

© М.М.Волков, О.А.Дегтерева, А.В.Смирнов, Е.В.Шевякова, И.Ю.Панина, И.И.Трофименко, 2007  
УДК 616.61-036.12-06:616.71-003.84-02:613.13-002.2

*М.М. Волков, О.А. Дегтерева, А.В. Смирнов, Е.В. Шевякова, И.Ю. Панина, И.И. Трофименко*

## АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР КАЛЬЦИНОЗА КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*M.M. Volkov, O.A. Degtereva, A.V. Smirnov, E.V. Shevyakova, I.Yu. Panina, I.I. Trofimenko*

## ATHEROCLEROSIS AS THE MAIN FACTOR OF CALCINOSIS OF THE HEART VALVE APPARATUS IN THE PREDIALYSIS PERIOD OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить частоту кальциноза митрального (МК) и аортального (АК) клапанов сердца у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек (ХБП) и установить факторы, с ним связанные. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 317 пациентов (46,1% мужчин и 53,9% женщин) с ХБП 1-5 стадий в додиализном периоде, в возрасте 50,7±15,2 лет (14-84). Пациенты с хроническим гломерулонефритом составляли 30,7%, с диабетической нефропатией 29,4%, с гипертонической болезнью 17,7%, с прочими заболеваниями - 22,0%. Пациентам выполняли доплер-эхокардиографию (доплер-ЭхоКГ), суточное мониторирование АД, ЭКГ. Состояние МК и АК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз (фиброзного кольца или створок). Толщину комплекса интима-медия сонных артерий (КИМ) измеряли с двух сторон на 3 уровнях. У части пациентов определяли интактный паратгормон, выполняли денситометрию костей предплечья, рентгенологически определяли толщину кортикальных слоев 2-й пястной кости, измеряли суммарную протяженность кальциноза брюшной аорты по методике А.Е. Наки и соавт. [1]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Кальциноз клапанов в обследованной группе выявлен у 22,1% пациентов: АК – у 6,3%, МК – 4,1% и обоих клапанов у 11,7%. При сравнении групп, различающихся по наличию кальциноза клапанов (АК, МК или обоих), выявлено, что у пациентов с кальцинозом была больше толщина КИМ ( $p<0,001$ ), старше возраст ( $p<0,001$ ), чаще встречался сахарный диабет ( $p<0,001$ ), ИБС ( $p<0,001$ ), сердечная недостаточность ( $p<0,001$ ), было выше АД ( $p<0,001$ ), была ниже СКФ по формуле MDRD ( $p=0,033$ ), меньше размеры почек ( $p=0,039$ ) и толщина их паренхимы ( $p=0,015$ ), отмечалась тенденция к более высоким значениям паратгормона ( $p=0,089$ ). При использовании многофакторных методов (дискриминантного анализа) обнаружено, что на кальциноз клапанов независимо влияли толщина КИМ ( $p<0,001$ ) и наличие сахарного диабета ( $p=0,024$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальциноз сердечных клапанов выявлен у 22,1% пациентов в додиализном периоде ХБП. Он тесно связан с атеросклерозом (в свою очередь ассоциированным с возрастом пациентов, гипертонией, снижением СКФ, воспалительными изменениями), а также с наличием сахарного диабета.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, атеросклероз, сердце, клапанный аппарат, кальцификация.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to determine the incidence of calcinosis of the mitral (MV) and aortal (AV) heart valves in patients in the predialysis period of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 317 patients (46.1% of men and 53.9% of women) with 1-5 stages of CKD in the predialysis period. The age of the patients was 50.7±15.2 years (14-84). There were 30.7% of patients with chronic glomerulonephritis, 29.4% with diabetic nephropathy, 17.7% with essential hypertension, 22.0% with other diseases. Doppleroechocardiography (Doppler-EchoCG), daily monitoring of AP, ECG were performed. The state of MV and AV was assessed: norm, hardening, calcinosis (of fibrous ring or cusps). The thickness of the carotid artery intima-media complex (IMC) was measured on two sides at 3 levels. In part of the patients the intact parathormone was determined, densitometry of the forearm bones was made, the thickness of cortical layers of the 2nd metacarpal bone was determined by X-ray examination, total extension of the abdominal aorta calcinosis was measured by the A.E.Hak et al. method. **RESULTS.** Valve calcinosis was detected in 22.1% of the first group patients: AV – in 6.3%, MV – in 4.1% and of the both valves in 11.7%. A comparison of the groups different in the presence of valve calcinosis (AV, MV or both) has shown that patients with calcinosis had greater thickness of IMC ( $p<0.001$ ), older age ( $p<0.001$ ), more often incidence of diabetes mellitus ( $p<0.001$ ), IHD ( $p<0.001$ ), heart failure ( $p<0.001$ ), higher AP ( $p<0.001$ ), lower GFR by MDRD formula ( $p=0.033$ ), less sizes of the kidneys ( $p=0.039$ ) and their parenchyma thickness ( $p=0.015$ ), tendency towards higher values of parathormone ( $p=0.089$ ). Using multifactor methods (discriminative analysis) revealed that valve calcinosis was independently influenced by IMC thickness ( $p=0.001$ ) and diabetes mellitus ( $p=0.024$ ). **CONCLUSION.** Heart valve calcinosis was revealed in 22.1% of the patients in the predialysis period of CKD. It was closely associated with atherosclerosis (in its turn associated with the patient's age, hypertension, lower GFR, inflammatory alterations) and diabetes mellitus.

**Key words:** chronic kidney disease, atherosclerosis, heart, valve apparatus, calcification.

**ВВЕДЕНИЕ**

Патология сердечно-сосудистой системы, по результатам многочисленных исследований, является основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП) [2, 3, 4]. В ее прогрессировании заметную роль играет кальциноз сердечных клапанов, который приводит к стенозам и недостаточности клапанов, дилатации полостей сердца, гипертрофии миокарда, нарушению функции сердца, что неизбежно ведет к повышению летальности [5, 6]. Кальциноз сердечных клапанов встречается и в общей популяции, но, по данным многочисленных исследований его частота возрастает уже на ранних стадиях ХБП и достигает максимума у пациентов на заместительной почечной терапии. Так, S. Mazzaferro и соавт. [7] выявили кальциноз МК у 8,9% обследованных в общей популяции, у 16,4% в додиализном периоде ХБП и у 38,6% больных во время гемодиализного лечения. По другим данным, кальциноз кольца МК в додиализном периоде присутствовал только у 5,6% пациентов, во время диализного лечения у 16,7% пациентов [8]. K. Vijak и соавт. [9] обнаружили кальциноз клапанов у 4,8% пациентов до ГД и у 28% диализных больных. Данные о факторах риска кальциноза клапанов сердца в группе ди-

ализных больных противоречивы, но изучены достаточно подробно. Показано неблагоприятное влияние пожилого возраста пациентов [10, 11, 12, 13], длительности гемодиализной терапии [10, 11, 7, 14], гиперфосфатемии [13, 15], гиперпаратиреоза [15, 7], нарушений липидного обмена [13, 14], артериальной гипертензии [10, 11, 16], хронического воспаления [15] и ряда других факторов.

Додиализный период ХБП изучен значительно хуже. Известно, что уже на ранних стадиях ХБП нарушается фосфорно-кальциевый обмен: снижается уровень активной формы витамина D – кальцитриола, повышается концентрация ПТГ [17], что может способствовать кальцификации сосудов и клапанов. Однако работ, посвященных факторам риска кальциноза сердечных клапанов на этом этапе течения ХБП, очень мало. В доступной литературе есть лишь сведения о связи между частотой кальциноза клапанов и выраженностью снижения СКФ [18, 19]. Вместе с тем данные о факторах риска кальциноза имеют большое практическое значение, так как их своевременная коррекция на ранних стадиях ХБП позволит замедлить прогрессирование кальциноза снизить сердечно-сосудистую летальность.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 317 пациентов 50,7±15,2 лет (14-84), 46,1% мужчин и 53,9% женщин в додиализном периоде ХБП с выполненным доплер-эхокардиографическим (доплер-ЭхоКГ) исследованием, не страдающие ревматизмом, инфекционным эндокардитом, кардиомиопатиями. Больные с хроническим гломерулонефритом составляли 30,7%, с хроническим пиелонефритом и тубулоинтерстициальными заболеваниями – 3,2%, с поликистозом почек – 2,2%, с диабетической нефропатией – 29,4%, с гипертонической болезнью – 17,7%, с ишемической болезнью почек – 6,6%, с системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами – 9,2%, с прочими – 0,9%. ИБС диагностирована клинически и, по данным суточного мониторирования, ЭКГ у 41,1% пациентов, сердечная недостаточность (СН) II и выше функционального класса по классифика-

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов**

Таблица 1

Показатель	Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ )	Пределы колебаний
Возраст, годы	50,7±15,2	14-84
САД, мониторинг, день, мм рт.ст	132,9±20,5	92-206
ДАД, мониторинг, день, мм рт.ст.	78,5±11,4	55-114
ПАД, мониторинг, день, мм рт.ст	54,4±14,9	28-105
ПАД, мониторинг, ночь, мм рт.ст	50,5±15,3	28-107
САД при поступлении, мм рт.ст	145,8±27,1	95-270
ДАД при поступлении, мм рт.ст	88,2±14,3	60-160
ПАД при поступлении, мм рт.ст	57,6±18,2	25-140
Наджелудочковые экстрасистолы, час <sup>-1</sup>	9,8±37,3	0-367
Желудочковые экстрасистолы, час <sup>-1</sup>	9,3±51,4	0-596
Кальциноз брюшной аорты, мм	17,8±39,7	0-200
МПК предплечья, T-критерий	-0,86±1,37	-4,20-2,20
МПК предплечья, Z-критерий	-0,21±1,34	-4,10-2,90
Толщина кортикальных слоев 2-й пястной кости, мм	4,8±0,8	2,8-6,8
Кальций крови, скорректированный, ммоль/л	2,37±0,15	1,96-3,08
Фосфор крови, ммоль/л	1,29±0,37	0,69-3,7
Кальций × фосфор, ммоль <sup>2</sup> / л <sup>2</sup>	3,05±0,90	1,55-9,53
ПТГ, пг/мл	128,1±155,1	8-850
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	89,2±40,7	35-354
СКФ по MDRD, мл/мин	53,3±27,7	3,71-143,2
КИМ, средние значения, мм	0,81±0,29	0,4-1,8
Фибриноген, г/л	3,63±1,03	1,4-7,5
СРБ, мг/л	10,5±15,6	1,1-128,5
СОЭ, мм/час	18,9±17,3	2-80
Холестерин общий, ммоль/л	6,11±1,92	2,8-17,5
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,80±1,77	0,7-11,8
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,35±0,33	0,51-2,34
Триглицериды, ммоль/л	2,27±1,69	0,3-16,3
Альбумин, г/л	35,6±6,9	12-53

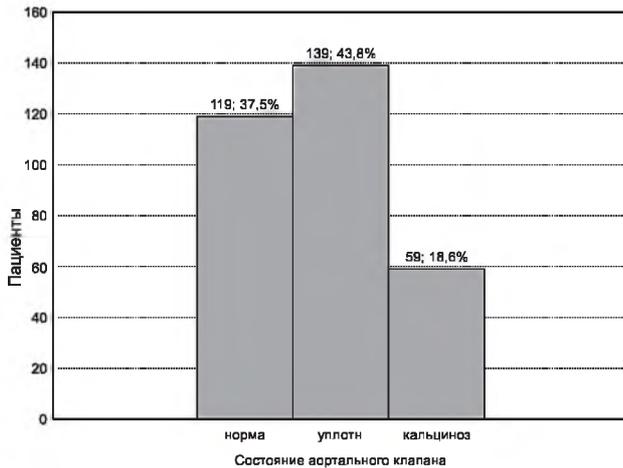


Рис. 1. Состояние аортального клапана.

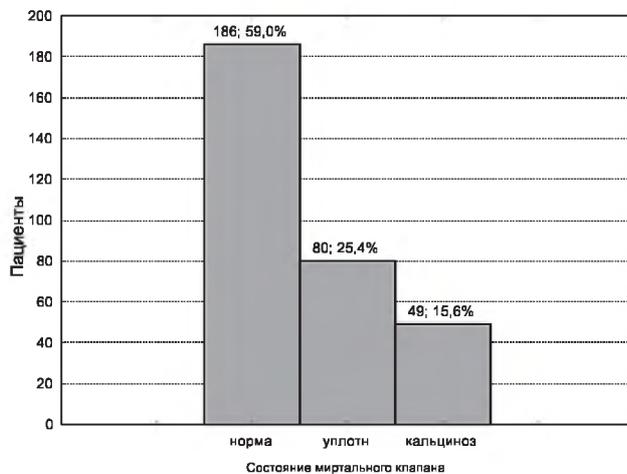


Рис. 2. Состояние митрального клапана.

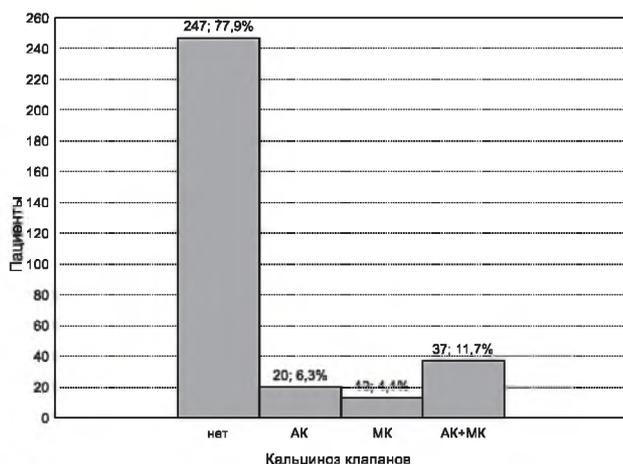


Рис. 3. Частота кальциноза сердечных клапанов.

ции NYHA – у 34,1% пациентов. По скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле MDRD, 1 стадия ХБП (СКФ 90 и выше мл/мин) диагностирована у 7,6% пациентов, 2 стадия (СКФ – 60–89 мл/мин) – у 34,7,5%, 3 стадия (СКФ 30–59) – у 31,5%, 4 стадия (СКФ 15–29) – у 18,3%, 5 стадия (СКФ 14 и менее) – у 7,9%.

Уровни систолического (САД), диастолического

(ДАД), пульсового артериального давления (ПАД) определяли анамнестически (максимальные значения АД в анамнезе), при поступлении в стационар и как средние значения в течение первых 5 дней стационарного лечения, а также учитывали длительность артериальной гипертензии. У 170 пациентов провели суточное мониторирование АД и ЭКГ. Всем пациентам выполнили УЗИ почек. У 101 пациента определяли интактный паратгормон (ПТГ), у 82 выполняли денситометрию предплечья с определением минеральной плотности костей (МПК) по Т-критерию и Z-критерию, у 75 – рентгенограммы кистей с определением толщины кортикальных слоев 2-й пястной кости по формуле: диаметр диафиза в середине 2-й пястной кости минус диаметр костномозгового канала. На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника в боковой проекции у 84 пациентов измеряли суммарную длину кальциноза передней и задней стенок брюшной аорты на уровне I-IV поясничных позвонков по методике А.Е. Нак и соавт. [1].

Всем пациентам выполнена доплер-ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Vivid 7Pro (GF). Изменения АК и МК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз клапанных структур (клапанного кольца или створок) без развития и с формированием стеноза, определяли степень кальциноза (1-3), выраженность приклапанной регургитации. У 167 пациентов на том же аппарате определяли толщину комплекса интима-медия сонных артерий (КИМ) с двух сторон на трех уровнях, учитывали средние значения этого показателя.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов показана в табл. 1.

*Статистические методы.* Для статистической обработки материала использовали программу Statistica v6. Применяли методы непараметрической статистики (ранговые корреляции Спирмена, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для сравнения показателей в двух группах,  $\chi^2$ -критерий Пирсона при сравнении частотных величин, а также дискриминантный анализ). Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявленные изменения АК и МК показаны на рис. 1 и 2. Частота кальциноза АК и МК существенно не различалась ( $\chi^2=1,12$ ;  $p>0,1$ ), но уплотнение АК встречалось чаще по сравнению с МК ( $\chi^2=23,8$ ;  $p<0,001$ ). Кальциноз клапанов выявили у 70 пациентов (22,1%), чаще обоих клапанов, чем каждого клапана в отдельности (оба клапана по сравнению с АК:  $\chi^2=5,8$ ;  $p=0,016$ ; рис. 3).

В обследованной группе пациентов стеноз АК

**Клинико-лабораторные показатели в группах, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца**

Показатели	Кальциноз есть ( $\bar{X} \pm m$ )	Кальциноза нет ( $\bar{X} \pm m$ )	Z для U-критерия	P
Возраст, годы	64,0±10,1	46,9±14,2	8,42	<0,001
КИМ, средние значения, мм	1,08±0,29	0,75±0,26	4,49	<0,001
Сахарный диабет, %	52,9%	27,0%	$\chi^2=38,4$	<0,001
ИБС, стенокардия, %	57,6%	24,6%	$\chi^2=38,4$	<0,001
Сердечная недостаточность, %	68,2%	24,6%	$\chi^2=47,6$	<0,001
САД, анамнез, мм рт.ст	196,9±35,8	174,7±38,5	4,06	<0,001
ПАД, анамнез, мм рт.ст	90,4±25,8	72,0±26,8	4,88	<0,001
САД при поступлении, мм рт.ст	158,0±27,0	142,4±26,2	4,50	<0,001
ПАД при поступлении, мм рт.ст	68,1±21,3	54,6±16,0	4,95	<0,001
САД в стационаре, мм рт.ст	139,5±18,1	131,1±18,5	3,72	0,0002
ПАД в стационаре, мм рт.ст.	56,8±14,5	49,0±10,5	4,55	<0,001
САД, мониторинг, ночь, мм рт.ст.	128,8±25,8	119,0±23,5	2,02	0,044
ПАД, мониторинг, ночь, мм рт.ст.	56,5±17,2	49,1±14,6	2,52	0,012
ПАД, мониторинг, день, мм рт.ст.	61,8±17,5	52,7±13,8	3,05	0,0023
Длительность гипертензии, мес	201,2±146,9	99,2±109,0	5,18	<0,001
Наджелудочковые экстрасистолы, час <sup>-1</sup>	23,9±68,3	6,4±23,9	3,15	0,002
Желудочковые экстрасистолы, час <sup>-1</sup>	20,0±93,3	6,5±31,6	2,40	0,016
Кальциноз брюшной аорты, мм	45,8±63,8	9,9±25,8	2,65	0,008
Кальций крови, скорректированный, ммоль/л	2,36±0,13	2,38±0,15	0,36	>0,1
Фосфор крови, ммоль/л	1,27±0,69	1,29±0,83	0,30	>0,1
Кальций × фосфор, ммоль <sup>2</sup> / л <sup>2</sup>	3,01±0,75	3,06±0,94	0,15	>0,1
ПТГ, пг/мл	142,0±128,8	124,0±162,3	1,70	0,089
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	94,9±37,8	87,8±41,3	1,12	>0,1
СКФ по MDRD, мл/мин	46,8±25,6	55,1±28,0	2,13	0,033
Длина левой почки, мм	10,4±1,4	10,8±1,6	2,07	0,039
Толщина паренхимы лев. почки, минимальная, мм	1,01±0,16	1,09±0,16	3,25	0,001
Толщина паренхимы лев. почки, максимальная, мм	1,57±0,32	1,69±0,30	2,43	0,015
МПК предплечья, T-критерий	-0,97±1,63	-0,83±1,33	0,12	>0,1
МПК предплечья, Z-критерий	-0,05±1,61	-0,25±1,29	1,10	>0,1
Толщина кортикальных слоев 2-й пястной кости, мм	4,8±0,8	4,9±0,9	0,54	>0,1
Фибриноген, г/л	3,94±1,08	3,55±1,0	2,54	0,011
СОЭ, мм/час	23,9±17,4	17,6±17,2	3,09	0,002
Холестерин общий, моль/л	5,80±1,59	6,16±2,06	1,00	>0,1
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,48±1,31	3,79±1,87	0,55	>0,1
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,42±0,27	1,34±0,32	1,15	>0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,41±1,56	2,62±1,77	0,57	>0,1
Альбумин, г/л	34,6±6,0	35,9±7,11	2,07	0,038

обнаружили у 8,5%, МК – у 2,8% больных. При кальцинозе АК стеноз встречался значительно чаще (у 50,0% пациентов), чем без кальциноза (1,2%;  $\chi^2=119,4$ ;  $p<0,001$ ). Стеноз МК определялся у 19,6% пациентов с кальцинозом МК, без кальциноза стеноз не наблюдался ( $\chi^2=13,75$   $p=0,002$ ).

У пациентов с кальцинацией МК отмечалась тенденция к более частому выявлению приклапанной регургитации 1 и большей степени (у 54,0% больных) по сравнению с группой больных без кальциноза (39,3%;  $\chi^2=3,73$   $p=0,053$ ). Регургитация 1-й и более степени при кальцинозе АК определялась у 21,1% пациентов по сравнению с 6,2% пациентов без кальциноза ( $\chi^2=13,75$   $p=0,002$ ).

Для определения факторов, влияющих на кальцинацию клапанов сердца, выполнено сравнение показателей в группах пациентов с кальцинозом АК, МК или обоих и без него (табл. 2). Достоверность различий определяли с помощью U-теста Манна-Уитни.

Таким образом, пациенты с кальцинозом сердечных клапанов были старше по возрасту, у них чаще наблюдался сахарный диабет, ИБС, сердечная недостаточность, было существенно выше САД и ПАД по данным анамнеза, результатам измерения в стационаре и суточного мониторинга АД, больше длительность артериальной гипертензии. У пациентов с кальцинозом клапанов чаще наблюдались наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, был больше выражен кальциноз брюшной аорты, отмечалась тенденция к более высоким значениям паратгормона. Важно отметить, что кальциноз клапанов сочетался с более низкой СКФ, уменьшением размеров почек и толщины их паренхимы. Выявлена также связь между кальцинозом клапанов и КИМ как маркером выраженности атеросклероза. Биохимические признаки воспалительной активности также более выражены в группе пациентов с кальцинозом клапанов. Не обнаружено связи между кальцинозом и

уровнями кальция, фосфора крови, показателями липидного обмена и тяжестью костной патологии (оцениваемой по данным денситометрии и толщине кортикального слоя 2-й пястной кости рентгенологически).

Пожилый возраст пациентов, наиболее значимый показатель, связанный с кальцинозом клапанов, ассоциировался с наличием ИБС ( $R_s=0,56$ ;  $p<0,001$ ), сахарным диабетом ( $R_s=0,32$ ;  $p<0,001$ ), СН ( $R_s=0,55$ ;  $p<0,001$ ), большей длиной кальциноза брюшного отдела аорты ( $R_s=0,30$ ;  $p<0,006$ ), толщиной КИМ ( $R_s=0,71$ ;  $p<0,001$ ), более высокими уровнями САД ( $R_s=0,22$ ;  $p<0,005$ ), пульсового АД по данным мониторинга ( $R_s=0,33$ ;  $p<0,001$ ), более высоким уровнем щелочной фосфатазы ( $R_s=0,22$ ;  $p<0,007$ ), СОЭ ( $R_s=0,14$ ;  $p<0,021$ ), низкой СКФ ( $R_s=-0,17$ ;  $p<0,003$ ). Таким образом, обнаружена сильная связь возраста с выраженностью атеросклероза, и связанными с ним факторами: гипертензией, СКФ, воспалением.

Для уточнения характера связи уровня СКФ с другими показателями течения заболевания проведен корреляционный анализ и обнаружено, что низкие значения СКФ наблюдались у пациентов старшего возраста ( $R_s=-0,17$ ;  $p=0,003$ ), с большей толщиной КИМ ( $R_s=-0,27$ ;  $p=0,003$ ), высоким САД ( $R_s=-0,26$ ;  $p<0,001$ ), высокими уровнями ПТГ ( $R_s=-0,68$ ;  $p<0,001$ ), фибриногена ( $R_s=-0,30$ ;  $p<0,001$ ), СОЭ ( $R_s=-0,34$ ;  $p<0,001$ ), холестерина сыворотки ( $R_s=-0,21$ ;  $p<0,001$ ), низким уровнем липопротеидов высокой плотности ( $R_s=-0,18$ ;  $p=0,02$ ), гемоглобина ( $R_s=0,46$ ;  $p<0,001$ ), альбумина сыворотки ( $R_s=0,17$ ;  $p=0,004$ ). Можно сделать вывод, что снижение СКФ сочеталось с выраженностью гипертензии, прогрессированием атеросклероза, липидных нарушений, воспалительных изменений, гиперпаратиреоза, анемии.

Толщина КИМ (как показателя выраженности атеросклероза) была больше у пациентов с высокими уровнями щелочной фосфатазы ( $R_s=-0,32$ ;  $p<0,01$ ), САД ( $R_s=0,46$ ;  $p<0,001$ ), ПАД ( $R_s=-0,34$ ;  $p<0,001$ ) по данным мониторинга, меньшей СКФ по MDRD ( $R_s=-0,28$ ;  $p=0,003$ ), при наличии ИБС ( $R_s=0,45$ ;  $p<0,001$ ), СН ( $R_s=0,37$ ;  $p<0,001$ ), у пациентов с большей массой тела ( $R_s=0,24$ ;  $p=0,009$ ), большей длительностью курения ( $R_s=0,20$ ;  $p=0,047$ ), меньшей длиной почек ( $R_s=-0,25$ ;  $p=0,009$ ).

Для определения совместного независимого влияния факторов на развитие кальциноза клапанов мы использовали дискриминантный анализ. Наиболее значимым показателем. Поэтому для выявления факторов, независимо от атеросклероза влияющих на кальциноз клапанов, мы опреде-

ляли их влияние совместно с показателем КИМ, используя разные модели дискриминантного анализа. Оказалось, что при определении совместного влияния факторов на кальциноз клапанов ( $F=12,1$ ;  $p<0,001$ ) обнаружена сильная связь его с КИМ ( $p<0,001$ ) и отсутствие значимого влияния СКФ ( $p>0,1$ ). В другой модели ( $F=9,3$ ;  $p<0,001$ ) совместного влияния КИМ ( $p<0,001$ ), и фибриногена, последний утрачивает свою значимость ( $p<0,1$ ). При определении совместного влияния на развитие кальциноза КИМ с другими показателями, не выявлено независимого влияния уровней кальция ( $p>0,1$ ), фосфора ( $p>0,1$ ), паратгормона ( $p>0,1$ ), пульсового АД по данным мониторинга ( $p>0,1$ ), наличия ИБС ( $p>0,1$ ). Выявлено независимое влияние ( $F=14,6$ ;  $p<0,001$ ) толщины КИМ ( $p<0,001$ ) и наличие сахарного диабета ( $p=0,024$ ). Эти данные дискриминантного анализа показывают, что значимая связь исследуемых факторов с кальцинозом клапанов, полученная при корреляционном анализе, утрачивалась при определении их влияния в многофакторном анализе. Это позволяет полагать, что эти факторы оказывают влияние на кальциноз клапанов косвенно, за счет ускорения прогрессирования атеросклероза. Только наличие сахарного диабета оказывает независимое от атеросклероза влияние на кальциноз клапанов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Кальциноз сердечных клапанов представляет серьезную проблему у пациентов с ХБП. Он приводит к повышению заболеваемости и смертности пациентов, получающих ГД [20, 15, 6]. Следует отметить, что кальциноз сердечных клапанов встречается и в общей популяции и также ассоциируется с худшим прогнозом [21]. Развитие кальциноза связано в основном с дегенеративно-дистрофическими изменениями клапанов, поэтому его частота и выраженность возрастают с возрастом. Факторы риска кальциноза клапанов и сосудов в основном совпадают [22]. Обнаружение в кальцинированных клапанах клеток воспаления, протеинов костного матрикса, липопротеидов [23] подтверждает эту связь. Подобные изменения клапанов развиваются и у пациентов с ХБП, но в отличие от общей популяции, они более выражены, встречаются чаще и у пациентов младшего возраста. Эти особенности можно объяснить дополнительным влиянием нетрадиционных факторов риска атеросклероза и кальциноза, свойственных ХБП, среди которых важную роль играет дефицит витамина D. Кроме дегенеративно-дистрофических процессов значительно более редкими причинами кальциноза клапанов являются ревматизм и инфек-

ционный эндокардит. Пациенты с этими заболеваниями исключались из настоящего исследования.

По нашим данным, кальцинация клапанов на додиализном этапе ХБП выявлена у 22,1% пациентов: изолированный кальциноз МК – у 4,1%, АК – у 6,3% и обоих клапанов у 11,7% пациентов. При этом стеноз АК и МК выявлен у 8,5% и 2,8% больных соответственно. По данным многочисленных исследований, кальциноз клапанов сердца на диализе встречается у 20–78% пациентов, а кальциноз фиброзного кольца МК – у 31–46% пациентов [11, 12, 7, 13, 24, 25]. Эти вариации в частоте кальциноза можно объяснить различием в возрасте и длительностью диализного лечения обследованных групп больных. Частота клапанного кальциноза нарастает по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума в диализной популяции [7, 8, 9].

Факторы, связанные с кальцинозом клапанов, довольно подробно изучены у пациентов на ГД, но не в додиализном периоде ХБП. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение факторов кальциноза клапанов в этом периоде.

Мы не выявили влияния показателей фосфорно-кальциевого баланса на состояние клапанного аппарата сердца. Так, в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов, не было достоверных различий по уровням скорректированного кальция, фосфора, произведения кальций х фосфор сыворотки. Многофакторный метод (дискриминантный анализ) тоже не выявил влияния этих показателей. Литературные сведения о значимости этих показателей на додиализном ХБП этапе в кальцификации клапанов обнаружить не удалось. У пациентов на ГД гиперфосфатемия ассоциировалась с большей частотой кальциноза обоих клапанов [13, 15], МК [10, 11, 14, 26] и АК [27]. Есть сведения, что высокое значение произведения Са х Р сыворотки связано с более частым кальцинозом клапанов сердца во время диализного лечения [13, 10, 11, 16, 14, 27], но это подтверждают не все исследователи [12].

У пациентов на ранних стадиях ХБП определяется снижение уровня активной формы витамина D – кальцитриола [17]. Известно, что дефицит кальцитриола связан с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который у пациентов на ГД ускоряет кальцификацию клапанного аппарата сердца [15, 7]. С другой стороны, гипопаратиреоз, наличие адинамической болезни костей тоже способствует кальцинации клапанов и приводит к клапанному стенозу [27]. Этому противоречат данные других авторов, не выявивших влияние уровня ПТГ на выраженность кальциноза клапанов [12, 11, 16]. В доступной литературе о подобных связях на до-

диализном этапе сведений обнаружить не удалось. Принимая во внимание, что гиперпаратиреоз развивается уже на ранних стадиях ХБП, можно предполагать, что такая связь существует. Действительно, нам удалось обнаружить тенденцию к более высоким значениям ПТГ у пациентов с кальцинозом клапанов.

Значимость уровней кальция, фосфора, и их произведения в развитии кальциноза клапанов мы не обнаружили, поэтому можно было ожидать влияния других факторов, наиболее существенным из которых оказался атеросклероз. Это подтверждают наши данные о тесной связи кальциноза и таким значимым показателем тяжести атеросклероза, как толщина КИМ. Известно, что наличие кальциноза клапанов у пациентов на ГД коррелирует с наличием ИБС [10, 11, 28], сахарного диабета [13]. Мы также выявили эти связи, но у пациентов в додиализном периоде ХБП.

По нашим данным, сильное влияние на развитие кальциноза клапанов в додиализном периоде оказывает возраст больных: у пациентов пожилого возраста кальциноз встречался значительно чаще. В литературе есть много сведений, подтверждающих наши данные, но все они относятся к диализному периоду [10, 11, 12, 13, 15]. Показано, что у пациентов старшего возраста чаще наблюдалась кальцинация как АК [10, 11, 27, 16], так и кольца МК [16, 7]. Есть данные, что возраст у диализных больных больше влияет на кальцинацию АК по сравнению с МК [11]. Следует указать, возраст пациентов оказывает влияние на кальциноз через ряд других факторов, тесно с ним связанных. Мы подтвердили общеизвестный факт о связи возраста с атеросклерозом, выраженность которого оценивалась по показателю КИМ. Кроме того, у пожилых пациентов было выше АД, ниже СКФ.

Мы обнаружили, что в группе пациентов с кальцинозом клапанов был значительно выше уровень АД, как САД, так и пульсового, причем значимыми оказались уровни АД, определенные по данным анамнеза (учитывали максимальные значения), при поступлении пациентов в стационар и во время стационарного лечения, а также по данным суточного мониторирования. Работ о значимости гипертензии в развитии кальциноза в додиализном периоде ХБП мы не обнаружили. Подробно исследован только диализный период, причем сведения о влиянии уровня гипертензии на частоту кальциноза клапанов противоречивы. Не все исследователи выявили эту связь [12, 16]. Но есть данные о неблагоприятном влиянии длительной [10, 11, 16] и высокой артериальной гипертензии [26]. Высокий уровень АД ускоряет прогрессирование атероск-

лероза, а следовательно, кальциноза, что подтверждают наши данные.

По нашим данным, в группе пациентов с кальцинозом клапанов была ниже СКФ, определенная по формуле MDRD, отмечалось уменьшение размеров почек и толщины почечной паренхимы. Вопрос о связи почечной функции и выраженности кальциноза клапанов в додиализном период ХБП исследован в работах последних лет. В одной работе обнаружено, что снижение функции почек было умеренно связано с кальцинозом аортального клапана, а также с кальцинозом кольца МК, причем только в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом [19]. В другом исследовании показано, что кальциноз кольца МК был связан со сниженной функцией почек, оцениваемой по уровню сывороточного креатинина и СКФ. Также обнаружено, что выраженность кальциноза клапанов была обратно связана с уровнем СКФ [18]. Для уточнения механизма влияния СКФ на кальциноз клапанов мы провели корреляционный анализ и выявили, что при снижении СКФ прогрессирует атеросклероз, оцениваемый по толщине КИМ, повышается АД, нарастает воспалительная активность, дислипидемия (повышается уровень холестерина, снижаются ЛВП), развивается гиперпаратиреоз. Эти связанные с СКФ показатели являются проявлениями или факторами риска атеросклероза и кальциноза клапанов сердца.

В обследованной группе пациентов мы не выявили влияния липидных нарушений на частоту кальциноза клапанов, хотя есть сведения о подобной связи у пациентов на ГД [13, 14]. Данных о подобной связи в додиализном периоде ХБП в доступной литературе обнаружить не удалось.

Значительную роль в прогрессировании кальциноза может играть воспаление, тесно связанное с прогрессированием атеросклероза. Есть данные, что у диализных пациентов кальциноз сердечных клапанов ассоциировался с более высокими значениями таких биохимических маркеров воспаления, как СРБ, фибриноген, более низким уровнем альбумина сыворотки [15]. Мы впервые обнаружили, что и на додиализном этапе ХБП при кальцинозе клапанов у пациентов наблюдались более высокие значения фибриногена сыворотки.

По нашим сведениям, кальцификация клапанного аппарата сочеталась с большей частотой как наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол. Влияние кальциноза клапанов на развитие аритмий в додиализном периоде подробно не изучено. Есть сведения, относящиеся к диализному этапу лечения ХБП. Выявлены корреляции кальцификация обоих клапанов (АК и МК) с аритмия-

ми [10, 11]. При кальцинозе кольца МК также наблюдались и нарушения проводимости [7, 16, 29].

Подводя итог, можно отметить, что мы впервые подробно изучили факторы, связанные с кальцинозом клапанов сердца в додиализном периоде ХБП. Кальциноз выявлен у 22,1% пациентов, что при сопоставлении с литературными данными оказалось чаще, чем в общей популяции, но реже, чем у пациентов на ГД. Выявленные нами факторы, связанные с кальцинозом клапанов, являются проявлениями атеросклероза или факторами его риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кальциноз сердечных клапанов выявлен у 22,1% пациентов в додиализном периоде ХБП. Он тесно связан с атеросклерозом (в свою очередь ассоциированным с возрастом пациентов, гипертензией, снижением СКФ, воспалительными изменениями), а также с наличием сахарного диабета.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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
2. 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
3. Levey AS, Beto 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
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003: 560
5. 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
6. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 348-354
7. 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
8. Raj Dominic SC, Somiah S, Mani K et al. Valvular dysfunction in uraemia. *Indian J Med Res* 1996; 103: 98-102
9. 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
10. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бикбов БТ. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1)
11. Volgina G, Tomilina N, Lebedev S et al. Cardiac valve calcification in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21 [suppl 4]: iv 405
12. 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

13. 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
14. 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
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. 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
17. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kid Int* 2007; 71: 31-38
18. Jesri A, Braitman LE, Pressman GS. Severe mitral annular calcification predicts chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2007 Jul 19; [Epub ahead of print]
19. Ix JH, Shlipak MG, Katz R et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3): 412-20
20. Baglin 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
21. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-147
22. Moe SM, O'Neill KD, Duan D et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61:638-647
23. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-1528
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Jeren-Strujic B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Comparative study of mitral annular calcification (MAC) with cardiac arrhythmias in dialysis patients. *Coll Anthropol* 1997; 21(1):167-174

Поступила в редакцию 25.09.2007 г.  
Принята в печать 12.11.2007 г.