

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, 2010
УДК 616.61-036.12-008.64:616.136]-073.77

М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ

M.M. Volkov, A.V. Smirnov

RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF ABDOMINAL AORTIC CALCIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE RECEIVING HEMODIALYSIS: THE FREQUENCY OF DETECTION AND ASSOCIATED FACTORS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить частоту кальциноза брюшной аорты (КБА) и факторы, с ним связанные, у пациентов, получающих хронический гемодиализ (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 65 пациентов (М/Ж – 34/31), 52,3±11,8 года, получавших лечение ГД в среднем 77,1±76,8 мес, помимо обычных клинико-лабораторных показателей, были определены С-реактивный белок (СРБ), интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), липидограмма, толщина комплекса интима–медиа сонных артерий (КИМ), выполнены мониторирование ЭКГ и АД, стандартная эхокардиография, определены минеральная плотность костей предплечья (МПК), выраженность КБА рентгенологически, а также длительность терапии активной формой витамина D (альфакальцитолом). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** КБА обнаружен у 58,5% обследованных и, по данным корреляционного анализа, был значительнее у пациентов с: большей длительностью ГД, более высокими значениями кальция крови, ПТГ, СРБ, меньшим индексом массы тела (ИМТ), низкой МПК, большей толщиной КИМ, наличием ишемии миокарда при кардиомониторировании, более частой желудочковой экстрасистолией, а также более значительными диаметром и толщиной стенки правого желудочка, относительной толщиной стенки левого желудочка, давлением в легочной артерии. По данным многофакторных методов, КБА чаще встречался у лиц с длительным ГД и меньшей продолжительностью терапии альфакальцитолом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** КБА был выявлен у 58,5% пациентов, находящихся на ГД, и связан с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреозом, негативными изменениями внутрисердечной гемодинамики. Впервые обнаружена обратная зависимость тяжести КБА с МПК предплечья и с длительностью терапии альфакальцитолом.

Ключевые слова: кальциноз брюшной аорты, рентгенография, гемодиализ, гиперпаратиреоз, минеральная плотность костей, витамин D, альфакальцитол.

ABSTRACT

THE AIM. To determine the frequency of abdominal aorta calcification (AAC) and the associated factors in patients on chronic hemodialysis (HD). **Patients and Methods.** In 65 patients (male / female -34/31), 52,3 ± 11,8 years, treated with HD in average 77,1 ± 76,8 months, in addition to conventional clinical and laboratory parameters there were determined C-reactive protein (CRP), intact parathyroid hormone (PTH), lipid profile, the thickness of the intima-media of carotid arteries (IMT). Monitoring of ECG and blood pressure, standard echocardiography, forearm bone mineral density (BMD), X-ray evaluation of AAC severity were made. Duration of therapy with active form of vitamin D (alfacalcidol) was evaluated. **RESULTS.** AAC was found in 58.5% of the patients. Correlation analysis showed that AAC was more significant in patients with: greater duration of HD, higher levels of blood calcium, PTH, CRP, lower body mass index (BMI), low BMD, thicker IMT, myocardial ischemia, frequent ventricular premature beats at ECG monitoring, large diameter and wall thickness of the right ventricle, thick wall of the left ventricle, high pulmonary artery pressure. According to multivariate methods AAC was more common in people with long duration of HD and a shorter duration of alfacalcidol therapy. **CONCLUSION.** AAC was detected in 58,5% of patients on HD and was associated with disorders of phosphorus-calcium metabolism, hyperparathyroidism, adverse changes of intracardiac hemodynamics. For the first time there was found an inverse relationship of severity of AAC with forearm BMD of the duration of alfacalcidol therapy.

Key words: calcification of the abdominal aorta, X-ray, dialysis, hyperparathyroidism, bone mineral density, vitamin D, alfacalcidol.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД) [1]. Значительную роль в неблагоприятном исходе играет сосудистая кальцификация, наличие и выраженность которой является предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности [2–9], что и определяет важность раннего выявления кальциноза и оценку факторов риска его развития с целью их коррекции. Диагностика эктопической кальцификации осуществляется различными методами. Для выявления кальциноза миокарда и сердечных клапанов применяется эхокардиография, для исследования сонных, бедренных артерий и аорты – двухмерная сонография [10]. Электронно-лучевая и многослойная компьютерная томография являются «золотым стандартом» для количественной оценки сосудистого кальциноза [11], особенно коронарных артерий. Однако эти методы дорогостоящие и не всегда доступные. Поэтому широко используется обычное рентгенографическое исследование для определения кальциноза брюшной аорты (КБА) на боковой рентгенограмме поясничного отдела позвоночника. Несмотря на простоту, метод является весьма информативным, так как позволяет не только выявить кальциноз, развивающийся в этой локализации раньше, чем в других сосудистых областях, но также полуколичественно и даже количественно оценить его выраженность. Связь КБА с общей и кардиоваскулярной летальностью в общей популяции [12], а также с сердечно-сосудистой выживаемостью пациентов с ХБП, получающих ГД [13], подтверждает ценность данного метода. Выраженность КБА хорошо отражает тяжесть сосудистого кальциноза других локализаций, в частности, коронарных артерий [14, 15]. С целью оценки выраженности КБА используют несколько методов. По методике L.I. Kaupila [16] степень кальциноза передней и задней стенок брюшной аорты оценивают в баллах (от 0 до 3) для каждого из 4-х сегментов аорты, соответствующих поясничным позвонкам, и затем баллы суммируют. Другая методика оценки предполагает измерение суммарной длины всех кальцинатов аорты на уровне L1–L4 с оценкой в баллах [17, 18].

Факторы, влияющие на выраженность КБА, изучены недостаточно. В диализной популяции показана обратная связь с: возрастом пациентов [19, 20], наличием сахарного диабета [19], высокой артериальной гипертензией [19, 21], длительным диализным лечением [19], воспалением [20], фосфорно-кальциевым дисбалансом [19–22], дефицитом

ингибиторов кальцификации (фетуина А, Gla-протеина, пирофосфата) [20]. В настоящее время доказано, что сосудистая кальцификация является активным и регулируемым процессом, сходным с костеобразованием [23], что позволяет предполагать связь между этими явлениями. Однако сведений о подобной ассоциации у пациентов с ХБП в доступной литературе нет. Отсутствуют данные клинических исследований о влиянии терапии витамином D на развитие КБА при ХБП.

Поэтому целью работы являлось определение у гемодиализных пациентов частоты КБА и факторов, с ним связанных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы всего 65 пациентов, 34 мужчины и 31 женщина, получавших лечение ГД. У 66,2% больных почечная патология была представлена хроническим гломерулонефритом, у 9,2% – поликистозом почек, у 7,7% – гипертоническим нефросклерозом, у 4,6% – диабетической нефропатией, у 4,6% – тубулоинтерстициальными заболеваниями, у 7,8% – системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами. ИБС была выявлена у 56,9%, сердечная недостаточность II–III функционального класса (NYHA) – у 41,5% пациентов.

Помимо обычных клинико-лабораторных показателей, были определены: щелочная фосфатаза (ЩФ), липидограмма, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), выполнены мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография, оценка минеральной плотности костей (МПК) трех отделов скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по T- и Z-критериям. Кроме того, для определения костной массы на рентгенограммах кистей были рассчитаны: толщина двух кортикальных слоев в середине диафиза 2-й пястной кости (диаметр кости минус диаметр костномозгового канала) и кортико-диафизарный индекс Barnett-Nordin [24] как отношение диаметра середины диафиза к толщине двух корковых слоев. На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в боковой проекции по методу, описанному А.Е. Нак и соавт. [18], была измерена суммарная длина кальцинатов брюшной аорты – линейных контрастных теней, расположенных параллельно и впереди от 1–4 поясничных позвонков, однако в отличие от методики цитируемых авторов суммарная протяженность кальцификации не переводилась в баллы. Кроме аорты, учитывалось наличие обызвествления сосудов других локализаций.

Доплер-эхокардиография проводилась на ульт-

Клинико-лабораторные показатели пациентов

Таблица 1

Показатели больных (n=65)	Средние значения (X±SD)	Колебания
Возраст, годы	52,3±11,8	20–79
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1±4,9	17,2–42,6
Длительность гемодиализа, мес	77,1±76,8	3–295
АД систолическое, мм рт. ст.	143±27	91–194
АД диастолическое, мм рт. ст.	82±14	58–116
КТ/V по Daugirdas	1,38±0,33	0,65–2,66
Фосфат до ГД, ммоль/л	1,90±0,62	0,72–3,24
Кальций до ГД, ммоль/л	2,29±0,24	1,78–2,9
Кальций после ГД, ммоль/л	2,76±0,26	1,83–3,23
Кальций х фосфат, ммоль ² /л ²	4,55±1,49	1,74–7,59
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	130±119	36–705
Паратгормон, пг/мл	444±483	14–2880
С-реактивный белок, мг/л	17,2±19,0	5–74
Холестерин, ммоль/л	4,92±1,02	3,32–7,56
Альбумин, г/л	34,0±4,5	20–46
МПК предплечья, Т-критерий	-1,62±1,51	-5,25 – 0,61
МПК предплечья, Z-критерий	-0,89±1,59	-4,93 – 1,58
Суммарная длина кальцинов брюшной аорты, мм	48±73	0–395
Желудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	1,7±4,5	0–27
Наджелудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	37±142	0–866
Левое предсердие, мм	45,2±6,2	29–59
Правое предсердие, продольный размер, мм	52,6±6,7	41–69
Левый желудочек, диастолический размер, мм	49,3±6,1	35–67
Диаметр правого желудочка, мм	26,0±4,9	15–37
Передняя стенка правого желудочка, мм	4,37±0,76	3,0–6,0
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	30,5±12,2	15–79
Фракция выброса ЛЖ, %	66,2±9,3	35–85
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,52±0,12	0,29–0,84
ИММЛЖ, г/м ²	158±62	70–377
Относительная длительность приема альфакальцидола	0,39±0,40	0–1

Примечание. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. Для статистической обработки материала применялись ранговые корреляции Спирмена, t-критерий Пирсона для сравнения показателей в 2-х группах, χ^2 -критерий Пирсона для сравнения частотных величин, множественный регрессионный анализ и дискриминантный анализ для определения независимого влияния нескольких факторов. Критический уровень достоверности принимался равным 0,05.

развуковом сканере Vivid7 Pro GE (США) по стандартной методике. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по фракции выброса методом Teihholz, диастолическая – по отношению трансмитральных скоростей в раннюю и позднюю диастолу (Е/А). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле Devereux. Полуколичественным методом определялись наличие и степень кальцификации створок, фиброзных колец аортального и митрального клапанов, наличие стенозов и выраженность клапанной регургитации. Толщина комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий как показатель тяжести атеросклероза была измерена на 3 уровнях, учитывались средние значения.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Терапия вторичного гиперпаратиреоза активной формой витамина D (альфакальцидолом) проводилась у 76,6% пациентов в дозах от 0,75 до 3,5 мкг в неделю. Принимая

во внимание значительное различие длительности диализного лечения в обследованной группе, для характеристики интенсивности терапии альфакальцидолом был использован показатель относительной ее длительности как отношение продолжительности лечения препаратом к длительности гемодиализного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КБА был обнаружен у 58,5% пациентов. Кальцинированные участки аорты суммарной длиной менее 50 мм были выявлены у 19 больных (29,2%), от 50 до 100 мм – у 6 (9,2%), 100 мм и более – у 13 (20,0%) пациентов. Максимальная протяженность кальциноза достигала 395 мм, медиана составляла 25 мм. Следует отметить, что кальциноз дуги аорты на рентгенограммах грудной клетки был обнаружен с

той же частотой – у 56,1% пациентов, однако его выраженность в отличие от КБА нельзя было оценить количественно. Обызвествление сосудов различных локализаций, кроме аорты, по данным рентгенологического обследования, определялось реже – только у 31,3% пациентов ($\chi^2=8,42$, $p=0,0037$).

У больных с КБА значительно чаще, чем без него, встречалась кальцификация митрального, аортального или обоих клапанов сердца (66,7% против 5%, $\chi^2=12,9$; $p=0,0003$), наблюдалась тенденция более частого наличия ИБС (65,8% против 44,4%; $\chi^2=2,93$; $p=0,087$). С помощью корреляционного анализа было обнаружено (табл. 2), что более выраженный КБА присутствовал у пациентов: с большей длительностью гемодиализного лечения, с меньшим ИМТ, с большей толщиной КИМ, с более высокими значениями кальция, СРБ крови, с более низкой МПК предплечья, с наличием ишемии при кардиомониторировании, с частой желудочковой экстрасистолцией, а также у больных с

Показатели, связанные с выраженностью КБА

Показатели	Rs	t	p
Длительность ГД, мес	0,45	4,03	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,26	2,10	0,04
Толщина комплекса интима-медиа, мм	0,41	2,45	0,021
Кальций крови до сеанса ГД, ммоль/л	0,39	3,36	0,001
С-реактивный белок, мг/л	0,38	2,45	0,019
МПК предплечья, Т-критерий	-0,37	2,46	0,019
МПК предплечья, Z-критерий	-0,35	2,29	0,028
Желудочковые экстрасистолы, ч ⁻¹	0,34	2,39	0,021
Ишемия при мониторировании ЭКГ (0–нет, 1–есть)	0,31	2,24	0,030
Левое предсердие, продольный размер, мм	0,27	2,08	0,042
Правый желудочек, диаметр, мм	0,32	2,59	0,012
Правый желудочек, передняя стенка, мм	0,56	3,19	0,004
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,26	2,05	0,045
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,29	2,32	0,024
Относительная длительность терапии альфакальцидолом	-0,36	2,92	0,005

Примечание. В таблице представлены только показатели, достоверно связанные с выраженностью КБА. МПК – минеральная плотность костей; ЛЖ – левый желудочек.

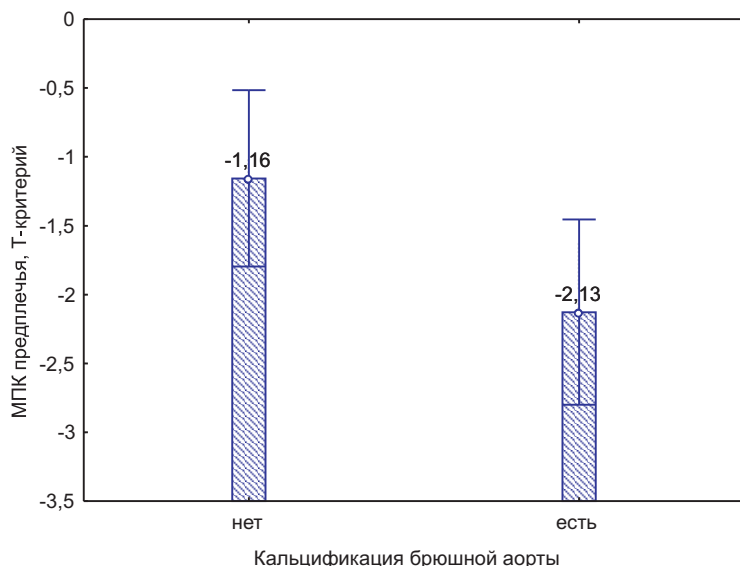


Рис. 1. Минеральная плотность костей предплечья в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза брюшной аорты ($t=2,12$; $p=0,041$).

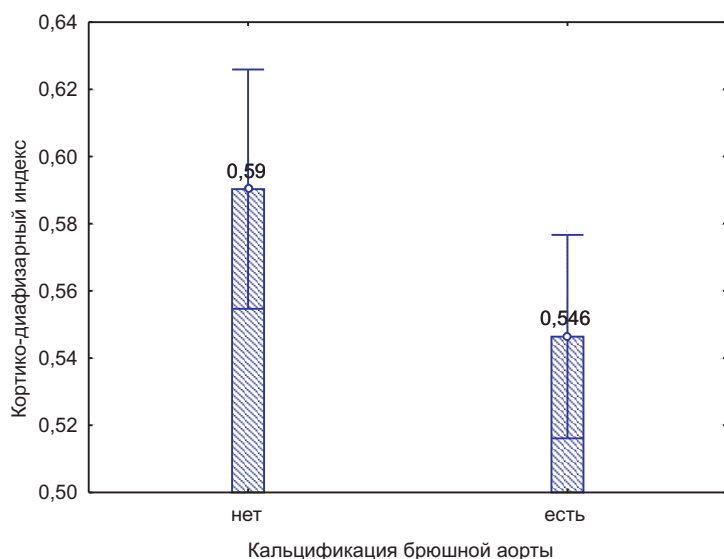


Рис. 2. Кортико-диафизарный индекс у больных с кальцинозом брюшной аорты и без него ($t=2,07$; $p=0,043$).

Таблица 2

более значительными диаметром и толщиной стенки правого желудочка, относительной толщиной стенки ЛЖ, с более высоким давлением в легочной артерии. Важно отметить, что у пациентов, длительно получавших альфакальцидол, КБА был выражен меньше.

Уровень ПТГ у пациентов с КБА имел тенденцию к более высоким значениям (522 ± 239) по сравнению с группой без кальциноза (318 ± 580 ; $p=0,090$). У пациентов с

КБА были ниже величины МПК предплечья (рис. 1), кортико-диафизарного индекса (рис. 2), выше уровень СРБ (рис. 3), меньше относительная длительность терапии альфакальцидолом (рис. 4).

По данным дискриминантного анализа, наличие КБА определяли следующие независимые факторы ($F=9,9$; $p<0,0002$): продолжительность ГД ($p=0,008$) и относительная длительность терапии альфакальцидолом ($p=0,0025$). Таким образом, длительная терапия альфакальцидолом сочетается с более редким развитием КБА, причем независимо от продолжительности ГД. У пациентов с длительным временем лечения ГД был ниже ИМТ ($Rs=-0,38$; $p=0,002$), выше уровни Са крови до сеанса ГД ($Rs=0,50$; $p<0,001$), произведения Са х Р ($Rs=0,26$; $p<0,038$), ЩФ ($Rs=0,29$; $p<0,021$) и ПТГ ($Rs=0,35$; $p<0,031$). Концентрация ЩФ крови тесно связана с уровнем ПТГ ($Rs=0,54$; $p<0,001$), следовательно, хорошо отражает выраженность гиперпаратиреоза. Таким образом, при длительной диализной терапии у пациентов были значительнее нарушения фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреоз и проявления недостаточности питания. По данным множественного регрессионного анализа, выраженность КБА оказалась больше ($R^2=0,19$; $F=6,94$; $p<0,001$) у больных с более высокими уровнями Са ($t=2,42$; $p=0,018$) и ЩФ сыворотки крови ($t=2,63$; $p=0,011$).

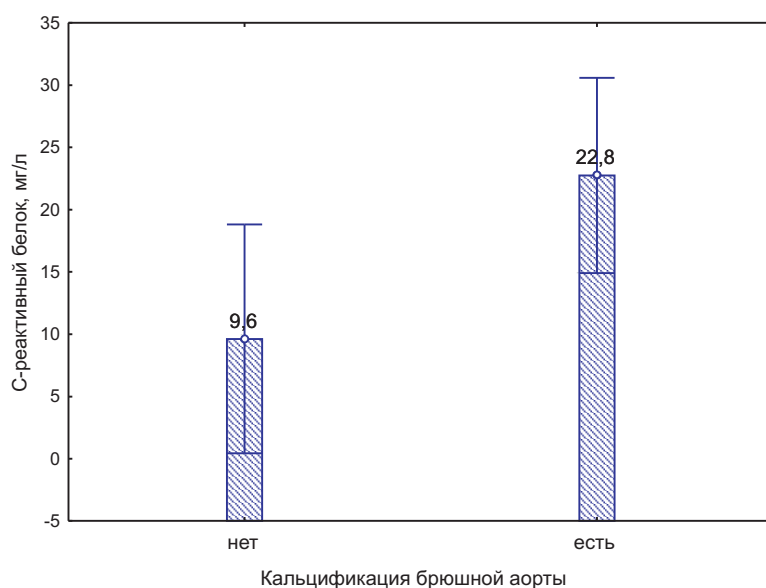


Рис.3. Уровень С-реактивного белка в группах пациентов с кальцинозом брюшной аорты и без кальциноза ($t=2,21$; $p=0,034$).

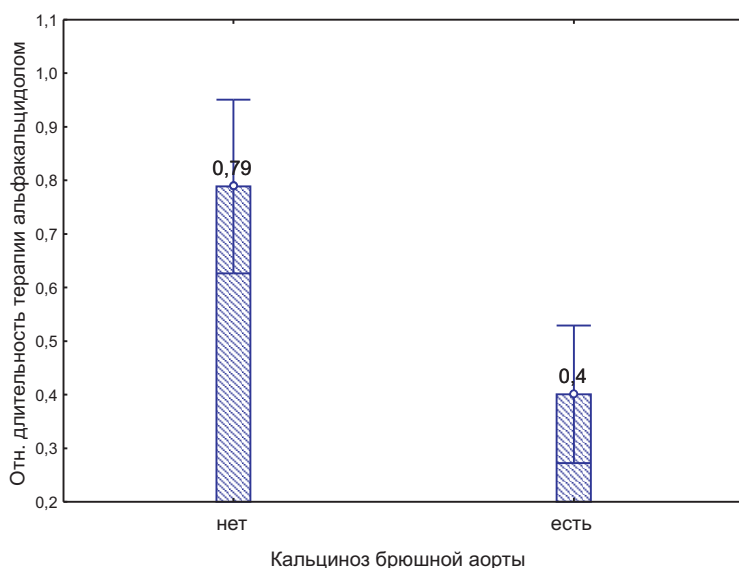


Рис. 4. Относительная длительность терапии альфакальцидолом в группах, различающихся по наличию кальцификации брюшной аорты ($t=3,76$; $p=0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация встречается значительно чаще у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией, негативно влияет на выживаемость больных, что и определяет важность количественной оценки выраженности кальцификации и факторов риска ее развития. Брюшная аорта является одной из наиболее чувствительных сосудистых областей, причем возможна оценка степени кальциноза с помощью простого рентгенологического метода. В нашем исследовании была количественно определена выраженность КБА по суммарной длине видимых линейных кальцинатов на уровне 1–4 поясничных позвонков по модифи-

цированной методике, описанной А.Е. Нак и соавт. [18] у пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на ГД. КБА был обнаружен нами у 58,5% больных. Это соответствует данным других авторов, выявивших эту патологию рентгенологически у 56,5% [25] и у 48% пациентов [26], значительно чаще, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту (9%) [26]. В еще одном исследовании также было показано значительное преобладание кальциноза аорты у больных, находящихся на диализной терапии по сравнению с такой же по возрасту общей популяцией (77,9 и 37,5% соответственно) [27].

Длительность диализного лечения по нашим сведениям оказалась наиболее значимым фактором, связанным с выраженностью КБА, что подтверждают данные ряда исследований [19, 22, 27]. Проведенный регрессионный анализ в обследованной группе показал, что при длительной диализной терапии у пациентов были больше выражены гиперпаратиреоз, нарушения фосфорно-кальциевого обмена (высокий уровень Са и произведения кальция Са $\times$ Р сыворотки крови), признаки недостаточности питания (более низкие значения ИМТ). Эти изменения, возможно, обусловлены неадекватной коррекцией вторичного гиперпаратиреоза и использованием диализата с высоким содержанием кальция (1,75 ммоль/л).

Мы обнаружили прямую связь между выраженностью КБА и атеросклероза, характеризуемого толщиной КИМ, однако не выявили ассоциации с факторами риска развития этой патологии.

Многие исследователи показали негативный эффект артериальной гипертензии на развитие кальциноза аорты как у пациентов с ХБП 5Д ст. [19, 21, 22], так и в общей популяции [28], в том числе и по данным метаанализа, включавшего 30 источников [29]. В обследованной группе эту связь обнаружить не удалось, вероятно, вследствие более значимого влияния других факторов.

В общей популяции была продемонстрирована прямая связь между уровнем холестерина и кальцинозом дуги аорты на большом материале (более 115 000 наблюдений) [28]. В нашей группе диализных пациентов этой зависимости выявлено не было, что не противоречит данным некоторых ис-

следователей [21]. Вероятно, этот факт объясняется тем, что не только высокие, но низкие значения холестерина ассоциированы с более низкой выживаемостью, так как отражают недостаточность питания пациентов [30, 31]. Важная роль нутриционного статуса была показана в крупном когортном исследовании в общей популяции (около 115 000 человек), позволившем обнаружить обратную зависимость между величиной ИМТ и наличием кальциноза дуги аорты [28]. Мы нашли аналогичную связь между ИМТ и выраженностью КБА. Эта зависимость подтверждается данными экспериментального исследования, показавшего, что снижение потребления белка у 5/6 нефрэктомизированных крыс приводило к значительному прогрессированию кальцификации меди артерий [32]. Кроме того, в нашей группе определялась прямая корреляционная зависимость между КБА и маркером системного воспаления – уровнем СРБ. В настоящее время доказана связь между неспецифическим системным воспалением, мальнутрицией и атеросклерозом у пациентов, находящихся на ГД. Играющие важную роль в патогенезе атеросклероза воспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , воздействуют на центр насыщения, вызывают снижение аппетита, замедление моторики желудка, повышение катаболизма протеинов мышц, что приводит к недостаточности питания [33]. С другой стороны – диетические факторы могут прямо или косвенно влиять на выраженность воспалительной реакции: пища, содержащая конечные продукты гликирования, его усиливает, в то время как поступление натуральных антиоксидантов уменьшает воспаление.

Известно, что при сахарном диабете присутствуют несколько факторов риска прогрессирования атеросклероза и связанного с ним кальциноза: гипергликемия, дислипидемия, повышенное образование конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и генетические факторы [34]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о более выраженном КБА у гемодиализных пациентов, страдающих сахарным диабетом [19, 35], правда, подтвержденные не всеми исследователями [22]. Мы не обнаружили этой связи, вероятно, из-за малого количества пациентов с сахарным диабетом в обследованной группе.

Пожилой возраст является другим важным фактором, ускоряющим развитие кальциноза аорты как у пациентов, находящихся на ГД [22, 26], так и в общей популяции [28]. В нашей группе не было выявлено влияние артериальной гипертензии и возраста пациентов на выраженность КБА, вероятно, вследствие особенностей данной группы и

преобладания влияния других важных факторов кальциноза, таких как фосфорно-кальциевый дисбаланс и гиперпаратиреоз.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена (высокие уровни кальция, фосфора сыворотки и их производства) выступают как важная предпосылка развития и прогрессирования сосудистого кальциноза у пациентов с ХБП 5д стадии [19, 21, 22, 26]. На темп прогрессирования кальциноза аорты влияет не только концентрация Са крови до сеанса ГД, но и величина изменения его концентрации до и после сеансов ГД [31]. Высокий уровень Р крови также сочетается с более выраженным кальцинозом аорты у диализных пациентов, страдающих сахарным диабетом [19]. В настоящей работе также найдена зависимость между выраженностью КБА с концентрацией Са и Са $\times$ Р крови. По нашим сведениям нарушения фосфорно-кальциевого баланса и гиперпаратиреоз являются основными факторами прогрессирования КБА, причем эти изменения нарастают по мере увеличения длительности диализного лечения. Как и многие исследователи [19, 22], мы показали негативное влияние длительного диализного лечения, что обусловлено, очевидно, длительной экспозицией факторов риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов. В обследованной группе продолжительная диализная терапия была ассоциирована с более выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого баланса и гиперпаратиреозом.

Гиперпаратиреоз, как было показано в ряде работ, способствует прогрессированию кальциноза аорты в опытах на животных [36, 37] и эктопической кальцификации по данным метаанализа клинического материала [38]. В нашей работе в соответствии с данными этих авторов выявлена прямая зависимость между сывороточной концентрацией ЦФ, одного из маркеров гиперпаратиреоза, и тяжестью КБА. Механизм ускоренного прогрессирования кальциноза при гиперпаратиреозе не вполне ясен. Известно, что при этом состоянии ускоряется ремоделирование костей, усиливается резорбция из них Са и Р, что ведет к повышению их концентрации в сыворотке крови и способствует кальцификации сосудов и мягких тканей. Кроме того, в экспериментальных работах было показано, что ПТГ стимулирует эндотелиальную экспрессию атерогенных факторов [39]. В исследованиях на эндотелиальных клетках *in vitro* обнаружена способность ПТГ увеличивать экспрессию м-РНК конечных продуктов гликирования и провоспалительного цитокина IL-6. Эти вещества посредством протеинкиназ С и А ингибируют NO-синтазу, что может способствовать прогрессированию атеросклероза

и сосудистого кальциноза [39]. Кроме того, найдена прямая связь между уровнем ПТГ и артериального давления у пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии [40]. С другой стороны – гиперпаратиреоз при ХБП может быть связан с дефицитом витамина D, обладающего антиатеросклеротическим и, следовательно, тормозящим кальцификацию свойствами за счет противовоспалительного действия [41, 42], подавления активности ренин-ангиотензиновой системы [43]. Не случайно в общей популяции было показано, что гиперпаратиреоз и дефицит витамина D способствуют кальцификации аортального клапана [44].

Мы впервые выявили обратную зависимость между тяжестью КБА и выраженностью снижения МПК, оцениваемой как по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, так и рентгенологически по толщине кортикальных слоев II пястной кости. Эта связь может быть объяснена негативным влиянием ряда факторов, присутствующих у пациентов с ХБП, получающих ГД: гиперпаратиреозом, дефицитом кальцитриола, мальнутрицией, неспецифическим воспалением. Эти патологические состояния негативно влияют как на сердечно-сосудистую систему, так и на состояние костей, приводят к прогрессированию остеопении/остеопороза [45]. В исследовании на 5/6 нефрэктомизированных мышах было установлено, что инфузия ПТГ после паратиреоидэктомии вызывала тяжелую кальцификацию аорты и у части животных – коронарных артерий вне зависимости от уровней Са и Р крови [37]. В клиническом исследовании было продемонстрировано, что кальциноз коронарных артерий, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, был значительнее у пациентов на ГД с высоким уровнем ПТГ, который, как известно, ассоциирован с повышенным обменом в костях. При низких значениях ПТГ (ниже оптимальных), обуславливающих пониженный костный обмен и адинамическую болезнь костей, выраженность кальцификации также была выше, чем в группе с оптимальным уровнем ПТГ, но значительно ниже, чем у пациентов с высоким ПТГ [46].

По нашим данным, КБА ассоциируется с негативными изменениями внутрисердечной гемодинамики. Так, в случае с выраженным КБА у пациентов были больше размеры предсердий, правого желудочка, относительная толщина стенки левого желудочка, выше давление в легочной артерии. Более значительное поражение миокарда у больных с КБА, вероятно, обусловлено как наличием общих факторов риска развития этих состояний, так

и нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов с кальцинозом клапанов, тесно ассоциированным с сосудистым кальцинозом [47].

Важно отметить, что тяжесть КБА в нашей группе была связана с относительной длительностью терапии активной формой витамина D – альфакальцидолом. У пациентов с наличием КБА длительность терапии альфакальцидолом была в 2 раза больше, чем у больных, не получавших его. Эти данные подтверждены в недавно опубликованном клиническом исследовании [48]. Следует отметить, что эффект витамина D, по данным многофакторных методов, не зависел от такого значимого показателя, как продолжительность диализного лечения. Механизм влияния терапии витамином D на кальцификацию полностью не раскрыт. Известно, что его назначение в высоких (токсических) дозах ускоряет сосудистую кальцификацию вследствие повышения концентраций Са и Р в сыворотке крови. Вместе с тем, коррекция дефицита активной формы витамина D, который наблюдается у всех пациентов на ГД, может быть эффективной мерой в торможении прогрессирования кальциноза. Как известно, витамин D подавляет секрецию ПТГ, играющего важную роль в развитии кальцификации. Кроме того, витамин D оказывает ряд плейотропных кардиопротективных действий: противовоспалительный эффект [41], подавление активности ренин-ангиотензиновой системы [43], что в конечном итоге тормозит прогрессирование атеросклероза и тесно связанного с ним кальциноза. В ряде экспериментальных работ было изучено влияние терапии разными синтетическими аналогами кальцитриола или активаторами рецепторов витамина D (АРВД) на развитие сосудистой кальцификации. У мышей с ХБП и генетически обусловленным отсутствием рецепторов к липопротеинам низкой плотности, получавших высокожировую диету (и поэтому склонных к развитию атеросклероза), назначение АРВД приводило к снижению содержания Са в аорте и выраженности кальцификации [49]. Было показано, применение АРВД вызывало значительное снижение экспрессии генов таких факторов трансформации гладкомышечных клеток в остеобластоподобные (по сравнению с нелечеными животными), как *osterix*, *Msx2*, *Cbfa1* (*runx2*), а также остеокальцина – фенотипического маркера протеина остеобластов [49]. Не случайно в ряде исследований выявлено улучшение выживаемости пациентов на ГД, получавших терапию активными формами витамина D [42, 50, 51].

Данные многофакторных методов исследования позволили выявить параметры, независимо друг

от друга связанные с наличием у пациентов КБА: продолжительность ГД и длительность терапии альфакальциолом. Принимая во внимание данные корреляционного анализа, согласно которым у пациентов с длительной терапией гемодиализом были более выражены нарушения фосфорно-кальциевого баланса (гиперкальциемия, гиперпаратиреоз), можно сделать вывод, что эти нарушения играют основную роль в развитии и прогрессировании кальциноза у пациентов на ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КБА был выявлен у 58,5% пациентов на ГД, связан в основном с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, гиперпаратиреозом и негативно влиял на внутрисердечную гемодинамику. Впервые обнаружена связь между снижением МПК предплечья и тяжестью КБА. Длительная терапия альфакальциолом сочетается с меньшей выраженностью КБА.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-119
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. 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
4. Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1480-1488
5. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-441
6. Schlieper G, Kruger T, Djuric Z et al. Vascular access calcification predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;74(12):1582-1587
7. Nitta K, Ogawa T. Aortic arch calcification and mortality in chronic hemodialysis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2010 May 11 [Epub ahead of print]
8. Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1):137-144
9. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al. Progression of aortic arch calcification and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42(1):187-194.
10. Bellasi A, Raggi P. Vascular calcification in patients with kidney disease. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Seminars in Dialysis* 2007; 20(2): 129-133
11. Adragao T, Frazao JM. Cardiovascular risk in dialysis patients: an X-ray vision on vascular calcifications. *Kidney Int* 2008;74(12):1505-1507
12. Wilson PW, Kauppila 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.
13. Kushiya 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
14. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70(9):1623-1628
15. 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
16. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132(2):245-250
17. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet* 1994; 343(8896):504-507
18. 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
19. Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T et al. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11):2472-2478
20. 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
21. Kimura K, Saika Y, Otani H et al. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999; 71:S238-241
22. Fabbian F, Catalano C, Orlandi V et al. Evaluation of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2005;18(3):289-293
23. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95(6):560-567
24. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis. A new approach. *Clin Radiol* 1960; 11:166-174
25. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3):417-425
26. Nakagawa K. A study of aortic calcification uremia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997; 39(2):135-143
27. Rodriguez Garcia M, Gomez Alonso C, Naves Diaz M et al. Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodialysis patients: comparison with a population of the same age and sex. *Nefrologia* 2003;23 Suppl 2:106-111
28. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283(21):2810-2815
29. Jayalath RW, Mangan SH, Gollidge J. Aortic calcification. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(5):476-488
30. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):793-808
31. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1):304-311
32. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006; 70(9):1577-1583
33. Kuhlmann MK, Levin NW. Potential interplay between nutrition and inflammation in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2008;161:76-82
34. Renard C, Van Obberghen E. Role of diabetes in atherosclerotic pathogenesis. What have we learned from animal models? *Diabetes Metab* 2006; 32(1):15-29
35. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 2032-2037

36. Imanishi Y, Kawata T, Kobayashi K et al. Vascular calcification in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium* 2005; 15 Suppl 1:110-112
37. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71(12):1262-1270
38. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(5):397-411
39. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(4):F1215-1218
40. Kostic S, Veljkovic S, Cekic S et al. The effect of parathormone on arterial blood pressure in patients on hemodialysis. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124 Suppl 1:115-116
41. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8(4):174-179
42. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363
43. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-238
44. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008; 72(2):245-250
45. Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006; 10(4):31-36
46. Coen G, Manni M, Mantella D et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(11):3262-3267
47. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек: связь с клинико-биохимическими показателями и влияние на внутрисердечную гемодинамику. *Клиническая медицина* 2009; 87(6): 31-35
48. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M et al. Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2010; 25(1):1-6.
49. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8):1509-1519
50. Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349(5):446-456
51. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184

Поступила в редакцию 15.07.2010 г.
Принята в печать 16.09.2010 г.