

Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии

Д.В. Короткий¹, Р.П. Герасимчук⁴, Т.И. Макеева¹, О.П. Заварицкая³,
А.Ю. Земченков²

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

² Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

³ Покровская больница, г. Санкт-Петербург

⁴ Городская Мариинская больница, г. Санкт-Петербург

Secondary hyperparathyroidism and cardiac valve calcification in patients with predialysis CKD stages and on the renal replacement therapy

D.V. Korotkiy¹, R.P. Gerasimchuk⁴, T.I. Makeeva¹, O.P. Zavaritskaya³, A.Yu. Zemchenkov²

¹ St.-Petersburg medical academy for postgraduate education

² St.-Petersburg I.I. Mechnikov state medical academy

³ Pokrov city hospital, St.-Petersburg

⁴ Mariinsky City Hospital, St.-Petersburg

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, кальцификация клапанов сердца, ремоделирование.

Данные эхокардиографического обследования 96 пациентов на додиализной стадии ХБП, на гемодиализе и на перитонеальном диализе позволили оценить распространенность и структуру митрально-аортального кальциноза, его связь с артериальной гипертензией, вторичным гиперпаратиреозом и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, анемией. Установлено, что у диализных больных с высокой частотой возникает сочетанная митрально-аортальная кальцификация клапанов сердца. Предикторами развития кальцификации клапанов на перитонеальном диализе являлись возраст больных и длительность преддиализной артериальной гипертензии. У преддиализных пациентов такие связи выявить не удалось. Выраженность выявленного кальциноза оказалась не связанной с уровнями ПТГ, гиперфосфатемии и гиперкальциемии в момент исследования. В додиализной группе мы смогли установить зависимость гипертрофии миокарда ЛЖ от выраженности кальциноза, причем регистрировались как концентрические, так и эксцентрические процессы ремоделирования ЛЖ.

The prevalence and structure of the valvular calcification and its relationship to arterial hypertension, calcium-phosphate disorders, anemia, malnutrition–inflammation syndrome, achieving of volume balance were studied in 96 patients on predialysis care, hemodialysis and peritoneal dialysis with echocardiography. A high prevalence of the combined mitral-aortic calcification was revealed. The age and duration of predialysis arterial hypertension were the predictive factors for cardiac valve calcification in CAPD patients, but not for predialysis patients. Heart calcification was not linked with hyperparathyroidism, hyperphosphatemia and hypercalcemia for this group. We found association of left ventricular hypertrophy with the intensity of valve calcinosis in predialysis patients. Both concentric and eccentric types of myocardial remodeling were observed.

Key words: hyperparathyroidism, cardiac valves calcinosis, cardio-vascular remodeling.

Сердечно-сосудистая патология во многом определяет результаты лечения хронической болезни почек, в том числе качество жизни и степень реабилитации пациентов. При этом распространенность различных форм сердечно-сосудистой патологии, частота их формирования *de novo*, возможность частичной регрессии при разных видах заместительной почечной терапии (ЗПТ) существенно различаются

[1, 2, 6, 8, 7].

Существенную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП играют нарушения минерального и костного обмена, которые коррелируют с длительностью почечной патологии [2–5]. Присутствие традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, возраст, курение, сахарный диабет, дислипидемия) полно-

Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: (812) 275-73-36. Земченков Александр Юрьевич
E-mail: zemchenkov@nephro.ru

стью не объясняет высокой частоты сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), что указывает на значимость проявлений почечной недостаточности. Важной группой факторов в этом отношении являются основные показатели минерального обмена (сывороточные уровни фосфатов, кальция и паратиреоидного гормона – ПТГ), каждый из которых в отдельности оказывает влияние на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистой патологии.

Кривые зависимости результатов лечения от показателей минерального обмена не носят линейного характера для всех показателей. Увеличение рисков неблагоприятных исходов отмечается как при значимом повышении, так и при значимом снижении их значений.

Одним из важных проявлений минеральных и костных нарушений является внекостная кальцификация, в частности, кальцификация клапанов сердца, ухудшающая диастолическую функцию левого желудочка и увеличивающая возможность развития фатальных аритмий. До настоящего времени окончательно не ясна роль различных патогенетических факторов в поражении клапанного аппарата сердца при ХБП [2, 7, 10, 36]. Ранее многие авторы отводили главную роль в развитии кальцификации мягких тканей, и в частности сердечно-сосудистой системы, увеличению произведения $Ca \times P$ и, соответственно, увеличению риска преципитации [12, 16, 41, 23, 38]. Более поздние исследования показали большую значимость изменений клеточных линий кардиомиоцитов и их предшественников с преобразованием их в клетки остеобластного фенотипа. Основным пусковым звеном сосудистой кальцификации в сегодняшнем представлении является гиперфосфатемия, но, по мнению ряда исследователей, выраженный вторичный гиперпаратиреоз также является независимым патогенетическим фактором кальцификации сердечно-сосудистой системы при терминальной ХПН [7, 11]. Кроме того, существуют экспериментальные свидетельства того, что повышение уровней ПТГ связано с дисфункцией миокарда, а также с мышечными, неврологическими и гемопозитическими дисфункциями.

Целью данного исследования было изучение распространенности кальцификации клапанов сердца в группе больных, получающих и не получающих заместительную почечную терапию (в преддиализной стадии), а также определение возможных факторов риска кальцификации клапанов сердца у пациентов с уремией.

Материал и методы

Проведено обследование 96 пациентов с ХБП 4–5-й стадии, страдающих хроническим гломерулонефритом и находящихся под наблюдением в отделении диализа Городской Мариинской больницы, г. Санкт-Петербург. Эта группа была клинически однородной, т. е. в исследование не включались лица с сахарным диабетом, поликистозом, пиелонефритом, первичным нефросклерозом и другими заболеваниями почек. Из исследования были исключены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), и лица с клиническими проявлениями стенокардии напряжения 3–4-го класса. Проведено обследование 39 пациентов с додиализной стадией ХПН в возрасте от 24 до 66 лет (24 мужчины и 15 женщин), средний возраст – $50,0 \pm 10$ лет, средняя скорость клубочковой фильтрации по MDRD (СКФ) – 19 ± 12 мл/мин. Заместительную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) в обсле-

дованной группе получали 42 пациента (15 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 25 до 70 лет, средний возраст – $50,4 \pm 8,6$ года, суммарный (почечный и перитонеальный) Kt/V – $2,31 \pm 0,46$, длительность ЗПТ – от 2 месяцев до 7,5 года ($3,5 \pm 0,3$ года). ПАПД проводился в режиме 4–5 обменов за сутки с интервалом в 4–6 часов. У 27 пациентов обследование проведено повторно через год, а также через два года. Программным гемодиализом (ГД) в обследованной группе лечились 15 больных (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте 31–66 лет ($44,5 \pm 7,3$), длительность ЗПТ – от 4 месяцев до 13 лет ($3,6 \pm 0,9$), средний обеспеченный Kt/V – $1,41 \pm 0,21$. Больным из этой группы проводилось по три сеанса ГД в неделю продолжительностью 4–4,5 часа.

Все обследованные больные получали терапию ингибиторами АПФ (моноприл, энап, аккупро), блокаторами рецепторов AT_1 , блокаторами кальциевых каналов (кордафлекс, адалат, норваск), бета-блокаторами (конкор, метопролол) и фуросемидом. Для поддержания гемоглобина выше 100 г/л пациенты получали индивидуально подобранную дозу recombinantного эритропоэтина (рекормон, эпокрин) – в диапазоне 70–100 ед./кг/нед. Большинство пациентов принимали карбонат кальция и альфакальцидол.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее определение гемоглобина, железа сыворотки, ферритина, креатинина, альбумина, электролитов, показателей фосфорно-кальциевого обмена (Са, фосфаты, фосфорно-кальциевое произведение). Интактный паратиреоидный гормон определялся радиоизотопным методом ежеквартально. Целевым диапазоном считали уровни в соответствии с международными рекомендациями K/DOQI (2003 г.): при 3-й стадии ХБП – 35–70 пг/мл, 4-й стадии – 70–110 пг/мл, 5-й стадии – 150–300 пг/мл.

Все больные прошли эхокардиографическое исследование на аппарате «Simens Sonoline G 60 S» по стандартной методике, которое проводилось специалистом, не знакомым с клиническими данными пациентов. В одномерном М-режиме оценивались толщина стенок и передне-задние размеры камер сердца. По результатам Эхо-КГ рассчитывались: масса миокарда (ММ) по формуле, предложенной Devereux [17]; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанный по формуле: $ИММЛЖ = ММ/площадь\ поверхности\ тела$; относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) по формуле $ОТСЛЖ = (ТМЖП + ТЗС)/КДР$, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка. Гипертрофию миокарда диагностировали при ИММЛЖ 115 г/м^2 и более у мужчин, и 95 г/м^2 и более у женщин. Нормальной геометрию левого желудочка считали при величине ОТСЛЖ меньше 0,45 и при нормальном значении ИММЛЖ. В двухмерном В-режиме определялись: движение стенок миокарда, структурные изменения клапанного и подклапанного аппарата левого желудочка; с использованием доплеровских режимов (цветового, постоянно-волнового и импульсного) – степень клапанной недостаточности и стеноза.

Дифференциальную диагностику между склеротическим уплотнением и кальцинозом вне зависимости от их локализации производили в 2D-режиме на основании сравнения интенсивности ЭХО-сигналов с серой шкалой эхокардиографа. При кальцинозе она соответствовала максимальной яркости серой шкалы, при склеротическом уплотнении интенсивность отраженных ультразвуковых сигналов хотя

и могла быть значительной, но оказывалась на 1–2 степени ниже в сравнении с кальцинозом.

Тяжесть кальциноза мы оценивали субъективно по 4-балльной системе:

1 балл – незначительный кальциноз оцениваемой структуры (створки или всего клапана);

2 балла – умеренный кальциноз;

3 балла – значительный кальциноз;

4 балла – выраженный кальциноз.

Выраженная таким образом балльная оценка суммировалась для оценки одного клапана в отдельности или для оценки всего клапанного аппарата в целом. В случае последнего оценивалась степень кальциноза каждого клапана в отдельности, далее полученные баллы суммировались.

При диагностике артериальной гипертензии придерживались рекомендаций, изложенных в VII докладе Объединенного комитета (JNC VII). При измерении АД у пациентов на ГД манжета накладывалась на контрлатеральную руку без артериовенозной фистулы. Артериальную гипертензию диагностировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Среднее АД рассчитано как ДАД + 1/3 (САД–ДАД).

Регистрировались продолжительность АГ, динамика АД в процессе течения заболевания, продолжительность лечения, проводимая терапия.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для нормального распределения, для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. При анализе различий количественных признаков применялся критерий Краскала–Уоллиса и U-тест Манна–Уитни. Для анализа связи между двумя признаками применялся метод ранговой корреляции Спирмана, распределение качественных признаков оценивалось при помощи критерия χ^2 и двустороннего критерия Фишера. Достоверность количественных различий определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 13.0, SPSS Ink (США).

Результаты исследования

По данным трансторакального Эхо-КГ, кальцификация различных структур сердца у всех больных с ХБП 4–5-й степени выявлена в 94% случаев. Изолированный кальциноз только митрального клапана выявлен у 10% (10 чел.), только аортального – у 4% (4 чел.) больных. Сочетанный митрально-аортальный кальциноз выявлен в 84% (81 чел.), из них с формированием порока сердца – 46% (44 чел.).

В группе перитонеального диализа и у додиализных пациентов мы не смогли выявить гендерных отличий по частоте выявленного кальциноза. В группе, где заместительная терапия проводилась методом гемодиализа, напротив, количество женщин с более тяжелым кальцинозом (более 3 баллов) оказалось достоверно больше ($\chi^2 = 5,23$ $p = 0,019$).

Достоверно большая степень кальцификации клапанных структур выявлена у гемодиализных больных по сравнению с группами перитонеального диализа и додиализными пациентами. Частота встречаемости кальциноза митрального и аортального клапанов не различалась при заместитель-

ной терапии методами ПАПД и ГД. Отложение депозитов кальция в клапанных структурах происходило равномерно – как в тканях кольца, так и на самих створках (полулуниях). Только в группе додиализных пациентов достоверно чаще поражались створки и кольцо митрального клапана, чем аортального.

Во всех группах чаще всего наблюдался сочетанный митрально-аортальный кальциноз, реже – изолированный кальциноз митрального клапана, еще реже – изолированный кальциноз аортального клапана (табл. 1).

Таблица 1
Распространенность кальциноза различных структур сердца по группам ЗПТ

	ПАПД, чел. (%), n = 42	ГД, чел. (%), n = 15	без ЗПТ, чел. (%), n = 39
Митральный клапан	31 (73)	13 (86)	30 (77)
Аортальный клапан	26 (62)	12 (80)	16 (41)*
Аорта	19 (45)	12 (80)*	15 (39)

Примечание. * – $p < 0,05$, достоверные отличия от двух других групп.

У пациентов на перитонеальном диализе и у больных без заместительной почечной терапии достоверно чаще наблюдался умеренный кальциноз (0–3 балла) и реже встречался более тяжелый кальциноз (от 4 баллов). У гемодиализных пациентов, наоборот, чаще встречался кальциноз более 3 баллов (рис.).

Необходимо отметить, что чаще выявлялась клапанная недостаточность, чем стеноз. Регургитация ограничивалась в большинстве случаев первой степенью (митральная недостаточность 1-й ст.: ПАПД – 59%, ГД – 33%, додиализные больные – 43%; аортальная недостаточность 1-й ст.: ПАПД – 57%, ГД – 46%, додиализные больные – 41%), и обычно аортальная регургитация сочеталась с митральной.

Из 96 пациентов стеноз митрального клапана 1–2-й степени выявлен у 4 пациентов, аортального клапана – у 2 пациентов.

В группе больных, получающих перитонеальный диализ, выявлена положительная корреляционная связь между степенью кальциноза всего клапанного аппарата и возрастом пациентов ($r = 0,4$, $p = 0,006$). Причем аналогичная зависимость от возраста получена при анализе степени кальциноза аортального клапана ($r = 0,34$, $p = 0,026$) и не получена при анализе степени кальциноза митрального клапана ($r = 0,22$, $p = 0,15$). На уровне статистической тенденции в этой группе оказалась значимость положительной корреляции степени кальциноза аортального клапана с продолжительностью артериальной гипертензии ($r = 0,27$, $p = 0,08$). При разделении пациентов по возрасту на две подгруппы – до 50 лет и более 50 лет ($42,7 \pm 6$ лет, $n = 18$ и 56 ± 5 лет, $n = 24$) мы смогли продемонстрировать более выраженный кальциноз у пациентов старшей возрастной группы, но статистическая значимость различия осталась на уровне тенденции ($\chi^2 = 5,49$, $p = 0,06$).

В группе пациентов, получающих ГД, выявлена отрицательная корреляция возраста пациентов со степенью кальциноза клапанного аппарата ($r = -0,52$, $p = 0,048$) и положительная – с уровнем среднего АД ($r = 0,58$, $p = 0,024$) и ДАД ($r = 0,64$, $p = 0,01$). Как статистическая тенденция

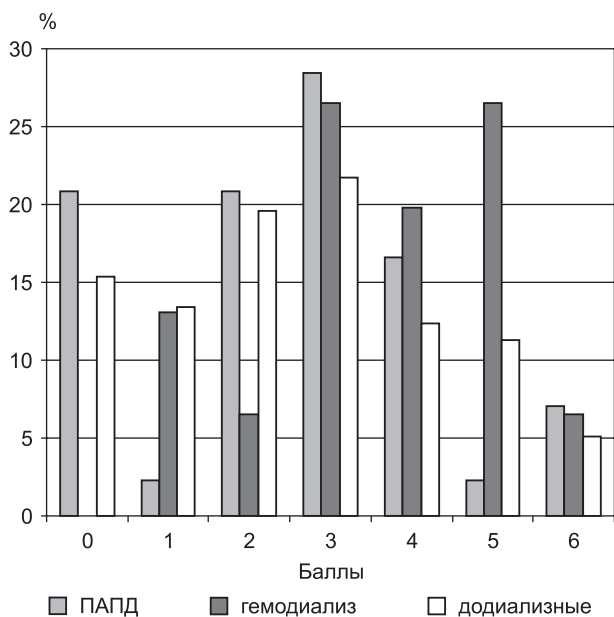


Рис. Распределение пациентов по выраженности кальциноза клапанов сердца

наблюдалась прямая корреляция с продолжительностью АГ ($r = 0,49$, $p = 0,06$). В возрастной группе пациентов до 40 лет ($34,6 \pm 1,6$ года) степень кальциноза клапанов была несколько выше ($\chi^2 = 5,11$, $r = 0,07$), чем в старшей группе ($49,5 \pm 2,4$ года).

У додиализных пациентов степень кальциноза положительно коррелировала только с уровнем ДАД ($r = 0,35$, $p = 0,03$). В этой группе не было получено корреляций между степенью поражения кальцинозом клапанов сердца (по отдельности и в случае сочетанного митрально-аортального кальциноза) с возрастом больных, продолжительностью АГ и длительностью течения гломерулонефрита, сроком существования ХПН. Тем не менее, проводя дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскала–Уоллиса, мы все же обнаружили достоверно большую степень отложения депозитов кальция в миокарде у тех пациентов, чей возраст не превышал 40 лет ($F = 3,9$, $p = 0,028$: 33 ± 7 лет, $n = 7$ v. 52 ± 7 года, $n = 32$).

Таким образом, у додиализных и гемодиализных пациентов, в отличие от пациентов, получающих перитонеальный диализ, наблюдалась отчетливая тенденция к «омоложению» кальциноза.

Влияние кальциноза на размеры левых камер сердца представлено в табл. 2. Как видно, в группе ПАПД (в отличие от остальных групп) толщина МЖП и ЗС (достоверно или на уровне статистической тенденции) была больше у пациентов со степенью кальциноза более 3 баллов, чем при степени кальциноза не более 3 баллов. ИММ и ММ в группе ПАПД хотя и оказались больше при степени кальциноза выше 3 баллов, но различия не достигли уровня статистической значимости. В модели регрессионного анализа обратным пошаговым исключением переменных были выявлены три фактора, связанных с увеличением ИММ ($n = 42$, $p = 0,017$, $R^2 = 0,24$). По величине вклада влияние факторов распределилось следующим образом: степень митрально-аортального кальциноза ($\beta = 0,34$), средний уровень АД ($\beta = 0,22$), средний за 3 месяца уровень гемоглобина ($\beta = -0,13$).

У додиализных пациентов при большей степени кальциноза выявлена достоверная тенденция к увеличению объема

ЛЖ, свидетельствующая об эксцентрическом характере процессов ремоделирования. Необходимо отметить, что масса миокарда при этом тоже росла, но достоверность этого результата была только на уровне тенденции. В этой группе регрессионный анализ не показал значимой зависимости ИММ от степени клапанного кальциноза.

В нашем исследовании вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) был выявлен у 76% пациентов ПАПД, 80% пациентов ГД и 64,1% додиализных больных, т. е. всего 25 пациентов (26,0%) из 96 не имели ВГПТ на момент исследования ($118,3 \pm 12,6$ пг/мл). Уровень ПТГ большинства пациентов (65,6%) укладывался в диапазон 150–600 пг/мл и составлял в среднем 430 ± 21 пг/мл; всего у 8 пациентов (8,3%) превышал 600 пг/мл и составлял 1361 ± 492 пг/мл. Гиперфосфатемия была выявлена у 23 пациентов на ПАПД, 11 – на ГД и у 15 додиализных пациентов (54, 73 и 38% соответственно), а гиперкальциемия – всего у 3 пациентов (ПАПД) и 2 додиализных пациентов. Гиперфосфатемия напрямую зависела от значений ПТГ ($p < 0,05$) как в группе перитонеального диализа, так и у додиализных пациентов. Степень коррекции основных параметров фосфорно-кальциевого обмена не различалась по группам (табл. 3). Проводя дисперсионный анализ и исследуя корреляции как внутри исследуемых групп, так и анализируя сразу всех 96 пациентов, мы не смогли обнаружить зависимости степени уже имеющегося кальциноза клапанного аппарата сердца от уровня ПТГ и состояния фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, Са, Р, Са × Р) ни в одной из исследуемых групп.

Влияние адинамической костной болезни на формирование митрально-аортального кальциноза в данном случае мы не оценивали ввиду малого количества пациентов с данной патологией. Всего по двое пациентов каждого из методов заместительной почечной терапии и двое на додиализном этапе имели в момент исследования уровень ПТГ менее 80 пг/мл (ПАПД – 69 пг/мл, ГД – 54 пг/мл, додиализные – 45 пг/мл).

Отмечалась тенденция к гиперкальциемии в группе ПАПД – Са $2,52 \pm 0,15$ ($2,42$ – $2,63$) ммоль/л при содержании фосфатов $1,3 \pm 0,1$ ($1,23$ – $1,4$) ммоль/л; гиперфосфатемии у больных на гемодиализе ($1,79 \pm 0,8$ ($1,2$ – $2,41$) ммоль/л) при содержании Са $2,45 \pm 0,1$ ($2,4$ – $2,54$) ммоль/л. У пациентов на додиализном этапе значения Са крови составляли $2,37 \pm 0,04$ ($2,34$ – $2,4$) ммоль/л, а фосфатов – $1,2 \pm 0,2$ (1 – $1,24$) ммоль/л. Степень митрально-аортального кальциноза среди этих пациентов оказалась выше у гемодиализных – 5,5 (5–6) балла, немногим менее – у додиализных – 4 (3–5) балла и минимальной на перитонеальном диализе – 2,5 (2–3) балла. Во всех группах кальцинаты выявлялись чаще на створках и кольце митрального клапана, чем аортального (3 и 1,5 балла соответственно).

Обсуждение

Вопреки мнению ряда исследователей, что кальцинозом чаще всего поражается аортальный клапан [26], поскольку является центром фиброзного скелета центра и поток крови через него более высокоскоростной, мы показали, что этот процесс при ХПН одновременно происходит и на аортальном клапане, и на митральном. При этом в отличие от случаев идиопатического кальциноза нами показано равномерное отложение депозитов кальция в клапанных структурах. Аналогичные данные были получены в ходе совместного британо-американского исследования, окончившегося в

Таблица 2

Внутригрупповые различия данных Эхо-КГ при разной степени выраженности кальциноза клапанов сердца

M ± m	ПАПД		Гемодиализ		без ЗПТ	
	0–3 балла (n = 31)	>3 баллов (n = 11)	0–3 балла (n = 7)	>3 баллов (n = 8)	0–3 балла (n = 30)	>3 баллов (n = 9)
ЛП, мм	38,6 ± 0,7*	42,5 ± 1,7*	36,4 ± 1,2*	40,5 ± 1,1*	39,5 ± 0,6	41,7 ± 2,5
КДР, мм	49,0 ± 1,0	49,2 ± 1,8	47,6 ± 1,9	49,5 ± 1,9	51,7 ± 1,4	55,1 ± 2,1
КСР, мм	29,5 ± 0,8	27,6 ± 1,2	26,9 ± 1,0	27 ± 1,7	30,6 ± 1,5	31,3 ± 2,0
ПДР, мм	73,8 ± 1,6	72,4 ± 2,6	81 ± 2,2	78,8 ± 1,6	79,1 ± 1,5	84,4 ± 4,6
МЖП, мм	11,5 ± 0,3#	12,8 ± 0,7#	11,4 ± 0,7	10,5 ± 1,1	12,4 ± 0,5	12,1 ± 0,7
ЗС, мм	10,5 ± 0,36*	12 ± 0,7*	9,9 ± 0,6	10,6 ± 1,0	11,4 ± 0,4	11,3 ± 0,7
КДО, мл	116,7 ± 4,8	106 ± 7,6	106,1 ± 10,4	111,8 ± 5,4	127,6 ± 7,0	150 ± 13,0
КДИ	68,0 ± 2,5	61,0 ± 3,6	57,1 ± 5,2	66,0 ± 4,7	82,7 ± 5,2	87,5 ± 8,6
КСО, мл	39,8 ± 3,0#	31,6 ± 2,7#	28,3 ± 2,4	28,1 ± 3,8	37,9 ± 5,1	52,7 ± 13,6
КСИ	23,0 ± 1,6#	18,1 ± 1,3#	15,1 ± 0,9	16,4 ± 2,0	24,3 ± 3,0	31,4 ± 8,7
УО, мл	77,4 ± 3,2	74,5 ± 5,9	78,1 ± 8,6	83,5 ± 8,4	88,7 ± 3,5	97 ± 6,9
ММ, г	203,7 ± 12,0	232,6 ± 19,7	182,4 ± 12,9	205,9 ± 37,05	248,3 ± 14,0	276,6 ± 32,0
ИММ	118,1 ± 6,2	133,5 ± 9,7	97,7 ± 5,6	117,8 ± 18,9	162,7 ± 11,9	159,3 ± 18,4
ОТС	0,46 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,45 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,44 ± 0,03
ФВ, %	68,7 ± 1,4	68,9 ± 3,7	72,7 ± 1,4	74,8 ± 3,5	70,6 ± 1,9	63,9 ± 5,6

Примечание. * – $p < 0,05$; # – $0,1 > p > 0,05$ – оценивать как статистическую тенденцию. Жирным шрифтом выделены значения, между которыми обнаружены достоверные межгрупповые отличия (по типу ЗПТ), в анализ включена степень кальциноза более 3 баллов ($p < 0,01$). Жирным шрифтом с курсивом выделены значения, между которыми обнаружены достоверные межгрупповые отличия (по типу зам. терапии), в анализ включена степень кальциноза менее 3 баллов ($p < 0,01$).

Сравнение групп ЗПТ по состоянию фосфорно-кальциевого обмена

Таблица 3

Вид ЗПТ	ПТГ, пг/мл	Са, ммоль/л	Са корр., ммоль/л	Р, ммоль/л	Са × Р, ммоль ² /л ²
ПАПД	403,6 ± 39	2,2 ± 0,05	2,2 ± 0,05	1,6 ± 0,07	3,5 ± 0,19
Гемодиализ	466,5 ± 97	2,2 ± 0,06	2,2 ± 0,06	1,8 ± 0,17	3,8 ± 0,38
Додиализные	387,1 ± 46,6	2,2 ± 0,04	2,2 ± 0,04	1,5 ± 0,07	3,3 ± 0,17

Примечание. Са корр. – скорректированный кальций сыворотки крови с поправкой на уровень альбумина

2008 году, в котором анализировалось 3929 случаев ХБП 3–5-й ст., но в отличие от наших данных отложение кальция чаще выявлялось в структурах колец митрального и аортального клапанов, нежели в их створках [14]. Наше исследование выявило наличие депозитов кальция в самом миокарде у 47% всех больных, что встречается значительно чаще, чем в общей популяции, и в сочетании с митрально-аортальным кальцинозом может считаться визитной карточкой уремического сердца.

Мы вновь подтвердили сведения о том, что кальциноз чаще приводит к формированию клапанной недостаточности, чем к стенозу [18, 28]. Хотя в большом многоцентровом исследовании, проведенном во Франции еще в 1997 году (230 диализных центров), исследователи находили проявления аортального стеноза у 51% обследованных диализных

больных с тяжелым кальцинозом клапанов сердца. Эти пациенты не имели должной профилактики причин клапанной обструкции [29], а само тяжелое поражение клапанов встречалось не так часто – всего от 15 до 19 случаев на 10 000 диализных больных [15]. В этой же работе приводятся данные, что в 69% случаев причиной этих изменений был кальциноз. Нами же не было выявлено случаев тяжелого стеноза какого-либо из клапанов, и даже его умеренное проявление наблюдалось в 6,25% случаев (6 чел.), при этом клапанная недостаточность ограничивалась 1–2-й степенью. Возможно, что причиной такой разницы могло явиться гораздо меньшее число наблюдений в нашем исследовании, так же как и тот факт, что на этот момент большинство пациентов находилось в относительно компенсированной стадии вторичного гиперпаратиреоза с ПТГ 430 ± 21 пг/мл.

Так как нарушения фосфорно-кальциевого обмена в той или иной степени имеются у всех больных с ХПН, клинические проявления этих нарушений коррелировали с длительностью существования почечной недостаточности в различных исследованиях [8, 4, 5, 7, 26, 40]. Наши данные говорят скорее о влиянии продолжительности ВГПТ на процесс сердечной кальцификации, так как параметры фосфорно-кальциевого обмена, оцененные одновременно с проведением эхокардиографического обследования, не демонстрировали взаимосвязи с произошедшими изменениями картины Эхо-КГ. Но в исследовании, проведенном

Волгиной с соавт. (Москва, МГМСУ; 2001, 2006), была обнаружена корреляция кальцификации митрального клапана с гиперфосфатемией, увеличением произведения концентраций $Ca \times P$ и продолжительностью заместительной почечной терапии (гемодиализа). По их сведениям, в развитии кальцификации аортального клапана наибольшее значение имели возраст, продолжительность предшествующей артериальной гипертензии и сохраняющаяся систолическая артериальная гипертензия, но не абсолютный уровень АД [5, 39].

Результаты нашего исследования не вполне с этим согласуются. Например, противоречивые данные получены по влиянию такого фактора риска для развития кальциноза, как возраст пациентов. У пациентов на ПАПД зависимость оказалась прямой, у додиализных – обратной. Причем у пациентов на перитонеальном диализе в старшей возрастной группе кальциноз аортального клапана оказался достоверно более выраженным, чем митрального. Мы предполагаем, что для формирования кальциноза митрального клапана необходимы дополнительные условия, как то: продолжительный период вторичного гиперпаратиреоза или аномалии развития клапанов (включая пролапс и миксематозную дегенерацию створок); также необходимо учитывать и генетические аспекты. Принимая во внимание схожесть механизмов внутрисосудистой и клапанной кальцификации, мы приводим данные бразильского исследования, выполненного в 2005–2006 годах, где также не была выявлена связь между лабораторными проявлениями ВГПТ (в момент исследования) с кальцификацией коронарного русла, определяемого с помощью многослойной спиральной КТ [20].

Длительность АГ в нашем исследовании как еще один из факторов риска не оказала влияния на этот процесс ни в одной из исследуемых групп, хотя значения диастолического АД оказались выше у додиализных пациентов в случае более выраженного кальциноза.

По данным мировой литературы, в настоящее время большая роль в процессе как внутрисердечной, так и внутрисосудистой кальцификации отводится оксидативному стрессу, синдрому хронического воспаления, дислипидемии [3–5].

Данные литературы о распространенности поражений клапанного аппарата сердца при ХПН также значительно различаются. Согласно данным исследований, у больных, находящихся на заместительной почечной терапии, внутрисердечная кальцификация встречается от 46 до 75% гемодиализных больных [8, 4, 13, 17]. Мы же получили еще более высокий результат: в группе ПАПД – 78,6% и у додиализных пациентов – 84,5% (для сравнения: у наших гемодиализных больных – в 100% случаев). При этом не выявлено достоверных отличий в степени кальциноза у додиализных пациентов и больных ПАПД, что указывает на максимально происходящие изменения еще на додиализном этапе.

Вывод: У пациентов всех групп достоверно чаще встречался сочетанный митрально-аортальный кальциноз, чем изолированный митральный или аортальный. При этом клапанная недостаточность значительно преобладала над стенозированием. Изолированный митральный кальциноз выявлялся достоверно чаще аортального во всех группах. У больных на перитонеальном диализе на развитие кальциноза аортального клапана и стенок аорты повлияли возраст больных и длительность АГ. У додиализных пациентов, наоборот, кальциноз выявлялся в более молодом возрасте и не обнаруживал зависимости от длительности АГ. Степень обнаруженного кальциноза оказалась не связанной

с выявленными в момент исследования лабораторными проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. Более высокая степень митрально-аортальной кальцификации ассоциировалась с более выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.

Литература

1. Бадаева С. В., Томилина Н. А., Бикбов Б. К. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 3. С. 15–24.
2. Ветчинникова О. Н., Агальцов М. В., Пронина В. П. и др. Особенности течения синдрома артериальной гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью на перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 2. С. 158–163.
3. Волгина Г. В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 1–2. С. 25–32.
4. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В. Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 3. С. 131–138.
5. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В., Бикбов Б. Т. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 1. С. 46–52.
6. Жидкова Д. А., Томилина Н. А., Сторожаков Г. И. и др. Динамика гипертрофии миокарда левого желудочка в первые два года после трансплантации почки и факторы, ее определяющие // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 4. С. 408–420.
7. Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П. Сосудистая кальцификация и активаторы рецепторов витамина D. Обзор // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4.
8. Новикова Н. А., Гендлин Г. Е., Эттингер О. А. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии и изменений гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение перитонеальным диализом // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. № 1. С. 44–51.
9. Стецюк Е. А. Основы гемодиализа / М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 320 с.
10. Шило Ю. В., Денисов А. Ю., Гендлин Г. Е. и др. Кардио-васкулярные аспекты нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных на программном гемодиализе // Нефрология. 2003. Т. 7, прил. 1. С. 368–369.
11. Шумов А. М. Диастолическая дисфункция у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. № 3. С. 195–201.
12. Amann K., Gross Marie-Luise, London G. M. Hyperphosphatemia – a silent killer of patients with renal failure // Transplant. 1999. Vol. 14. P. 2085–2087.
13. Amann K., Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology // Adv. Renal Replace Ther. 1997. Vol. 4. P. 212–224.
14. Assebergs F. W., Mozaffarian D., Katz R. et al. Association of renal function with cardiac calcifications in older adults: the cardiovascular health study // Nephrol Dial Transplant. 2009. Vol. 24. P. 834–840.
15. 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. Vol. 148. № 8. P. 521–526.
16. Block G. A., Port F. K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 1226–1237.
17. Cannella G., Paoletti E., Ravera G. Inadequate

- diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 1. P. 260–268.
18. *Dominiczak A.F., Lyall F., Morton J.J.* Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism // *Clin. Sci.* 1990. Vol. 786. P. 127–132.
19. *Drozd M., Krasniak A., Chmiel G. et al.* Factors influencing coronary artery after calcification progression in patients maintenance hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 410.
20. *Drozd M., Pasowicz M. et al.* Factors influencing coronary artery calcification progression in patients on maintenance hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 410–411.
21. *Fernandez-Reye M.J., Auxiladora Bajo M., Robles P.* Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of HPT. An analysis of other possible risk factors // *NDT.* 1995. Vol. 10. P. 2090–2095.
22. *Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M.* Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients // *Kidney Int.* 1998. Vol. 54. № 5. P. 1720–1725.
23. *Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W. et al.* Association of elevated serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 2131–2138.
24. *Hernandes F.R., Barreto F.C., Rocha L.A. et al.* Severe hyperparathyroidism does not appear to play a role in coronary calcification in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 411.
25. *Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis // *N. Engl. Med.* 1998. Vol. 339. P. 799–805.
26. *Kamath A.R., Pai R.G.* Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets // *Int J Angiol.* 2008. Vol. 17. № 2. P. 63–70.
27. *Ketteler M., Biggar P.* Getting the balance right: Assessing causes and extent of vascular calcification in chronic kidney disease // *Nephrology.* 2009. Vol. 14. P. 389–394.
28. *Levey A.S., Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 828–833.
29. *London G.M., Pannier B., Marchais S.J. et al.* Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. № 4. P. 778–783.
30. *Nasri H., Baradaran A., Naderi A.S.* Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis // *Acta Med. Austriaca.* 2004. Vol. 31. № 3. P. 67–72.
31. *Niemczyk S., Trebicka J. et al.* Valvular and vascular calcifications in patients with chronic kidney disease: the role of dyslipidemia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 404–405.
32. *Patel T.V., Singh A.K.* Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease // *Semin. Nephrol.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 113–121.
33. *Rossi M.A., Carillo S.V.* Cardiac hypertrophy due to pressure and volume biological phenomena // *Int. J. Cardiol.* 1991. Vol. 31. № 2. P. 133–141.
34. *Rostand S.G., Sanders C., Kirk K.A. et al.* Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 85. № 5. P. 651–657.
35. *Rostand S.G., Sanders P.C., Rutsky E.A.* Cardiac calcification in uremia // *Contrib. Nephrol.* 1993. Vol. 106. P. 26–29.
36. *Shroff R.C., Shanahan C.M.* The vascular biology of calcification // *Semin. Dial.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 103–109.
37. *Taki T., Takayama F., Tsuruta Yo. et al.* Role of oxidative stress and advanced glucation end product in coronary artery calcification in hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 402.
38. *Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al.* Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease // *Circulation.* 2005. Vol. 112. № 17. P. 2627–2633.
39. *Volgina G., Tomilina N., Lebedev S. et al.* Cardiac valve calcifications in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Suppl. 4. P. 405–406.
40. *Young E.W., Albert J.M., Satayathum S. et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 3. P. 1179–1187.
41. *Wongpraparut N., Apiyasawat S., Crespo G., et al.* Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged > or = 40 years // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. № 3. P. 350–352.

Дата получения статьи: 5.07.2010
Дата принятия к печати: 15.05.2011