

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСУДИСТОЙ И КЛАПАННОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Руденко Л.И., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия (344022, пер. Нахичеванский, 24), e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Среди пациентов с хронической болезнью почек, получающих почечно-заместительную терапию хроническим гемодиализом, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности. Сосудистая кальцификация высоко коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями и часто обнаруживается у больных с хронической болезнью почек. Целью исследования было установление зависимости между выраженностью кальцификации аорты и размерами кальцинатов клапанов. Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаруживать кальцификацию аорты на уровне первого-четвертого поясничного позвонка. При суммарной оценке сегментов было установлено, что кальцификации брюшной аорты связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на диализе. При выполнении эхокардиографии оценивалась степень кальцификации митрального и аортального клапанов согласно полуколичественной шкале оценки степени кальциноза структур сердца. Далее рассчитывался объем кальцинатов на каждом клапане. Кальцификация аорты показала ассоциацию со степенью кальцификации аортального клапана и объемом кальцинатов у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию хроническим гемодиализом.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, кальцификация клапанов сердца и аорты

THE FEATURES OF ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR AND VALVE CALCIFICATION IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY HEMODIALYSIS

Rudenko L.I., Batyushin M.M., Kastanayan A.A., Vorobyev B.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, per. Nakhichevan, 24), e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Among patients with chronic kidney disease who receive renal replacement therapy by chronic hemodialysis, cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality. Vascular calcification is highly correlated with cardiovascular diseases and is often found in patients with chronic kidney disease. The aim of the study was to determine the relationship between the severity of calcification of the aortic valve calcifications and sizes. City rengenografiya abdominal aortic calcification can detect at first to fourth lumbar vertebra. When the total evaluation of segments has been found that the calcification of the abdominal aorta is associated with the risk of cardiovascular disease in patients on dialysis. When performing echocardiography assessed the degree of calcification of the mitral and aortic valves according to a semiquantitative scale assessment of the calcification of heart structures. Next, calculate the volume of each valve calcifications. Calcification of the aorta showed an association with the degree of calcification of the aortic valve and the amount of calcification in patients receiving renal replacement therapy of chronic hemodialysis.

Keywords: chronic hemodialysis, the calcification of heart valves and aorta

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности у диализных больных. Сосудистая кальцификация коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями и часто обнаруживается у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Распространенность сосудистой кальцификации независимо связана с расчетной скоростью клубочковой фильтрации [2], увеличивается по мере прогрессирования ХБП и соотносится с возрастающим в несколько раз риском кардио-

васкулярной смертности и заболеваемости, что объясняет значимость выявления участков кальцинации. Существуют две “точки приложения” кальциноза: интимальная и медиальная оболочка сосудистой стенки; и обе имеют место быть среди пациентов с ХБП [1]. Данные типы кальцификации, встречающиеся у пациентов с ХБП, проявляются окклюзией сосудов и формирующейся сосудистой жесткостью.

В 1979 году Ibelis с соавт. исследовали патологию артерий, полученных от пациентов на диализе, и обнаружили увеличение артериальной кальцификации по сравнению с нормальной популяцией того же возраста. Развитие кальцификации у пациентов с ХБП тесно связано с нарушением регуляции минерального обмена, и представляет собой сложный процесс, вовлекающий в участие врожденные и приобретенные модуляторы кальцификации, и поэтому не только преципитация кальция и фосфатов формируют зоны кальциноза, но и дисрегуляция промоуторов и ингибиторов этого процесса способствует развитию уремической васкулярной кальцификации. Важно, что повышенные концентрации минералов влияют на фенотип и выживаемость гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к структурным клеточным повреждениям, которые в конечном счете, способствуют кальцификации. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной кальцификации представлены немодифицируемыми (возраст, сахарный диабет, воспаление) и модифицируемыми (степень снижения скорости клубочковой фильтрации, гипертензия, курение) факторами, а также связанными с ХБП, такими как сохраняющаяся гиперфосфатемия, длительность ГД. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) для оценки кардиоваскулярной кальцификации рекомендуют выполнять обзорную рентгенографию брюшной полости в боковой проекции и эхокардиографию из-за невысокой стоимости и низкого радиационного облучения, в отличие от соответствующей альтернативы – компьютерной томографии.

Целью нашего исследования является установление особенности взаимосвязи между процессом развития кальцификации аорты и клапанов сердца у пациентов, получающих хронический гемодиализ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 83 пациента из двух гемодиализных центров, среди них 45 мужчин и 38 женщин. Пациенты были включены независимо от пола, возраста, наличия или отсутствия сахарного диабета, длительности гемодиализа. Средний возраст обследуемых пациентов $53,7 \pm 14,9$ года, хронический гломерулонефрит был причиной хронической почечной недостаточности у большинства пациентов (25 человек). Процедуры гемодиализа пациенты получали 3 раза в неделю по четыре-пять часов, с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых диализных мембран.

Анализировались жалобы, анамнестические, антропометрические данные, данные объективного осмотра, фармакологического статуса, ежемесячно исследуемые показатели рутинных лабораторных методов (включая общий анализ крови, коагулограмму, биохимическое исследование крови). Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным независимым этическим комитетом Ростовского Государственного Медицинского Университета.

Мы выполняли рентгенографию поясничного отдела позвоночника в боковой проекции для оценки кальцификации брюшного отдела аорты. Рентгенография в оценке кальциноза представляет собой недорогой, доступный, простой в использовании, доказанный метод диагностики кальцификации сосудов. Кальцификацию аорты оценивали с использованием известной шкалы Каурпила, которая позволила проводить оценку степени тяжести кальцификации на уровне каждого отдельного сегмента (с первого по четвертый поясничный позвонок), передней и задней стенки аорты, а также суммировался общий балл кальцификации [3]. Рентгенография проводилась в рентгенологическом отделении отдела лучевой диагностики клиники университета двумя врачами-радиологами, оценка кальцификации по данным рентгенограмм проводилась без информации о пациентах.

Эхокардиографическое обследование проведено на аппарате «PHILIPS HD 11» одним исследователем, в одномерном, двухмерном а так же в доплеровском режиме исследования, обнаруживалось нарушение подвижности и уплотнение створок клапанов сердца, что сопровождается увеличением интенсивности эхосигналов. Оценивалось наличие или отсутствие кальцификации аортального и митрального клапана, используя полуколичественную балльную шкалу кальциноза для каждого отдельного клапана, с минимальным баллом – 0 (отсутствие кальциноза) до максимального – 4, характеризующегося кальцинозом створок, фиброзного кольца и формированием гемодинамически значимого порока сердца; с суммированием баллов при кальцификации двух клапанов.

Образцы для лабораторных анализов, включая гемоглобин, кальций, фосфор, интактный паратиреодный гормон, общий белок, сывороточный альбумин, С-реактивный белок, креатинин, мочевины, бета2-микроглобулин, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, холестерин и его фракции, были взяты в утренние часы натощак до очередной процедуры гемодиализа.

С помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США) выполнялся статистический анализ. Использовалась базовая описательная статистика, данные представлены в виде средних±стандартное отклонение, числа и процента исследуемых. Учитывая нормальное распределение исследуемых признаков, проводилось

сравнение двух независимых групп между собой при помощи Т-критерий Стьюдента для непараметрических признаков независимых выборок и χ^2 Пирсона или Фишера для качественных признаков в исследуемых группах.

Результаты и их обсуждение

Диффузная кальцификация встречалась у половины пациентов (50,6%), средний балл по шкале кальцификации составил $1,6 \pm 2,7$ балла. Чаще регистрировалась кальцификация аорты на уровне третьего поясничного позвонка – 26,2% случаев. При этом кальцификация брюшного отдела аорты встречалась в 32,5 % случаев, а кальцификация клапанов сердца в 36,1%. Пациенты с сердечно-сосудистой кальцификацией ($n = 42$) существенно старше, имели меньший вес, выше пульсовое давление до диализа, и ниже показатели общего белка, альбуминов, увеличенный уровень кальция, чем пациенты без кальцификации (табл.). Диффузная кальцификация встречалась чаще среди женщин (в 62% случаев, $p=0,003$) и среди пациентов с регургитацией на митральном клапане 95,2%, $p=0,001$. Таким образом, немодифицируемые факторы риска, такие как, возраст, пол и модифицируемые (показатели общего белка и альбуминов, кальция, используемые диализные мембраны, показатели давления) содействуют развитию кальцификации у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию программным гемодиализом.

Одним из достоверных независимых условий развития кальцификации, как у пациентов с терминальной ХПН, так и в популяции в общем, является возраст, обуславливающий процесс артериального ремоделирования. *In vitro*, старение культивированных гладкомышечных клеток связано с представлением ими своего секреторного фенотипа (так называемого, старение-ассоциированного), в результате чего гладкомышечные клетки сосудов, подобно остеобластам, способны производить большое количество костноподобных веществ, участвующих в процессе биоминерализации [4]. В исследовании London G. [5] ускоренное артериальное старение тесно связано с кальцификацией артериальной стенки у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Снижение сухого веса, количества общего белка и альбумина у пациентов с кальцинозом брюшного отдела аорты является еще одним важным фактором, связанным с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью у диализных пациентов [6]. Снижение этих показателей могут быть расценены как проявления недостаточности питания, учитывая, что белковые фракции и вес пациентов являются компонентами комплексной шкалы оценки недостаточности питания и воспаления (Comprehensive Malnutrition Inflammation Scores (MIS)).

Увеличение показателей пульсового давления, являющегося маркером жесткости сосудов существенно выше у пациентов с кальцификацией аорты. За последнее десятилетие наблюдается все больший интерес к клинической значимости сосудистой жесткости у

диализных пациентов, что связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии, и эпизодами интрадиализной гипотензии у данной категории пациентов.

Повышение уровня фосфатов способствует развитию кальцификации гладкомышечных клеток, показано, что фосфор формирует минеральные кристаллы гидроксиапатита. Увеличение концентрации фосфата способствует повышению Р-транспортера Pit-1, 2, расположенного на мембране гладкомышечных клеток, изменению исходных свойств внутриклеточных матриксных везикул гладкомышечных клеток и развитию кальцификации через изменение взаимодействия аннексина, фосфолипидов и активации морфогенетических белков. Аннексины вместе с фосфолипидами связывают кальций, фосфаты и формируют ядра кристаллов гидроксиапатитов. У здоровых людей ингибиторы кальцификации, поглощенные везикулами гладкомышечных клеток, препятствуют отложению кальциатов, однако у пациентов с ХБП уменьшается концентрация ингибиторов кальцификации способствует кальцинозу.

Далее мы проводили анализ среди пациентов с кальцинозом брюшного отдела аорты, у которых сумма баллов по шкале Каурпила ≥ 5 . Было установлено, что уровень глюкозы значительно выше среди пациентов с суммой баллов ≥ 5 , чем среди пациентов с количеством баллов < 5 . Исследование Taniwaki показано, что у пациентов с сахарным диабетом, получающих ГД, аортальный кальциноз пациентов могут быть обусловлен в том числе и метаболическими нарушениями, независимо от других сопутствующих факторов, которые происходят при уремии. В другом исследовании было показано, что нарушения гликемического профиля являются важным фактором риска кальцификации периферических артерий у больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе.

Наше исследование показало взаимосвязь между кальцификацией брюшного отдела аорты и выраженностью кальцинации на аортальном клапане. Таким образом, наличие значительных зон кальцификации на рентгенограммах послужило источником информации для оценки клапанных изменений у диализных пациентов.

Выводы

Таким образом, внеоссальная кальцификация частая находка среди исследуемых пациентов с ХБП 5 диализной стадии. Проводимый анализ изучаемых анамнестических и лабораторных показателей подтверждает различия параметров нарушенного электролитного баланса, системного воспаления и недостаточности питания в зависимости от наличия или отсутствия клапанной и сосудистой кальцификации.

Анализ анамнестических и лабораторных параметров у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия кардиоваскулярной кальцификации

	Кальцификации нет	Кальцификация есть	p
Возраст, лет	50,2±14,7	57,8±13,6	0,02
Вес, кг	82±19,2	71,8±14,8	0,008
Пульсовое давление	57,4±12,2	65,1±15,8	0,01
Общий белок, г/л	70,6±4,3	67,9±4,8	0,01
Альбумины, г/л	40,6±3,6	38,1±3,7	0,002
Фосфат, ммоль/л	1,9±0,66	2,3±0,57	0,02

Список литературы

1. Adragão T. A plain x-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients / T. Adragão, A. Pires, R. Birne et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. - № 24. – P. 997–1002.
2. Budoff M.J. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study / M.J. Budoff, D.J. Rader, M.P. Reilly et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2011. - № 58. – P. 519–526.
3. Honkanen E. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study / E. Honkanen, L. Kauppila, B. Wikström et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. - № 23. – P. 4009–4015.
4. Jiang L. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis / L. Jiang, J. Zhang, R.E. Monticone et al. // *Hypertension.* – 2012. - № 60. – P. 1192-1199.
5. London G.M. Vascular calcifications, arterial aging and arterial remodeling in ESRD / G.M. London, B. Pannier, S.J. Marchais // *Blood Purif.* – 2013. - №35. – P. 16-21.
6. Wang A.Y. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients / A.Y. Wang, J. Woo, C.W. Lam et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. - № 20. – P. 1676–1685.

Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., проф., профессор кафедры Внутренних болезней с основами общей физиотерапии №2, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Воробьев С.В., д.м.н., проф., профессор кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.