

© Л.И.Руденко, М.М.Батюшин, А.А.Кастанаян, Б.И.Воробьев, 2015
УДК 616.61-073.27-0825:616.71-003.825

Л.И. Руденко¹, М.М. Батюшин¹, А.А. Кастанаян¹, Б.И. Воробьев¹

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

¹Кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

L.I. Rudenko¹, M.M. Batiushin¹, A.A. Kastanayan¹, B.I. Vorobiev¹

CARDIO-VASCULAR CALCIFICATION RISK PROGNOSIS IN PATIENTS RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

¹Department of Internal Medicine with the basics of the total physiotherapy №2 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выявить факторы развития кардиоваскулярной кальцификации, определить взаимосвязь между выраженностью клапанной и сосудистой кальцификацией при ХБП С5д стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследовании были включены 83 пациента из двух центров амбулаторного гемодиализа. У всех изучали анамнестические, антропометрические, лабораторные данные; анализировали результаты инструментальных методов исследования, включая эхокардиографическое исследование сердца и обзорную рентгенограмму брюшной полости в боковой проекции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между выраженностью кальцификации клапанов сердца, оцененной по данным эхокардиографии, и степенью кальцификации аорты по данным обзорной рентгенографии брюшной полости ($r=0,301$, $p=0,006$). Выявлена роль недостаточности питания и воспаления в развитии внеоссальной кальцификации. При снижении в сыворотке крови уровня общего белка ($\chi^2=8,97$, $p=0,003$), альбумина ($\chi^2=13,9$, $p<0,01$), а также пульсового артериального давления ($\chi^2=5,9$, $p=0,01$) возрастает вероятность формирования кардиоваскулярной кальцификации. Увеличение риска развития кальцификации происходит не только по мере возрастания пульсового артериального давления, но и при развитии артериальной гипертензии ($\chi^2=10,6$, $p=0,005$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, выраженность клапанной кальцификации ассоциируется с кальцификацией аорты, установлена роль недостаточности питания, воспаления и нарушения кальций-фосфорного гомеостаза в развитии внеоссальной кальцификации.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, внеоссальная кальцификация, хронический гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM: to identify risk factors of cardiovascular calcification and to determine relationship between severity of valvular and vascular calcification in patients with S5d CKD. **PATIENTS AND METHODS:** The study involved 83 patients of two outpatient hemodialysis centers. In all patients studied medical history, anthropometric and laboratory data. We analyzed results of instrumental methods, including heart echocardiography and abdominal plain film in the lateral projection. **RESULTS:** Positive correlation between severity of heart valve calcification as assessed by echocardiography, and degree of aortic calcification according to survey abdominal radiography ($r = 0,301$, $p = 0,006$). Revealed malnutrition and inflammation importance in extraossal calcification development. At lower total protein ($\chi^2=8,97$, $p=0,003$), lower level of albumin ($\chi^2=13,9$, $p<0,01$) and increasing of pulse blood pressure ($\chi^2=5,9$, $p=0,01$) cardiovascular calcification formation possibility increased. calcification risk increase occurs not only with pulse pressure increase, but also in hypertension development ($\chi^2=10,6$, $p=0,005$). **CONCLUSION:** Thus, the severity of valvular calcification associated with aorta calcification, role of malnutrition, inflammation and calcium-phosphorus homeostasis disorders in extraossal calcification development is established.

Key words: chronic kidney disease, extraossal calcification, chronic hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые данные о сосудистой кальцификации среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) были опубликованы в XIX веке в работах Вирхова [1]. Основной причиной летальных ис-

ходов при терминальной почечной недостаточности (тПН) является кардиоваскулярная патология, в развитие которой определенным вклад вносит сердечно-сосудистая кальцификация [2–5].

Патогенез кардиоваскулярной кальцификации достаточно сложен и не изучен полностью. Известно, что клеткой-мишенью кальцификации является гладкомышечная клетка (ГМК), остеобластная дифференциация которой происходит под влиянием па-

Руденко Л.И. 344111, г.Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2. Тел. (раб)/факс: +7-863-201-44-23, тел. (моб.): +7-918-512-28-859, E-mail: rudenko.liliya@mail.ru

ратиреоидного гормона (ПТГ) и других индукторов кальцификации. При развитии гиперфосфатемии инициируется кальцификация во внеклеточном матриксе ГМК. Кроме того, фосфор способствует трансформации контрактильных свойств ГМК в остеохондрогенные. Другой составляющей кальцификации является нарушение структуры эластина, расположенного на поверхности ГМК сосудов, расщепление его на пептиды [6], благодаря чему минеральные депозиты располагаются вдоль эластических пластин. Кроме того, в результате апоптоза сформированные апоптотические тельца [7] участвуют в образовании ядер кристаллизации, после чего происходит трансформация кальций-фосфорных кристаллов в гидроксипатит кальция [8]. К нему затем присоединяются белки, после чего и формируются кальций-протеиновые частицы [9].

У пациентов с ХБП внеоссальная кальцификация обусловлена не только традиционными факторами риска, но и ХБП-ассоциированными факторами, такими как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), анемия, протеинурия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, воспаление, оксидативный стресс и др. Это и определяет необходимость тщательного изучения факторов риска и дальнейшего их мониторинга у больных, получающих лечение программным гемодиализом.

Для формирования кальцификации характерным является отложение солей кальция и фосфатов в стенках сосудов, миокарде и клапанных структурах сердца. Развитие сосудистой кальцификации может развиваться по двум путям: кальцификация интимы и кальцификация меди. Для кальцификации интимы характерны гибель клеток, воспаление, отложение липидов во внутреннем слое стенки сосудов. Тогда как кальцификация меди характеризуется отложением депозитов в медиальной оболочке сосудов. Оба эти процесса способствуют развитию атеросклероза и увеличению жесткости сосудистой стенки [10].

Цель проводимого исследования: выявить факторы риска развития кардиоваскулярной кальцификации, определить взаимосвязь между выраженностью клапанной и сосудистой кальцификации при ХБП С5д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены 83 пациента (45 мужчин и 38 женщин) с ХБП 5д стадии, получающие лечение в двух центрах хронического гемодиализа. Средний возраст обследуемых пациентов 53,7±14,9 года. Основными причинами ХБП стали у 25 человек хронический гломерулонефрит (30,1%

случаев), у 15 –диабетическая нефропатия (18,1% случаев), у 12 – артериальная гипертензия (14,4% случаев), у 12 – тубулоинтерстициальные нефриты (14,4% случаев), у 8 – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (9,6% случаев). Процедуры гемодиализа проводили трижды в неделю, в среднем, по 4-5 ч. Изучали данные анамнеза, анализировали измеряемые параметры биохимии крови (в частности, концентрацию в сыворотке крови креатинина, мочевины, кальция, фосфора, интактного паратиреоидного гормона, кальций-фосфорного произведения).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «PHILIPS HD 11». Определяли выраженность кальцификации согласно полуколичественной шкале оценки степени кальцификации для структур сердца (Национальные рекомендации по МКН-ХБП (2010 г.). При этом начальный кальциноз структур миокарда оценивали в 0,5 балла, кальциноз, не изменяющий рельеф миокарда – 1 балл, кальциноз с вовлечением до половины фиброзного кольца – 2 балла. Одновременный кальциноз створок и фиброзного кольца соответствовал 3 баллам, формирование гемодинамически значимого порока – 4 баллам.

Определение выраженности кальцификации аорты проводили в соответствии со шкалой кальцификации брюшного отдела аорты Каурри́ла, согласно которой распространенность депозитов в брюшной аорте оценивается на каждом отдельном сегменте для аорты [11].

Наличие зон кальциноза на клапанах сердца или стенках аорты было выявлено среди 51,8% пациентов.

Были учтены данные о применении пациентами лекарственных препаратов, включая препараты кальция, фосфат-биндеры, аналоги витамина D, антигипертензивные препараты.

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средней арифметической±стандартное отклонение (SD). В зависимости от вида распределения использовали параметрические и непараметрические методы статистического анализа, в соответствии с этим проводили либо линейный, либо нелинейный регрессионный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО РостГМУ.

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровня пульсового давления в группах обследуемых с учетом проведения процедуры ГД

Показатели пульсового давления, мм рт. ст.	Внеоссальная кальцификация есть	Внеоссальной кальцификации аорты нет	p
До начала процедуры ГД	70,1±16,4	59,5±13,6	0,02
Во время процедуры ГД	69,8±12,2	58,2±13,6	0,01
После окончания процедуры ГД	67,44±12,1	57,2±14,0	0,049
Междиализный период	69,3±18,7	53,1±15,8	<0,01

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество баллов по шкале Каурпила варьировало и составляло максимум два балла на уровне 1-го сегмента аорты (соответственно I поясничному позвонку), три балла на уровне 2-го сегмента, 5 на уровне 3-го и максимально 6 баллов были выявлены в 4-м сегменте, соответствующему IV поясничному позвонку. Уровень пульсового давления вне зависимости от процедуры ГД достоверно был выше у пациентов, имеющих внеоссальную кальцификацию (табл. 1).

Также установлено, риск развития внеоссальной кальцификации увеличивается у больных, имеющих высокие значения пульсового давления в междиализном периоде, при повышенной концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина в крови ($-2,5$, $\chi^2=6,23$, $p=0,04$).

Полученное уравнение логистической регрессии позволило установить риск развития кальцификации аорты, выраженный в процентах, с учетом значений пульсового давления и показателей уровня β_2 -микроглобулина (табл. 2).

Учитывая наличие системного воспалительного ответа у пациентов, получающих процедуры ГД [9], нами был оценен уровень маркера воспаления, C-реактивного белка, различий в значении которого

у пациентов с внеоссальной кальцификацией и без нее выявлено не было (10,12 и 7,5 мг/л соответственно, $p=0,1$).

Ввиду тесной взаимосвязи недостаточности питания и воспаления у диализных пациентов, были получены данные о повышении риска развития кардиоваскулярной кальцификации при гипоальбуминемии (9,68, $\chi^2=13,9$, $p<0,01$). Также получена отрицательная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между выраженностью кальцификации и уровнем альбумина ($R_s = -0,304$, $p=0,005$) (рисунок).

Также отмечено, что возрастание риска внеоссальной кальцификации отмечается у пациентов с гипопроотеинемией (8,6, $\chi^2=8,97$, $p=0,003$). При снижении концентрации общего белка на каждые 3 г/л вероятность развития кардиоваскулярной кальцификации увеличивается более чем на 7%.

Исследуя особенности кальций-фосфорного гомеостаза у пациентов, получающих ГД, установлено влияние повышенного значения фосфатов на вероятность развития внеоссальной кальцификации (1,8, $\chi^2=6,97$, $p=0,008$). По результатам проведенного статистического анализа выявлено, что при имеющемся увеличении уровня фосфата даже небольшое снижение уровня кальция характеризуется значительным увеличением риска развития внеоссальной кальцификации ($-6,3$, $\chi^2=14,19$, $p<0,001$). Используя уравнение логистической регрессии, установлен риск развития сердечно-сосудистой кальцификации, выраженный в процентах, в зависимости от уровня кальция и показателей фосфатов (табл. 3).

Более того, установлено, что не только уровень фосфатов может ассоциироваться с проявлениями сосудистой кальцификации, но и кальций-фосфорное произведение влияет на вероятность формирования внеоссального кальциноза. Однако значимость кальций-фосфорного индекса в качестве критерия внеоссальной кальцификации не определена однозначно. В некоторых исследованиях удалось обнаружить более высокие уровни этого показателя у диализных больных с внеоссальной

Таблица 2

Вероятность развития внеоссальной кальцификации (%)

		β_2 -микроглобулин, мкг/мл		
		10	25	40
Пульсовое давление, мм рт.ст.	40	19,8	32,3	48,0
	70	45,0	61,3	75,4
	100	73,1	84,0	91,0

Таблица 3

Вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации, %

		Фосфор, моль/л		
		1,0	2,5	4,0
Кальций, ммоль/л	2,3	21,5	53,6	82,9
	2,0	45,5	77,9	93,7
	1,7	71,8	91,5	97,8

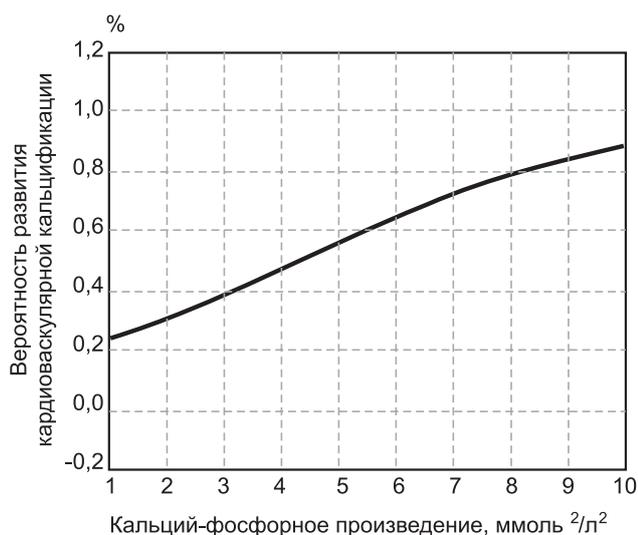


Рисунок. Вероятность формирования внеоссальной кальцификации в зависимости от показателей кальций-фосфорного произведения.

кальцификацией [12, 13], в то время как в ряде других подтвердить эти данные не удалось [14].

Установлено, что с увеличением выявленной степени аортальной кальцификации для каждого пациента риск формирования кальцификации других клапанов сердца существенно увеличивается (0,88, $\chi^2=6,99$, $p=0,008$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ведущей причиной летальных исходов среди пациентов, получающих процедуры программного ГД, является кардиоваскулярная патология, во многом обусловленная внеоссальной кальцификацией [15, 16]. Высокие значения пульсового давления, вероятнее всего, обусловлены ремоделированием сосудистой стенки при артериальной гипертензии и/или сосудистой кальцификацией [17], что подтверждается результатами нашего исследования.

В нашем исследовании удалось установить, что повышение уровня одного из маркеров воспаления – β_2 -микроглобулина – увеличивает вероятность развития кардиоваскулярной кальцификации у ГД-пациентов по мере повышения пульсового давления в междиализный период [18]. Полученное уравнение логистической регрессии позволило рассчитать риск развития внеоссальной кальцификации.

Установлено, что белково-энергетическая недостаточность является предиктором смертности у пациентов с тПН (Rambod M. et al., 2009). При оценке состояния питания биохимические показатели считаются более чувствительными по сравнению данными антропометрии [19]. Так,

уровень общего белка и альбумина отрицательно коррелировали со степенью выраженности кардиоваскулярной кальцификации.

В нашем исследовании на вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации влияли снижение показателей кальция и повышение уровня фосфатов. Полученные нами данные соответствуют результатам исследования L.M. Lim, согласно которому пациенты с наиболее высоким риском формирования кальцификации сердечно-сосудистой системы имеют высокие концентрации фосфатов и низкие значения кальция [20].

В современной литературе имеются данные об изолированном влиянии фосфата у пациентов с терминальной ХПН на прогрессирование кардиоваскулярной кальцификации [21]. В нашем исследовании при повышении уровня фосфатов с 2,0 до 4,0 ммоль/л у диализных пациентов риск кальцификации увеличивался до 71,8%.

Известно, что нарушения кальций-фосфорного обмена могут привести к распространенной кальцификации клапанного аппарата сердца и аорты [22–23]. Исследования J. Hjortnaes и соавт. продемонстрировали, что существует прямая зависимость между кальцинозом клапанов и аорты [24]. Данное положение также подтверждается результатами нашего исследования. Среди пациентов с аортальной кальцификацией наблюдалась и наибольшая степень выраженности клапанной кальцификации..

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выраженность клапанной кальцификации ассоциируется с кальцификацией аорты. Важная роль в развитии внеоссальной кальцификации принадлежит недостаточности питания, явлениям воспаления и нарушениям кальций-фосфорного гомеостаза у диализных пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. London G, Guerin A, Marchais S et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–1740
2. Батюшин ММ, Галушкин АА, Руденко ЛИ и др. Особенности течения хронической почечной недостаточности, осложненной вторичным гиперпаратиреозом. *Мед вестн Юга России* 2012; 1: 74-76. [Batiushin MM, Galushkin AA, Rudenko LI et al. Features of chronic renal failure complicated by secondary hyperparathyroidism. *Medicinskij vestnik Juga Rossii* 2012; 1: 74-76]
3. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3):49-51 [Volkov MM. Biohimicheskie pokazateli fosforno-kal'cievogo obmena u pacientov s hronicheskoi bolezn'ju почек 1-5 stadij. *Nefrologija* 2009; 13(3):49-51]
4. Волков ММ, Гордеева Л.А., Смирнов А.В. Кальциноз

брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13(3):39-41 [Volkov MM, Gordeeva LA, Smirnov AV. Kal'cinoz brjushnoj aorty u pacientov s hronicheskoj bolezn'ju pochek. *Nefrologija* 2009; 13(3):39-41]

5. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5д стадии. *Нефрология* 2015; 19(4): 51-54 [Rafrafi H, Rumjancev AS. Status vitamina D i sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u pacientov s hronicheskoj bolezn'ju pochek S5d stadii. *Nefrologija* 2015; 19(4): 51-54]

6. Li X, Yang H, Giachelli C. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98: 905-912

7. Massy ZA, Mentaverri R, Mozar A et al. The pathophysiology of vascular calcification: are osteoclast-like cells the missing link? *Diabetes Metab* 2008; 34: 16-20

8. Nancollas GH, LoRe M, Perez L et al. Mineral phases of calcium phosphate. *Anat Rec* 1989; 224: 234-241

9. Heiss A, Pipich V, Jahnke-Dechent W et al. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on fetuin-a controlled calcification inhibition. *Biophys J* 2010; 99: 3986-3995

10. Hunt J, Fairman R, Mitchell M et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke* 2002; 33: 1214-1219

11. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 4009-4015

12. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(2): 396-403

13. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH et al. Correlation between calcific aortic stenosis diagnosed by two-dimensional echocardiography and cardiac catheterization. *Clin Cardiol* 1984; 7: 280-282

14. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of mitral annular calcium with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88(3): 333-334

15. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifica-

tions, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38(4): 938-942

16. Бестаева ТЛ, Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ. Фактор роста фибробластов и остеопротегерин в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая медицина Казахстана* 2014; 1 (1): 108-110. [Bestaeva TL, Dzgoeva FU, Sopoev MJ. The fibroblast growth factor and osteoprotegerin in the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaja Medicina Kazahstana* 2014; 1 (1): 108-110]

17. Giachelli C. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890-897

18. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48-54

19. An WS, Son YK. Vascular calcification on plain radiographs is associated with carotid intima media thickness, malnutrition and cardiovascular events in dialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013; 29: 14

20. Lim LM, Kuo HT, Kuo MC et al. Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3-4 patients. *BMC Nephrol* 2014; 21: 15-23

21. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM et al. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(6): 945-951

22. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A et al. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circ J* 2005; 69(12): 1535-1539

23. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA et al. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007; 21(4): 558-566

24. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J* 2010; 31(16): 1975-1984

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.02.2015 г.

Принята в печать: 26.06.2015 г.