

И.Ю. Журавлева, А.В. Веремеев, О.Н. Хрячкова, Н.Г. Никонорова*

Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с приобретенными пороками сердца

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН

* МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, juravl_irina@mail.ru

УДК 616-092.4; 616.126.3
БАК 14.01.26

Поступила в редколлегию
29 июля 2013 г.

© И.Ю. Журавлева,
А.В. Веремеев,
О.Н. Хрячкова,
Н.Г. Никонорова, 2013

Изучены некоторые показатели кальций-фосфорного обмена у больных с пороками сердца, сформировавшимися в результате ревматической болезни сердца (РБС) и инфекционного эндокардита (ИЭ). В сыворотке крови 88 пациентов (мужчины в возрасте 65 лет, РБС – n = 67, ИЭ – n = 21) исследовали концентрации кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина, витамина D, супероксиддисмутазы (СОД) и общего количества перекисей, а также активность щелочной фосфатазы и ее костного изофермента (ВАР). В обеих группах выявлены гипокальциемия, дефицит витамина D, повышение уровня ПТГ, перекисных соединений, а также выраженное снижение концентрации СОД по сравнению с референсными значениями. У больных ИЭ также повышена концентрация остеокальцина и активность ВАР; у больных РБС отмечена гипофосфатемия. Обсуждаются некоторые механизмы и патогенетические взаимосвязи выявленных нарушений. Установлено, что РБС и ИЭ приводят к выраженным системным нарушениям кальций-фосфорного обмена. Ключевые слова: кальций; фосфор; метаболизм; пороки сердца.

Известно, что в патогенезе кальцификации биологических протезов клапанов сердца участвуют как факторы имплантата, так и факторы реципиента [1]. Однако, несмотря на многолетний интерес и многочисленные исследования, патогенетические взаимосвязи и вклад каждого фактора реципиента в развитие патологического процесса до сих пор остаются неясными. Логично предположить, что определенную роль в нарушении метаболизма кальция и фосфора, интегрируемом впоследствии в патогенетическую цепь кальцификации биопротезов, вносят ревматическая болезнь сердца и инфекционный эндокардит – основные заболевания, приводящие в России к протезированию клапанов сердца. В связи с этим целью настоящей работы стало изучение некоторых показателей кальций-фосфорного обмена и оксидативной системы у больных с пороками сердца, сформировавшимися в результате инфекционного эндокардита и ревматической болезни сердца.

Материал и методы

Были обследованы 88 пациентов мужского пола (старше 16 лет), находившиеся на лечении в Кузбасском кардиологическом центре в период с 2007 по 2009 г. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от клинического диагноза – первичный инфек-

ционный эндокардит (ИЭ) (n = 21) и ревматическая болезнь сердца (РБС) (n = 67).

В группе РБС средний возраст пациентов составил 65, в группе ИЭ – 67 лет. Средний функциональный класс по NYHA составил 3,2 в группе РБС и 3,4 – в группе ИЭ. Пороки нативных клапанов сердца сформировались в результате основного заболевания, ни один из пациентов не подвергался ранее операции протезирования клапанов. Если протезирование клапанов сердца было запланировано в ходе настоящей госпитализации, то образцы крови были забраны как минимум за 5–7 дней до предполагаемого хирургического вмешательства на основании информированного согласия пациента. Образцы крови для исследования забирали утром натощак.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием планшетного ридера «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) определяли концентрации паратиреоидного гормона (DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT, (Diagnostic System Laboratories, США), кальцитонина (Calcitonin ELISA, Biomerica, США), 25-ОН витамина D (25-Hydroxy Vitamin D, IDS OSTEIA, США), остеокальцина (N-MID Osteocalcin ELISA, IDS, США), костного изофермента щелочной фосфатазы (METRA VAP, Quidel corp., США), супероксиддисму-

*Показатели
кальций-фосфорного
метаболизма и
оксидативной системы
в сыворотке крови
больных ревматической
болезнью сердца
и инфекционным
эндокардитом*

Показатель	РБС	ИЭ	p	Референсные значения
Кальций, ммоль/л	1,78±0,15	1,83±0,21	0,67	2,1–2,5
Фосфор, ммоль/л	0,83±0,38	1,06±0,44	0,01	0,9–1,9
Щелочная фосфатаза, Ед/л	151,1±50	247,85±154,06	0,03	70–306
Костный изофермент щелочной фосфатазы, Ед/л	20,5±6,8	56,4±42,7	0,0001	15–41,3
Кальцитонин, пг/мл	8,37±0,9	6,36±2,79	0,4	<30
Паратирин, пг/мл	83,1±48,6	97,8±58,7	0,24	21–45
Витамин D, пмоль/л	37±17,6	38,9±17,4	0,53	47,7–144
Остеокальцин, нг/мл	22,7±11,24	64,7±45,5	0,0006	9,6–40
Уровень общей перекиси, мкмоль/л	626,5±63,9	492,7±188,1	0,54	<350
Супероксиддисмутаза, нг/мл	0,18±0,14	0,18±0,15	0,69	22,5–102,9

тазы (Cu/Zn SOD, BenderMedsystem, Австрия). Колориметрическим методом определяли количество перекисей в сыворотке (OxyStat, Biomedica Grupp, Германия).

На автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 320i (Thermo Scientific, Финляндия) определяли концентрацию кальция, фосфора и щелочной фосфатазы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для описания признаков с отличным от нормального распределением рассчитывали медиану с указанием межквартильного размаха. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали непараметрический критерий U Вилкоксона – Манна – Уитни для независимых выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

У больных обеих групп наблюдали нарушения минерального обмена различной степени выраженности и взрыв процессов липопероксидации. Полученные результаты в сравнении с референсными значениями представлены в таблице.

В обеих группах была выявлена гипокальциемия. Так, в группе пациентов с РБС концентрация кальция составила $1,78 \pm 0,15$ ммоль/л, а в группе ИЭ – $1,83 \pm 0,21$ ммоль/л, что ниже минимальной границы нормы (2,1 ммоль/л) на 15,2 и 12,9%. В то же время при сравнении этих групп достоверных различий между ними не обнаружено ($p = 0,67$).

Помимо этого в группе пациентов с РБС наблюдали небольшую гипофосфатемию – $0,83 \pm 0,38$ ммоль/л, что несколько ниже нормальных значений. В то же время в группе пациентов с ИЭ уровень фосфора находился в пределах референсных значений и составил $1,06 \pm 0,44$ ммоль/л. Кроме того, были обнаружены достоверные ($p = 0,01$) различия по кон-

центрации фосфора между группами обследуемых: у пациентов с РБС она была на 21,6% ниже.

Уровень щелочной фосфатазы в обеих группах не выходил за рамки референсных значений (70–306 Ед/л), однако различия между группами были достоверны ($p = 0,03$). Так, в группе больных с ревматической болезнью сердца уровень щелочной фосфатазы составил $151,1 \pm 50$ Ед/л, что на 39% меньше ($p = 0,03$) значений, полученных в группе пациентов с инфекционным эндокардитом ($247,85 \pm 154,06$ Ед/л).

Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР) демонстрировал несколько иную закономерность. В группе пациентов с РБС концентрация ВАР находилась в пределах нормальных значений и составила $20,5 \pm 6,8$ Ед/л, в то время как в группе пациентов с ИЭ – $56,4 \pm 42,7$ Ед/л, что на 26,7% выше максимального уровня референсных значений (15–41,3 Ед/л) и на 63,6% выше ($p = 0,0001$), чем в группе РБС.

Далее было изучено гормональное звено регуляции кальций-фосфорного обмена у пациентов с РБС и ИЭ.

При анализе концентрации кальцитонина не выявили ни каких-либо различий между группами обследуемых ($p = 0,4$), ни отклонений от нормальных значений (менее 30 пг/мл). Так, концентрация кальцитонина в группе РБС составила $8,37 \pm 0,9$ пг/мл, а в группе ИЭ – $6,36 \pm 2,79$ пг/мл.

В то же время значения паратиреоидного гормона (ПТГ) в обеих группах пациентов широко варьировали, однако в среднем значительно превышали референсные показатели (21–45 пг/мл). Достоверных различий между группами не выявлено ($p = 0,24$). Так, в группе пациентов с РБС концентрация данного метаболита была на уровне $83,1 \pm 48,6$ пг/мл, что на 45,8% выше нормальных значений. В группе пациентов с ИЭ концентрация ПТГ была на 53,9% выше референсных значений и составила $97,8 \pm 58,7$ пг/мл.

В обеих группах концентрация витамина D отличалась широкой индивидуальной вариабельностью, но в среднем была несколько ниже нормаль-

ных значений ($47,7-144,0$ пмоль/л): при РБС – на $22,4\%$ ($37 \pm 17,6$ пмоль/л), при ИЭ на $18,4\%$ ($38,9 \pm 17,4$ пмоль/л) ниже минимальной границы нормы.

Уровень остеокальцина в группе пациентов РБС не выходил за пределы нормальных значений и составил $22,7 \pm 11,24$ нг/мл, что на $64,9\%$ ниже ($p = 0,0006$) показателей группы больных ИЭ. В последней группе концентрация остеокальцина находилась на уровне $64,7 \pm 45,5$ нг/мл и значительно (на $38,1\%$) превышала максимальную границу нормы ($9,6-40,0$ нг/мл).

Отдельная роль в выявленных нарушениях фосфорно-кальциевого обмена принадлежит окислительному стрессу. Важно заметить, что уровень общей оксидативной активности в обеих группах превосходил референсные значения (<350 мкмоль/л). Так, в группе РБС этот показатель был на уровне $626,5 \pm 63,9$ мкмоль/л, что на $44,1\%$ превышает максимальную границу нормы. В группе пациентов с ИЭ данный показатель широко варьировал и в среднем составил $492,7 \pm 188,1$ мкмоль/л, что на $28,9\%$ выше допустимых значений нормы. Однако достоверных различий между данными группами не было выявлено ($p = 0,54$).

Что касается основного антиоксидантного фактора – супероксиддисмутазы (SOD), то в обеих группах снижение концентрации этого фермента носило катастрофический характер, что может свидетельствовать о срыве антиоксидантной системы и лавинообразном потенцировании процессов липопероксидации. Так, в группе пациентов с РБС концентрация SOD в сыворотке крови находилась на уровне $0,18 \pm 0,14$ нг/мл. В группе пациентов с ИЭ – $0,18 \pm 0,15$ нг/мл. Таким образом, в обеих группах данный показатель был в 125 раз ниже минимальной границы нормы.

Обсуждение

Ранее было показано, что у больных с кальцификацией естественных клапанов сердца на фоне РБС наличествуют гипокальциемия и уменьшение минеральной плотности костной ткани, сопровождающиеся повышением уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина и в ряде случаев дефицитом витамина D [3, 6, 7].

Гипокальциемия, наблюдаемая в настоящем исследовании в обеих группах, может быть связана скорее с нарушением поступления кальция в кровь, нежели с его чрезмерным депонированием в коллагеновых матрицах. Этот вывод базируется на следующих аргументах: показатели кальцитонина, «загоняющего» кальций в костную ткань, сохраняются в физиологическом диапазоне, при этом большинство пациентов демонстрируют выраженный дефицит витамина D.

Известно, что основным депо кальция в организме является костная ткань. Концентрация кальция в плазме крови поддерживается с высокой точностью. Гипокаль-

циемия немедленно стимулирует синтез ПТГ, и, согласно результатам данного исследования, уровень ПТГ у большинства больных РБС и ИЭ значительно повышен. ПТГ, в свою очередь, усиливает выведение кальция из костной ткани в кровь и реабсорбцию кальция из клубочкового фильтрата. Кроме того, под его влиянием уменьшается реабсорбция фосфора в почечных канальцах и ускоряется биосинтез кальцитриола в почках [4, 5, 8, 11].

Гомеостатическое действие витамина D также направлено на восстановление сниженного уровня кальция в крови, но в сравнении с ПТГ оно реализуется медленнее. Основной функцией кальцитриола является активация абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции в почках, а также его транспортировка в межклеточную жидкость [4, 8, 9]. Важно подчеркнуть, что в условиях гипокальциемии витамин D временно увеличивает резорбцию костной ткани, активизируя образование и дифференцировку остеокластов из гемопоэтических предшественников [8, 11].

Известно, что при ревматических заболеваниях нарушается всасывание и обмен витамина D и его метаболитов, но для инфекционного эндокардита таких взаимосвязей ранее не было выявлено. Однако и для ревматических заболеваний этиология и патогенез этого дисбаланса остаются невыясненными. Вероятными причинами могут быть либо тканевая гипоксия вследствие хронической сердечной недостаточности, либо известные, но до конца не изученные связи между метаболизмом витамина D и провоспалительными цитокинами, в частности IL-4 и IL-6 [2].

Однозначно оценить роль витамина D по результатам настоящего исследования не представляется возможным, в основном в связи с тенденцией к дефициту данного метаболита у большинства пациентов. Можно лишь утверждать, что звено кальциевого гомеостаза, связанное с витамином D, неэффективно у большинства пациентов с РБС и ИЭ.

Очевидно также, что гомеостаз кальция в изучаемых группах поддерживается за счет напряжения систем, связанных с костным метаболизмом. Известно, что ПТГ стимулирует образование остеокластов и их пролиферацию, вызывает увеличение в остеокластах внутриклеточного кальция, ингибирует синтез коллагена, остеокальцина, щелочной фосфатазы [5, 8]. Однако, несмотря на двукратное повышение концентрации ПТГ, у больных ИЭ отмечается выраженное превышение нормальных значений активности костного изофермента щелочной фосфатазы (BAP) и концентрации остеокальцина – основных маркеров активности минерального обмена кости. Следует отметить, что при РБС последние два показателя остаются в пределах нормальных значений, что, по-видимому, свидетельствует о большей остроте нарушений метаболизма костной ткани при инфекционно-септическом процессе, каковым является ИЭ.

У пациентов с приобретенными пороками сердца, вызванными РБС, отмечается выраженная гипофосфа-

Гипотетический механизм кальцификации, связанный с ENPP1 и CD73. TNAP – тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза (Cит. по: [10]).



темия при адекватной активности щелочной фосфатазы и ее костного изофермента. При ИЭ сохранение уровня фосфора вблизи нижней границы нормы достигается значительным напряжением активности щелочной фосфатазы и в особенности ее костного изофермента – на 36,5% выше нормальной активности.

Полученная сумма данных позволяет обсудить некоторые патогенетические аспекты кальцификации клапанов сердца при приобретенных пороках, вызванных РБС и ИЭ.

Согласно работе, опубликованной в 2011 г. объединенной группой ученых из нескольких научных центров США [10], одним из ключевых механизмов патологической кальцификации мягких тканей является цикл расщепления аденозин-трифосфорной кислоты (АТФ) до аденозина и неорганического фосфора (рисунок).

Эктонуклеотид-пирофосфорилаза (ENPP1) катализирует расщепление АТФ до аденозин-монофосфорной кислоты (АМФ) и пирофосфата – естественного тканевого ингибитора эктопических кальцификаций. Далее АМФ расщепляется до аденозина и неорганического фосфора при участии CD73 – 5'-нуклеотидазы.

Параллельно идет продукция неорганического фосфата за счет расщепления пирофосфата тканевой неспецифической щелочной фосфатазой. В свою очередь активность ЩФ ингибируется нарастанием концентрации аденозина.

Полученные в настоящей работе результаты могут быть интерпретированы следующим образом. У пациентов с РБС уровень фосфора не достигает нижней границы нормы при достаточно высокой активности щелочной фосфатазы и ее костного изофермента, являющегося разновидностью тканевых неспецифических ЩФ. У пациентов с ИЭ уровень фосфора близок к нижней границе нормы при активности ЩФ и ее костного изофермента, значительно превышающей показатели больных с РБС.

По-видимому, эффективность реакции низка за счет недостатка субстрата – пирофосфата. Недостаток пирофосфата даже при гипокальциемии может приводить к патологической кальцификации.

Недостаточная выработка пирофосфата может быть связана либо с неэффективностью расщепления АТФ в реакции, катализируемой ENPP1, либо с дефицитом АТФ как субстрата для расщепления. Поскольку ингибирования

ЩФ не происходит, можно предполагать, что уровень аденозина также не высок. Это, в свою очередь, заставляет думать все-таки о дефиците АТФ как субстрата описываемого цикла. Дефицит АТФ у больных с пороками сердца может быть объяснен как хронической сердечной недостаточностью, ведущей к тканевой гипоксии, так и выявленными в настоящем исследовании процессами патологической перекисидации липидов, приводящими к нарушению окислительного фосфорилирования.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что при РБС и ИЭ у большинства больных происходят патологические сдвиги кальций-фосфорного обмена, проявляющиеся гипокальциемией, гипофосфатемией, дисбалансом гормональной регуляции и напряжением ферментных систем, связанных с костным метаболизмом. Эти нарушения сопровождаются мощным оксидативным стрессом, который, в свою очередь, может усугублять выявленные нарушения.

Основным ограничением является отсутствие в данном исследовании контрольной группы условно здоровых (по крайней мере не страдающих заболеваниями, сопряженными с нарушениями кальций-фосфорного обмена) людей соответствующего возраста. Сопоставление полученных данных с референсными значениями нормы, указанными в инструкциях к каждому набору диагностических реагентов, возможно.

Однако оптимальным вариантом определения нормальных значений все-таки следует считать контрольную группу людей, проживающих в том же регионе, что и пациенты исследуемой группы. Это позволит сделать более достоверные выводы о вкладе заболевания в изучаемые метаболические пути.

Кроме того, количество наблюдений в данной работе не столь велико, чтобы с большой достоверностью определить основные патогенетические варианты метаболических нарушений, тем более что ряд показателей отличается широкой индивидуальной вариабельностью. Соответственно, невозможно определить и процентное распределение этих вариантов в исследуемых группах.

Дальнейшие исследования кальций-фосфорного обмена у больных с пороками сердца должны включать как минимум стандартные маркеры плотности костной ткани. Количество основных и косвенных, а также

связанных с ними метаболических показателей также должно быть увеличено, что позволит дискутировать по вопросу патогенетических механизмов не только на основе теоретического, но и фактического материала.

Список литературы

1. Барбараш Л.С., Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб., 2009.
3. Горохова С.Г. // Клин. геронтол. 2000. № 2. С. 39–46.
4. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 7. С. 476–478.
5. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. М., 2007.
6. Мищенко Б.П. Кальциноз биоклапанов сердца: биохимические и метаболические факторы развития и пути профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
7. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 3. С. 65–69.
8. Физиология эндокринной системы. М., 2008.
9. Шварц Г.Я. // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 3. С. 2–7.
10. Hilaire C.S., Ziegler S.G., Markello T.C. et al. // NEJM. 2011. V. 364. № 5. P. 432–442.
11. Zitterman A. // Br. J. Nutr. 2003. V. 89. P. 552–572.