

# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСТЕОПОНТИНА КАК МАРКЕРА КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ ГЕМОДИАЛИЗА

Н.М. Андоньева<sup>1, 2</sup>, Т.Л. Валковская<sup>1, 2</sup>, А.В. Лесовая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харьковський національний медичинський університет

<sup>2</sup> Обласної медичинський клінічний центр урології і нефрології імені В.І. Шаповала

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Эпидемиологические исследования показали ухудшение долгосрочного прогноза, качества жизни, высокую летальность в популяции больных с ХБП вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кальциноз клапанного аппарата сердца при ХБП встречается значительно чаще, чем в общей популяции, в более молодом возрасте и сочетается с более высокой заболеваемостью и смертностью пациентов, на гемодиализе (ГД) [2]. Развитие кальцификации у больных с терминальной уремией тесно взаимосвязано с нарушением регуляции минерального обмена и представляет собой сложный процесс, вовлекающий в участие врожденные и приобретенные модуляторы кальцификации, и поэтому не только преципитация кальция и фосфатов формирует зоны кальциноза, но и дисрегуляция промоторов и ингибиторов этого процесса способствует развитию уремической кардио-васкулярной кальцификации [3].

В последние годы активно обсуждается роль биологических маркеров, отражающих различные звенья нарушения гомеостаза костной ткани и сосудистой стенки, в том числе остеопонтина (ОП), остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона и многих других [4]. Представляет интерес ОП – это костный сиалопротеин, главный неколлагеновый матриксный белок костей, который экспрессируется в минерализованных тканях. Синтезируется ОП фибро-, остеобластами, неисчерченными (гладкомышечными) и эндотелиальными клетками. Его основная физиологическая функция – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (название «остеопонтин» – «мостик» между клетками и минералами). ОП способствует

также резорбции кальцификатов посредством активации остеокласто-подобных клеток.

Установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы, с другой стороны. Существует прямая зависимость между содержанием ОП и риском развития артериальной окклюзии и тромбоза, а также выраженностью кальцификации атеромы и стабильности покрышки атеросклеротической бляшки [5]. Таким образом, исследования последних лет продемонстрировали связь концентрации ОП не только с процессами остеопороза, но и сердечно-сосудистого ремоделирования.

Принимая во внимание указанное, ОП может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для лабораторного мониторинга с целью оценки сердечно-сосудистого ремоделирования.

**Цель исследования:** установить распространенность кальцификации клапанов сердца, изучить плазменный уровень остеопонтина, а также выявить возможную взаимосвязь между степенью нарушения фосфорно-кальциевого обмена, интенсивностью процессов кальцификации сердечных клапанов и уровнем остеопонтина у пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в отделении хронического гемодиализа Обласного медичинського клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Проведено обстеження 51 пацієнта з ХБП 5 Д стадії. Критерії виключення: інфаркт міокарда або гостре порушення мозгового кровообігу в анамнезі, стабільна стенокардія напруження, серцева недостаточність 3–4 ФК, гострі інфекційні процеси якої-либ етіології на протязі

последних 3 месяцев, онкологические заболевания.

В подавляющем большинстве случаев ТПН была исходом хронического гломерулонефрита — у 60,3% больных; хронического пиелонефрита — у 2,4%; диабетической нефропатии — у 12,8%; поликистоза почек — у 20,5%; гипертонический нефроангиосклероз — у 1,3%. Длительность ЗПТ составила от 5 месяцев до 13 лет ( $6,5 \pm 0,5$  лет). Гемодиализ проводили по стандартной программе 12–15 час/нед, скорость кровотока 250–300 мл/мин. Диализная программа была индивидуальной с учетом «сухой массы», прибавки массы тела в междиализный период и др. параметров. КТ/V  $1,38 \pm 0,15$ . Содержание Са в диализирующем растворе составляло 1,5 ммоль/л.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное (эхокардиография) обследование. Взятие крови осуществляли перед началом сеанса. Оценивался уровень кальция (Са), фосфора (Р), сыворотки крови, кальциево-фосфорное произведение (СахР). Методом иммуноферментного анализа в условиях лаборатории Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала определяли уровень паратиреоидного (ПТГ) гормона, ОП на основе набора Human Osteopontin Platinum ELISA в соответствии с протоколами производителей.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Acuson / SEQUOIA 512 с использованием секторного датчика с частотой 2–4 МГц в одномерном, двухмерном, а также в доплеровском режиме исследования. Определяли на-

рушение подвижности и уплотнение створок клапанов сердца, что сопровождается увеличением интенсивности эхосигналов. Оценивалось наличие или отсутствие кальцификации аортального и митрального клапана, используя полуколичественную балльную шкалу кальциноза для каждого отдельного клапана с минимальным баллом 0 (отсутствие кальциноза) до максимального — 4, характеризующегося кальцинозом створок фиброзного кольца и формированием гемодинамически значимого порока сердца; с суммированием баллов при кальцификации двух клапанов.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе тяжести и характера поражения сердечных клапанов выяснилось, что изолированная кальцификация митрального клапана (КМК) выявлена у 8 пациентов (15%), аортального клапана — у 4 (8%), 30 пациентов (58%) имели кальцификацию обоих клапанов.

Распределение пациентов по состоянию МК и АК (норма, уплотнение, кальциноз) показано на рис. 1, по частоте кальциноза клапанов (МК, АК и обоих клапанов) на рис. 2.

Для определения факторов, связанных с кальцинозом клапанов сердца, сравнивали клинические, биохимические и доплер-ЭхоКГ показатели в группах пациентов с кальцинацией, уплотнением сердечных клапанов и без нее (табл. 1).

При сравнении клинических и лабораторных параметров нами не было выявлено связи кальцификации клапанов сердца (ККС) с нозологией первичного почечного заболевания. При анализе гендерных отличий по частоте выявленного кальциноза, достоверно больше оказалось



Рис. 1. Распределение пациентов по состоянию клапанов

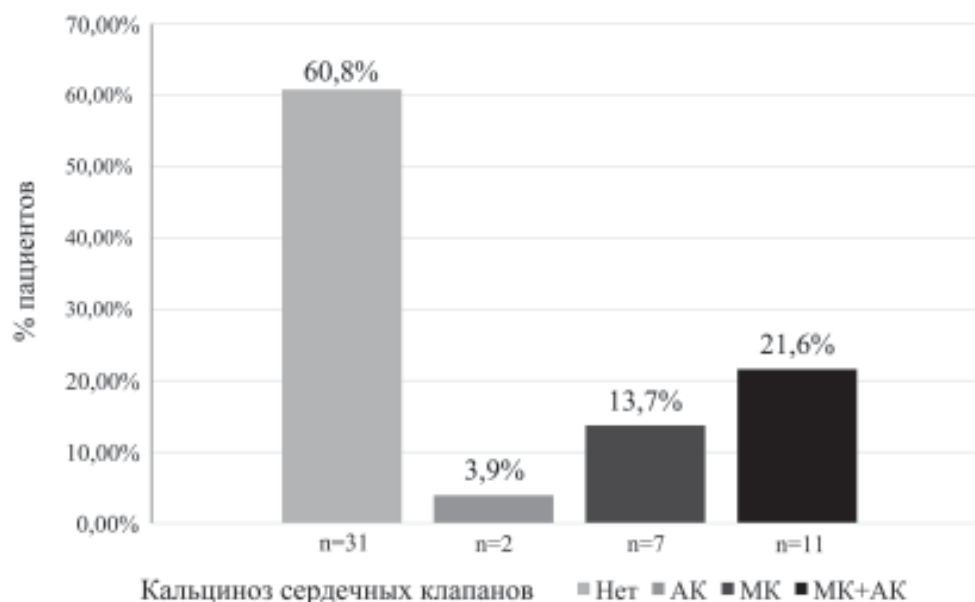


Рис. 2. Распределение пациентов по наличию кальциноза сердечных клапанов

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели у диализных больных в зависимости от состояния клапанного аппарата сердца

Показатель	Кальциноз n=20	Уплотнение n=22	Норма n=9	P
Возраст, лет	54,5±7,2	51,3±6,8	48,3±7,3	p≤0,0001
Длительность терапии ГД, мес.	83	72	32	p≤0,002
P, ммоль/л	2,4±0,6	2,11±0,4	1,92±0,44	p≤0,033
Ca общий, ммоль/л	2,38±0,21	2,2±0,11	2,1±0,32	p≤0,05
СахР, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	5,54±0,97	4,9±0,7	3,9±0,9	p≤0,002
ПТГ, пг/мл	778±372,11	630±246	329±322	p≤0,001
ОП, нг/мл	289±50,31	254±29,3	119,7±18,4	p <sub>1-2</sub> ≤0,05 p <sub>1-3</sub> ≤0,001

женщин с более тяжелым кальцинозом (более 3 баллов) (P≤0,019). Больные с ККС были старше (P≤0,0001), имели большую продолжительность диализной терапии (P≤0,002), чем пациенты без ККС.

Среди нарушений кальций-фосфорного обмена статистически значимо на развитие кальцификации сердечных структур влияли гиперфосфатемия (P≤0,033) и повышение произведения концентрации СахР свыше 5,0 (P≤0,002). Уровень ПТГ был статистически выше в группах пациентов с кальцинозом и уплотнением (P≤0,001) сердечных клапанов, чем у пациентов без кальциноза.

Анализ различий в уровне изучаемого биологического маркера ОП в плазме крови у пациентов с различной степенью поражения сердечных структур показал, что у пациентов с ККС показатели ОП были выше, чем у пациентов с

уплотнением сердечных клапанов (P≤0,05) и достоверно превышали показатели пациентов без кальциноза сердечных структур (P≤0,001).

Смертность пациентов с терминальной ХБП до 50% случаев была обусловлена кардиоваскулярными нарушениями. Важное место в структуре коморбидного синдрома у диализных пациентов занимает кальцинация сердечных клапанов, которая в последнее время встречается все чаще. Так, при многоцентровом исследовании во Франции, включающем 230 диализных центров, поражение клапанов сердца составило всего от 15 до 19 случаев на 10 000 диализных больных [6]. По данным Ribeiro и соавт., частота кальциноза МК у диализных пациентов составляла 44,5% и только 10% в обычной популяции, АК – 52% и 4,3% соответственно [7].

В обследованной нами группе пациентов мы выявили наличие кальциноза сердечных

клапанов у 39,2% больных: чаще всего наблюдался сочетанный митрально-аортальный кальциноз – у 21,5% пациентов, изолированный кальциноз МК – у 13,7%, изолированный кальциноз АК встречался еще реже – у 3,9%, вопреки мнению, что кальцинозом чаще всего поражается АК, поскольку является центром фиброзного скелета и поток крови через него более высокоскоростной. Корреляции ККС с нозологической формой заболевания почек не было.

По данным нашего исследования частота кальциноза клапанов увеличивалась с возрастом пациентов ( $p \leq 0,0001$ ). Целый ряд работ подтверждает значимость возраста как фактора риска в развитии и прогрессировании данного патологического процесса [8, 9]. По данным различных исследований в общей популяции возраст является предиктором ККС и встречается у 20–30% лиц старше 60 лет. У больных, получающих диализную терапию, этот процесс возникает на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции, протекает ускоренно [10].

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что в развитии ККС при уремии ведущую роль играет нарушение кальциево-фосфорного метаболизма, что находит подтверждение в работах Yamada и соавт. [11], Morales и соавт. [12] и др. London и соавт. среди факторов риска ККС, наряду с возрастом и длительностью диализной терапии, называют гиперфосфатемию [13]. При проведении пошагового многоступенчатого регрессионного анализа Ribeiro и соавт. [7], установили значимость в раз-

витии ККС повышение произведения концентрации СахР. По нашим данным, статистически значимо на ККС влияли: гиперфосфатемия ( $P \leq 0,033$ ), повышенное произведение концентрации СахР ( $P \leq 0,002$ ).

Некоторые исследователи не выявили влияния гиперпаратиреоза на кальцинацию клапанов [7], иные же показывают, что ПТГ является независимым предиктором ККС [14]. По нашим сведениям, в группах пациентов с кальцинозом и уплотнением сердечных клапанов и без него отмечались значительно достоверные различия по уровню ПТГ ( $P \leq 0,001$ ).

### Выводы

У пациентов на заместительной почечной терапии методом гемодиализа с высокой частотой кальцификация клапанов сердца достигает степени кальциноза – 39,2%.

Кальцификация клапанов сердца у гемодиализных больных ассоциирована с повышением плазменной концентрации остеопонтинина. Позитивная корреляционная связь между уровнем остеопонтинина и степенью поражения клапанов сердца может свидетельствовать о том, что этот протеин является маркером сердечно-сосудистой кальцификации.

Предикторами развития кальциноза клапанов сердца является возраст больных и длительность диализной терапии.

Развитие кальцификации клапанов сердца сопряжено с нарушениями фосфорно - кальциевого метаболизма: гиперфосфатемией, увеличением произведения концентрации СахР, вторичным гиперпаратиреозом.

### Список литературы

1. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2015 May; 20(3):259–72.
2. Kitamura K, Fujii H, Nakai K, Kono K, Goto S, Nishii T, Kono A, Nishi S. Relationship between cardiac calcification and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease at hemodialysis initiation. *Heart Vessels.* 2017 Sep;32(9):1109–1116.
3. Rong S, Qiu X, Jin X, Shang M, Huang Y, Tang Z, Yuan W. Risk factors for heart valve calcification in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(5):e9804.
4. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014;2:14044.
5. Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, et al. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):363–372.
6. Baglin A., Hanslik T., Vaillant J., Boulard J.C., Moulonguet-Dole ris L., Prinseau J. Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann. Med. Interne Paris.* 1997;148(8):521–6.
7. Ribeiro S, Ramos A, Brandzo A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Aug;13(8):2037–40.
8. Roberts WC, Taylor MA, Shirani J. Cardiac findings at necropsy in patients with chronic kidney disease maintained on chronic hemodialysis. *Medicine (Baltimore).* 2012 May;91(3):165–78.

9. Tirmenstajn-Jankovic B, Dimkovic N, Radojicic Z, Bastac D, Zivanovic M, Zikic S. Association between age and cardiovascular status by echosonography in asymptomatic predialysis patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Jul–Aug;28(4):818–829.

10. Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, Huhtala H, Airaksinen J. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jul;18(4):429–38.

11. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017 Jul;100:87–93.

12. Morales MA, Ferdeghini EM, Pizzarelli F, Piacenti M, Dattolo P, Pelosi G, Distanto A, Maggiore Q. Characterization of myocardial tissue in patients undergoing maintenance haemodialysis by quantitative echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996 Jul–Aug;9(4):480–7.

13. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000;11:778–83.

14. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, Sacco RL, Homma S, Silverberg SJ. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):132–7.

## Реферат

МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ  
ОСТЕОПОНТИНУ ЯК МАРКЕРА  
КАЛЬЦИНОЗУ КЛАПАННОГО АПАРАТУ  
СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ  
ХВОРОБОЮ НИРОК НА ЗАМІСНІЙ ТЕРАПІЇ  
МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

Н.М. Андон'єва, Т.Л. Валковська,  
Г.В. Лісова

Мета дослідження. Виявити можливий взаємозв'язок між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну та інтенсивністю процесів кальцифікації серцевих клапанів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на гемодіалізі.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 51 пацієнта з ХБП 5 Д стадії. Оцінювався рівень кальцію, фосфору сироватки крові, кальцієво-фосфорний добуток, визначали рівень паратиреоїдного гормону, остеопонтину. Ехокардіографічно оцінювалась наявність або відсутність кальцифікації аортального і мітрального клапанів.

Результати. В обстеженій нами групі пацієнтів ми виявили кальциноз серцевих клапанів у 39,2% хворих: поєднаний мітрально-аортальний кальциноз спостерігався у 21,5% пацієнтів, ізольований кальциноз мітрального клапана – у 13,7%, ізольований кальциноз аортального клапана зустрічався у 3,9%. Статистично значимо на розвиток кальцифікації серцевих структур впливали гіперфосфатемія ( $p \leq 0,033$ ) та підвищення добутку концентрації СахР понад 5,0 ( $p \leq 0,002$ ). Рівень паратиреоїдного гормону був статистично вищим у групах пацієнтів з кальцинозом та ущільненням ( $p \leq 0,001$ ) серцевих клапанів, ніж у пацієнтів без

## Summary

THE POSSIBILITY OF USING  
OSTEOPONTIN AS A MARKER OF  
CALCIFICATION OF THE HEART VALVE  
APPARATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC  
KIDNEY DISEASE ON REPLACEMENT  
THERAPY BY HEMODIALYSIS

N.M. Andonievа, T.L. Valkovskaya,  
A.V. Lesova

Aim of research. To identify a possible relationship between the degree of violation of phosphorus-calcium metabolism and the intensity of the processes of calcification of heart valves in patients with chronic kidney disease on hemodialysis.

Materials and methods. 51 patients with CKD stage 5 were examined. The level of calcium, serum phosphorus, calcium-phosphorus product was estimated, the level of parathyroid hormone, osteopontin was determined. Echocardiographically, the presence or absence of aortic and mitral valve calcification was assessed.

Results. We revealed calcinosis of heart valves in 39.2% of patients: combined mitral-aortic calcinosis was observed in 21.5% of patients, isolated calcinosis of mitral valve – in 13.7%, isolated calcinosis of aortic valve was observed in 3.9%. Hyperphosphatemia ( $P \leq 0.033$ ) and an increase in the product of СахР concentration above 5.0 ( $P \leq 0.002$ ) were statistically significant in the development of calcification of cardiac structures. Parathyroid hormone levels were statistically higher in the groups of patients with calcinosis and heart valve compaction ( $p \leq 0.001$ ) than in patients without calcinosis. Osteopontin indices were higher in the

кальцинозу. Показники остеопонтину були вище в групі пацієнтів з кальцинозом, ніж у пацієнтів з ущільненням серцевих клапанів ( $P \leq 0,001$ ) і достовірно перевищували показники пацієнтів без кальцифікації серцевих структур ( $P \leq 0,05$ ).

**Висновок.** Кальцифікація клапанів серця у гемодіалітичних хворих асоційована з підвищенням плазматичної концентрації остеопонтину, паратиреоїдного гормону, показників кальцій-фосфорного обміну. Позитивний кореляційний зв'язок між рівнем остеопонтину і ступенем ураження клапанів серця дозволяє використовувати останній як маркер серцево-судинної кальцифікації.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, кальцифікація клапанів серця, остеопонтин.

### Адреса для листування

Н.М. Андон'єва  
E-mail: urologycenter@ukr.net

group of patients with calcinosis than in patients with compaction of heart valves ( $P \leq 0.001$ ) and significantly higher than in patients without calcification of heart structures ( $P \leq 0.05$ ).

**Summary.** Calcification of heart valves in hemodialysis patients is associated with an increase in plasma concentrations of osteopontin, parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism. Positive correlation between the level of osteopontin and the degree of heart valve damage allows to use it as a marker of cardiovascular calcification.

**Keywords:** chronic kidney disease, hemodialysis, calcification of heart valves, osteopontin.