

СОСУДИСТАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Мирзаева Б.М., Даминов Б.Т.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

У больных ХБП V стадии обнаружено значительная коронарная кальцификация, выраженность которой коррелирует с нарушением фосфорно-кальциевого обмена увеличение концентрации паратгормона, фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и активности щелочной фосфатазы, и не коррелирует с возрастом больных, что является подтверждением роли ХБП в кальцификации коронарных сосудов и, косвенно, в увеличении сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сосудистая кальцификация, коронарный кальций, вторичный гиперпаратиреоз

СУРУНКАЛИ БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ТЕРМИНАЛ БОСҚИЧИДА ҚОН ТОМИР КАЛЬЦИФИКАЦИЯСИ

Мирзаева Б.М., Даминов Б.Т.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Сурункали буйрак касаллиги 5-босқичида беморларда коронар қон томирлардаги кальцификацияни кальций фосфор алмашинувида паратгормон, фосфор, фосфор-кальций, ишқорий фосфатаза миқдорининг ортиши кузатилади ва бу ўз навбатида коронар томирлар кальцификацияси ҳисобига қон томир етишмовчилигига олиб келиб, келажакда ўлим хавфини оширади.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, қон томир кальцификацияси, коронар кальций, иккиламчи гиперпаратиреоз.

VASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC RENAL DISEASE

Mirzaeva B.M., Daminov B.T.

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

In patients with CKD stage V, significant coronary calcification was detected, the severity of which correlates with impaired calcium-phosphorus metabolism an increase in parathyroid hormone, phosphorus, calcium-phosphorus product and alkaline phosphatase activity, and does not correlate with the role of CKD in coronary calcification vessels and, indirectly, to increase cardiovascular risk.

Keywords: end-stage chronic renal disease, vascular calcification, CT Ca-score, secondary hyperparathyreosis.

Актуальность

Сосудистая кальцификация — это неадекватное и патологическое депонирование минерала фосфата кальция в сосудистой стенке. Такие патологические состояния, как хроническая почечная недостаточность являются триггерами патологической (не соответствующей возрасту) сосудистой кальцификации. Коронарная кальцификация у больных хронической болезнью почек (ХБП) ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности [1,2] и является их независимым предиктором [3,4]. Накопление кальция может происходить в интима и меди сосудов. Интимальная кальцификация связана с нарушением эндотелиальной функции, ассоциируется с развитием и прогрессированием атеросклероза и нестабильностью атеросклеротических бляшек [5,6]. Кальцификация меди сосудов не сопровождается сужением просвета, однако увеличивает жесткость сосудистой стенки. У больных ХБП наблюдаются обе локализации сосудистой кальцификации, однако интимальная кальцификация увеличивается с увеличением возраста больных, в то вре-

мя как медиальная наблюдается даже у детей и молодых больных ХБП [7].

По доступным литературным данным остаётся актуальной темой вопрос изучения патогенетической основы сосудистого кальцификации у больных терминальной почечной недостаточностью находящихся на лечении программным гемодиализа в нашем регионе.

Цель исследования:

Изучить особенности кальций-фосфорного обмена в аспекте кальцификации коронарных артерий у больных хронической болезнью почек V стадии (ХБП Vд), находящихся на лечении программным гемодиализом.

Материал и методы

В исследование были включены 36 больных ХБП Vд, длительность гемодиализа не менее 3-х месяцев. Всем больным на 2-й день после гемодиализа определялась концентрация в периферической крови кальция, фосфора, паратгормона, активность

щелочной фосфатазы, а также проводилось мультислайсовая компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки по программе Са-score с определение массы и объема коронарного кальция и индекса Агатстона. В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии выделительной системы (КГ). В ходе исследования проводился корреляционный анализ взаимосвязей показателей коронарной кальцификации и параметров фосфорно-кальциевого обмена.

В процессе статистической обработки проводился расчет средних арифметических величин, их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Межгрупповые сравнения проводились с использованием непарного критерия Стьюдента (p). Значимость межгрупповых различий по частоте встречаемости признака оценивались с использованием табличного критерия ХИ квадрат и оценкой его достоверности по таблицам критических значений в зависимости от количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) и оценкой его достоверности по таблицам критических значений с учетом объема выборки.

Результат и обсуждение

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $36,22 \pm 3,28$ лет. Преобладали мужчины (21 больной - 58,33%). Этиологически причиной ХБП у 22 больных (61,11%) был хронический гломерулонефрит, у 8 (22,22%) - хронический пиелонефрит, первичный и вторичный вследствие мочекаменной болезни, у 2 больных (5,56%) - поликистоз почек и у 4 больных (11,11%) - волчаночный нефрит. Средний уровень креатинина крови у больных на 2-й день после гемодиализа был $660,18 \pm 75,51$ мкмоль/л (против $78,15 \pm 3,12$ мкмоль/л в КГ, $p < 0,001$).

Фосфорно-кальциевый обмен у больных, включенных в исследование. Изучение параметров фосфорно-кальциевого обмена у больных ХБП Вд (табл.1) выявило значительную степень вторичного гиперпаратиреоза, что проявилось помимо повышения уровня паратгормона по сравнению с КГ ($p < 0,001$), увеличением активности щелочной фосфатазы ($p < 0,001$ с КГ). Вторичный гиперпаратиреоз ассоциировался с увеличением в периферической крови концентрации фосфатов ($p < 0,001$ с КГ) и снижением концентрации кальция ($p < 0,001$ с КГ), который находился в пределах нижней границы нормы. Фосфорно-кальциевое произведение оказалось достоверно выше, чем у представителей КГ ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных ХБП Вд и КГ

Показатель	ХБП Вд (n=36)	КГ (n=20)	P
Кальций, ммоль/л	$2,31 \pm 0,05$	$2,42 \pm 0,003$	$< 0,001$
Фосфор, ммоль/л	$2,04 \pm 0,3$	$1,02 \pm 0,04$	$< 0,001$
Кальций*фосфор, ммоль/л	$4,67 \pm 0,61$	$2,63 \pm 0,33$	$< 0,001$
Паратгормон, пг/л	$1271,01 \pm 311$	$43,25 \pm 8,12$	$< 0,001$
Щелочная фосфатаза, ед/л	$249,22 \pm 78,07$	$88,14 \pm 7,21$	$< 0,001$

Корреляционный анализ выявил достоверные положительные взаимосвязи между сывороточной концентрацией паратгормона и концентрацией в периферической крови фосфора ($r = 0,40$, $p < 0,05$) и активностью щелочной фосфатазы ($r = 0,65$, $p < 0,001$), а также достоверную сильную отрицательную связь с концентрацией кальция ($r = -0,79$, $p < 0,001$). Разнонаправленные сдвиги концентрации кальция и фосфора привели к тому, что корреляционная связь между концентрацией паратгормона и фосфорно-кальциевым произведением оказалась недостоверной ($r = 0,29$, $p > 0,05$).

Коронарная кальцификация у больных, включенных в исследование. Всем больным, включенным в исследование, как и представителям КГ была проведена МСКТ Са-score (табл.2). Кальций в коронарных артериях был обнаружен у 32 больных в группе ХБП Вд (88,89%) и у 2-х представителей КГ (10%, достоверность частотного различия между группами ХИ квадрат = 33,43, $p < 0,001$). В среднем по группам, все параметры коронарной кальцификации (количество кальция, объем, масса и индекс Агатстона) у больных ХБП Вд достоверно превышали показатели, обнаруженные в КГ ($p < 0,001$ для всех показателей). Всего обнаружено кальций содержащих бляшек в коронарных артериях в группе ХБП Вд 1297 и в КГ - 6.

Согласно оценке риска коронарных событий, в группе ХБП Вд больных по величине индекса Агатстона можно отнести к лицам с высоким риском (24% риск сердечно-сосудистых катастроф в течение 10 лет), а представителей КГ - к лицам с низким риском (риск 4% в течение 10 лет).

Топически наиболее подверженной коронарной кальцификации оказалась передняя межжелудочковая артерия (в группе ХБП Вд - 814 (62,76%) бляшек, в КГ - 5 (83,33%) бляшек), далее по пораженности следуют правая коронарная артерия (311 (23,98%) и 1 (16,67%) бляшек, соответственно), огибающая артерия (151 (11,64%) и 0) и ствол левой коронарной артерии (21 (1,62%) и 0, различия распределения бляшек по коронарным артериям между группами хи квадрат = 1,33, $p > 0,05$ - нд).

Был проведен корреляционный анализ с целью определения ассоциаций выраженности коронарной кальцификации с другими клиническими признаками. Выявлено, что в КГ величина индекса Агатстона достоверно положительно коррелировала с возрастом больных ($r = 0,64$, $p < 0,01$) и не было обнаружено достоверных связей с показателями фосфорно-кальциевого обмена. В группе ХБП Вд, напротив, связь между величиной индекса Агатстона и возрастом была недостоверной, в то время как обнаружены достовер-

МСКТ-параметры коронарной кальцификации у больных ХБП Vд

показатель	ХБП Vд (n=36)	КГ (n=20)	p
Количество	36,12±2,64	0,29±0,15	<0,001
Объем, мм ³	387,15±83,78	12,14±0,91	<0,001
Масса, мг	201,25±56,21	5,26±0,43	<0,001
Индекс Агатстона, ед	607,36±86,25	32,17±0,87	<0,001

ные связи индекса коронарной кальцификации с концентрацией паратгормона - положительная средняя связь ($r=0,38$, $p<0,05$) и сывороточной концентрацией кальция - отрицательная сильная ($r=-0,63$, $p<0,001$). Значимых связей величины индекса Агатстона с концентрацией фосфора, фосфорно-кальциевым производением и с активностью щелочной фосфатазы обнаружено не было.

Коронарные артерии являются артериями среднего калибра и на фоне вторичного гиперпаратиреоза, ассоциирующегося с увеличением фосфора крови, их гладкомышечные клетки меди претерпевают остеобластическую трансформацию. Необходимым механизмом запуска остеобластической трансдифференциации является накопление продуктов деградации эластина (действие матриксных металлопротеиназ, экспрессия генов которых увеличивается в условиях нарушенной клубочковой фильтрации) [8]. Продукты деградации эластина запускают гиперэкспрессию трансформирующего фактора роста-бета [9]. В результате этого процесса в гладкомышечных клетках сосудистой стенки снижается экспрессия сократительных белков, в частности актина, и увеличивается экспрессия медиаторов остеогенеза, таких как остеокальцин, щелочной фосфатазы, остеопонтина, остерикса, Runx 2 и др. в настоящем исследовании также обнаружено увеличение активности щелочной фосфатазы у больных ХБП по сравнению с КГ. Трансдифференцированные клетки теряют способность к сокращению, но сохраняют способность к выработке коллагена и к формированию богатых кальцием и фосфором матриксных везикул. Фенотипические изменения гладкомышечных клеток и образование микровезикул - это первый этап васкулярной кальцификации у больных ХБП [10].

Гиперфосфатемия у больных ХБП, связанная как со снижением почечной экспрессии кальция, так и с действием паратгормона, обеспечивает формирование гидроксипатита - кальциевой соли, составляющей васкулярные кальцификаты, а также является триггером остеобластической трансформации гладкомышечных клеток сосудистой меди [11,12] и является независимым фактором риска инфарктов миокарда и общей смертности у больных ХБП [13,14].

Выводы

В нашем исследовании у больных ХБП Vд обнаружено значительная коронарная кальцификация, выраженность которой коррелирует с нарушением фосфорно-кальциевого обмена (увеличение концен-

трации паратгормона, фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и активности щелочной фосфатазы), и не коррелирует с возрастом больных, что является подтверждением роли ХБП в кальцификации коронарных сосудов и, косвенно, в увеличении сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. London G., Guérin A., Marchais S.J., Métivier F., Pannier B., Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. //Nephrol Dial Transplant 18: 1731-1740, 2003
2. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, Lamberti M, Pezone N, Pota A, Russo L, Sacco M, Scognamiglio B. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. //Kidney Int 80: 112-118, 2011
3. London G.M. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. //J Am Soc Nephrol 14: S305-S309, 2003
4. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. //J Am Soc Nephrol 20: 1453-1464, 2009
5. Giachelli C.M. Vascular calcification mechanisms. //J Am Soc Nephrol 15: 2959-2964, 2004
6. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. //N Engl J Med 340: 115-126, 1999
7. Shroff R.C., McNair R., Figg N., Skepper J.N., Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald A.E., Deanfield J, Rees L, Shanahan C.M. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. //Circulation 118: 1748-1757, 2008
8. Pai A, Leaf E.M., El-Abbadi M, Giachelli C.M. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease. //Am J Pathol 178: 764-773, 2011
9. Pai A.S, Giachelli C.M. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. //J Am Soc Nephrol 21: 1637-1640, 2010
10. Lau W.L., Pai A, Moe S.M., Giachelli C.M. Direct effects of phosphate on vascular cell function. //Adv Chronic Kidney Dis 18: 105-112, 2011
11. Shobeiri N, Adams M.A, Holden R.M. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. //Br J Clin Pharmacol 77: 39-54, 2014
12. Giachelli C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. //Kidney Int 75: 890-897, 2009
13. Kestenbaum B, Sampson J.N, Rudser K.D, Patterson D.J, Seliger S.L, Young B, Sherrard D.J, Andress D.L. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. //J Am Soc Nephrol 16: 520-528, 2005
14. Wen P, Cao H, Fang L, Ye H, Zhou Y, Jiang L, Su W, Xu H, He W, Dai C, Yang J. miR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment. //Exp Cell Res 322: 302-312.

Поступила 03.03.2019