

© М.М.Волков, О.А.Дегтерева, Е.В.Шевякова, 2007
УДК 616.1:616.71-003.84-02:616.61-008.64-036.12-085.38

М.М. Волков, О.А. Дегтерева, Е.В. Шевякова

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С КАЛЬЦИНАЦИЕЙ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

M.M. Volkov, O.A. Degtereva, E.V. Shevyakova

FACTORS ASSOCIATED WITH HEART VALVE CALCIFICATION IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить распространенность и влияние кальцинации митрального (МК) и аортального (АК) клапанов сердца на его функцию в обследованной группе диализных пациентов и установить факторы, связанные с кальцинозом МК и АК, а также наличие связей кальциноза клапанов с уремической остеоодистрофией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 131 пациент с выполненной доплер-эхокардиографией (доплер-ЭхоКГ), мужчин – 75, женщин – 55, в возрасте 51,7±12,6 лет, получавших гемодиализ (ГД) в среднем 77,7±75,6 мес. ИБС выявлена у 55,6% пациентов, сердечная недостаточность (СН) у 50,0% пациентов. Всем больным кроме обычных исследований определяли интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), биохимические маркеры воспаления (фибриноген и С-реактивный белок). Состояние АК и МК клапанов по данным доплер-ЭхоКГ оценивали как норму, уплотнение, кальциноз (клапанного кольца или створок). Определяли также наличие стеноза, регургитации АК и МК. Измеряли толщину комплекса интима-медия (КИМ) сонных артерий. У 88 пациентов выполнено суточное мониторирование артериального давления (АД) и у 100 – мониторирование ЭКГ. У 63 пациентов определена минеральная плотность костей (МПК) трех отделов скелета (поясничных позвонков, проксимального отдела бедра и предплечья) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) с оценкой по Т-критерию и Z-критерию. Значения МПК более -1 считались нормальными, от -1 до -2,5 – остеопении (умеренное снижение МПК), менее -2,5 – остеопорозом (значительное снижение МПК). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Кальциноз клапанов выявлен у 38,9% пациентов: изолированный кальциноз АК – у 3,8%, МК – у 13,0%, обоих клапанов – у 22,1% пациентов. У пациентов с кальцинозом АК чаще наблюдался стеноз этого клапана ($\chi^2=19,8$; $p<0,001$) и была более выражена регургитация ($t=3,16$; $p=0,003$). Кальциноз МК также способствовал стенозированию ($\chi^2=17,27$; $p<0,0001$) и регургитации ($t=2,11$; $p=0,038$). При сравнении групп пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов, обнаружено, что у пациентов с кальцинозом клапанов был старше возраст ($Z=4,02$; $p<0,001$), больше длительность диализного лечения ($Z=2,93$; $p=0,0034$), чаще присутствовала ИБС ($\chi^2=6,02$; $p=0,014$), СН ($\chi^2=3,85$; $p=0,05$), были выше уровни ПТГ ($Z=2,09$; $p=0,037$) и щелочной фосфатазы ($Z=2,93$; $p=0,0034$), больше толщина КИМ ($Z=2,45$; $p=0,014$), ниже значения МПК предплечья ($Z=1,98$; $p=0,048$), выше значения С-реактивного белка ($Z=2,50$; $p=0,016$). Кроме того, у пациентов с кальцинацией клапанов был больше размер левого предсердия ($Z=3,67$; $p=0,001$), выше скорость потоков через МК ($Z=4,24$; $p<0,001$) и АК ($Z=3,79$; $p<0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальциноз АК и МК сердца выявлен у трети обследованных пациентов. Преобладает сочетанная кальцинация этих клапанов. Кальцинация клапанов чаще наблюдалась у пациентов старшего возраста, с более продолжительным лечением на ГД, более выраженным гиперпаратиреозом, воспалительными изменениями, атеросклерозом. Впервые обнаружена связь между кальцинозом клапанов и снижением МПК. Кальцинация клапанов сочеталась с большей частотой ИБС, СН, дилатацией левого предсердия и ускорением потоков через МК и АК.

Ключевые слова: гемодиализ, кальциноз клапанов сердца, гиперпаратиреоз, минеральная плотность костей, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the spread and influence of calcification of the mitral (MV) and aortal (AV) valves of the heart on its function in a group of examined dialysis patients and to find the factors associated with calcinosis of MV and AV, and connections of valve calcification with uremic osteodystrophy. **PATIENTS AND METHODS.** Under investigation there were 131 patients after Doppler-Echo CG, aged 51.7±12.6 years treated by hemodialysis (HD) during 77.7±75.6 months. IHD was found in 55.6% of the patients, heart failure (HF) in 50.0%. Intact parathyroid hormone (PTH), biochemical markers of inflammation (fibrinogen and C-reactive protein) were determined in all the patients in addition to ordinary investigations. The state of MV and AV according to Doppler-Echo CG were estimated as the norm, infiltration, calcinosis (of valve annulus or cusps). The presence of stenosis, regurgitation of MV and AV were also determined. The thickness of the intima-media complex (IMC) of the carotid artery was measured. The 24 hours' monitoring of arterial pressure was performed in 88 patients and ECG monitoring in 100 patients. Bone mineral density (BMD) of three parts of the skeleton (lumbar vertebra, proximal part of the femur and forearm) was measured in 63 patients by the method of dual energy X-ray absorptiometry estimated by T-criterion and Z-criterion. The BMD value more than -1 was considered normal, from -1 to -2.5 as osteopenia (mild decrease of MBD), less than -2.5 as osteoporosis (considerably decreased MBD). **RESULTS.** Calcinosis of the valves was detected in 38.9% of the patients: isolated AV calcinosis – in 3.8%, MV – in 13.0%, both valves calcinosis – in 22.1% of the patients. Stenosis of that valve was more often detected in

patients with AV calcinosis ($\chi^2 = 19.8$; $p < 0.001$) and they had more pronounced regurgitation ($t = 3.16$; $p = 0.003$). MV calcinosis also promoted stenosing ($\chi^2 = 17.27$; $p < 0.0001$) and regurgitation ($t = 2.11$; $p = 0.038$). A comparison of the groups of patients which differed in the presence of valvular calcinosis has shown that patients with valvular calcinosis were older ($Z = 4.02$; $p < 0.001$), had longer dialysis treatment ($Z = 2.93$; $p = 0.0034$), had IHD more often ($\chi^2 = 6.02$; $p < 0.014$), HF ($\chi^2 = 3.85$; $p = 0.05$), higher levels of PTH ($Z = 2.09$; $p = 0.037$) and alkaline phosphatase ($Z = 2.93$; $p = 0.0034$), greater IMC thickness ($Z = 2.45$; $p = 0.014$), less values of forearm MBD ($Z = 1.98$; $p = 0.048$), higher values of C-reactive protein ($Z = 2.50$; $p = 0.016$). In addition, patients with valvular calcification had greater size of the left atrium ($Z = 3.67$; $p = 0.001$), higher flow rate through MV ($Z = 4.24$; $p < 0.001$) and AV ($Z = 3.79$; $p < 0.001$).

CONCLUSION. Calcinosis of MV and AV of the heart was diagnosed in one third of the examined patients. A combination of calcification of the valves prevailed. Calcification of the valves was more often observed in older patients, with longer HD treatment, more pronounced hyperparathyroidism, inflammatory alterations, atherosclerosis. An association of valvular calcinosis with less BMD was found for the first time. Calcification of the valves was combined with greater frequency of IHD, HF, dilatation of the left atrium and speeding up the flows through AV and MV.

Key words: hemodialysis, heart valve calcinosis, hyperparathyroidism, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry.

ВВЕДЕНИЕ

В патологии сердечно-сосудистой системы, являющейся основной причиной смерти пациентов на гемодиализе (ГД) [1,2], важное место занимает кальцинация клапанов сердца, которая встречается значительно чаще, чем в общей популяции. Способствует развитию кальциноза клапанов старения диализной популяции, увеличения длительности гемодиализного лечения, доли пациентов с сахарным диабетом. Клапанный кальциноз может приводить к формированию пороков сердца [3], гипертрофии миокарда [3] и дилатации левого желудочка [4,5], сердечной недостаточности [5], аритмиям и нарушению проводимости [6–10], инфекционному эндокардиту [11]), повышает заболеваемость и смертность пациентов [12,13]. Частота кальцинации клапанов, по литературным источникам, может зависеть от возраста пациентов [6,7,4,14,15], длительности диализной терапии [6,7,8,16], гиперфосфатемии [14,15], гиперпаратиреоза [15,8], нарушения липидного баланса [14, 16], артериальной гипертензии [6,7,9], хронического воспаления [15] и других факторов. Несмотря на многочисленные исследования, литературные данные как о влиянии факторов фосфорно-кальциевого баланса, так и о структурном ремоделировании и функциональных изменениях сердца остаются противоречивыми. Не изучена также связь кальцинации клапанов с другим важным аспектом фосфорно-кальциевого дисбаланса – уремической остеоидистрофией при хронической болезни почек (ХБП).

Цель исследования: определить распространенность и влияние кальцинации митрального клапана (МК) и аортального клапана (АК) сердца на его функцию в обследованной группе диализных пациентов и установить факторы, связанные с кальцинозом МК и АК, а также наличие связей кальциноза клапанов с уремической остеоидистрофией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 131 пациент с выполненным доплер-эхокардиографическим (доплер-

ЭхоКГ) исследованием. Средний возраст пациентов составлял $51,7 \pm 12,6$ лет (19–72), длительность ГД – $77,7 \pm 75,6$ мес. (3–216), соотношение мужчин/женщин – 75/55. Больных хроническим гломеруло-нефритом было 59,7%, хроническим пиелонефритом и тубулоинтерстициальными заболеваниями – 10,7%, поликистозом почек – 7,6%, диабетической нефропатией – 5,3%, гипертонической болезнью – 6,9%, системными заболеваниями соединительной ткани – 9,9%. ИБС диагностирована клинически и по данным суточного мониторирования ЭКГ у 55,6% пациентов. Сердечная недостаточность (СН) по классификации NYHA присутствовала у 50,0% больных. Пациентам определяли азотистые показатели, адекватность ГД по КТ/V, общий кальций, неорганический фосфор сыворотки до и после ГД, фосфорно-кальциевое произведение, щелочную фосфатазу (ЩФ), интактный паратгормон (ПТГ), маркеры синтеза (остеокальцин) и резорбции костей (продукты деградации коллагена 1 типа – С-телопептиды), биохимические маркеры воспаления (фибриноген и С-реактивный белок). У 88 пациентов выполнено суточное мониторирование артериального давления (АД) и у 100 – мониторирование ЭКГ. Для определения минеральной плотности костей (МПК) у 63 выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия трех отделов скелета (поясничных позвонков, проксимального отдела бедра и предплечья) на аппарате Hologic 4500. Для оценки МПК использовали Т-критерий (число среднеквадратических отклонений от пиковой МПК) и Z-критерий (число среднеквадратичных отклонений от МПК группы здоровых лиц того же возраста). Значения МПК более -1 считались нормальными, от -1 до -2,5 – остеопенией (умеренное снижение МПК), менее -2,5 – остеопорозом (значительное снижение МПК). Нормальная МПК, остеопения и остеопороз выявлены у 37,7%, 31,1% и 31,1 % пациентов соответственно. Данные лабораторных и инструментальных обследований пациентов показаны в табл. 1.

Трансторакальная доплер-эхоКГ выполнена на

Таблица 1
**Лабораторные и инструментальные
данные пациентов**

Показатель	$\bar{X} \pm m$
Креатинин сыворотки до ГД, ммоль/л	1,01±0,23
Мочевина сыворотки до ГД, ммоль/л	30,6±6,9
Общий кальций сыворотки до ГД, ммоль/л	2,28±0,24
Неорганический фосфор до ГД, ммоль/л	1,99±0,62
Интактный ПТГ, пг/мл	816±2837
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	174±308
КТ/V по Daugirdas	1,39±0,31
Ca x P, ммоль ² /л ²	4,58±1,46
Фибриноген, г/л	3,82±1,05
C-реактивный белок, мг/л	17,7±23,4
МПК поясничных позвонков, Т-критерий	-1,11±1,55
МПК проксимального отдела бедра, Т-критерий	-1,15±1,15
МПК предплечья, Т-критерий	-1,72±1,70

ультразвуковым сканере Vivid7 Pro (GE), обладающим анатомическим М-режимом, с использованием датчика 3S в положении пациента на левом боку по стандартной методике. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, определяли конечный диастолический и конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ), диаметр левого предсердия, максимальное давление в легочной артерии. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по показателю фракции выброса, определяемой методом Simpson, нижней границей которой согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии считается 55% [17]. Диастолическую функцию ЛЖ исследовали стандартно по трансмитральному кровотоку: в импульсно-волновом доплеровском режиме оценивали скорости раннего (пик E, см/с) и позднего (пик A, см/с) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение, время замедления волны раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс); в непрерывно-волновом доплеровском режиме определяли время изоволюмического расслабления (IVRT, мс). Согласно критериям M.J.Garcia и соавт. [18] 1 тип диастолической дисфункции ЛЖ, или нарушенное расслабление, диагностировали при: $E/A < 1$, $DT > 220$ мс, $IVRT > 100$ мс; 2 тип диастолической дисфункции ЛЖ, или псевдономальное наполнение, при: $E/A = 1-2$, $DT = 150-220$ мс, $IVRT < 100$ мс; 3 тип, или рестриктивное наполнение, при: $E/A > 2$, $DT < 150$ мс, $IVRT < 60$ мс. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.Devereux. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела). Состояние клапанного аппарата сердца оценивали визуально качественно в В-режиме, при этом различали нормальные или уплотненные структуры АК и МК, а также определяли наличие и степень кальцификации их створок

и фиброзных колец полуколичественным методом. Степень 1 – единичные вкрапления кальция (усиленный эхосигнал от утолщенных и фибрированных створок, единичные вкрапления кальция диаметром до 3 мм у основания и в толще створок, раскрытие створок не уменьшено); Степень 2 – множественные кальцинаты (кальциевые конгломераты диаметром более 3 мм у основания и свободного края створок без перехода на фиброзное кольцо). Степень 3 – распространенный кальциноз (кальциевые конгломераты расположены по всей поверхности створок, кальциноз фиброзного кольца и соседних структур). Стенозы АК и МК диагностировались при величине площади отверстий менее 2,5 см² и 4,0 см² соответственно. Определяли наличие и выраженность клапанной регургитации. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий измеряли на 3-х уровнях и учитывали средние значения КИМ.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистического пакета Statistica v 6.0. Применяли методы параметрической (t-критерий Стьюдента для сравнения показателей в группах) и непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, дискриминантный анализ, χ^2 -критерий Пирсона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по состоянию АК и МК (норма, уплотнение, кальциноз) показано на рис. 1 и 2, по частоте кальциноза клапанов (АК, МК и обоих клапанов) на рис. 3.

Стеноз АК выявлен всего у 38 пациентов, что составляет 29,0% обследованных пациентов. При

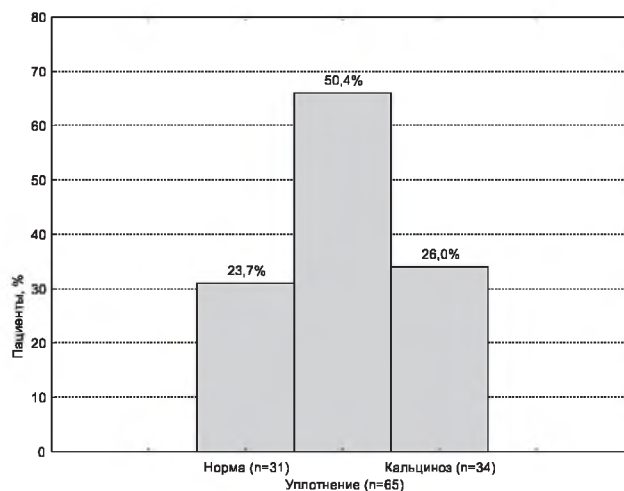


Рис. 1. Распределение пациентов по состоянию аортального клапана.

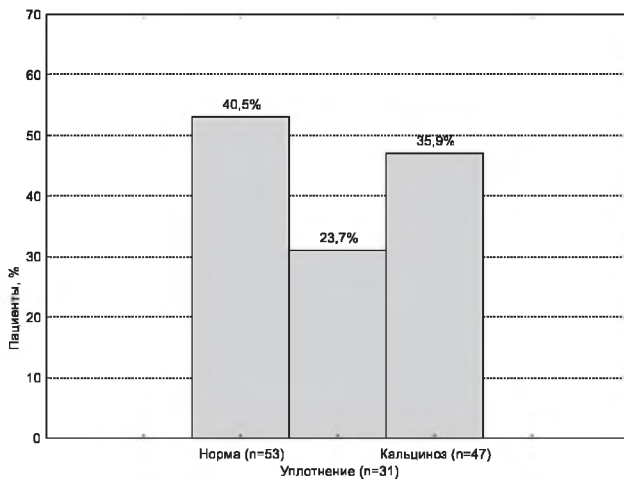


Рис. 2. Распределение пациентов по состоянию митрального клапана.

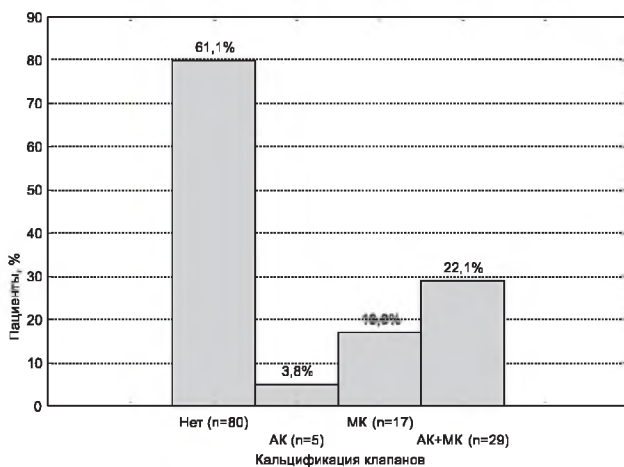


Рис. 3. Распределение пациентов по наличию кальциноза сердечных клапанов.

наличия кальциноза АК стеноз обнаружен у 58,8% пациентов, без кальциноза стеноз наблюдался значительно реже – только у 18,6% ($\chi^2=19,8$; $p<0,001$). У 18 больных стеноз АК был обусловлен склеродегенеративными фибротическими изменениями без кальцинации. Стеноз митрального клапана выявлен у 19,1% пациентов и только при наличии кальциноза МК. Таким образом, при кальцинозе МК стенозирование клапана было чаще, чем без кальциноза ($\chi^2=17,27$; $p<0,0001$). Кальцинация АК по сравнению МК чаще приводила к стенозированию соответствующего клапана ($\chi^2=13,5$; $p=0,0002$).

При сравнении групп, различающихся по наличию кальциноза МК, выраженность регургитации была больше в группе с кальцинозом ($t=2,11$; $p=0,038$). У пациентов с кальцинозом АК была больше степень регургитации как на АК ($t=3,16$; $p=0,003$), так и на МК ($t=2,87$; $p=0,006$).

Для определения факторов, связанных с кальцинозом клапанов сердца, сравнили клинические, биохимические и доплер-ЭхоКГ показатели в группах пациентов с наличием кальцинацией клапанов и без нее (табл. 2).

У пациентов с кальцинозом сердечных клапанов был старше возраст, больше длительность гемодиализного лечения, больше выражен гиперпаратиреоз (выше значения ПТГ и ЩФ), выше уровень СРБ, больше толщина КИМ сонных артерий, ниже МПК предплечья. По данным доплер-ЭхоКГ сердца отмечались большие градиенты и потоки через МК и АК, размеры левого предсердия. Не выявлено различий по уровням фосфора и производству $\text{Ca} \times \text{P}$, фибриногену. Отмечалась тенденция к более высоким значениям кальция сыворотки в группе пациентов с кальцинозом клапанов.

По данным дискриминантного анализа ($n=76$) на кальцификацию независимо влияли ($F=8,57$; $p<0,0001$): возраст ($p=0,001$), длительность ГД ($p=0,007$) и уровень ПТГ ($p=0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной смерти пациентов на ГД [1, 2]. Важное место в заболеваемости и смертности диализных пациентов занимает кальцинация сердечных клапанов [12, 13], которая в последнее время встречается все чаще. В отличие от общей популяции, у диализных пациентов кальциноз клапанов развивается значительно чаще и наблюдается у лиц молодого возраста. По данным S. Ribeiro и соавт. [9], частота кальциноза МК у диализных пациентов составляла 44,5% и только 10% в обычной популяции, АК – 52% и 4,3% соответственно. Клапанный кальциноз нарастает по мере прогрессирования ХБП. S. Mazzaferro и соавт. [9] во время гемодиализного лечения выявили кальцификацию кольца МК у 38,6% пациентов, в додиализном периоде ХБП у 16,4% и только у 8,9% в общей популяции. По другим данным, кальцификация МК в додиализном периоде присутствовала только у 5,6% пациентов, а во время диализного лечения у 16,7% пациентов [19]. К. Vijak и соавт. [20] обнаружили кальцификацию клапанов до ГД 4,8% пациентов, а у диализных больных у 28%.

В обследованной группе пациентов мы выявили кальциноз клапанов у 38,9% пациентов: изолированный кальциноз МК – у 13,0% пациентов, АК – у 3,8% и обоих клапанов – у 22,1%. Таким образом, кальциноз МК (35,1%) наблюдался чаще АК (25,9%). Обращает на себя внимание, что кальциноз обоих клапанов встречался значительно чаще изолированного поражения АК или МК. Данные авторов о частоте кальцинации клапанов различаются. Частота кальциноза АК в диализной популяции варьирует от 33 до 78% пациентов [9, 14, 21], МК – от 31% до 46% [4, 5, 7, 8, 14, 21]. По данным одних авторов, кальциноз МК встречается чаще,

Показатели в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов

Показатель	Без кальциноза клапанов (n=80)	С кальцинозом клапанов (n=51)	Z (для U-критерия)	p
Возраст, годы	48,1±12,5	56,9±10,0	4,07	<0,001
Длительность ГД, мес	59,5±63,3	104,5±85,3	2,93	0,0034
Наличие ИБС, %	47,4	69,2	$\chi^2=6,02$	0,014
Сердечная недостаточность, %	43,1	61,2	$\chi^2=3,85$	0,05
Наличие сахарного диабета, %	6,7	5,8	$\chi^2=0,18$	p>0,1
Систолическое АД, мм рт.ст	140,0±21,7	142,2±27,2	0,07	p>0,1
Диастолическое АД, мм рт.ст	82,0±13,1	79,0±13,9	0,95	p>0,1
Общий кальций сыворотки до ГД, ммоль/л	2,24±0,25	2,32±0,24	1,87	0,061
Неорганический фосфор сыворотки до ГД, ммоль/л	2,04±0,61	1,91±0,65	1,11	>0,1
Са х Р, ммоль ² /л ²	4,57±1,39	4,57±1,57	0,07	>0,1
ЩФ, МЕ/л	155,6±288,8	204,4±337,5	2,93	0,0034
ПТГ, пг/мл	289±296	489±456	2,09	0,037
Фибриноген, г/л	3,91±1,16	3,73±1,71	0,13	>0,1
С-реактивный белок, мг/л	12,6±16,2	23,6±28,8	2,50	0,016
КИМ, мм	0,67±0,20	0,77±0,19	2,45	0,014
МПК предплечья, Т-критерий	-1,43±1,49	-2,35±1,97	1,98	0,048
МПК бедра, Т-критерий	-0,98±1,11	-1,40±1,19	1,28	>0,1
МПК позвонков, Т-критерий	-1,00±1,57	-1,27±1,54	0,67	>0,1
Левое предсердие, диам, мм	42,1±5,69	46,4±6,07	3,67	0,001
Макс. поток через МК, м/с	0,99±0,20	1,28±0,45	4,24	<0,001
Макс. градиент на МК, мм рт.ст.	4,08±1,68	7,14±6,29	4,18	<0,001
Макс. поток через АК, м/с	1,80±0,39	2,21±0,76	3,79	<0,001
Макс. градиент на АК, мм рт.ст	13,50±7,24	21,61±18,85	3,78	<0,001

Таблица 2 влияния длительной [6,7,9] и высокой гипертензии [5] до начала диализного лечения на кальцинацию клапанов, выявляемую у диализных пациентов. Но роль гипертензии подтверждена не всеми авторами [4,9].

Многие исследователи показали негативное влияние гиперфосфатемии на кальцинацию клапанов сердца [14, 15], причем в большей степени МК [5, 6, 7, 16]. Есть также данные, что высокий уровень фосфора ускоряет кальциноз МК, но не влияет на АК [6,7]. Имеются сведения, что высокое значение произведения Са х Р является фактором риска кальцинации клапанов сердца во время диализного лечения [14]. Обнаружена связь

чем АК (46% против 33%) [21], по данным других – преобладает кальциноз АК (52% против 44,5%) [9]. В.Ю. Шилов и соавт. [4] выявили кальциноз МК у 33,1%, АК – 19,7% и обоих клапанов – в 13,3%, причем с учетом начального кальциноза без отложения в клапанах сердца доля пациентов с кальцификацией структур сердца составила 70,7%. По данным Г.В.Волгиной и соавт. [6,7], кальциноз АК выявлен у 26,7%, МК – 38,6%. Таким образом, кальциноз клапанов на ГД встречается часто, а колебания частоты, на наш взгляд, вероятно, связаны с особенностями исследуемых популяций.

По нашим данным частота кальциноза клапанов увеличивалась с возрастом пациентов, что соответствует данным большинства авторов [4, 6, 14, 15]. У пациентов старшего возраста чаще наблюдалась кальцинация как АК [6, 7, 9, 22], так и кольца МК [9, 8].

Значительное влияние на кальциноз сердечных клапанов оказывает длительность диализной терапии, что подтверждают наши данные. При этом у диализных пациентов чаще поражается МК [6, 7, 8, 16], развивается стеноз АК [22]. Лишь в отдельных работах не обнаружено связи между кальцификацией МК и длительностью лечения [5].

Мы не выявили влияние артериальной гипертензии на частоту клапанного кальциноза. Вклад гипертензии в кальцинацию клапанов считается неоднозначным. Имеются сведения о негативном

этого показателя с кальцинозом МК [6,7,9] и АК [22] развитием стеноза АК [22] и кальцинозом кольца МК [16]. В обследованной группе пациентов мы не обнаружили связи между уровнями фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и кальцинозом клапанного аппарата сердца, что соответствует данным В.Ю. Шилов и соавт. [4]. Нам представляется, что отсутствие этой связи укладывается в рамки современной теории кальцификации сосудов и клапанов. Эта теория кардинально отличается от прежней, где кальцификация рассматривалась как пассивный процесс преципитации фосфата кальция. В настоящее время доказано, что под влиянием неблагоприятных факторов при ХБП происходит трансформация гладкомышечных клеток в остеобласт-подобные, синтезирующие субстанции, напоминающие кость, причем этот процесс является регулируемым и зависит от многих факторов [23, 24].

Некоторые исследователи не выявили влияния гиперпаратиреоза (ГПТ) на кальцинацию клапанов [4,6,7,9]. По нашим сведениям, в группах пациентов с кальцинозом и без него отмечались значительные достоверные различия по уровню интактного ПТГ и ЩФ (табл. 2), что свидетельствует о значимости вторичного ГПТ в развитии кальцинации, причем это влияние не связано с изменением уровней Са и Р, присущих ГПТ. Мы не обнаружили значимой связи между уровнями Са и Р сыворот-

ки с кальцинозом клапанов, что позволяет предположить непосредственное влияние самого ПТГ. По данным ряда исследователей, вторичный ГПТ является фактором риска кальциноза клапанного аппарата сердца [8, 15], но эту точку зрения не разделяют другие авторы.

Мы не выявили связи между дислипидемией и кальцинозом клапанов, хотя есть сведения, что высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ускоряет кальциноз клапанов [14, 16].

Мы обнаружили связь между биохимическими показателями, отражающими воспалительный стресс (уровнем С-реактивного протеина), и кальцинозом клапанов. В литературе также имеются сведения о роли воспаления в кальцификации клапанов. Так, у пациентов на перитонеальном диализе с кальцификацией клапанов был выше уровень С-реактивного белка, фибриногена, ниже альбумин крови [15].

Частота кальциноза клапанов коррелирует с наличием ИБС, что подтверждается в ряде работ [6, 7, 25] и соответствует нашим данным. Обнаруженная связь между толщиной КИМ и кальцинозом клапанов свидетельствует о связи между кальцификацией и выраженностью атеросклероза. Большая частота периферической сосудистой кальцификации при кальцинозе МК [9] и АК [6] отражает тесную связь кальцификации клапанов и сосудов. По данным литературы, сахарный диабет увеличивает вероятность клапанной кальцификации [14], но на нашем материале этой зависимости обнаружить не удалось.

Кальцификация клапанов часто сопровождается развитием стенозов (особенно АК), митральной и аортальной недостаточности с повышением максимальных скоростей потоков и градиентов давления на МК и АК, что изменяет внутрисердечную гемодинамику и приводит, по нашим данным, к дилатации левого предсердия. Нами не обнаружено связи между кальцификацией клапанов и развитием гипертрофии миокарда и дилатации ЛЖ. Очевидно, гипертрофия ЛЖ обусловлена многими факторами помимо кальциноза клапанов.

По литературным данным, есть сведения о корреляции кальциноза обоих клапанов (АК и МК) с аритмиями [6,7]. Чаще наблюдались аритмии и нарушения проводимости при кальцикации кольца МК [8, 9, 10]. Мы не обнаружили влияния кальцикации клапанов на развитие аритмий по данным суточного мониторирования ЭКГ.

На наш взгляд, наиболее интересными являются обнаруженные нами связи между кальцинозом клапанов и снижением МПК скелета. Так, в группе пациентов с кальцинированными клапанами сер-

дца отмечалась более низкая МПК предплечья по данным ДЭРА. Данных о подобной связи в группе диализных пациентов в доступной литературе не обнаружено. Есть лишь данные о связи выраженности остеопении пяточной кости, определяемая ультразвуковым методом и частотой сердечно-сосудистых осложнений [26]. Вероятной причиной этой связи костной патологии и кальциноза сердечных клапанов является наличие общих факторов риска развития этих состояний: пожилого возраста, длительного диализного лечения и высокого уровня ПТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальцинация аортального и митрального клапанов в обследованной нами группе выявлена более чем у трети ГД пациентов и связана с многочисленными факторами: длительностью гемодиализной терапии, возрастом пациентов, признаками гиперпаратиреоза. Нами впервые выявлена связь между низкой МПК и кальцинозом клапанов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192
2. Levey AS, Betto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kid Dis* 1998; 32: 853-906
3. Ventura JE, Tavella N, Romero C et al. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-1801
4. Шило ВЮ, Гендлин ГЕ, Перекокин ЮН и др. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2003; 5(1) [приложение 1]:58-66
5. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994;105(2):383-388
6. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бикбов БТ. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1)
7. Volgina G, Tomilina N, Lebedev S et al. Cardiac valve calcification in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 405
8. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(4): 335-340
9. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8): 2037-2040
10. Jeren-Strujic B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Comparative study of mitral annular calcification (MAC) with cardiac arrhythmias in dialysis patients. *Coll Antropol* 1997; 21(1):167-174
11. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325(4): 237-242
12. Baglini A, Hanslik T, Vaillant J et al. Severe valvular heart

disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann Med Interne Paris* 1997; 148(8): 521-526

13. Wang AY, Wang M, Woo J et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):159-168

14. Rufino M, Garcia S, Jimenez A et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int* 2003; 85 [Suppl]:S115-118

15. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1927-1936

16. Raos V, Jeren-Strujic B, Antos M, Horvatin-Godler S. Frequency of mitral annular calcification in patients on hemodialysis estimated by 2-dimensional echocardiography. *Acta Med Croatica* 1996; 50(4-5):179-183

17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463

18. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):865-875

19. Raj Dominic SC, Somiah S, Mani K et al. Valvular dysfunction in uraemia. *Indian J Med Res* 1996;103:98-102

20. Bijak K, Matuszkiewicz-Rowinska J, Niemczyk S et al. Valvular and vascular calcifications in patients with chronic kidney disease: the role of dyslipidemia. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 404

21. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1): 134-141

22. Malergue MC, Urena P, Prieur P et al. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90(12):1595-1601

23. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney dis. *Circul Res* 2004;95:560

24. Moe SM. Vascular calcification: Hardening of the evidence. *Kidney Int* 2006;70(9):1535-1537

25. Ferramosca E, Bellas A, Muntner P et al. Aortic valve calcification as a marker of coronary artery disease in prevalent hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 (suppl 4): iv 438

26. Joki N, Hase H, Kishi N et al. Calcaneal osteopenia is a strong predictor for cardiovascular events independent of malnutrition inflammation status in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20 [suppl 5]: 102

Поступила в редакцию 24.05.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.