

Кардіальні захворювання та хронічна хвороба нирок – фатальний альянс чи нові можливості в лікуванні? (Огляд літератури)

В. К. Ташчук, Г. І. Хребтій

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Зростання захворюваності на серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН) спостерігається в усьому світі. Комбінація цих патологій значно підвищує ризик смертності та знижує якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Кардіоренальний синдром (КРС) – складний патологічний стан, що характеризується взаємозалежним ураженням серця та нирок, де дисфункція одного органа призводить до порушень функції іншого. Ця коморбідна патологія є значущою проблемою сучасної медицини через високу поширеність та значний вплив на прогноз пацієнтів. Існує п'ять типів КРС. Тип 1: гострий кардіальний синдром, що призводить до гострої ниркової недостатності. Тип 2: хронічна серцева недостатність (ХСН), яка спричиняє прогресуючу ХХН. Тип 3: гостре ураження нирок, що призводить до гострої серцевої недостатності. Тип 4: ХХН, яка спричинює розвиток ХСН. Тип 5: системні захворювання (наприклад сепсис), що одночасно викликають дисфункцію серця та нирок.

Сучасна фармакотерапія КРС спрямована на покращення функції обох органів та загального прогнозу пацієнтів. Зокрема, позитивний вплив на перебіг КРС у сучасних дослідженнях продемонстрували: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, які знижують рівень глюкози в крові та мають кардіо- і нефропротекторні властивості (дапагліфлозин продемонстрував значне зниження ризику прогресування захворювання нирок, зниження ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації при ХСН на 26% навіть у пацієнтів без цукрового діабету); фінеренон (селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), який зменшує запалення та фіброз у нирках і серці, покращуючи результати лікування пацієнтів із КРС; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 продемонстрували позитивний вплив на серцево-судинну систему та нирки; сакубітріл-валсартан – комбінований препарат, що інгібує непрілизин та блокує рецептори ангіотензину II, знижуючи ризик госпіталізацій та смерті у пацієнтів із СН.

Впровадження нових препаратів у клінічну практику може значно покращити прогноз та ЯЖ пацієнтів із КРС, проте вкрай актуальними залишається перспектива подальших досліджень та розробка нових терапевтичних стратегій для цієї складної коморбідної патології.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, кардіоренальний синдром.

Cardiac disease and chronic kidney disease – a fatal alliance or new opportunities of treatment? (Review of the literature)

V. K. Tashchuk, H. I. Khrebtii

The incident of heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide. The combination of these pathologies significantly increases the risk of mortality and reduces the quality of life (QOL) of patients.

Cardiorenal syndrome (CRS) is a complex pathological condition which is characterized by interrelated damage to the heart and kidneys, in which dysfunction of one organ leads to dysfunction of the other. This comorbid pathology is a significant problem of modern medicine due to its high prevalence and significant impact on the prognosis of patients. There are five types of CRS. Type 1: acute cardiac syndrome, leading to acute renal failure. Type 2: chronic heart failure (CHF), leading to progressive CKD. Type 3: acute kidney damage, leading to acute heart failure. Type 4: CKD, leading to the development of CHF. Type 5: systemic diseases (e.g. sepsis) that simultaneously cause heart and kidney dysfunction.

Modern pharmacotherapy of CRS is aimed to improve the function of both organs and the overall prognosis of patients. In particular, a positive effect on CRS course in modern studies has been demonstrated by: inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2, which reduce blood glucose levels and have cardio- and nephroprotective properties (dapagliflozin demonstrated a significant reduction in the risk of progression of kidney disease, a reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalization for CHF by 26% even in patients without diabetes); finerenone (a selective mineralocorticoid receptor antagonist), which reduces the inflammation and fibrosis in the kidneys and heart, improving the results of treatment of patients with CRS; glucagon-like peptide-1 receptor agonists have demonstrated a positive effect on the cardiovascular system and kidneys; sacubitril-valsartan is a combination drug that inhibits neprilysin and blocks angiotensin II receptors, reducing the risk of hospitalizations and mortality in patients with HF.

The introduction of new drugs into clinical practice can significantly improve the prognosis and QOL of patients with CRS, but the prospect of further research and the development of new therapeutic strategies for this complex comorbid pathology remains extremely relevant.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular disease, heart failure, cardiorenal syndrome.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності як у світі, так і в Європі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі близько 9,4 млн людей помирають від ССЗ [1]. В Європі щодня від ССЗ помирає приблизно 10 тис. людей, що становить 42,5% усіх смертей за рік [2]. Особливо вразливими є пацієнти з коморбідною патологією, серед якої чільне місце безперечно посідає ниркова патологія, що пов'язано як із взаємообтяжуючими патогенетичними ланками прогресування, так і з суттєвим впливом на прогноз та перебіг захворювань у цієї складної когорти пацієнтів [3].

На сьогодні захворювання нирок визнано глобальною проблемою охорони здоров'я [4]. У світовому масштабі приблизно 861 млн людей страждають на захворювання нирок, і у переважній більшості з них діагностують хронічну хворобу нирок (ХХН) [5]. Епідеміологи прогнозують, що у 2040 році ХХН стане 5-ю хворобою за смертністю у світі [6]. ХХН асоціюється з високим ризиком ССЗ та їх ускладнень [3, 4, 7]. Встановлено взаємозв'язок між прогресуванням ниркової дисфункції та розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН), аритмій і раптової серцевої смерті [7]. Внаслідок серцево-судинної смертності (ССС) пацієнти із ХХН не доживають до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) (стадія 5, тобто стадія, коли необхідні діаліз і трансплантація нирки) [7].

У систематичному огляді та метааналізі, проведеному К. Matsushita et al., який охоплював понад 1 млн осіб [8], вважаючи розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) 95 мл/хв/1,73 м² як точку відліку, незалежний ризик смерті становив 1,18 для рШКФ 60 мл/хв/1,73 м², 1,57 – для 45 мл/хв/1,73 м² і 3,14 – для 15 мл/хв/1,73 м². Незалежно від рШКФ, альбумін-креатинінове співвідношення в сечі (АКС) у дослідженнях асоціювалось з ризиком смерті від усіх причин і ССС [5].

Згідно із сучасним уявленням про спільні патогенетично асоційовані зв'язки ниркової та серцевої дисфункції [9], термін «кардіоренальний синдром» (КРС) використовується для визначення різних клінічних станів, за яких серцева та ниркова дисфункції збігаються. Класифікація КРС, запропонована на консенсусній конференції Acute Dialysis Quality Group, по суті, поділяє КРС на дві основні групи – кардіоренальний та ренокардіальний КРС, на основі первинного перебігу хвороби (серцевої або ниркової) [9]. Кардіоренальний і ренокардіальний типи КРС поділяються на гострий і хронічний відповідно до гостроти початку захворювання [3]. Тип 5 КРС включає одночасне ураження серцево-судинної системи та нирок, спричинене системним захворюванням.

КРС типу 1 зустрічається приблизно у 25% пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсованої СН (ГСН) [10, 11]. Серед цих пацієнтів ХХН спричинює розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН) приблизно в 60% усіх досліджених випадків [11]. ГНН є незалежним фактором ризику смертності у пацієнтів з гострою декомпенсованою СН, включаючи пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та/або зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) [12].

КРС типу 2 характеризується хронічними порушеннями серцевої діяльності, що призводить до пошкодження або дисфункції нирок [13]. Хронічні захворювання серця та нирок часто співіснують, але великі когортні дослідження оцінюють початок одного захворювання (наприклад ХСН), згодом описуючи поширеність іншого (ХНН) [13, 14]. ХХН спостерігалася у 45–63% пацієнтів із ХСН [13–15]. Проте залишається невизначеним, як класифікувати цих пацієнтів, часто включаючи тих, у яких клінічний стан змінюється на КРС типу 1, та віддиференціювати їх від КРС типу 4 (хронічний ренокардіальний синдром) [16]. Визначення КРС типу 2 характеризується початком ХХН у пацієнтів із СН, але запропоновано дві фундаментальні ознаки: ХСН і ХХН повинні бути наявні одночасно, а ХСН причинно лежить в основі виникнення або прогресування ХХН [17]. Нейрогуморальна активація, ниркова гіперперфузія та венозний застій, запалення, атеросклероз та окиснювальний стрес є найважливішими патофізіологічними механізмами КРС типу 2 [18].

КРС типу 3, також визначений як гострий ренокардіальний синдром, виникає, коли ГНН спричинює та/або прискорює розвиток гострого ураження серця. ГНН може прямо чи опосередковано викликати гостру серцеву дисфункцію, ініційовану запаленням, окисним стресом і секрецією нейрогормонів при ГНН [19, 20]. Інші тригери СН та дисфункції міокарда включають пов'язане з ГНН об'ємне перевантаження, метаболічний ацидоз і електролітні розлади, такі як гіперкаліємія та гіпокальціємія [21]. Гостра дисфункція ЛШ та прискорений фіброз також описані у пацієнтів із ГНН [21]. Патофізіологічна взаємодія між нирками та серцем при ГНН [22] включає імунну модуляцію (вивільнення про- та протизапальних цитокінів і хемокінів), активацію симпатoadреналової нервової системи, гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та активацію коагуляційного каскаду.

КРС типу 4, також визначений як хронічна ренокардіальна хвороба, характеризується ураженням серцево-судинної системи у пацієнтів із ХХН на будь-якій стадії. Встановлено, що ниркова дисфункція є незалежним фактором ризику для ССЗ з вищим ризиком смертності від інфекції міокарда та раптової смерті при ХХН [23].

Часто буває вкрай важко визначити та віддиференціювати тип КРС (особливо тип 2 і тип 4), тому вкрай важливим є бачення цілісності хронічного кардіоренального континууму, спільних механізмів взаємообтяження та порушення контррегуляторних механізмів. Саме тому лікування пацієнтів із складною коморбідністю часто потребує залучення мультидисциплінарних команд фахівців, розуміння особливостей взаємообтяжуючих патогенетичних механізмів та модифікованого впливу лікувальних стратегій при кардіоренальному континуумі.

Характерною та найбільш поширеною ознакою ХХН є артеріальна гіпертензія (АГ) [24]. Затримка натрію та супутнє збільшення об'єму циркулюючого русла внаслідок зменшення кількості функціонуючих нефронів і стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи запускають різні прогіпертензивні механізми та активують прозапальні механізми. Перевантаження об'ємом [25], гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), АГ та СН, стають більш поши-

реними від 3 до 5 стадії ХХН [26]. У популяції діалітичних пацієнтів, незалежно від гіпертензії та інших факторів ризику, переважання об'єму подвоєє ризик смерті [26].

У пацієнтів із ХХН високе поживання натрію [27] та збільшення об'єму [28] прямо та незалежно пов'язані з ризиком ССЗ і смерті. Натрій при ХХН також накопичується неосмотично у м'язах і шкірі, тобто без паралельної затримки води, що пов'язано зі ступенем ниркової дисфункції [29]. Також було доведено, що неосмотична затримка натрію активує запальні механізми в макрофагах шкіри [30]. Жорсткість судин, яка пов'язана із запаленням [31], кальцифікація судин внаслідок гіперфосфатемії та вторинного гіперпаратиреозу є основними факторами підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) при нирковій дисфункції [32]. Порушення вироблення оксиду азоту внаслідок накопичення ендогенних інгібіторів синтезу оксиду азоту з розвитком ендотеліальної дисфункції – прогресують разом з погіршенням функції нирок у пацієнтів із ХХН [33]. Паралельне підвищення рівня ендотеліну спричинює розвиток гіпертензії та провокує запалення та окиснювальний стрес при ХХН [33].

Гіперактивація симпатoadреналової системи відіграє важливу роль у розвитку АГ у пацієнтів із ХХН [34, 35] та хворих, які перебувають на діалізі [36–38]. Підвищена симпатична активність не регресує після трансплантації нирки [39], але нормалізується після двосторонньої нефректомії [36]. Причин симпатичної гіперактивності при ХХН та у пацієнтів з нирковою недостатністю багато, вони включають посилену центральну симпатичну стимуляцію, активовану аферентними нирковими нервами у хворих нирках [40], та супутні захворювання, включаючи апное уві сні [41], СН та ожиріння, останнє зараз є найпоширенішою зміною нутритивного статусу при ХХН та у пацієнтів на діалізі [42]. Висока симпатична активність у пацієнтів із ХХН пов'язана з концентричною ГЛШ [43, 44] і високим ризиком смерті та серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих, які перебувають на діалізі [45].

Дисліпідемія у пацієнтів із ХХН характеризується гіпертригліцеридемією, низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), змінними рівнями холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (переважно нормальні рівні) та високим рівнем ліпопротеїну (а) [Lp(a)] [46]. Відомо, що і ЛПВЩ, і ЛПНЩ модифікуються у пацієнтів із ХХН, що підвищує їхній атерогенний потенціал [46].

Пацієнти з ХХН мають більшу поширеність ІХС при ангіографічному обстеженні з багатосудинним ураженням і ЕКГ-підтвердженням попередньої ішемії [47]. М. Conchol et al. проаналізували поширеність ІХС на ранніх стадіях ХХН за допомогою коронарної катетеризації у 261 пацієнта із ШКФ від 30 до 90 мл/хв. Більше половини пацієнтів із ШКФ <90 мл/хв/1,73 м² мали 70% стеноз принаймні однієї коронарної артерії, а у більш ніж 84% пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² зафіксовані важкі стенози переважно за участю лівої коронарної артерії [48].

Пацієнти з ХХН, особливо на гемодіалізі, більш схильні до розвитку аритмій, особливо фібриляції передсердь (ФП) і шлуночкових тахіаритмій. Значні зміни рівня електrolітів і артеріального тиску/об'ємів є поширеними

у внутрішньо- та міждіалітичних періодах, що призводить до змін механічного (порушення рухливості регіональної стінки) та аритмогенного потенціалу клітин міокарда [49]. Майже половина ССС у популяції з термінальною стадією захворювання нирок пов'язана із серцевою аритмією або раптовою смертю [49]. ФП є поширеною аритмією в популяції ХХН. У когортному дослідженні ФП було виявлено у 18% пацієнтів із ХНН [50]. Частота ФП корелює зі ступенем ХХН з поширеністю 4–5% у пацієнтів із ХХН 4–5 стадії [50].

Знижений синтез еритропоєтину при ХНН, накопичення уремічних токсинів, дефіцит заліза та хронічне запалення беруть участь у патогенезі анемії у пацієнтів із ХХН [51]. Анемія лежить в основі підвищеного ризику смертності і серцево-судинної госпіталізації у пацієнтів із ХХН [52] та хворих, які перебувають на гемодіалізі [53–55]. Збільшуючи навантаження на серце для компенсації зниженого постачання кисню до периферичних тканин, анемія призводить до ГЛШ, а також до артеріального ремоделювання – процесу, що призводить до компенсаторного потовщення інтимімедіа та артерioskлерозу. Зв'язок між анемією та ГЛШ є стійким як у пацієнтів із ХХН, що не перебувають на діалізі [56], так і у діалітичних пацієнтів [57].

ХХН патогенетичним каскадом обумовлює мінеральне порушення кісткової тканини, яке проявляється одним чи комбінацією порушень метаболізму кальцію, фосфату, паратгормону (ПТГ) або вітаміну D, аномалій мінералізації кісток, їх об'єму, лінійного росту або міцності, а також кальцифікації судин або інших тканин [58]. Необхідно відзначити, що у пацієнтів із ХХН розвиваються ендокринні зміни, що збільшують екскрецію фосфатів у вищих нефронах. Збільшення плазмового фактора росту фібробластів-23 (ФРФ-23), що виробляється остеоцитами, є першим механізмом, який активується для протидії зниженій екскреції фосфату [59]. Високий рівень ФРФ-23 пригнічує синтез 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25D) і через цей шлях знижує всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до гіпокальціємії. У свою чергу, гіпокальціємія зменшує фізіологічне обмеження кальцієвих рецепторів на секрецію ПТГ і підвищує сироватковий ПТГ, що сприяє посиленому виведенню фосфату [60].

Крім того, високий ПТГ має тенденцію пригнічувати синтез ФРФ-23 у кістках та разом із ФРФ-23 пригнічує синтез 1,25D [60, 61]. Загалом порушення мінералізації кісткової тканини, що обумовлено ХХН, характеризується гіперфосфатемією, гіпокальціємією, високим рівнем ФРФ-23 і ПТГ і низьким рівнем вітаміну 1,25D. Поширеність цих патологічних процесів зростає з прогресуванням ХХН [61].

Слід зазначити, що метаболізм заліза тісно пов'язаний з метаболізмом ФРФ-23, а дефіцит заліза, як часта проблема у пацієнтів із ХХН, пригнічує деградацію ФРФ-23 і підвищує рівень ФРФ-23 у сироватці крові [62]. Цей кістковий гормон також функціонує як фактор росту міокарда, його рівень тісно пов'язаний з індексом маси міокарда ЛШ (ММЛШ) у пацієнтів із ХХН [63]. Два великі метааналізи продемонстрували, що ФРФ-23 є потужним предиктором ризику смерті та ССЗ у пацієнтів із ХХН [64] та пацієнтів з нирковою недостатністю, які постійно перебувають на діалізі [65]. Як і ФРФ-23 [63],

ПТГ також пов'язаний із ММЛШ, зокрема у пацієнтів на діалізі [66]. Крім того, високий рівень паратгормону в сироватці пов'язаний з високим ризиком ССУ як у пацієнтів із ХХН [67], так і у пацієнтів з нирковою недостатністю, які перебувають на регулярному діалізі [68]. Подібний зв'язок спостерігався з низьким рівнем вітаміну D [69]. Кальцифікація коронарних артерій є маркером високого серцево-судинного ризику у пацієнтів із ХХН [70] та у пацієнтів, які перебувають на діалізі [71].

Через знижене утворення аміаку, порушення секреції протонів у проксимальних і дистальних каналцях і порушення реабсорбції бікарбонату в ниркових каналцях поширеність метаболічного ацидозу (низький рівень бікарбонату в плазмі крові) асоційована з тяжкістю ХХН, яка становить 7% для стадії 2, 13% для стадії 3 та 37% для стадії 4 ХХН [72, 73]. Дослідження продемонстрували, що низький рівень бікарбонату у плазмі крові корелює з високим ризиком смерті [72–74] через СН, інсульт, ГІМ та ССС [75].

Стійке запалення низького ступеня є поширеним при ХХН [76] і майже завжди спостерігається у пацієнтів на діалізі [77]. Посилення запалення є багатофакторним: результатом окиснювального стресу [78], схильності до інфекції [79], кишкового дисбактеріозу [80], метаболічного ацидозу [81] і зниженого ниркового кліренсу цитокінів [82–84]. Хронічне запалення у пацієнтів із ХХН і хворих, що постійно перебувають на діалізі, зумовлює високий ризик смерті від усіх причин та ССС [85].

Через високий тягар супутніх захворювань обмежена фізична активність поширена як у пацієнтів із ХХН [86], так і у хворих із нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному діалізі [87]. Знижена фізична активність сама по собі, незалежно від інших факторів ризику, передбачає високий ризик смерті у пацієнтів із ХХН [86] і залежно від дози пов'язана з ризиком смерті та ССЗ у діалітичній популяції [87].

Багато сполук, які зазвичай виводяться нирками, затримуються в організмі пацієнтів із ХХН. Перелік цих сполук періодично оновлюється Європейською робочою групою з уремічних токсинів [88]. Високі рівні деяких із цих токсинів, особливо ADMA (асиметричний диметиларгінін, ендогенний інгібітор синтази оксиду азоту) [89, 90], β_2 -мікроглобуліну [91], індоксилсульфату та паракрезилсульфату [92, 93] пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та пошкодженням судин. Підвищені рівні цих токсинів корелюють з підвищеним ризиком ССЗ та смертності у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Особливості лікування пацієнтів з ХХН та ССЗ

Контроль споживання натрію та обмеження надлишку рідини вважаються основою для попередження ССЗ у хворих на ХХН [94]. Рекомендації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Захворювання Нирок: Покращення Глобальних Результатів) вказують на доцільність зменшення споживання натрію до менш ніж 2 г натрію/день (тобто приблизно 5 г хлориду натрію/день) у пацієнтів із ХХН і АГ [94]. Проте дотримання дієти з низьким вмістом натрію залишається рідко імplementованою рекомендацією у пацієнтів із ХХН, які не перебувають на діалізі.

Результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що хлорталідон, призначений додатково до петльових діуретиків у пацієнтів із стійкою до лікування АГ та ХХН, безпечно покращує показники 24-годинного амбулаторного моніторингу АТ [95]. Проте як фуросемід, так і тіазиди використовуються менше, ніж це необхідно для пацієнтів із ХХН [96].

Сучасними рекомендаціями KDIGO встановлено цільове значення АТ у пацієнтів із ХХН менше 120/80 мм рт.ст. [94]. Також зазначається, що АТ слід вимірювати стандартизованим офісним вимірюванням [97]. Оскільки стандартизоване офісне вимірювання АТ важко впроваджувати через потенційний ризик несприятливих подій в ослабленій та мультиморбідній популяції, як-от популяція ХХН, більш консервативна ціль (< 130/80 мм рт.ст.) вважається безпечнішою та більш відповідною [98, 99]. У пацієнтів після трансплантації нирки цільовий показник АТ становить < 130/80 мм рт.ст.

Робоча група Європейської ниркової асоціації (ERA) зазначає, що використання амбулаторного моніторингу АТ, продовжене до 48 год, є доцільним для діагностики та моніторингу гіпертензії у цих пацієнтів, і пропонує цільове значення АТ < 130/80 мм рт.ст. за цією методикою [100]. Цей показник може бути небезпечним для пацієнтів із ССЗ на пізній стадії та у людей похилого віку (> 65 років), де більш раціональним є цільовий показник < 140/90 мм рт.ст. Консенсусний документ Американського товариства нефрології та Американського товариства гіпертензії встановив більш консервативну ціль для лікування (< 140/90 мм рт.ст.) [101].

На основі системних оглядів і точної оцінки проведених досліджень настанови KDIGO рекомендують починати лікування АГ з інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) у пацієнтів із ХХН 1–4 стадії. Ці настанови рекомендують не застосовувати подвійну блокаду ренін-ангіотензинової системи (будь-яка комбінація іАПФ, БРА та прямих інгібіторів реніну) в усіх групах пацієнтів, зокрема і при ХХН.

Слід зазначити, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів є ефективними для лікування рефрактерної гіпертензії, але можуть спричинити гіперкаліємію або погіршення функції нирок, зокрема серед пацієнтів з низькою ШКФ. ІАПФ та блокатори кальцієвих каналів рекомендовані як початкове лікування пацієнтів після трансплантації нирки, і ця рекомендація також підтверджується незалежним метааналізом, проведеним нещодавно [102].

Щодо використання специфічних антигіпертензивних засобів, метааналіз 11 досліджень продемонстрував, що ІАПФ або БРА не знижують ризик серцево-судинних подій (ССП) у пацієнтів, які перебувають на діалізі [103]. Важливо, що рандомізоване дослідження щодо порівняння іАПФ лізиноприлу з бета-блокатором атенололом у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, було зупинене через явну перевагу атенололу для запобігання ССУ у цій популяції [104]. Результати цього дослідження доводять, що висока симпатична активність лежить в основі високого ризику ССУ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [45].



Континуум лікування ХСН (і ХНН)

[Адаптовано з Ileana L. Piña et al. Reflecting on the advancements of HFrEF therapies over the last two decades and predicting what is yet to come // Eur Heart J Suppl. 2022 Dec 19;24(Suppl L):L2-L9.]

У загальній популяції зниження холестерину ЛПНЩ за допомогою терапії статинами безпосередньо пов'язане з пропорційним зниженням ССУ [105]. Проте ці співвідношення змінюються у пацієнтів із ХНН. У проведеному метааналізі ефекти зниження рівня холестерину ЛПНЩ за допомогою схем на основі статинів на ССЗ прогресивно послаблювалися при зниженні рШКФ [106]. Проте слід зауважити, що абсолютне зниження ССП, що спостерігалось при застосуванні еволюмабу порівняно з плацебо, було більшим у пацієнтів із більш тяжкою ХНН [107]. Отже, застосування препаратів, що пригнічують зв'язування NPC1L1 з рецепторами холестерину ЛПНЩ (моноклональних антитіл), може виявитись перспективним при важкій нирковій дисфункції для корекції гіперліпідемії.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-2) знижують реабсорбцію натрію та глюкози з проксимальних каналців, тим самим збільшуючи ниркову екскрецію глюкози та натрію до петлі Генле [108]. Збільшення доставки натрію до петлі Генле активує тубулогломерулярну відповідь зворотного зв'язку для корекції клубочкової гіперфільтрації – ефект, який захищає нефрон від гіперфільтрації та гломерулярної гіпертензії [108]. У пацієнтів із ХСН це призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові (осмотичний діурез), зниження переднавантаження та післянавантаження на серце, покращення енергетичного метаболізму міокарда, антифібротичних ефектів [109].

Дапагліфлозин став революційним препаратом у лікуванні ХСН завдяки своїй здатності знижувати ризик госпіталізацій, смертності та покращення якості життя пацієнтів [109, 110], що об'єднує континуум лікування ХСН (і ХНН), як наведено на рисунку.

Дослідження DAPA-HF підтвердило зниження ризику ССС у пацієнтів із ХСН на 18% порівняно з плацебо незалежно від наявності цукрового діабету (ЦД) [111]. Його ефективність при різних фенотипах ХСН робить його універсальним інструментом у кардіологічній практиці, оскільки дапагліфлозин є єдиним iНЗКТГ-2, ефективність якого доведено як при зниженій фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ), так і у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ [111, 112]. Дослідження підтверджують, що дапагліфлозин знижує рівень госпіталізацій і покращує клінічний стан у пацієнтів із ХСН та супутніми захворюваннями, такими як ЦД і ХНН [113].

DAPA-СКД стало першим дослідженням, яке довело ефективність дапагліфлозину при ХНН у пацієнтів незалежно від наявності ЦД [113]. Рандомізоване подвійне сліпе дослідження DAPA-СКД проводили серед 4304 пацієнтів із ХНН (рШКФ 25–75 мл/хв/1,73 м²) з різною етіологією, включаючи пацієнтів без ЦД.

Результати дослідження продемонстрували зниження комбінованого ризику прогресування ХНН, ССС або госпіталізації через СН на 39% (ВШ 0,61; 95% ДІ: 0,51–0,72), зменшення ризику розвитку термінальної стадії ХНН на 29% [114]. Його ефективність у зниженні альбумінурії, уповільненні прогресування ниркових захворювань і зменшенні ризику ССП підтверджує доцільність його включення до стандартів лікування [115]. Дапагліфлозин може застосовуватися у пацієнтів із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², тоді як інші iНЗКТГ-2 часто менш ефективні при значному зниженні функції нирок [114]. Зниження ризику розвитку термінальної стадії ХНН та необхідності діалізу або трансплантації нирки на 29% є важливим клінічним результатом, особливо для пацієнтів із прогресуючою ХНН [116].

S. Selvaraj et al. у 2024 р. опублікували результати досліджень метаболічних ефектів дапагліфлозину у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ ЛПШ [117]. Фактори метаболізму, отримані за допомогою аналізу двох основних компонентів (які склалися з кетону та ацилкарнітину з коротким/середнім ланцюгом), збільшувалися при застосуванні дапагліфлозину порівняно із плацебо [117]. Кетоз (визначений як збільшення 3-гідроксибутирату понад 500 мкМ) зафіксовано у 4,5% при застосуванні дапагліфлозину проти 1,2% при застосуванні плацебо ($p = 0,03$) [117]. Помітного впливу лікування на амінокислоти, включаючи амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, зареєстровано не було. Збільшення ацилкарнітинів було постійним, незалежно від ФВ ЛПШ, тоді як кетогенний ефект зменшувався при більшій ФВ ЛПШ [117]. Результати дослідження демонструють, що зміни, пов'язані з метаболізмом жирних кислот і амінокислот при ХСН, можуть бути новими терапевтичними цілями іНЗКТГ-2 – дапагліфлозину.

Нирково-захисні ефекти (відмінні від цукрознижувальних) спостерігалися також і в дослідженні DECLARE-TIMI 58 за участю пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням або з ризиком його розвитку [118]. DAPA-CKD оцінювали ефективність і безпеку, зосереджуючись на пацієнтах із ХХН з або без ЦД [119]. Лікування дапагліфлозином призвело до значного зниження сукупних і окремих компонентів кінцевих точок прогресування ХХН, ризику госпіталізації через СН і смерті з будь-якої причини [120]. У DAPA-CKD у пацієнтів із ХХН лікування дапагліфлозином відтермінувало час до початку ниркової недостатності, смерті від усіх причин, стійкого зниження функції нирок та госпіталізації через серцеву недостатність [121].

Суттєвий інтерес викликали результати рандомізованого контрольованого дослідження ROAD-ADHF (Dapagliflozin & Worsening renal function in Acute decompensated heart failure), в якому визначено вплив раннього початку лікування дапагліфлозином на погіршення функції нирок у поєднанні зі стандартною деконгестивною терапією при гострій декомпенсованій СН [122]. Дапагліфлозин підсилював діурез у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН [122]. Первинною кінцевою точкою визначалась частота погіршення функції нирок, що підтверджувалось підвищенням рівня сироваткового креатиніну. Результати дослідження продемонстрували, що ранній початок лікування дапагліфлозином протягом 24 год після госпіталізації з приводу гострої декомпенсованої СН знижує потребу в петльовому діуретику без індукції погіршення функції нирок [122].

Необхідно відзначити, що дапагліфлозин – іНЗКТГ-2, який демонструє високу ефективність у лікуванні ХНН. Цей препарат не лише сповільнює про-

гресування ХНН, але й значно знижує ризик розвитку ССУ, що було підтверджено низкою клінічних досліджень. Враховуючи його універсальність застосування при ХСН (незалежно від ФВ ЛПШ) та можливість призначення пацієнтам з важкою нирковою дисфункцією, дапагліфлозин вважають рятівним кругом у «фатальному альянсі» кардіальних захворювань та ХХН. Результати досліджень дапагліфлозину мають особливо важливе значення для пацієнтів із ХХН стадії 4, популяції з високою поширеністю ХСН із збереженою ФВ ЛПШ.

Дослідження серцево-судинних результатів агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 – ексенатид, ліраглутид, семаглутид, дулаглутид, ліксисенатид) включали пацієнтів із рШКФ лише 15 мл/хв на 1,73 м² із вторинними результатами щодо захворювання нирок. Значною мірою завдяки зниженню альбумінурії агоністи рецепторів GLP-1 зменшували ризик смертності від усіх причин госпіталізації з приводу СН та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу без підвищення ризику тяжкої гіпоглікемії, ретинопатії чи побічних ефектів з боку підшлункової залози [123].

Понад 13 тис. пацієнтів із ЦД 2-го типу були рандомізовані у дослідження FIDELIO (вплив фінеренону на функцію нирок) [124] та FIGARO (вплив фінеренону на ССУ) [125]. Фінеренон значно знизив ризик обох дисфункцій (ниркової та серцево-судинної) і тепер може використовуватися для лікування дорослих пацієнтів із ХХН (3 і 4 стадії з альбумінурією).

Сакубітріл – інгібітор нейтральної ендопептидази неприлізину (фермент, який розщеплює натрійуретичні пептиди, брадикінін і адреномедулін) у поєднанні з валсартаном виявився кращим, ніж еналаприл, щодо зниження рівня смертності від серцево-судинних і інших причин або госпіталізації з приводу СН серед пацієнтів зі зниженою ФВ ЛПШ [126]. Результати метааналізу Н. Kang et al. доводять, що порівняно з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи сакубітріл/валсартан суттєво збільшує рШКФ, знижує АТ та рівень NT-proBNP. Це свідчить про те, що цей препарат може мати переваги для ССЗ і нирок у пацієнтів із СН та ХХН [127]. Європейське товариство кардіологів також рекомендує першою лінією лікування пацієнтів із СН іНЗКТГ-2 та сакубітріл-валсартан.

Ведення пацієнтів у межах кардіоренального континууму викликає посилену увагу науковців всього світу, проведення нових спланованих рандомізованих досліджень та запровадження інноваційних стратегій лікування, оскільки безперечно такі пацієнти є однією з найскладніших коморбідних груп, що суттєво впливають на рівень інвалідизації та смертності в популяції та чинять вкрай серйозний вплив на соціально-економічне навантаження системи охорони здоров'я.

Відомості про авторів

Ташук Віктор Корнійович – д-р мед. наук, проф., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 504-23-70. E-mail: vtashchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7988-5256

Хребтій Галина Іванівна – канд. мед. наук, доц., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 710-62-48. E-mail: galinahrebtiiy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5177-6277

Information about authors

- Tashchuk Viktor K.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 504-23-70.
E-mail: vtashchuk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-7988-5256
- Khrebtii Halyna I.** – MD, PhD, Associate Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 710-62-48.
E-mail: galinahrebtii@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5177-6277

ПОСИЛАННЯ

- Pippias M, Alfano G, Kelly DM, Soler MJ, De Chiara L, Olanrewaju TO, et al. Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephrology Western Europe region: report from the 2023 ISN Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). *Kidney Int Suppl* (2011). 2024;13(11):136-51. doi: 10.1016/j.kisu.2024.01.008.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases statistics [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J*. 2017;69(2):255-65. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005.
- Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662-4. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1803-05. doi: 10.1093/ndt/gfz174.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman R, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Keith DS, Nichols GA, Gillman CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):659-63. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal Med*. 2011;1(1):3-4. doi: 10.1159/000323352.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
- McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol*. 2010;2011:762590. doi: 10.4061/2011/762590.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
- Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):861-5. doi: 10.1093/eurjhf/hfq077.
- Cruz DN, Bagshaw SM. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol*. 2010;2011:351291. doi: 10.4061/2011/351291.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vecovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36. doi: 10.1159/000349968.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.041.
- Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1139-48. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824951b.
- Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res*. 2004;95(12):1140-53. doi: 10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
- Kingma JG Jr, Vincent C, Rouleau JR, Kingma I. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1316-24. doi: 10.1681/ASN.2005101084.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*. 2005;26(1):11-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi020.
- Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens*. 2006;24(4):663-9. doi: 10.1097/01.hjh.0000217848.10831.5f.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Tai R, Ohashi Y, Mizuri S, Aikawa A, Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol*. 2014;15:189. doi: 10.1186/1471-2369-15-189.
- Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkoosh O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2491-97. doi: 10.1681/ASN.2016121341.
- Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200-10. doi: 10.1001/jama.2016.4447.
- Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ, et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):39-46. doi: 10.2215/CJN.03610414.
- Qirjazi E, Salerno FR, Akbari A, Hur L, Penny J, Scholl T, et al. Tissue sodium concentrations in chronic kidney disease and dialysis patients by lower leg sodium-23 magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;gfaa036. doi: 10.1093/ndt/gfaa036.
- Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009;15(5):545-52. doi: 10.1038/nm.1960.
- Insera F, Forcada P, Castellaro A, Castellaro C. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765924. doi: 10.3389/fmed.2021.765924.
- Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010;96(11):1817-23. doi: 10.1136/hrt.2009.184879.
- Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359.
- Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1321-8. doi: 10.1056/NEJM199904293401704.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furlani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1912-8. doi: 10.1056/NEJM199212313272704.
- Park J, Campese VM, Nobakht N, Middlekauff HR. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(6):1873-76. doi: 10.1152/jappphysiol.90849.2008.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(15):1974-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.
- Hausberg M, Lang D, Levers A, Suwelack B, Kisters K, Tokmak F, et al. Sympathetic nerve activity in renal transplant patients before and after withdrawal of cyclosporine. *J Hypertens*. 2006;24(5):957-64. doi: 10.1097/01.hjh.0000222767.15100.e4.
- Blankestijn PJ, London G, Fliser D, Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, et al. Major pathways of the reno-cardiovascular link: the sympathetic and renin-angiotensin systems. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011;1(1):13-6. doi: 10.1038/kisup.2011.3.
- Zoccali C, Roumeliotis S, Mallamaci F. Sleep Apnea as a Cardiorenal Risk Factor

- in CKD and Renal Transplant Patients. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):642-8. doi: 10.1159/000513424.
42. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol.* 2017;30(1):1-10. doi: 10.1007/s40620-017-0377-y.
43. Siddiqi L, Prakken NH, Velthuis BK, Cramer MJ, Oey PL, Boer P, et al. Sympathetic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3272-7. doi: 10.1093/ndt/gfq175.
44. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;40(1):41-6. doi: 10.1161/01.hyp.0000022063.50739.60.
45. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-32. doi: 10.1093/cvr/cvad083.
46. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):262-72. doi: 10.1152/ajprenal.00099.2005.
47. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9. doi: 10.2174/1573403x10666140214122234.
48. Chonchol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):354-60. doi: 10.1159/000111829.
49. Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kotanko P, et al. Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1821-7. doi: 10.2215/CJN.03080410.
50. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail.* 2008;14(7):539-46. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.03.009.
51. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
52. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayr WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):129-36. doi: 10.1093/ndt/gfz192.
53. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):610-9. doi: 10.1681/ASN.V103610.
54. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* 2005;68(5):2323-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00693.x.
55. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, Bradbury BD, Liu J, Winkelmayr WC. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA.* 2010;303(9):857-64. doi: 10.1001/jama.2010.206.
56. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelsohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):125-34. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70118-6.
57. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):53-61. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90130-4.
58. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int.* 2009;76113:3-8. doi: 10.1038/ki.2009.189.
59. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47.
60. Musgrove J, Wolf M. Regulation and Effects of FGF23 in Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:365-90. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034650.
61. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.
62. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(4):411-9. doi: 10.1097/01.mnh.0000447020.74593.6f.
63. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122.
64. Xue C, Yang B, Zhou C, Dai B, Liu Y, Mao Z, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Predicts All-Cause Mortality in a Dose-Response Fashion in Pre-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):149-59. doi: 10.1159/000454959.
65. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1):24-30. doi: 10.1159/000496220.
66. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1987;32(6):900-7. doi: 10.1038/ki.1987.293.
67. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):541-7. doi: 10.1007/s11255-010-9897-2.
68. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-38. doi: 10.1681/ASN.V12102131.
69. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2253-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehq246.
70. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int.* 2011;80(1):112-8. doi: 10.1038/ki.2011.69.
71. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):937-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.012.
72. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1232-37. doi: 10.1093/ndt/gfn633.
73. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2395-402. doi: 10.2215/CJN.03730411.
74. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1207-13. doi: 10.1093/ndt/gfs609.
75. Collister D, Ferguson TW, Funk SE, Reaven NL, Mathur V, Tangri N. Metabolic Acidosis and Cardiovascular Disease in CKD. *Kidney Med.* 2021;3(5):753-61. doi: 10.1016/j.xkme.2021.04.011.
76. Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2002;62(6):2208-15. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00677.x.
77. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002;62(5):1791-8. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00637.x.
78. Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial.* 2004;17(6):449-54. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17605.x.
79. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1487-93. doi: 10.2215/CJN.01290308.
80. Jazani NH, Savoj J, Lustgarten M, Lau WL, Vaziri ND. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases.* 2019;7(1):21. doi: 10.3390/diseases7010021.
81. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Iki-tzler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(3):1031-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00481.x.
82. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stemperson SL, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine.* 1990;2(6):416-22. doi: 10.1016/1043-4666(90)90050-4.
83. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol.* 1993;150(5):2007-17.
84. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
85. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Zhang J, Cheng YJ, Lin XX, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(4):301-11. doi: 10.6061/clinics/2015(04)14.
86. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1901-06. doi: 10.2215/CJN.01970309.
87. Martins P, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):227. doi: 10.1186/s12882-021-02407-w.
88. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentra-

- tions of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
89. Zhang H, Xiang S, Dai Z, Fan Y. Asymmetric dimethylarginine level as biomarkers of cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2021;26(7):579-85. doi: 10.1080/1354750X.2021.1954694.
90. Ye J, Dai Y, Mao H, Zheng W, Zhang J. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2021;109-110:50-6. doi: 10.1016/j.niox.2021.03.002.
91. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryck N, Glorieux G, Lemke HD, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* 2012;82(12):1297-303. doi: 10.1038/ki.2012.301.
92. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Shimada M, Ebihara I, et al. Oral ADSORBENT AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(2):121-6. doi: 10.1159/000077536.
93. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1897-907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.
94. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
95. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Ferwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(27):2507-19. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.
96. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int.* 2006;69(3):538-45. doi: 10.1038/sj.ki.5000085.
97. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
98. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mmHg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension.* 2022;79(1):4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434.
99. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):13-115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065.
100. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EU-RECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):620-40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
101. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1630-46. doi: 10.1681/ASN.2013060601.
102. Pisano A, Bolognani D, Malmacaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):878-87. doi: 10.1093/ndt/gfz092.
103. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
104. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Teegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):672-81. doi: 10.1093/ndt/gft515.
105. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(12):727-49. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9.
106. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
107. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(23):2961-70. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.
108. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension.* 2020;75(4):894-901. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11684.
109. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Anand IS, Desai AS, et al. Cost Effectiveness of Dapagliflozin for Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: An Economic Evaluation Based on Pooled, Individual Participant Data From the DELIVER and DAPA-HF Trials. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(5):e032279. doi: 10.1161/JAHA.123.032279.
110. Urbanek K, Cappetta D, Bellocchio G, Coppola MA, Imbriani P, Telesca M, et al. Dapagliflozin protects the kidney in a non-diabetic model of cardiorenal syndrome. *Pharmacol Res.* 2023;188:106659. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106659.
111. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
112. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
113. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):755-66. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
114. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
115. McEwan P, Gabb PD, Davis JA, Garcia Sanchez JJ, Sjöström CD, Barone S, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2040-47. doi: 10.1093/ndt/gfae106.
116. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
117. Selvaraj S, Fu Z, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O, et al. Metabolic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF. *Circulation.* 2022;146(11):808-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060402.
118. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
119. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
120. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.* 2022;101(1):174-84. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.005.
121. McEwan P, Gabb PD, Davis JA, Garcia Sanchez JJ, Sjöström CD, Barone S, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2040-47. doi: 10.1093/ndt/gfae106.
122. Kawanami S, Egami Y, Abe M, Osuga M, Nohara H, Ukita K, et al. Randomized trial assessing worsening renal function with dapagliflozin addition in acute decompensated heart failure: ROAD-ADHF trial. *Eur Heart J.* 2024;45(1):ehae666.1038. doi: 10.1093/eurheartj/ehae666.1038.
123. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
124. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
125. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
126. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9(9):e003212. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212.
127. Kang H, Zhang J, Zhang X, Qin G, Wang K, Deng Z, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;884:173444. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173444.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2025. – Дата першого рішення 20.01.2025. – Стаття подана до друку 17.02.2025