

© М.М.Волков, Л.А.Гордеева, А.В.Смирнов, 2009
УДК 616.61-036.12:616.136-003.84

М.М. Волков¹, Л.А. Гордеева², А.В. Смирнов^{1,2}

КАЛЬЦИНОЗ БРЮШНОЙ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

M.M. Volkov, L.A. Gordeyeva, A.V. Smirnov

CALCIFICATION OF ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Сосудистая кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) прогрессирует значительно быстрее и существенно ухудшает их выживаемость. Кальцификация является активным процессом, сходным с костеобразованием, обусловленным трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные под влиянием неблагоприятных факторов, связанных с ХБП. Выраженность кальциноза можно оценить количественно с помощью простого и информативного рентгенологического исследования брюшной аорты. По нашим данным у пациентов с ХБП 1–5 стадий тяжесть кальциноза брюшной аорты (КБА) нарастает при снижении скорости клубочковой фильтрации и связана с прогрессирующим атеросклерозом и факторами его риска, в свою очередь, сопряженными с нарушением фосфорно-кальциевого баланса; последние факторы доминируют в генезе кальциноза у пациентов с ХБП 5Д ст., находящихся на гемодиализе. Впервые обнаружено, что более выраженный КБА взаимосвязан со снижением минеральной плотности костей. Длительная терапия активными формами витамина D сочетается с меньшей тяжестью КБА у пациентов, получающих гемодиализ.

Ключевые слова: кальциноз брюшной аорты, хроническая болезнь почек, гемодиализ, фосфорно-кальциевый баланс, атеросклероз.

ABSTRACT

Vascular calcification in patients with chronic kidney disease (CKD) progresses much faster and essentially worsens their survival rate. Calcification is an active process similar to bone formation, caused by transformation of smooth muscle cells in osteoblast-like ones under the influence of the adverse factors connected with CKD. The extent of calcification can be evaluated quantitatively by means of simple and informative X-ray examination of abdominal aorta. According to our data the severity of abdominal aorta calcification (AAC) in patients with CKD of 1-5 stages increases along with a decrease of glomerular filtration rate and is connected with progressive atherosclerosis and its risk factors, which in their turn, are associated with phosphorus-calcium imbalance. These factors dominate in calcification genesis in patients with CKD of 5d stage being on a hemodialysis. For the first time it is revealed, that more expressed AAC is interrelated with a decrease of mineral bone density. The long-term treatment by active forms of vitamin D is associated with the lessening of AAC extent in the patients receiving a hemodialysis.

Key words: abdominal aorta, calcification, chronic kidney disease, hemodialysis, phosphorus-calcium balance, atherosclerosis.

Сосудистая кальцификация значительно чаще встречается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с общей популяцией [1]. Ее наличие и выраженность является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности у пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД) [2]. У больных с ХБП быстрее прогрессирует кальциноз как внутренней оболочки сосудов, интимы (проявление атеросклероза), так средней, меди (артериосклероз). Первый вариант кальциноза способствует стенозированию и тромбозу артерий. При

втором варианте кальциноза, более характерном для пациентов с ХБП, повышается жесткость сосудистой стенки [3], что находит отражение в ускорении проведения пульсовой волны [4] и увеличении пульсового артериального давления [5]. Повышение систолического пика артериального давления приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, снижение диастолического давления ухудшает наполнение коронарных артерий кровью [6], что в итоге увеличивает вероятность развития ишемии миокарда [7].

Сосудистая кальцификация является активным клеточно-опосредованным процессом [8]. Повреждение сосудистой стенки вследствие фосфорно-

Волков М.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-69-46, E-mail: vmm58@mail.ru

кальциевого дисбаланса, воздействия окисленных липидов, воспаления, гипертензии и других факторов вызывает апоптоз гладкомышечных клеток, освобождение везикул с последующей минеральной преципитацией и отложением гидроксиапатита. В норме при этом происходит экспрессия ингибиторов кальцификации, как местных, синтезируемых сосудистой стенкой (матриксного белка гамма-карбоксиглутаминовой кислоты – MGP, пиррофосфата, остеопротегерина, костного морфогенного протеина – BMP-2), так и циркулирующих (fetuin A). Снижение выработки или нарушение функции этих протеинов под влиянием транскрипционного фактора Cbfa1/Runx2 приводит к трансформации гладкомышечных клеток в остеобластоподобные, способных к образованию остеоида с последующей его минерализацией.

Для количественной оценки кальциноза коронарных артерий применяются электронно-лучевая и многослойная компьютерная томография, для диагностики поражения сонных, бедренных артерий и аорты – двухмерная сонография. Рентгенологическое исследование брюшной аорты является простым (требуется выполнить боковую рентгенограмму поясничного отдела позвоночника) и при этом весьма информативным методом [9], позволяющим полуколичественно и даже количественно оценить выраженность кальциноза. По одному из методов брюшную аорту на уровне I–IV поясничных позвонков (L_1 – L_{IV}) делят на 4 сегмента и оценивают выраженность кальцификации передней и задней стенок аорты каждого сегмента в баллах (от 0 до 3), которые потом суммируют [10]. По другой методике определяют суммарную длину всех кальцинатов брюшной аорты на уровне L_1 – L_{IV} [13]. Ценность данного исследования подтверждается фактом связи кальциноза брюшной аорты (КБА) с сердечно-сосудистой патологией [9], выживаемостью пациентов с ХБП 5Д ст. [11], а также взаимосвязью КБА и коронарных артерий [12].

Наиболее существенными факторами, ассоциированными с выраженностью КБА, являются длительность ГД [14, 9], пожилой возраст пациентов [9], наличие сахарного диабета [14], высокая артериальная гипертензия [14, 15], недостаточное питания, системное воспаление [16], высокие уровни кальция, фосфата сыворотки крови [14, 15], гиперпаратиреоз [17].

Мы оценили количественно КБА как суммарную длину кальцинатов брюшной аорты на уровне L_1 – L_{IV} по модифицированной методике, описанной А.Е. Нак и соавт. [24] у 149 пациентов с ХБП 1-5 стадий, не находящихся на ГД, и 65 пациентов с ХБП 5Д ст., получающих ГД.

В первой группе КБА был выявлен у 38,9% пациентов и чаще встречался при наличии ИБС (58,3% и 32,3%; $p=0,014$), сердечной недостаточности (58,3% и 27,9%; $p<0,001$) и сахарного диабета (78,3% и 48,4%; $p<0,001$). Выраженность КБА прямо коррелировала с: возрастом пациентов ($R_s=0,41$; $p<0,001$), толщиной комплекса интимамедиа (КИМ), отражающей тяжесть атеросклероза ($R_s=0,36$; $p<0,001$), пульсовым артериальным давлением ($R_s=0,40$; $p<0,001$), уровнями паратгормона ($R_s=0,19$; $p=0,035$), фосфата ($R_s=0,19$; $p=0,022$), производением кальций-фосфат сыворотки крови ($R_s=0,21$; $p=0,013$) и обратно со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ; $R_s=-0,20$; $p=0,013$). По данным эхокардиографии была обнаружена прямая ассоциация выраженности КБА с: размерами правого ($R_s=0,29$; $p=0,001$), левого предсердий ($R_s=0,25$; $p=0,005$), выраженностью гипертрофии левого желудочка ($R_s=0,28$; $p=0,002$), частотой развития кальциноза и стеноза аортального ($R_s=0,37$; $p<0,001$) и митрального клапанов ($R_s=0,29$; $p=0,012$). Важно отметить, что при более значительном КБА были больше выражены костные изменения, характеризующиеся уменьшением толщины кортикальных слоев II пястной кости ($R_s=-0,20$; $p=0,018$) и кортико-диафизарного индекса ($R_s=-0,32$; $p<0,001$). По данным множественного регрессионного анализа выраженность КБА была связана ($R^2=0,14$; $F=11,8$; $p<0,001$): с возрастом пациентов ($t=3,50$; $p<0,001$) и СКФ ($t=1,97$; $p=0,05$).

Из обследованных 65 пациентов с ХБП 5Д ст. у 58,5% был обнаружен КБА. У этих больных чаще встречался кальциноз митрального и аортального клапанов сердца (66,7% против 5%, $p=0,0003$), наблюдалась тенденция более частого наличия ИБС (65,8% против 44,4%; $p=0,087$). Более выраженный КБА отмечался у пациентов с: большей длительностью гемодиализного лечения ($R_s=0,45$; $p<0,001$), меньшим индексом массы тела ($R_s=-0,26$; $p=0,04$), большей толщиной КИМ ($R_s=0,41$; $p=0,021$), более высокими значениями кальция ($R_s=0,39$; $p=0,001$), С-реактивного белка сыворотки ($R_s=0,38$; $p=0,019$), более низкой минеральной плотностью костей предплечья по данным денситометрии ($R_s=-0,37$; $p=0,019$), наличием ишемии при кардиомониторировании ($R_s=0,31$; $p=0,03$), частой желудочковой экстрасистолой ($R_s=0,34$; $p=0,021$), а также более значительными диаметром ($R_s=0,32$; $p=0,012$), толщиной стенки правого желудочка ($R_s=0,56$; $p=0,004$), относительной толщиной стенки левого желудочка ($R_s=0,26$; $p=0,045$), более высоким давлением в легочной артерии ($R_s=0,29$; $p=0,024$). У пациентов, длительно получавших активную форму витамина D (альфакальцидол), КБА был выра-

жен меньше ($R_s = -0,36$; $p = 0,005$). По данным дискриминантного анализа наличие КБА определяли следующие независимые факторы ($F = 9,9$; $p < 0,001$): продолжительность ГД ($p = 0,008$) и длительность терапии альфакальцидолом ($p = 0,0025$).

Можно сделать вывод, что у пациентов с ХБП 1-5 ст. выраженность КБА нарастает при снижении СКФ и связана с прогрессирующим атеросклерозом и факторами его риска, в свою очередь, сопряженными с нарушением фосфорно-кальциевого баланса; причем последние факторы доминируют в генезе кальциноза у пациентов с ХБП 5Д ст. Впервые обнаружено, что более выраженный КБА взаимосвязан со снижением минеральной плотности костей. Длительная терапия витамином D ассоциирована с меньшей выраженностью КБА у пациентов с ХБП 5Д ст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kramer H, Toto R, Peshock R et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):507–513
2. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938–942
3. Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005; (94):S120–S127
4. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9):1731–1740
5. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens Suppl* 1999;17(2):S3–S6
6. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JL. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 1972;30(1):67–81
7. Ohtsuka S, Kakiyama M, Watanabe H, Sugishita Y. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1406–1414
8. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial* 2007;20(2):103–109
9. Honkanen E, Kaupila L, Wikstrom B et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):4009–4015
10. Wilson PW, Kaupila LI, O'Donnell CJ et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103(11):1529–1534
11. Kushiyama F, Wada H, Sakakura M et al. Prognostic impact of aortic calcification index and ankle-arm blood pressure index in patients under hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):161–119
12. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A et al. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2):508–514
13. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(8):1926–1931
14. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11):2472–2478
15. Kimura K, Saika Y, Otani H et al. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S238–S241
16. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K et al. C-reactive protein is a significant predictor of vascular calcification of both aorta and hand arteries. *Semin Nephrol* 2004; 24(5):408–412
17. Porter CJ, Stavroulopoulos A, Roe SD et al. Detection of coronary and peripheral artery calcification in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4, with and without diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(11):3208–3213

Поступила в редакцию 11.06.2009 г.

Принята в печать 13.07.2009 г.