

– 2001. – Vol. 15. – P. 799-804.

14. Obesity associated with hypertension or hyperlipidemia accelerates renal damage / Y. Sasatomi, M. Tada, N. Uesugi [et al.] // *Pathobiology*. – 2001. – Vol. 69, №2. – P. 113-118.

15. Obesity and hyperhomocysteinaemia after kidney transplantation / V. Teplan, O. Schuck, M. Stollova [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 5). – P. 71-73.

16. Praga M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulo-sclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1790-1798.

17. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival / H.U. Meier-Kriesche, M. Vaghela, R. Thambuganipalle [et al.] // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 68. – P. 1294-1297.

18. The effect of obesity on outcome of kidney transplantation / T. Pfeiffer, K.H. Albrecht, K. Wagner [et al.] // *Med. Klin.* – 1994. – Vol. 89. – P. 635-639.

Багрий Н.Н.

Структурные изменения почек при ожирении

Резюме. Ожирение является независимым фактором, который может приводить к структурным изменениям почек, даже при отсутствии нарушения углеводного обмена, артериальной гипертензии, гиперурикемии. Кроме того, установлено, что клиническое течение (чаще выявляется артериальная гипертензия, более высоки темпы ухудшения функции почек) многих хронических нефропатий значительно ухудшается при наличии ожирения. При этом морфологические признаки поражения почек, в том числе склероз сосудистых петель, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз, более выражены, чем у пациентов с нормальной массой тела. Нефропатия при ожирении проявляется развитием

микроальбуминурии, протеинурии и прогрессирующего ухудшения функции почек. В качестве относительно специфической морфологической формы поражения почек, индуцированной ожирением, называют фокально-сегментарный гломерулосклероз, который характеризуется значительным увеличением почечных клубочков (так называемой гломеруломегалией). У больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, развивающимся при ожирении, обнаружена положительная корреляция между индексом массы тела и уровнем суточной протеинурии.

Ключевые слова: ожирение, нефропатия, гломерулосклероз.

М.М. Bagrii

Structural Changes in the Kidneys in Obesity

Summary. Obesity is an independent factor that can lead to structural changes in the kidneys, even in the absence of carbohydrate metabolism disorders, hypertension and hyperuricemia. In addition, it was found that the clinical course of many chronic nephropathies significantly get worse in the presence of obesity. Morphological signs of kidney damage in obese patients, including sclerosis of vascular loops, tubular atrophy and interstitial fibrosis are more pronounced than in patients with normal body weight. Nephropathy in obesity is manifested in development of microalbuminuria, proteinuria and progressive deterioration of renal function. The focal segmental glomerulosclerosis, which is characterized by a significant increase in renal glomeruli is a specific morphological form of renal injury induced by obesity. In obese patients with focal segmental glomerulosclerosis was found a positive correlation between body mass index and level of daily proteinuria.

Key words: obesity, nephropathy, glomerulosclerosis.

Надійшла 28.01.2013 року.

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Середюк Н.М., Федорченко М.В., Галюк Н.М.

Кардіоваскулярна кальцифікація: у фокусі варфарин

Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. каф. – проф. Н.М.Середюк)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У роботі представлено систематизований огляд літератури з питання про кальцифікацію коронарних артерій та клапанного апарату серця, описано її молекулярні механізми та клінічні наслідки у пацієнтів. Грунтуючись на молекулярних теоріях виникнення кальцифікації коронарних артерій, підтверджене припущення про можливу індукцію широко застосовуваним в кардіологічній практиці антикоагулянтном-антагоністом вітаміну К варфарином процесу депозиції кальцію в стінці коронарних судин. Розглянуті можливі способи зупинки прогресування кальцифікації та потенційні чинники її регресу, що дозволяє розглядати коронарну кальцифікацію як оборотний процес, з власними активаторами та інгібіторами. Представлені найновіші погляди на комплексне лікування хворих із коронарною кальцифікацією. Запропоновані альтернативні стратегії антикоагулянтної терапії у хворих із кальцифікацією коронарних артерій.

Ключові слова: кальцифікація коронарних артерій, кальциєвий індекс, ризик-чинники серцево-судинних подій.

Кардіоваскулярна кальцифікація – це патологічне накопичення фосфату кальцію в судинах, міокарді та на клапанах серця [1]. Клінічні наслідки серцево-судинної кальцифікації залежать від локалізації та об'єму ураження. В серці це проявляється потовщеннями та розривами стулок клапанів, у артеріолах малого калібру – урекемічною артеріолопатією [2]. В коронарних артеріях кальцифікація позитивно корелює із атеросклеротичним ураженням, проявляється стенозами, фібропроліферативними процесами в стінці судин, призводить до збільшення ризику серцево-судинних подій [16,23], а також є ризик-чинником щодо розвитку диссекцій

судинної стінки при проведенні ангіопластики [3]. Доведено, що інтимальна кальцифікація виникає і прогресує паралельно із атеросклеротичним ураженням судинної стінки. Артеріальна дисфункція виникає внаслідок звуження просвіту судини з наступним розвитком ішемії в нижче розташованих ділянках міокарда [1]. Гострі серцеві події в тому числі інфаркт міокарду, пов'язані із сепарацією "твердої" частини бляшки (кристали кальцію) і "м'якого" матеріалу (ліпідне ядро), внаслідок чого виникає розрив бляшки [11,14].

Кальцифікація медії (склероз Менкеберга) також характеризується дифузними депозитами кристалів кальцію в судинній стінці (середньому прошарку стінки артерії) і часто спостерігається у осіб старшого віку та у пацієнтів з метаболічними розладами, на кшталт метаболічного синдрому, цукрового діабету та хронічної хвороби нирок IV – V стадій. Кальцифікація медії є концентричною та не спричинює деформації судинного просвіту, але призводить до розвитку значної жорсткості судинної стінки [8]. Результатом цього є виражене збільшення швидкості поширення пульсової хвилі та підвищення жорсткості аорти.

Для пояснення молекулярних механізмів депозиції кристалів кальцію в товщі судинної стінки на ліпідній матриці обговорюються чотири різні даної концепції:

- втрата природних інгібіторів кальцифікації;
- індукція утворення кісткової тканини внаслідок фенотипової зміни ендотеліальних клітин на остеобластоподібні клітини;

• циркуляція в крові кристаловмісних комплексів, які спричинюють ектопічну кальцифікацію, осідаючи в інтимі судин;

• загибель клітин з подальшою кальцифікацією на матриці із апоптозних тілець.

Найбільш широке практичне значення має теорія втрати природних інгібіторів кальцифікації [17], оскільки на її підставі стає зрозуміло, що природні інгібітори кальцифікації, яких багато в тканинах органів і рідинах організму, не дає їм можливості кристалізуватись, незважаючи на високу концентрацію в організмі кальцію та фосфатів.

Одним із пріоритетних природних інгібіторів кальцифікації є матричний Gla – протеїн (MGP), який містить 5 γ -карбоксіглютаматну кислоту (Gla). Остання в нормі виділяється у високих концентраціях хондроцитами та гладкими м'язами. MGP є кальцій-зв'язуючим білком, тому основним механізмом його дії є зв'язування Gla-ділянок із кальцієм та утворення хелатних сполук. Знайдені в крові циркулюючі комплекси із MGP, кальцію та фосфатів, наводять на думку про участь MGP в їх кліренсі [22]. Крім того, MGP, з'єднуючись із еластином, набуває властивостей маскувати місця мінералізації в судинній стінці [20].

Гладкі м'язи секретують MGP в неактивній формі. Для переходу в активну форму, MGP зазнає і-карбоксілювання, яке вимагає присутності вітаміну К як кофактора. Блокуючи γ -карбоксілювання вітаміну К-залежних білків загортальної системи крові (II, VII, IX і X фактори згортання) у печінці, антагоніст вітаміну К варфарин гальмує тромбоутворення. Разом з тим гальмування зазнають і процеси 'периферійного' карбоксілювання, внаслідок чого інактивується утворення MGP [18].

Інший природний інгібітор кальцифікації тканин є α_2 -HS-глікопротеїн (фетуїн), знайдений у високих концентраціях в крові. Він також циркулює в комплексі із MGP і бере участь в кліренсі кальцію та фосфатів. Недавнє дослідження у 312 пацієнтів, що знаходилися на гемодіалізі, показало, що концентрація α_2 -HS-глікопротеїну в крові таких пацієнтів була істотно нижчою, ніж у здорових людей [12], що нашою думкою на думку про те, що недостатність α_2 -HS може бути причиною надлишкової кальцифікації серця у пацієнтів із термінальною стадією хронічної хвороби нирок [5].

Ще одним цікавим білком є остеопонтин (OPN), який міститься в місцях кальцифікації та атеросклеротичного ураження судин і клапанів серця, але відсутній у незмінених судинах [4,6,10]. OPN є фосфопротеїном за структурою, в нормі він присутній в мінералізованих тканинах (кістки, зуби). Вважається, що OPN бере участь регуляції мінералізації як інгібітор росту кристалів апатиту та виконує функції остеобласта за допомогою β_3 -інтегрину. [7]

Припущення про наявність зв'язку між призначенням варфарину та розвитком кальцифікації коронарних артерій, породжує запитання: чи не прискорює Варфарин кальциноз коронарних артерій у хворих, які тривалий час отримують цей препарат. Відповідь на це запитання, можливо, криється у складності самого процесу карбоксілювання. Генетична мінливість ферментів процесу карбоксілювання може пояснити індивідуальну 'чутливість' до судинних ефектів варфарину: виникнення кальцинозу та ризику диссекції судинної стінки при проведенні балонної ангіопластики [24]. Асоціація між певним генетичним поліморфізмом і коронарною хворобою серця (КХС) дозволяє припустити, що у деяких пацієнтів судинні ефекти варфарину переважатимуть над антикоагулянтними ефектами [9].

Донедавна вважалось, що кальцифікація коронарних судин носить незворотний характер. Виходячи із патогенезу, кальцифікація – активний процес, із власними інгібіторами та активаторами.

Відміна варфарину з подальшим призначенням альтернативної антикоагулянтної терапії (рivarоксабан, дабігатран) повинна бути першим кроком для регресу кальцинозу.

Статини, які мають численні плейотропні ефекти, також пригнічують кальцифікацію людських гладких м'язів. Призначення статинів, як відомо, знижує рівень вітаміну D3 в крові, а також зменшує важкість варфарин-індукованої кальцифікації коронарних судин у щурів [13,15].

Біфосфонати першого покоління також мають властивість пригнічувати вітаміну D-індуковану кальцифікацію коронарних судин, що підтверджується рядом досліджень [5].

Остеопротегерин, декретований білок із родини тумор-некротичних факторів пригнічує диференціацію остеокластів та їх активацію, внаслідок чого також може укріплювати судинну стінку.

Є повідомлення про те, що варфарин-індуковану кальцифікацію можна попередити прийомом вітаміну К, що асоціюється зі значним зменшенням інтенсивності апоптозу гладком'язових клітин. Стінка судин акумулює, в основному, вітаміну К₂. Доведено, що одночасний прийом великих доз обох форм вітаміну К (К₁ і К₂) призводить до суттєвого зниження кальцинозу коронарних судин [19,21].

Висновки

1. Кардіоваскулярна кальцифікація є серйозною проблемою кардіології, адже йдеться не лише про ураження клапанного апарату, але й про стенозування коронарних артерій, диссекції інфаркт-залежної судини під час коронарної ангіопластики.

2. Рівень кальцієвого навантаження коронарних судин (кальцієвий коронарний індекс – ККІ) необхідно визначати всім хворим на хронічні форми ІХС. При значенні ККІ > 400 одиниць за Агатстоном, хворих слід скеровувати на селективну коронарографію для вирішення питання щодо ревааскуляризації (ЧКВ, АКШ).

3. Тривале застосування антагоніста вітаміну К варфарину потенційно небезпечно в плані варфарин-індукованої кардіоваскулярної кальцифікації і вимагає переходу на альтернативні стратегії антикоагулянтної терапії (рivarоксабан, дабігартан).

Література

1. Beadenkopf W.G. Calcification in the coronary arteries and its relationship to arteriosclerosis and myocardial infarction / W.G. Beadenkopf, A.S. Daoud, B.M. Love // Am J Roentgenol. - 1964. - Vol.92. - P.865-871.
2. Coates T. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy / T. Coates, G.S. Kirkland, R.B. Dymock // Am J Kidney Dis. - 1998. - Vol 32. P.384-391.
3. Fitzgerald P.J. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound / P.J. Fitzgerald, T.A. Ports, P.G. Yock // Circulation. - 1992. - Vol. 86. P.64-70.
4. Fitzpatrick L.A. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis / L.A. Fitzpatrick, A. Severson, W.D. Edwards // J. Clin Invest. - 1994. - Vol. 94. P. 1597-1604.
5. Francis M.D. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo / M.D. Francis, R.G. Russe, H. Fleisch // Science. - 1969. Vol.165. - P.1264-1266.
6. Giachelli C.M. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques / C.M. Giachelli, N. Bae, C.F. Alpers // J Clin Invest. - 1993. - Vol.92. - P.1686-1696.
7. Giachelli C.M. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization / C.M. Giachelli, S. Steitz // Matrix Biol. - 2000. - Vol.19. - P. 622-626.
8. Guirín A.P. Arterial stiffness and vascular calcifications in end-stage renal disease / A.P. Guirín, G.M. London, S.J. Marchais // Nephrol Dial Transplant. - 2000. - Vol. 15. - P.1014-1021.
9. Hara K. Comparison of inhibitory effects of warfarin on gamma-carboxylation between bone and liver in rats / K. Hara, M. Kobayashi // J Bone Miner Metab. - Vol. 23. - 2005. - P.366-372.
10. Hirota S. Expression of osteopontin messenger-RNA by mac-

rophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification / S. Hirota, M. Imakita, K. Kohri K. // Am J Pathol. – 1993. – Vol.143. – P.1003–1008.

11. Hoshino T. Mechanical stress analysis of rigid inclusion in distensible material: a model of atherosclerotic calcification and plaque vulnerability / T. Hoshino, L.A. Chow, J.J. Hsu. - Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2009. – Vol.297. – P.802–810.

12. Ketteler M. Association of low fetuin-A(AHSG) concentrations in serum with Cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional Study / M. Ketteler, P. Bongartz, R. Westenfeld // J.Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P.827–833.

13. Li H. Atorvastatin reduced calcification in rat arteries and vascular smooth muscle cells. / Li H., Tao H.R., Hu T., et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;107:798–802.

14. Lin T. C. Mechanical response of a calcified plaque model to fluid shear force / T.C. Lin, Y. Tintut, A. Lyman // Ann Biomed Eng. – 2006. – Vol. 34. – P.1535–1541.

15. Liu C. Effects of atorvastatin on warfarin- induced aortic medial calcification and systolic blood pressure in rats / C. Liu, J. Wan, Q. Yang // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2008. – Vol.28. – P.535–538.

16. Sangiorgi G. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using non decalcifying methodology / G. Sangiorgi, J.A. Rumberger, A. Severson // J Am Coll Cardiol. - 1998. – Vol. 31. – P. 126–133.

17. Schinke T. Vascular calcification — a passive process in need of inhibitors / T. Schinke, G. Karsenty // Nephrol Dial Transplant. - 2000.- Vol. 15.- P.1272–1274.

18. Schurgers L.J. Posttranslational modifications regulate matrix-Gla-protein (MGP) function: importance for inhibition of vascular / H.M. Spronk, J.N. Skepper // J Thromb Haemost. – Vol. 5. – 2007. - P.2503–2511.

19. Schurgers L.J. Regression of warfarin - induced medial elastocalcification by high intake of vitamin K in rats. Blood / L.J. Schurgers, H.M. Spronk // 2007. – Vol. 109. – P. 2823–2831.

20. Spronk H.M. Matrix-Gla-protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall / H.M. Spronk, B.A. Soute B.A. // Biochem Biophys Res Commun. – 2001. – Vol. 289. – P. 485–490.

21. Spronk H.M. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats / H.M. Spronk, B.A. Soute, L.J. Schurgers // J Vasc Res. - 2003. – Vol.40. - P. 531–537.

22. Price P.A. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin and matrix-Gla-protein in the serum of etidronate-treated rats / P.A. Price, G.R. Thomas, A.W. Pardini // J Biol Chem/ - 2002/ - Vol. 277. – P.3926–3934.

23. Puentes G. Estimation of coronary calcium mass using electron beam computed tomography: a promising approach for predicting coronary events? / G. Puentes, R. Detrano, W. Tang // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1313–1315.

24. Wang Y. VKORC-1 haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease and aortic dissection) / Y. Wang, W. Zhang, Y. Zhang // Circulation. – 2006. - Vol.113. – P. 1615–1621.

Надійшла 10.06.2013 року.

УДК 616.24-007.271

Стовбан М.П., Островський М.М.

Прогноз для хворого з частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень

Кафедра фізіотерапії і пульмонології з курсом професійних хвороб (зав. каф. - проф. Островський М.М.)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Неухильний прогрес у розумінні проблеми обструктивних захворювань легень ставить ще більше нових і невирішених питань, що знаходить відображення в багатьох публікаціях останніх років, у тому числі і в матеріалах щорічного конгресу Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society - ERS), який відбувся у вересні 2011р. в м. Амстердам.

Мабуть, єдиним, що не викликає розбіжностей серед дослідників проблеми хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), слід вважати негативні прогнози щодо його поширення в найближчі десятиліття, адже саме від фенотипу ХОЗЛ залежать як підходи до діагностики, так і питання раціональної терапії, що робить дану патологію однією із найбільших проблем охорони здоров'я.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, фенотип.

В медико-соціальному та економічному плані ХОЗЛ є однією із основних причин хронічної захворюваності та летальності в усьому світі, адже біля 210 млн. хворіє та 3 млн. осіб щороку гине, що складає близько 5 % всіх смертей [1–6], а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ знаходиться уже на 13-му місці [1–3].

Дані епідеміологічних досліджень, проведених протягом останнього десятиліття, свідчать про високу поширеність даної патології у всіх вікових групах, що становить близько 1%, а у віці старше 40 років - досягає 11,8 % у чоловіків та 8,5 % у жінок [6].

На сьогоднішній день прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення нашої планети має величезний економічний вплив: за

даними 2011 року 1/5 частина причин втрати працездатності займає ХОЗЛ, середній вік виходу на пенсію ХОЗЛ - 54 роки (зменшений на 11 років) [3, 7, 8]. В США прижиттєві збитки від ХОЗЛ становлять 316.000 \$ на людину, причому до 60% цих коштів витрачаються впродовж останніх 6–9 місяців життя [1, 2].

Прогнози фахівців несприятливі: поширеність ХОЗЛ за 20 років до 2015 р. збільшиться серед чоловіків на 43 %, серед жінок - на 142 % [9, 10], а до 2030 року – ХОЗЛ стане однією з провідних причин смертності, посівши чільне 3 місце серед 15 основних факторів глобальної летальності [1–3, 11].

Довгий час загострення ХОЗЛ розглядалися як епізоди клінічної декомпенсації захворювання більшої чи меншої тривалості, чий наслідок обмежені часом самих епізодів. Але сьогодні відомо, що значна частина пацієнтів не відновлюються після загострення повністю, і це є причиною наслідків як легеневого, так і системного характеру. У разі частих повторних загострень ці наслідки можуть накопичуватися і складати взаємний кумулятивний ефект. Підтримує цю думку й вітчизняна пульмонологічна школа, вбачаючи в кожному загостренні клінічно значиме явище, яке негативно впливає на прогноз і виживання хворих на ХОЗЛ (якщо було 3–4 загострення на рік, то виживало 20 %, а якщо загострень було 1–2 рази – 60–70 % пацієнтів упродовж п'яти років) [3, 12].

Група провідних вчених, що займаються проблемою ХОЗЛ, запропонувала ввести поняття фенотипу хвороби і спробувати встановити його серед хворих на ХОЗЛ при II-