

Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью

Г.В. Волгина, Ю.В. Перепеченых, Б.Т. Бикбов
Кафедра внутренних болезней № 3 МГМСУ
(зав. – академик РАМН, проф. Е.И. Соколов)

Cardiac valve calcification in patients with end stage renal disease

G.V. Volgina, J.V. Perepechenyh, B.T. Bikbov

Ключевые слова: кальцификация клапанов сердца, кальциево-фосфорный обмен, факторы риска, хроническая почечная недостаточность, диализная терапия.

Обследовано 132 пациента с терминальной хронической почечной недостаточностью. Установлено, что у диализных больных с высокой частотой возникает кальцификация клапанов сердца. Предикторами развития кальцификации клапанов являлись возраст больных и длительность преддиализной артериальной гипертензии. Кальцификация митрального клапана была связана с гиперфосфатемией, увеличением произведения концентраций Ca^*P и продолжительность гемодиализа. В развитии кальцификации аортального клапана наибольшее значение имели возраст, продолжительность предшествующей артериальной гипертензии и сохраняющаяся систолическая артериальная гипертензия, но не абсолютный уровень АД. Кальцификация митрального клапана и обоих клапанов сердца наиболее часто сочетаются с нарушениями сердечного ритма, а кальцификация аортального клапана с кальцификацией периферических сосудов и ишемической болезнью сердца.

132 patients with end stage of renal disease were enrolled in the study. We reveal a high prevalence of cardiac valve calcification among this population. Predictive factors for cardiac valve calcification were age and duration of predialysis systemic hypertension. Mitral valve calcification was associated with hyperphosphatemia, high calcium*phosphate product and duration of haemodialysis treatment. Aortic valve calcification correlated with age, maintenance of systemic hypertension but did not correlated with the level of blood pressure. Calcification of aortic valve was combined with calcification of arteries and coronary artery disease, whereas presence of mitral valve and both valves calcification was frequently combined with rhythm disturbances.

Кардиоваскулярные нарушения, по результатам многочисленных исследований, являются основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [18, 22, 26, 31, 32, 35]. Кальцификация клапанов сердца (ККС) занимает значительное место в заболеваемости и смертности диализных пациентов и является важнейшей клинической проблемой [3, 4, 29, 43, 48, 50]. Поражение клапанов сердца может быть врожденного, инфекционного и дегенеративного генеза [1, 2, 8, 9, 13, 20, 21]. На сегодняшний день значимость первых двух причин уменьшается и большее значение имеют дегенеративные изменения клапанов сердца [1, 2].

До настоящего времени окончательно не ясна роль различных патогенетических факторов в поражении клапанного аппарата сердца при уремии. В общей популяции такие изменения связывают с возрастом, женским полом, ожирением, гиперлипидемией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ) [1, 13, 20, 21, 40]. Так же, как и в общей популяции, у больных с ХПН с

возрастом увеличивается частота дегенеративного повреждения клапанного аппарата сердца [17, 29]. Однако эти изменения возникают раньше, медленно прогрессируют и часто сочетаются с различными нарушениями сердечного ритма и проводимости, недостаточностью клапанов, кальцификацией сосудов [6, 35, 41–43, 47, 48, 51]. Среди факторов риска развития ККС у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом (ГД) или постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), кроме возраста, в разных работах фигурируют: длительность диализной терапии [17, 24, 29, 35], нарушение кальциево-фосфорного обмена [18, 19, 37, 42], увеличение массы миокарда левого желудочка [18, 24], повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), АГ [17, 19, 24, 25, 29, 35, 42]. Наиболее часто у пациентов с ХПН поражаются аортальный и митральный клапаны [17, 19, 24, 29, 35].

Клиническими проявлениями кальцификации митрального клапана могут быть митральная недостаточность или стеноз [8, 39], нарушения сердечного

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Московский государственный медицинский стоматологический университет

Телефон: 303-93-07. Волгина Галина Васильевна

ритма [9, 40], инфекционный эндокардит [18, 39], артериальная эмболия [18], сердечная недостаточность [39]. В исследовании Stephen и соавт. [45] было установлено, что кальцификация митрального клапана у ГД-больных индуцирует развитие клинически выраженной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца. Причем у 26% больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV класс по NYMA) выявлена очень низкая концентрация в плазме 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола). Введение витамина D больным с ХПН улучшало сердечную функцию опосредованно, через супрессию синтеза и секреции ПТГ, либо непосредственно воздействуя на рецепторы витамина D, представленные на кардиомиоцитах. Кальцификация клапанов сердца, периферических сосудов, сопутствующие ЛЖ-нарушения могут провоцировать развитие инсульта, легочной гипертензии и синдиализной гипотензии.

Целью исследования было изучение распространенности кальцификации клапанов сердца в группе больных, получающих заместительную почечную терапию ГД или ПАПД, а также определение возможных факторов риска кальцификации клапанов сердца у пациентов с уремией.

Материал и методы

Нами было обследовано 132 пациента (65 мужчин, 67 женщин) в возрасте 49,2 ± 13,9 лет с терминальной ХПН, из которых 114 (57 мужчин и 57 женщин) в возрасте 49,0 ± 13,4 лет находились на программном ГД, а 18 больных (8 мужчин и 10 женщин) в возрасте 52,3 ± 16,8 лет получали лечение ПАПД. Средняя продолжительность лечения ГД составила 23,0 (3,0; 46,5) месяцев, ПАПД – 9,5 (1,75; 26,75) месяцев. Заболеваниями, приведшим к развитию ХПН, являлись: хронический гломерулонефрит – 72, тубулоинтерстициальный нефрит – 3, гипертонический нефрангиосклероз – 14, поликистозная болезнь почек – 22, обструктивная нефропатия – 10, другие нефропатии – 6, нефропатия неясного генеза – 5 больных. В исследование не включались больные, страдающие сахарным диабетом, системными васкулитами, амилоидозом.

Артериальную гипертензию констатировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов. Величину АД определяли в начале и конце диализной процедуры.

Кальцификацию клапанов, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и клапанных дисфункций оценивали на ультразвуковой системе «Toshiba SSH-160A» (Япония) с помощью датчика с переменной частотой 2,5/3 МГц, согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [Sahn, 1978]. Масса миокарда левого желудочка (МЛЖ) вычислялась по формуле R.V. Devereux [14]:

$$МЛЖ = 0,8 \square 1,04 \{ (ТМЖП + ТЗС + КДР)^3 - (КДР)^3 \} + 0,6 \text{ г.}$$

Индекс МЛЖ (ИМЛЖ) определяли как отношение МЛЖ к площади поверхности тела (BSA), рассчитанной по формуле:

$$BSA (m^2) = (0,0001) \square (71,84) \square (wt^{0,425}) \square (ht^{0,725}),$$

где *wt* – вес (кг), *ht* – рост (см).

Критерием ГЛЖ являлся ИМЛЖ ≥ 134 г/м² у мужчин

и ≥ 110 г/м² у женщин [44]. Наличие кальцификатов в миокарде, митральном и аортальном кольцах и клапанах выявляли с помощью диагностических критериев Y. Feigenbaum [16]. С целью выявления нарушений сердечного ритма и проводимости анализировались стандартные электрокардиограммы.

Уровни кальция (Ca) и фосфора (P) плазмы в ммоль/л оценивали в начале процедуры диализа, вычисляли средние значения произведения концентраций Ca·P и максимальные значения произведения концентраций Ca·P за 6-месячный период наблюдения, предшествующий исследованию. Граница нормы произведения концентраций Ca·P – 5,0 (верхняя граница нормы для Ca – 2,7 ммоль/л, для P допускались значения до 1,7 ммоль/л). Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) определяли методом иммунохимического анализа (методом флюоресцирующих антител). Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) был констатирован при трехкратном увеличении иПТГ (> 200 пг/мл; N 5–76 пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Все данные представлены как средние значения и их стандартные отклонения (M ± SD) для нормального распределения, медиана и интерквартильный размах для распределения отличного от нормального. Статистический анализ включал построение таблиц сопряженности с вычислением критерия χ²; пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Уровень значимости отличий между двумя независимыми группами оценивался по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни; между несколькими независимыми выборками – по критерию Краскела–Уоллиса. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05. Статистическую обработку материала выполняли с использованием пакета прикладных программ статистического анализа SPSS 8,0 фирмы SPSS Inc (США).

Результаты исследования

Из обследованных нами больных кальцификация митрального клапана (КМК) выявлена у 61 пациента (51,7%), кальцификация аортального клапана (КАК) – у 43 (35,5%). Тридцать восемь пациентов (22,7%) имели кальцификацию обоих клапанов. Распространение клапанной кальцификации было одинаковым у мужчин и женщин. Встречаемость кальцификации клапанов не зависела от вида ЗПТ (ГД или ПАПД) и не было найдено корреляции между этиологией почечного заболевания и ККС.

При сравнении клинических и лабораторных параметров диализных больных с наличием и при отсутствии кальцификации МК не было выявлено связи КМК с нозологией первичного почечного заболевания и полом. Больные с КМК были старше (p < 0,0001), имели большую продолжительность диализной терапии (p < 0,02) и длительность преддиализной АГ (p < 0,05), чем пациенты без КМК (табл. 1). Уровни преддиализного САД, ДАД, как и постдиализного САД и ДАД, длительность антигипертензивной терапии не коррелировали с КМК. Уровень фосфора (p < 0,01), максимальные значения произведения концентраций Ca·P и средние значения произведения концентраций Ca·P, но не уровень общего кальция, были существенно выше у пациентов

Таблица 1

Клинические и лабораторные параметры у диализных больных с кальцификацией митрального клапана (КМК+) и без кальцификации митрального клапана (КМК-)

Показатель	КМК+ (n = 61)	КМК- (n = 50)	p
Возраст, лет	54,5 ± 10,9	45,3 ± 14,0	0,0001
Пол, муж/жен	30/31	24/26	—
Продолжительность диализа, мес.	26,0 (8,75; 58,25)	11,0 (3,0; 39,75)	0,02
Длительность преддиализной АД, мес.	144,0 (66,0; 240,0)	110,0 (69,0; 300,0)	0,05
САД преддиализное, мм рт. ст.	169,1 ± 42,9	167,1 ± 32,2	0,64
ДАД преддиализное, мм рт. ст.	100,4 ± 28,7	97,6 ± 16,8	0,67
САД постдиализное, мм рт. ст.	137,9 ± 23,4	138,2 ± 23,7	0,71
ДАД постдиализное, мм рт. ст.	81,75 ± 12,0	82,0 ± 12,9	0,92
Длительность антигипертензивной терапии, мес.	59,5 (26,25; 120,0)	54,0 (21,5; 108,0)	0,23
Кальций общий, ммоль/л	2,38 ± 0,21	2,36 ± 0,22	0,66
Фосфор, ммоль/л	2,11 ± 0,40	1,92 ± 0,44	0,01
Ca·P, ммоль/л	5,54 ± 0,97	4,98 ± 1,02	0,001
Ca·P максим., ммоль/л	6,12 ± 1,02	5,26 ± 0,85	0,001
ОХ, ммоль/л	5,73 ± 1,0	5,54 ± 1,17	0,89
ИМЛЖ, г/м ²	169,4 ± 45,8	147,3 ± 45,5	0,008
иПТТ, пг/мл	376,95 (83,2; 647,5)	399,8 (70,75; 599,1)	0,67

Примечание. КМК – кальцификация митрального клапана; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХ – общий холестерин; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; иПТТ – интактный паратиреоидный гормон.

с КМК, чем без КМК ($p < 0,001$). Среди нарушений кальциево-фосфорного обмена статистически значимо на развитие КМК влияли гиперфосфатемия ($\chi^2 = 6,83$; $p = 0,033$) и повышение произведения концентраций Ca·P свыше 5,0 ($\chi^2 = 12,21$; $p = 0,002$). Показатели уровней иПТТ и общего холестерина не имели существенных различий между указанными группами больных. ИМЛЖ и размеры левого предсердия были достоверно выше при наличии КМК ($p < 0,008$ и $p < 0,001$ соответственно), и выявлена связь между увеличением ИМЛЖ и выявлением КМК ($\chi^2 = 5,595$; $p = 0,018$). Было обнаружено, что при развитии ГЛЖ возрастает частота КМК сердца ($p < 0,004$). Взаимосвязи между КМК и типом гипертрофии миокарда не было установлено. Кальцификация МК сопровождалась более частыми нарушениями сердечного

ритма ($\chi^2 = 8,61$; $p = 0,002$). Недостаточность МК была выявлена у 19 (31%) больных с КМК и у 3 (6%) больных без КМК ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляция КМК с возрастом ($r = 0,32$; $p < 0,001$), гиперфосфатемией ($r = 0,32$; $p < 0,002$) и произведением концентраций Ca·P ($r = 0,58$; $p = 0,0001$).

Клиническая характеристика и лабораторные показатели диализных больных с кальцификацией АК и без кальцификации АК представлены в табл. 2. Пациенты с КАК были старше ($p < 0,0001$), имели более длительную преддиализную АД ($p < 0,05$). Не было найдено связи КАК с нозологией почечного заболевания, полом, продолжительностью диализной терапии, уровнями преддиализного САД, ДАД и постдиализного САД, ДАД,

Таблица 2

Клинические и лабораторные параметры у диализных больных с кальцификацией аортального клапана (КАК+) и без кальцификации аортального клапана (КАК-)

Показатель	КАК+ (n = 43)	КАК- (n = 78)	p
Возраст, лет	56,2 ± 9,5	46,0 ± 14,6	0,0001
Пол, муж/жен	20/23	38/40	—
Продолжительность диализа, мес.	24,0 (3,0; 50,0)	19,0 (3,0; 48,5)	0,77
Длительность преддиализной АД, мес.	168,0 (111,0; 240,0)	108,0 (59,75; 270,0)	0,05
САД преддиализное, мм рт. ст.	169,7 ± 41,0	167,5 ± 38,4	0,64
ДАД преддиализное, мм рт. ст.	96,3 ± 20,3	101,3 ± 26,8	0,67
САД постдиализное, мм рт. ст.	138,2 ± 24,7	137,7 ± 21,7	0,71
ДАД постдиализное, мм рт. ст.	82,0 ± 12,2	82,5 ± 12,2	0,92
Длительность антигипертензивной терапии, мес.	69,0 (24,0; 168,0)	52,0 (24,0; 99,0)	0,23
Кальций общий, ммоль/л	2,37 ± 0,21	2,37 ± 0,21	0,66
Фосфор, ммоль/л	2,09 ± 0,44	2,00 ± 0,39	0,14
Ca·P, ммоль/л	4,91 ± 1,12	4,68 ± 0,91	0,14
Ca·P максим., ммоль/л	5,42 ± 0,73	5,24 ± 0,87	0,23
ОХ, ммоль/л	5,82 ± 1,0	5,66 ± 1,13	0,89
ИМЛЖ, г/м ²	166,2 ± 42,75	153,2 ± 50,1	0,07
иПТТ, пг/мл	392,9 (46,2; 563,7)	406,8 (85,3; 581,6)	0,71

Примечание. КАК – кальцификация аортального клапана; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХ – общий холестерин; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; иПТТ – интактный паратиреоидный гормон.

общего холестерина крови, иПТГ и ИМЛЖ. В сравниваемых группах не выявлено различий в уровнях Са, Р, произведении концентраций Са·Р. Кальцификация АК чаще сочеталась с периферической сосудистой кальцификацией ($\chi^2 = 8,21$; $p = 0,008$), но не с нарушениями сердечного ритма. У больных с КАК достоверно выше встречалась ИБС ($\chi^2 = 7,51$; $p = 0,02$), чем у больных с кальцификацией МК. Гемодинамически значимый аортальный стеноз (АС) диагностирован у 7 (5,3%) больных и составил в группе больных с КАК 16,2%. Распространение недостаточности АК составило 18,6% (8 больных) при КАК и 5,1% (4 больных) без КАК ($p < 0,05$). Нами установлена взаимосвязь между КАК и КМК ($\chi^2 = 90,67$; $p < 0,001$). Кальцификация АК имела более сильную корреляцию с возрастом ($r = 0,56$; $p < 0,00001$), чем КМК ($r = 0,32$; $p < 0,001$).

Среди больных с КМК и КАК, по сравнению с соответствующими группами больных без кальцификации клапанов, пропорция больных с сохраняющейся систолической АГ была выше, и выявлено достоверно значимое влияние факта стойкой систолической АГ, но не абсолютного уровня АД на КАК ($\chi^2 = 10,38$; $p < 0,001$) и КМК ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,026$).

При сравнении групп с кальцинозом обоих клапанов и интактным клапанным аппаратом распространение ККС не зависело от нозологии почечного заболевания, было одинаковым у мужчин и женщин. Пациенты с кальцификацией обоих клапанов сердца были старше [61,0 лет (50,5; 63,5)], чем больные с интактным клапанным аппаратом [49,0 лет (38,0; 59,0)] ($p = 0,018$). Встречаемость ККС не зависела от вида ЗПТ (ГД или ПАПД), но повышалась с увеличением продолжительности гемодиализной терапии ($p = 0,027$).

При сравнении двух независимых групп с кальцинозом обоих клапанов и интактными клапанами сердца с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни было обнаружено, что статистически значимо эти группы отличались только по уровню фосфатемии ($p = 0,032$). При повышении произведения концентраций Са·Р свыше 5,0 увеличивалось количество кальцинированных клапанов ($\chi^2 = 8,03$; $p = 0,018$). Выявлена связь между увеличением ИМЛЖ, ИБС и выявлением кальциноза обоих клапанов сердца ($\chi^2 = 5,595$; $p = 0,018$ и $\chi^2 = 12,21$; $p = 0,002$ соответственно). При развитии кальциноза двух клапанов сердца у больных, получающих ЗПТ диализом, возрастает частота возникновения различных нарушений сердечного ритма ($\chi^2 = 7,13$; $p = 0,028$).

При сравнении групп с интактными клапанами, кальцинозом хотя бы одного клапана и кальцинозом обоих клапанов тест Краскела–Уоллиса выявил статистически значимое отличие этих групп по величине произведения концентраций Са·Р ($p = 0,031$) и уровню Р плазмы ($p = 0,033$). Мы не обнаружили зависимости между наличием ВПТ, уровнем общего Са и частотой кальциноза клапанов сердца.

Обсуждение

Смертность пациентов с тХПН до 50% случаев обусловлена кардиоваскулярными нарушениями [18, 22, 26, 32, 33]. У больных с конечной стадией заболевания почек, находящихся на ЗПТ диализом, значительна частота кальцификации клапанов сердца, стенок сосудов

и других структур сердца, что в последующем часто приводит к развитию тяжелых сердечных дисфункций, нарушению сердечного ритма, сердечной недостаточности, артериальным эмболиям и внезапной смерти [6, 7, 10, 18, 26].

В нашем исследовании ККС была высоко распространена у диализных больных. Так, КМК была выявлена в 51,7% наблюдений, КАК – в 35,5% с гемодинамически значимым АС в 5,3% и недостаточностью АК в 18,6% наблюдений. В одной трети случаев КМК сочеталась с недостаточностью МК. Кальцификация обоих клапанов была диагностирована у 22,7% пациентов, что согласуется с результатами исследований Ureña и соавт., Castro и соавт. и др. [11, 30, 50, 51].

Данные литературы о распространенности пораженного клапанного аппарата сердца при ХПН значительно различаются. Так, при многоцентровом исследовании во Франции, включавшем 230 диализных центров, поражение клапанов сердца составило всего от 15 до 19 случаев на 10 000 диализных больных [4]. Согласно данным других исследований, у больных, находящихся на ЗПТ, КАК встречалась в 28–55% наблюдений, КМК в 10–40%, а гемодинамически значимый аортальный стеноз у 3–14% больных [7, 12, 24, 34, 35, 47]. В то же время London и соавт. [29] среди больных с КАК аортальный стеноз диагностировали у 51% пациентов.

По данным различным авторов, к инициации процесса кальцификации и ускоренному его развитию ведут различные причины. Среди наших пациентов возраст является одним из основных факторов риска кальцификации как АК, так и МК сердца, причем более сильная корреляция с возрастом выявлена при КАК, чем при КМК. Целый ряд работ подтверждает значимость возраста в развитии и прогрессировании данного патологического процесса [7, 17, 35]. В общей популяции возраст также является предиктором кальцификации клапанов сердца и встречается у 20–30% лиц старше 60 лет, а функционально значимый АС – в 2% [28, 40, 46]. У больных, получающих диализную терапию, этот процесс возникает на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции [4, 50], протекает ускоренно [1, 7, 19, 27, 29, 39, 42] и сочетается с кальцификацией миокарда, аорты, артерий различного калибра, включая коронарные артерии [8]. Однако Jurgen [24] у больных с ХПН не обнаружил взаимосвязи между возрастом и случаями КМК, но у больных старше 60 лет КМК обнаруживалась всегда.

Корреляции КАК с нозологической формой заболеваний почек, полом, гиперлипидемией не было, что согласуется с результатами Fernandez-Reyes и соавт. [17]. Наше исследование продемонстрировало, что КАК достоверно чаще сочетается с кальцификацией периферических сосудов и ИБС, чем в группе диализных больных без КАК, что совпадает с выводами Thompson и соавт., McCarthy и соавт. [36, 49]. В исследовании Braun и соавт. [7] КАК у диализных больных была связана с высокой частотой и выраженностью коронарной кальцификации. Нами установлена взаимосвязь между КАК и КМК ($\chi^2 = 90,67$; $p < 0,001$). Это позволяет предположить наличие некоторых подобных этиологических и патогенетических процессов в их развитии.

В основе развивающейся у больных с конечной стадией заболевания почек клапанной болезни сердца лежат гемодинамические и метаболические механизмы.

Полученные нами данные о влиянии продолжительности диализной терапии на процесс ККС у диализных больных совпадают с результатами исследований Mazzaferro и соавт., Wade и соавт., Langle и соавт. [25, 35, 51]. Правда, с этим выводом согласны не все исследователи [23, 24]. Однако взаимосвязь ККС с продолжительностью диализной терапии была установлена нами только у гемодиализных больных ($p=0,02$). По-видимому, у ГД больных в условиях перегрузки объемом (гиперволемиа, функционирующий артериовенозный шунт, анемия) и давлением резко возрастает процесс дегенеративного изменения клапанного аппарата сердца.

Среди больных, находящихся на лечении ПАПД статистически значимой связи между ККС и длительностью диализной терапии не было, что согласуется с данными Hütting [23]. По-видимому, для выявления данной зависимости необходима большая группа больных с более продолжительным лечением ПАПД. Fernandez-Reyes и соавт. отмечают, что длительности ПАПД, хотя и по невыясненным причинам, принадлежит ведущая роль в развитии кальциноза МК. Согласно представленным данным, распространенность КМК на начало диализной терапии составила только 12% и развилась *de novo* у 17 из 76 больных через $49,7 \pm 26,9$ мес., что позволило авторам отнести продолжительность ПАПД к факторам риска развития ККС [17].

Значение системной АГ в патогенезе клапанной кальцификации остается сомнительным, хотя существенная корреляция была найдена в некоторых [17, 18, 24, 42], но не всех работах [15, 50]. Наше исследование продемонстрировало связь КМК и КАК с длительностью преддиализной АГ, что нашло подтверждение в работах London и соавт., Ribeiro и соавт., Fernandez-Reyes и соавт. [17, 29, 42]. Достоверных различий в уровнях преддиализного и постдиализного САД и ДАД между группами больных с кальцификацией клапанов и без выявлено не было. Но в то же время, среди больных с сохраняющейся систолической АГ было отмечено статистически значимое влияние САД на кальцификацию клапанов. Связь ККС с величиной АД у пациентов с ХПН отмечена в ряде научных публикаций [18, 25]. Наиболее вероятно, что именно длительность перегрузки давлением и сохраняющаяся систолическая АГ, но не уровень АД как таковой, являются факторами риска хронического повреждения клапанного аппарата сердца и играют определенную роль в патогенезе ККС.

Наши исследования позволяют сделать вывод о том, что в развитии кальцификации МК при уремии ведущую роль играет нарушение кальциево-фосфорного метаболизма, что нашло подтверждение в работах Maher и соавт., Morales и соавт. и др. [7, 30, 38, 50]. В патогенезе отложения в структурах сердца кальциевых депозитов, фосфатов и других солей Са, наряду с другими факторами, определенную роль играет недостаточное удаление оксалоной кислоты во время сеансов ГД [39]. London и соавт. [29] среди факторов риска КАК, наряду с возрастом и длительностью диализной терапии, называют гиперфосфатемию. В отличие от результатов названного исследования, по нашим данным гиперфосфатемия статистически значимо влияет только на КМК.

При проведении пошагового многоступенчатого регрессионного анализа Ribeiro и соавт., Rostand и соавт., Block и соавт. [5, 42, 43] установили, что кроме

возраста, наиболее значимым фактором в развитии КМК является повышение произведения концентраций Са·Р. Одни исследователи увеличение произведения концентраций Са·Р рассматривают как принципиальный фактор риска [23], другие – как вторичный и ставят на первое место повышенный уровень ПТТ [24, 35]. Так Mazzaferro и соавт. [35] называют ВПТТ среди основных предикторов кальцификации МК наравне с длительностью диализной терапии и возрастом. Однако Braun J. и соавт. [7] при исследовании сердечных структур с помощью электроннолучевой компьютерной томографии не нашли корреляции между уровнями Са, Р, ПТТ и кальцификацией клапанов сердца. Не находят ее и Fernandez-Reyes и соавт. при обследовании большой группы больных, находящихся на лечении ПАПД и имеющих низкий уровень ПТТ [17]. Ureña и соавт. [50] продемонстрировали у 62% больных с АС связь гиперфосфатемии с имеющейся адинамической болезнью кости, для которой характерно отсутствие гиперпаратиреоза. Мы также не обнаружили взаимосвязи между ВПТТ и кальцификацией клапанов. Однако подтвержденная нами связь с другими нарушениями кальциево-фосфорного обмена (гиперфосфатемией, увеличением произведения концентраций Са·Р) до конца не исключает возможную роль в этом процессе одного из основных регуляторов этого обмена – ПТТ.

При эхокардиографическом исследовании в разных работах указывается на связь ККС с различными структурными и функциональными сердечными нарушениями. Мы выявили наличие связи между ГЛЖ, дилатацией левого предсердия и кальцификацией МК. Однако Fernandez-Reyes и соавт. [17] не обнаружили различия массы левого желудочка у пациентов с наличием КМК и без него, сделав вывод о независимости этих процессов. Нами установлена взаимосвязь между КАК и КМК, а также между КМК, кальцификацией обоих клапанов и возникновением различных нарушений сердечного ритма. Подобные выводы также подтверждается Ribeiro и соавт. [42], согласно которым при КМК более часто встречаются нарушения сердечного ритма. Fernandez-Reyes и соавт. [17] выявили почти постоянную связь КМК с дилатацией левого предсердия, а Jurgen и соавт. [24] предположили, что дилатация левого предсердия может быть следствием диастолической дисфункции левого желудочка у таких пациентов.

Мы не обнаружили статистически значимого отличия в нарушении диастолической функции левого желудочка сердца в группах с интактными клапанами и с кальцинозом хотя бы одного клапана ($\chi^2 = 2,321$; $p = 0,313$). Однако обнаруженная нами склонность к нарушениям сердечного ритма при ККС не имеет, по-видимому, самостоятельного значения. Скорее всего, нарушения сердечного ритма опосредованы развитием ГЛЖ и дилатации левого предсердия при КМК, ГЛЖ при гемодинамически значимом аортальном стенозе и частым сочетанием ИБС с КАК и кальцификацией обоих клапанов.

Заключение

У диализных больных с высокой частотой возникает кальцификация клапанов сердца. Предиктором развития кальциноза клапанов сердца является возраст

больных и длительность преддиализной артериальной гипертензии. Возможно, что патологические процессы, ведущие к развитию кальцификации аортального и митрального клапанов, различны. Для кальцификации митрального клапана более очевидна специфическая роль нарушения кальциево-фосфорного метаболизма (гиперфосфатемия и увеличение произведения концентраций Са-Р) и продолжительность гемодиализной терапии. Вторичный гиперпаратиреоз и гипертерфия левого желудочка, по-видимому, не являются изолированными факторами риска, однако при совместном воздействии и взаимовлиянии с другими, пока еще не изученными факторами, могут привести к кальцификации клапанов сердца. В развитии кальцификации аортального клапана наиболее важное значение имеют возраст пациента, продолжительность предшествующей артериальной гипертензии и сохраняющаяся систолическая артериальная гипертензия, но не абсолютный уровень АД. Кальцификация митрального клапана и обоих клапанов сердца наиболее часто сочетаются с нарушениями сердечного ритма, а кальцификация аортального клапана с кальцификацией периферических сосудов и ишемической болезнью сердца.

В связи с тем, что развившийся кальциоз сердца с параллельной кальцификацией сосудов, миокарда и тканей других органов, может способствовать возникновению серьезной органной патологии и даже смерти больного, следует проводить раннюю профилактику процесса кальцификации на додиализной стадии хронической почечной недостаточности, оптимизировать диализную терапию с коррекцией нарушений кальциево-фосфорного обмена и вторичного гиперпаратиреоза, артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка сердца.

Кроме того, необходимы дальнейшие исследования по изучению этиологии и патогенеза кальцификации клапанов сердца, а также кардиоваскулярных последствий этого патологического процесса.

Литература

1. Aronow WS, Schwartz KS, Koenisberg M. Correlation calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in person older than 62 years in long-term health care facility. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 381–2.
2. Aronow WS, Schwartz KS, Koenisberg M. Correlation of atrial fibrillation with presence of mitral annular calcium in 604 person older than 60 years. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 1213–4.
3. Asirvatbam S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32(2): 499–502.
4. Baglin A, Hanslik T, Vaillant J, Boulard J.C, Moulounguet-Doleris L, Prinseau J. Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann. Med. Interne Paris* 1997; 148(8): 521–6.
5. Benjamin EJ, Plehn JF, Agostino RB. et al. Mitral annular calcification and risk of stroke in an elderly cohort. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 374–9.
6. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium*phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–17.
7. Braun J, Oldendorf M, Mochage W, Heidler R, Zeitler E, Luft F.C. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 394–401.
8. Braunwald E. Valvular heart disease. In: *Heart Disease: A Text-book of Cardiovascular Medicine*, 5th Ed., edited by Braunwald E, Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1035–48.
9. Burnside J.W., Desanctis R.W. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76: 615–18.
10. Burton P.R., Walls J. Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis, and renal transplantation. *Lancet* 1987; 1: 1115–19.
11. Castro L., Höfling B., Hässler R., Hillebrand G., Land W., Kreuzer E. et al. Progression of coronary and valvular heart disease in patients on dialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1985; 31: 647–50.
12. Covic A., Goldsmith D.J.A., Georgescu G., Venning M.C., Ackrill P. Echocardiographic findings in long-term, long-hour haemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1996; 45: 104–10.
13. Demer LL. Lipid hypotesis of cardiovascular calcification. *Circulation* 1997; 95: 297–8.
14. Devereux RB, Alonso DR, Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450–8.
15. Facchin L., Nordio M., Levedianos G., Dilanias C., Marchini P., Leprotti C., Vecovo G. Role of hypertension in determining valvular disease in patients with chronic uremia and dialytic treatment. *Cardiologia* 1998; 43: 1361–6.
16. Feigenbaum H. The echocardiographic examination. In: *Echocardiography*, 4th Ed., edited by Feigenbaum H., Philadelphia: Lea and FEBIGER, 1994, p 68–95.
17. Fernandez-Reyes M.J., Auxiladora Bajo M., Robles P. et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of HPT. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 2090–5.
18. Foley RN, Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–92.
19. Forman M.B., Virmani R., Robertson R.M., Stone W.J. Mitral annular calcification in chronic renal failure. *Chest.* 1984; 85: 367–71.
20. Fullkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am. J. Med.* 1979; 66: 967–77.
21. Gabor G.E., Mobr B.D., Goel P.C., Coben B. Echocardiographic and clinical spectrum of mitral annular calcification. *Am. J. Cardiol.* 1976; 38: 836–42.
22. Gokal R., Jakubowski C., King J. et al. Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: 4-years analysis of a prospective multicentre study. *Lancet* 1987; 14: 1105–9.
23. Hüting J. Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1993; 64: 63–8.
24. Jurgen H. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest.* 1994; 105: 383–8.
25. Langle F., Abela C., Koller-Strametz J. et al. Primary hyperparathyroidism and the heart. Cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J. Surg.* 1994; 18: 619–24.
26. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. 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. Kidney Dis.* 1998; 32: 853–906.
27. Linder A., Charra B., Sherrard L., Scribner B.M. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 697–701.
28. Lindroos M., Kupari M., Heikkilä J., Tilvis R. Prevalence of aortic abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1220–25.
29. London G.M., Pannier B., Marchais S.J., Guerin A.P. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 778–83.
30. Maber E.R., Young G., Smyth-Walsh B., Pugh S., Curtis J.R. Aortic and mitral valve calcification in patients with end stage renal disease. *Lancet* 1987; 2: 875–7.
31. Maiorca R., Canearini G.C., Brunori G., Camerini G.C., Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int.* 1993; 43(suppl.40): 4–15.
32. Maiorca R., Vonesh E.F., Cancarini G.C. et al. A six-year comparison of patients and technique survivals on CAPD and HD. *Kidney Int.* 1988; 34: 518–24.
33. Maiorca R., Vonesh E.F., Cavalli P.L. et al. A multicenter selection – adjusted comparison of patients and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit. Dial. Int.* 1991; 11: 118–27.

34. *Malergue M.C., Ureña P., Prieur P.* et al. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch. Maladies Coeur Vaisseaux* 1997; 90: 1595–601.
35. *Mazzafiero 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: 335–40.
36. *McCarthy J.H., Palmer F.G.* Incidence and significance of coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1974; 36: 499–506.
37. *Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B.* Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 931–6.
38. *Morales M.A., Ferdeghini E.M., Pizzarelli F.* et al. Characterization of myocardial tissue in patients undergoing maintenance haemodialysis by quantitative echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 480–7.
39. *Nair C.K., Thompson W., Ryschon K., Cook C., Hee T.T., Sketch M.H.* Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age-and-sex-matched control subjects. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 465–70.
40. *Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W., Gersh B.J., Siskovick D.S.* Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 142–7.
41. *Raine A.E.G.* Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 159–68.
42. *Ribeiro S., Ramos A., Brandao A., Rebelo J.R., Guerra A., Resina K.* et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium – phosphate metabolism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2037–40.
43. *Rostand S.G., Sanders P.C., Rutsky E.A.* Cardiac calcification in uremia. *Contrib. Nephrol.* 1993; 106: 26–29.
44. *Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75(Suppl 1): 26–33.
45. *Stephen G., Rostand S.G., Tilman B.* Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383–92.
46. *Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K., Gardin J.M., Gottdiener J.S., Smith V.E.* et al. Clinical factors associated with calcific valve disease: cardiovascular health study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 630–4.
47. *Straumann E., Meyer B., Misteli M., Blumberg A., Jenzer H.R.* Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br. Heart J.* 1992; 67: 236–9.
48. *Terman D.S., Alfrey A.C., Hammond W.S.* et al. Cardiac calcification in uremia: a clinical, biochemical and pathological study. *Am. J. Med.* 1971; 50: 744–55.
49. *Thompson G.R., Naumova R., Sidbu P., Underwood R.* Predicting coronary artery disease. *Lancet* 1994; 343: 670–1.
50. *Ureña P., Malergue M.C., Goldfarb B., Prieur P., Guédon-Rapoud C., Pétrover M.* Evolutive aortic stenosis in haemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25.
51. *Wade M.R., Chen Y.J., Soliman M.* et al. Myocardial structure and cardiac calcification in uremia. *Miner. Electrolyte Metab.* 1993; 19: 21–4.

Применение мофетил-микофенолата у реципиентов аллогенных почек в различные сроки после трансплантации

М.М. Каабак, В.А. Горяйнов, Е.А. Молчанова

Отдел трансплантации органов, лаборатория клинической иммунологии Российского научного центра хирургии РАМН

Mofetil-mycophenolate administration in recipients of allogenic kidney in different post-transplantation periods

М.М. Kaabak, V.A. Goriainov, E.A. Molchanova

Ключевые слова: трансплантация, почка, мофетил-микофенолат, отторжение.

ММФ был использован у 15 реципиентов аллогенных почек в сроки от 1 до 48 месяцев после трансплантации. Показаниями к назначению ММФ были: острое отторжение (7 больных), хроническое отторжение (6 больных), циклоспориновая нефропатия (1 больной), нефропатия неясной этиологии. Положительный результат был достигнут у 12 больных, у 3 – препарат был неэффективен. Наши наблюдения привели к заключению, что ММФ эффективен как при остром, так и при хроническом отторжении. Нами отмечено, что ММФ более эффективен в отдаленные сроки после операции. Осложнения ММФ-терапии мы наблюдали только у 2 больных (диарея), которые прошли после перевода больных на прием препарата после еды.

MMF was administrated in 15 recipients of allogenic kidneys at various periods after the operation (1 to 48 months). Indications to MMF were: acute rejection (7 patients), chronic rejection (6 patients), CyA-nephropathy (1 patient) and unclear nephropathy (1 patient). MMF was effective in 12 patients. Our experience with MMF allows us to conclude, that: 1) MMF is effective both in acute and chronic rejection, 2) MMF is much more

*Адрес для переписки: 119992, г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2, ФЛЦХ, РАМН, отделение трансплантации почки
e-mail: gantier@mail.med.ru*