. – P. 1891–1903.
- Kalpakian M.A. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients / M.A. Kalpakian, R. Mehrotra // *Semin Dial.* – 2007. – Vol. 20. – № 2. – P. 139–143.
- Circulating levels of osteopontin are related with calcification parameters in patients with renal transplantations / [S. Karakan, S. Sezer, F.N. Özdemir Acar, M. Haberal] // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43. – № 2. – P. 562–564.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – № 113. – P. 1–130.
- Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients / [M. Noordzij, E.M. Cranenburg, L.F. Engelsman et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – № 5. – P. 1662–1669.
- Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease / [J. Lorenzen, R. Krämer, V. Kliem et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 40. – № 4. – P. 294–300.
- Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro / [K. Uaesoontrachoon, H.J. Yoo, E. Tudor et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40. – № 10. – P. 2303–2314.

References

- Barreto, D. V., Lenglet, A., Liabeuf, S., Kretschmer, A., Barreto, F. C., & Nolle, A. (2011) Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 117(4), 363–372. doi: 10.1159/000321520.



2. Choi, S. T., Kim, J. H., Kang, E., Lee, S., Park, M., Park, Y., et al. (2008). Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 47(12), 1775–1779. doi: 10.1093/rheumatology/ken385.
3. Covic, A., Kanbay, M., Voroneanu, L., Turgut, F., Serban, D.N., Serban, I. L., & Goldsmith, D. J. (2010) Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*, 119, 111–121. doi: 10.1042/CS20090631.
4. Coen, G., Gallucci, M. T., Balducci, A., Pierantozzi, A., Mantella, D., Manni, M., et al. (2007). Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(11), 3262–3267. doi: 10.1093/ndt/gtm370.
5. Glynn, L. G., Glynn, D. R., Newell, J., Hinde, J., Buckley, B., & Murphy, A. W. (2007) Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant*, 22(9), 2586–2594.
6. Grau, J. B., Acker, M. A., Bavaria, J. E., Field, B. C., Branchetti, E., Seefried, W. F., et al. (2012). Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients With Calcific Aortic Valve Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(1), 79–86.
7. Sainger, R., Grau, J. B., Poggio, P., Branchetti, E., Bavaria, J. E., Gorman, J. H., et al. (2012). Dephosphorylation of circulating human osteopontin correlates with severe valvular calcification in patients with calcific aortic valve disease. *Biomarkers*, 17(2), 111–118. doi: 10.3109/1354750X.2011.642407.
8. Fatherazi, S., Matsa-Dunn, D., Foster, B. L., Rutherford, R. B., Somerman, M. J., & Presland, R. B. (2009). Phosphate Regulates Osteopontin Gene Transcription. *Journal of Dental Research*, 88(1), 39–44. doi: 10.1177/0022034508328072.
9. Fujisawa, R., & Tamura, M. (2012) Acidic bone matrix proteins and their roles in calcification. *Front Biosci.*, 1(17), 1891–1903.
10. Kalpakian, M. A., & Mehrotra, R. (2007). Vascular Calcification and Disordered Mineral Metabolism in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 20(2), 139–143. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00261.x.
11. Karakan, S., Sezer, S., Acar, F., & Haberal, M. (2011). Circulating Levels of Osteopontin Are Related With Calcification Parameters in Patients With Renal Transplantations. *Transplantation Proceedings*, 43(2), 562–564. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.026.
12. (2009) KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD. *Kidney Int.*, 76(113), 1–130.
13. Noordzij, M., Krediet, R. T., Engelsman, L. F., Cranenburg, E. M., Korevaar, J. C., Schurgers, L. J., et al. (2011). Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(5), 1662–1669. doi: 10.1093/ndt/gfq582.
14. Lorenzen, J., Krämer, R., Kliem, V., Bode-Boeger, S. M., Veldink, H., Haller, H., et al. (2010). Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(4), 294–300. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02271.x.
15. Uaesoontrachoon, K., Yoo, H., Tudor, E. M., Pike, R. N., Mackie, E. J., & Pagel, C. N. (2008). Osteopontin and skeletal muscle myoblasts: Association with muscle regeneration and regulation of myoblast function in vitro. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(10), 2303–2314. doi: 10.1016/j.biocel.2008.03.020.

Відомості про авторів:

Візір В.А., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор, начальник Центральної науково-дослідної лабораторії, Запорізький державний медичний університет.

Садомов А.С., к. мед. н., асистент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет.

Овська О.Г., аспірант каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, ORCID: 0000-0001-7179-4061,

E_mail: docalen@rambler.ru.

Поступила в редакцію 15.05.2014 г.