

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МІНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ТА ДІАЛІЗНОМУ ЕТАПАХ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Вивчено динаміку показників мінерального метаболізму у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) за умов кальцинозу клапанів серця (ККС). Визначено важливу роль вторинного гіперпаратиреозу в механізмах формування зазначених пошкоджень серця як у додіалізних пацієнтів, так і у хворих, які перебувають на хронічному гемодіалізі (ГД), причому порушення фосфорно-кальцієвого обміну та параметрів його регуляції були більш вираженими у пацієнтів із ККС на діалізному етапі ХХН. Показано, що клапанний кальциноз поєднується з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини у ГД-хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, гемодіаліз, кальциноз клапанів серця, гіперпаратиреоз, гіперфосфатемія, мінеральна щільність кісткової тканини.

ВСТУП. В останні роки проблема кальцинозу клапанів серця (ККС) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) набуває особливого значення, оскільки зустрічається надто часто, відіграє суттєву роль у формуванні, перебігу серцево-судинної патології та виникненні фатальних подій – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [6, 23]. Відповідно до сучасних тенденцій, одними з найважливіших факторів ризику кардіоваскулярного кальцинозу за хронічного пошкодження нирок є розлади мінерального метаболізму [16]. Проте повідомлення щодо ролі порушеного фосфорно-кальцієвого обміну та параметрів його регуляції в реалізації механізмів ККС у хворих, які перебувають на хронічному гемодіалізі (ГД), досить суперечливі [4, 15, 20], у додіалізних пацієнтів – поодинокі [4], а роботи, присвячені дослідженню перебігу зазначених процесів за умов клапанного кальцинозу залежно від етапу ХХН у порівняльному аспекті, взагалі відсутні. Недостатньо вивченим залишається питання зв'язку ККС та структурно-функціонального стану кістки (СФСК) у пацієнтів із ХХН, хоча відомо про паралелізм і патогенетичну взаємозалежність атеросклеротичного пошкодження серця й судин та остеопорозу [12].

Метою даного дослідження стало визначення особливостей та ролі порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму в механізмах ККС у хворих на додіалізному і діалізному

етапах ХХН та встановлення залежності клапанного кальцинозу та мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у ГД-пацієнтів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідження було включено 149 (чоловіки/жінки, 69/80; вік – $(48,5 \pm 13,4)$ року; швидкість клубочкової фільтрації (MDRD формула) – $(49,8 \pm 28,5)$ мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$) пацієнтів на додіалізному етапі ХХН (I стадія: 7,4 %, II стадія: 25,5 %, III стадія: 40,9 %, IV стадія: 19,5 %, V стадія: 6,7 %) та 94 (чоловіки/жінки, 52/42; вік – $(46,4 \pm 11,2)$ року; тривалість ГД – $(28,9 \pm 32,4)$ місяця) хворих на програмному ГД, які перебували на лікуванні в нефрологічному та гемодіалізному відділеннях Тернопільської університетської лікарні. На додіалізному етапі ХХН переважали пацієнти з хронічним піелонефритом (37,6 %), на діалізному – з хронічним гломерулонефритом (47,9 %). ГД хворим виконували за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) на апаратах “Штучна нирка” фірми “Gambro” (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму [14], складала не менше 1,2.

Стан мітрального, аортального (АК) клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом проведення доплер-ЕхоКС-дослідження на ультразвуковій системі “НДІ-1500” (США) та апараті “Aloka SSD 2000” (Японія) за допо-

могою секторального механічного датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. СФСК поперекового відділу хребта (L₁-L₄) досліджували у 72 ГД-хворих методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії за допомогою денситометра DPX-A фірми "Lunar Corp." (США). Досліджували та аналізували такі денситометричні параметри: BMD (bone mineral density) – МЩКТ (г/см²) проєкційної густини; T score (Т-критерій) – число стандартизованих відхилень від пікової МЩКТ. Значення МЩКТ (за Т-критерієм) від -1,0 до 1,0 вважали нормальними, від -1,0 до -2,5 – остеопенією, менше -2,5 – остеопорозом. МЩКТ понад 1,0 розцінювали як остеосклероз [10].

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, зокрема вивчали анамнез, клінічну симптоматику, використовували стандартні лабораторні й інструментальні тести. З метою дослідження мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст загального кальцію (Ca), фосфату (P), активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень іонізованого кальцію (Ca⁺⁺) в крові. Концентрацію інтактного паратгормону (іПТГ) в сироватці крові визначали за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA, застосовуючи ферментнопідсилений "двоступеневий" сендвіч-тип імуноаналізу.

Дослідження виконано з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а також рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм "STATISTICA" (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – проценти (%).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. ККС виявлено у 44,7 % хворих на хронічному ГД та у 28,2 % додіалізних пацієнтів, що значимо частіше ($\chi^2=6,93$, $p=0,009$) та узгоджується з [4].

Виявлений у даному дослідженні характер порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму та параметрів його регуляції в пацієнтів із клапанним кальцинозом як на додіалізованому, так і на діалізованому етапах ХХН (табл. 1, 2) підтверджує домінуючу думку [22] про кардіоваскулярний кальциноз як активний регуляторний процес, у якому беруть участь генетичні чин-

ники, здатні активувати або пригнічувати механізми кальцинозу. Враховуючи динаміку показників Ca⁺⁺, Ca, P, найімовірніше, в генезі вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) за умов додіалізної ХХН і ККС важливу роль відіграють порушення в обміні P та, можливо, дефіцит кальцитріолу (КТ) внаслідок ефектів FGF-23 (fibroblast growth factor 23) – кісткового морфогенетичного білка, який, згідно з останніми даними [8, 16], підвищується на ранніх стадіях ХХН і є активним учасником процесів кальцинозу. Гіперфосфатемія, крім прямого впливу на механізми кальцинозу, безпосередньо стимулює паращитоподібні залози, пригнічує синтез КТ у ниркових канальцях, призводить до зниження експресії Ca-чутливих рецепторів паращитоподібних залоз, відтак – сприяє прогресуванню ВГПТ [1, 16]. Характерним проявом надмірності іПТГ у ГД-хворих, можливо, є його безпосередній ефект на процеси клапанного кальцинозу, оскільки значимих змін основних мікроелементів мінерального метаболізму чи їх тенденцій нами зареєстровано не було, що перекликається з [5] та вказує на тяжкість і глибину гіперпаратиреозу в патогенезі ККС даної категорії хворих. Зростання активності ЛФ як одного з остеобластних фенотипічних маркерів у пацієнтів із клапанним кальцинозом за ХХН підтверджує розвиток у них ВГПТ. Роль гіперпаратиреозу в механізмах кальцифікованого аортального стенозу в загальній популяції показано в [18].

Відомо, що при реалізації механізмів підвищеної концентрації іПТГ на формування кардіоваскулярного кальцинозу мають місце активація експресії остеогенних факторів CBFA1/RUNX2 (core-binding factor subunit 1 α /runt-related transcription factor), які трансформують гладеньком'язові клітини до остеобластоподібних, стимуляція ендотеліальної експресії атерогенних факторів, що сприяють прогресуванню атеросклерозу, а також порушення вазореактивності [11]. Наявність зв'язку гіперпродукції іПТГ та ендотеліальної дисфункції [19], а також залежності клапанного кальцинозу зі станом останньої, зокрема системою оксиду азоту (NO) [2, 13], дозволяє сьогодні припустити, що за умов ВГПТ та ХХН мінералізація інтерстиціальних клітин та макрофагів клапанів серця відбувається не без участі системи NO. Крім того, експериментально доведено [21] роль гіперпаратиреозу у формуванні кальцинозу АК через механізм активації ядерного фактора транскрипції каппа В (NF- κ B).

Особливо цікавими були дані, отримані нами при порівнянні показників фосфорно-

Таблиця 1 – Показники фосфорно-кальцієвого обміну в додіалізних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця (M±SD)

Показник	Відсутність кальцинозу (n=107)	Наявність кальцинозу (n=42)	Z	p
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	0,92±0,22	0,86±0,21	Z=1,571	0,116
Ca, ммоль/л	2,18±0,19	2,12±0,21	Z=1,353	0,176
P, ммоль/л	1,39±0,48	1,52±0,49	Z=1,935	0,053
iПТГ, нг/л	124,9±138,3	168,9±180,4	Z=2,589	0,010
ЛФ, мккат/л	1,38±0,47	1,82±0,86	Z=2,385	0,017

Таблиця 2 – Показники фосфорно-кальцієвого обміну та денситометрії у гемодіалізних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця (M±SD)

Показник	Відсутність кальцинозу (n=52)	Наявність кальцинозу (n=42)	Z	p
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	1,04±0,12 (n=41)	0,99±0,15 (n=34)	Z=1,209	0,227
Ca, ммоль/л	2,21±0,09	2,20±0,08	Z=0,560	0,576
P, ммоль/л	2,11±0,50	2,06±0,53	Z=0,107	0,915
iПТГ, нг/л	381,4±406,3	684,5±654,7	Z=2,761	0,006
ЛФ, мккат/л	2,05±0,96	2,89±1,88	Z=2,921	0,003
BMD, г/см ²	1,11±0,16 (n=39)	1,04±0,18 (n=33)	Z=1,650	0,099
T, ум. од.	-0,76±1,29 (n=39)	-1,35±1,41 (n=33)	Z=1,798	0,072

кальцієвого балансу в групах хворих із ККС залежно від етапу ХХН. У ГД-хворих із клапанним кальцинозом (n=42) величини Ca⁺⁺ (Z=2,849, p=0,004), P (Z=4,339, p<0,001), iПТГ (Z=4,129, p<0,001), ЛФ (Z=3,566, p<0,001) були вищими відносно додіалізних пацієнтів із ККС (n=42), а значення Ca у згаданих вище групах не відрізнялись (Z=1,307, p=0,191). Відомо, що порушення мінерального метаболізму та параметрів його регуляції на діалізному етапі ХХН прогресують порівняно з додіалізним періодом [3] і, очевидно, можуть відігравати за цих умов домінуючу роль у формуванні клапанного кальцинозу. Значимо більший вміст Ca⁺⁺ у ГД-пацієнтів із ККС відносно додіалізних хворих із клапанним кальцинозом можна пояснити широким застосуванням на ГД діалізуючого розчину з високим вмістом Ca⁺⁺ і тривалим прийманням хворими карбонату Са як фосфатзв'язувального засобу [3, 7].

Про активний перебіг процесів клапанного кальцинозу за ХХН свідчить також встановлене нами вперше зниження МЩКТ поперекового відділу хребта у пацієнтів із ККС, які перебували на хронічному ГД (табл. 2). Більше того, частка ГД-хворих із наявністю остеодифіцитних (остеопенія та остеопороз) станів у групі кальцинозу мала тенденцію до збільшення (69,7 vs. 48,7 %, $\chi^2=3,24$, p=0,072) порівняно з групою без кальцинозу. Зазначена динаміка денситометричних параметрів узгоджується з даними авторів [4], які спостерігали значиме зменшення МЩКТ передпліччя у ГД-пацієнтів

із клапанним кальцинозом, пояснюючи зв'язок кісткової патології та ККС наявністю спільних для цих станів факторів ризику – високого рівня iПТГ, похилого віку і тривалістю діалізного лікування. Варто відзначити, що в механізмах прогресування атеросклеротичного пошкодження, а отже, кальцинозу важливу роль відіграє розвиток хронічного запалення [17], яке, у свою чергу, індукує резорбцію кісткової тканини [9]. Взагалі розподіл пацієнтів (n=72), які перебували на програмному ГД, за даними СФСК поперекового відділу хребта, відбувся таким чином: нормальна МЩКТ – 26,4 %, остеопенія різних ступенів тяжкості – 33,3 %, остеопороз – 25,0 % та остеосклероз – 15,3 %.

ВИСНОВКИ. 1. ККС виявляють у близько третини пацієнтів на додіалізному етапі ХХН і в близько половини хворих, які перебувають на хронічному ГД.

2. Клапанний кальциноз за ХХН поєднується з розвитком ВГПТ, який переважає у ГД-пацієнтів порівняно з додіалізними хворими.

3. ККС на діалізному етапі ХХН пов'язаний із зниженням МЩКТ.

4. Наявність комплексу порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму та параметрів його регуляції за ХХН і ККС обґрунтовує доцільність вторинної профілактики гіперпаратиреозу як у додіалізних, так і в ГД-хворих, що й стане предметом наших подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек / А. В. Смирнов, М. М. Волков, О. В. Галкина [и др.] // Тер. архив. – 2009. – № 8. – С. 49–52.
2. Гоженко А. І. Функціональна активність ендотелію у хворих із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула, О. Б. Сусла // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – № 4. – С. 21–24.
3. Иванов Д. Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д. Д. Иванов. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2010. – 200 с.
4. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек / М. М. Волков, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 31–35.
5. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики / В. Ю. Шило, Г. Е. Гендлин, Ю. Н. Перекокин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2003. – **5**, № 1 (Прилож. 1). – С. 58–67.
6. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук та ін.]. – К. : ТОВ “Полиграф-плюс”, 2010. – 224 с.
7. Кулизький М. В. Кальцій, фосфор та паратгормонні залози – стан системи та шляхи його корекції / М. В. Кулизький // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 4. – С. 66–73.
8. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23(FGF-23) и Klotho / Л. Ю. Милованова, Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов [и др.] // Тер. архив. – 2010. – № 6. – С. 66–72.
9. Насонов Е. Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы / Е. Л. Насонов // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 80–82.
10. Сміян С. І. Місце денситометрії в діагностиці остеопорозу / С. І. Сміян // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 151–154.
11. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек / А. В. Смирнов, М. М. Волков, В. А. Добронравов [и др.] // Тер. архив. – 2010. – № 6. – С. 25–28.
12. Ярема Н. І. Мінеральна щільність кісткової тканини і атерогенність ліпідів у хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією / Н. І. Ярема, Б. І. Рудик // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 5. – С. 42–45.
13. Cardiac valve calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / O. B. Susla, I. R. Mysula, A. I. Gozhenko [et al.] // Program and Abstract book of the WCN 2011 Satellite Symposium 8th Conference on Kidney Disease in Disadvantaged Populations: Disparities in Renal Disease – Moving Towards Solutions. – Victoria BC, Canada, 2011. – P. 90.
14. Daugirdas J. T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error / J. T. Daugirdas // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – № 4. – P. 1205–1213.
15. Heart valve calcification in patients with end-stage renal disease: analysis for risk factors / F. Tarrass, M. Banjelloun, M. Zamd [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2006. – **11**, № 6. – P. 494–496.
16. Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – **58**, № 5. – P. 826–834.
17. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vivo and in vitro / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // Kidney Int. – 2011. – **79**, № 10. – P. 1071–1079.
18. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis / K. Linhartova, J. Veselka, G. Sterbakova [et al.] // Circ. J. – 2008. – **72**, № 2. – P. 245–250.
19. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / K. Caqlar, M. I. Yilmaz, M. Saqlam [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2008. – **108**, № 3. – P. 233–240.
20. Strozecki P. Cardiac valve calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients / P. Strozecki, G. Odrowaz-Sypniewska, J. Manitius // Ren. Fail. – 2005. – **27**, № 6. – P. 733–738.
21. Uraemic hyperparathyroidism causes a reversible inflammatory process of aortic valve calcification in rats / M. Shuvy, S. Abedat, R. Beerli [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – **79**, № 3. – P. 492–499.
22. Valdivielso J. M. Vascular calcification: types and mechanisms / J. M. Valdivielso // Nefrologia. – 2011. – **31**, № 2. – P. 142–147.
23. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2009. – **18**, № 4. – P. 429–438.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА НА ДОДИАЛИЗНОМ И ДИАЛИЗНОМ ЭТАПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме

Изучена динамика показателей минерального метаболизма у больных хронической болезнью почек (ХБП) в условиях кальциноза клапанов сердца (ККС). Определена важная роль вторичного гиперпаратиреоза в механизмах формирования указанных повреждений сердца как у додиализных пациентов, так и у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), причем нарушения фосфорно-кальциевого обмена и параметров его регуляции были более выраженными у пациентов с ККС на диализном этапе ХБП. Показано, что клапанный кальциноз сочетается с низкой минеральной плотностью костной ткани у ГД-больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, додиализный этап, гемодиализ, кальциноз клапанов сердца, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, минеральная плотность костной ткани.

О. В. Susla
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CHARACTERISTICS OF MINERAL METABOLISM DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCINOSIS UNDER PREDIALYSIS AND DIALYSIS STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary

A study has been conducted on dynamics of indices of mineral metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) under the conditions of cardiac valve calcinosis (CVC). The important role of secondary hyperparathyroidism in mechanisms of the indicated heart damages formation in predialysis patients as well as in patients undergoing chronic haemodialysis (HD) was ascertained, and disturbances of phosphorus-calcium metabolism and parameters of its regulation were more pronounced in patients with CVC under the dialysis stage of CKD at that. It was shown that a valve calcinosis combines with low bone mineral density in HD-patients.

KEY WORDS: chronic kidney disease, predialysis stage, haemodialysis, cardiac valve calcinosis, hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, bone mineral density.

Отримано 05.04.12

Адреса для листування: О. Б. Сусла, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: oleksandrsusla@rambler.ru