

КАЛЬЦИНОЗ КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ. КЛИНИКО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹, И.В. Житарева¹, И.Ю. Житомирская³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

³ Городская поликлиника №141. 117623, Москва, ул. 2-Мелитопольская, 13

Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика

Н.С. Чипигина^{1*}, Г.М. Урвачева², Н.А. Шостак¹, И.В. Житарева¹, И.Ю. Житомирская³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Центр Диагностики и Реабилитации, филиал «Газпром трансгаз Москва». 142791, Московская область, Ленинский район, п. Воскресенское

³ Городская поликлиника №141. 117623, Москва, ул. 2-Мелитопольская, 13

Актуальность. Клиническое значение идиопатического кальциноза кольца митрального клапана (КМК), часто диагностируемого при эхокардиографическом исследовании (Эхо-КГ) у пожилых больных, изучено недостаточно.

Цель. Изучить клинические и эхокардиографические характеристики состояния сердечно-сосудистой системы у больных с КМК в возрасте от 65 лет и старше без сахарного диабета и почечной недостаточности.

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных с КМК, последовательно выявленных при трансторакальном 2ДЭхо-КГ исследовании, проведенном в связи с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний среди 910 амбулаторных больных в возрасте от 65 лет и старше; 65 из последовательно обследованных больных, у которых не было выявлено КМК, составили группу сравнения.

Результаты. Больные с КМК были старше больных без КМК (72,4±5,4 года в сравнении с 70,2±4,3; p<0,05); у них чаще, чем у больных без КМК, наблюдали артериальную гипертензию средней и тяжелой степени (99,0% по сравнению с 90,8%; p<0,05); у них была выше частота перенесенного инфаркта миокарда (стандартизованное отношение заболеваемости [СОЗ] 1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,12-2,55; p<0,05) и нарушений внутрисердечной проводимости (СОЗ 3,25; 95% ДИ 2,45-4,30; p<0,05). В то же время частота ишемической болезни сердца (СОЗ 1,12; 95% ДИ 0,9-1,39; p>0,05) и фибрилляции предсердий (СОЗ 0,94; 95% ДИ 0,52-1,56; p>0,05) после стандартизации по возрасту у больных с КМК и без КМК достоверно не отличались. При многофакторном анализе с учетом возраста и уровня общего холестерина получена достоверная связь наличия КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий (p<0,001; $\beta=0,410$). Частота перенесенного инсульта в группах больных с КМК и без КМК достоверно не различалась (p<0,05). В группе больных с КМК по сравнению с больными без КМК при эхокардиографической оценке была выше частота митральной регургитации (СОЗ 1,51; 95% ДИ 1,21-1,82; p<0,05), увеличения размера левого предсердия (СОЗ 1,68; 95% ДИ 1,27-2,23; p<0,05) и концентрической гипертрофии левого желудочка (СОЗ 2,15; 95% ДИ 1,67-2,75; p<0,05); чаще диагностировали утолщение створок митрального клапана (у 100% в сравнении с 30,7%; p<0,001), кальциноз аортального клапана (у 49,0% в сравнении с 0%; p<0,001), аортальную регургитацию 1-2 степени (у 67% в сравнении с 13,9%; p<0,001).

Заключение. Выявлены некоторые закономерности изменений эхокардиографических показателей и особенности клиники, связанные с КМК у пожилых больных.

Ключевые слова: кальциноз кольца митрального клапана, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, митральная регургитация, ремоделирование левого желудочка.

РФК 2011;7(6):690-697

Mitral annular calcification in elderly patients. Clinical and echocardiographic characteristics

N.S. Chipigina^{1*}, G.M. Uracheva², N.A. Shostak¹, I.V. Zhitareva¹, I.Yu. Zhitomirskaya³

¹ Russian National Research Medical University named after NI Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² Center of Diagnostic and Rehabilitation, Branch of "Gazprom Transgaz Moscow". Voskresenskoe pos., Leninsky district, Moscow region, 142791 Russia

³ Municipal outpatient clinic N141. 2-Melitopolskaya 13, Moscow, 117623 Russia

Background. The clinical significance of idiopathic mitral annular calcification (MAC) often diagnosed by echocardiography in elderly patients currently is not sufficiently studied.

Aim. To study the clinical and echocardiographic characteristics of the cardiovascular system in patients with MAC aged 65 and older without diabetes mellitus and renal failure.

Material and methods. Study included 100 patients with MAC, consecutively identified by 2D transthoracic echocardiography performed with relation to cardiovascular disease symptoms in 910 outpatients aged 65 years or older; the comparison group included 65 of consecutively studied patients without MAC.

Results. Patients with MAC were older than patients without MAC (72.4±5.4 years vs 70.2±4.3 years; p<0.05) and had higher frequency of moderate or severe hypertension (99.0% vs 90.8%, p<0.05), myocardial infarction (adjusted incidence rate [AIR] 1.72; 95% confidence interval [CI] 1.12-2.55; p<0.05) and heart conduction disorders (AIR 3.25; 95% CI 2.45 to 4.30; p<0.05). At the same time the age-adjusted frequency of ischemic heart disease (AIR 1.12; 95% CI 0.9-1.39; p>0.05) and atrial fibrillation (AIR 0.94; 95% CI 0.52-1.56; p>0.05) was not significantly different in patients with and without MAC. Multivariate analysis adjusted for age and total cholesterol level obtained significant associations of MAC presence with symptomatic atherosclerotic peripheral arterial disease (p<0.001; $\beta=0.410$). The frequency of stroke in patients with and without MAC did not differ (p>0.05). In the group of patients with MAC as compared to patients without MAC echocardiographic evaluation showed higher incidence of mitral regurgitation (AIR 1.51; 95% CI 1.21-1.82; p<0.05), left atrium increased size (AIR 1.68; 95% CI 1.27-2.23; p<0.05), concentric left ventricular hypertrophy (AIR 2.15; 95% CI 1.67-2.75; p<0.05), mitral valve thickening (100.0% vs 30.7%, p<0.001), aortic valve calcification (49% vs 0%, p<0.001), aortic regurgitation 1-2 degree (67.0% vs 13.9%, p<0.001).

Conclusion. The study revealed some echocardiographic and clinical features associated with the MAC in elderly patients.

Key words: mitral annular calcification, ischemic heart disease, echocardiography, mitral regurgitation, left ventricular remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):690-697

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author) Chipigina-Natalia56@yandex.ru

Сведения об авторах:

Чипигина Наталья Семеновна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Урвачева Галина Михайловна — зав. поликлиническим отделением, ООО «Газпром трансгаз Москва» филиал Центр Диагностики и Реабилитации

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Житарева Ирина Викторовна — к.м.н., доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Житомирская Ирина Юрьевна — врач функциональной диагностики, городская поликлиника №141 г.Москвы

Идиопатический кальциноз кольца митрального клапана (КМК), не связанный с тяжелой хронической почечной недостаточностью, гиперпаратиреозом или перенесенным эндокардитом, выявляется при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) или компьютерной томографии сердца у 6,1-15% взрослых, более часто у пожилых людей [1-7]. По данным патоморфологических исследований, кальцинаты локализуются в фиброзной части митрального кольца, преимущественно в местах прикрепления задней створки митрального клапана, при этом возможны деформация и предсердное смещение створки, а также казеозный некроз или изъязвление в участке кальциноза [8,9]. Гистологически в фиброзном кольце определяются очаги кальцинированных и некротических тканей, иногда участки хрящевой ткани и зрелой ламеллярной кости [8,9]. Предполагается, что патогенез идиопатического КМК имеет ряд общих механизмов с механизмами формирования кальциноза сосудов при атеросклерозе [10], современные ультраструктурные морфологические исследования [8] указывают на первичную роль в индукции КМК апоптоза или некроза интерстициальных клеток при старении, повышенной гемодинамической нагрузке на митральный клапан (МК) [11] или локальном неспецифическом воспалении [12].

Независимо от возраста идиопатический КМК и клапанов сердца чаще встречаются у больных сахарным диабетом [3,13], ишемической болезнью сердца [13,14], артериальной гипертензией, ишемическим инсультом, пролапсом митрального клапана, аортальным стенозом [1,13]. Результаты нескольких крупных исследований позволяют рассматривать КМК как возможный фактор риска или маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: Фремингемское исследование выявило умеренную связь КМК с комби-

нированным исходом, включающим инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность и не геморрагический инсульт [15]; КМК был ассоциирован с повышенным риском смерти от сосудистых заболеваний при длительном наблюдении большой когорты больных в исследовании Northern Manhattarn Study [16]. Тем не менее, клиническое значение КМК остается во многом не уточненным, а результаты современных исследований клинических и эхокардиографических характеристик сердечно-сосудистой системы при КМК довольно противоречивы [17,18].

Целью данного исследования было изучить клинические и эхокардиографические характеристики сердечно-сосудистой системы у больных КМК в возрасте от 65 лет и старше без сахарного диабета и почечной недостаточности.

Материал и методы

В комбинированное наблюдательное исследование, проводившееся с января 2008 г. по май 2009 г., были включены 165 больных, в том числе 100 больных с кальцинозом митрального кольца, последовательно выявленных среди 910 амбулаторных больных в возрасте от 65 лет и старше, прошедших трансторакальное 2ДЭхо-КГ исследование в ДКЦ №1 Департамента Здравоохранения г. Москвы в связи с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний и первых 65 последовательно обследованных больных, у которых не было выявлено КМК (схема дизайна исследования представлена на рис. 1). Критериями исключения были ревматическая лихорадка в анамнезе, клинические и ЭхоКГ признаки ревматической болезни сердца, системные заболевания соединительной ткани, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (креатинин плазмы выше 105 ммоль/л), заболевания гепатобилиарной системы со снижением функции печени, заболевания крови и онкологическая патология.

Трансторакальное ЭхоКГ проводилось на аппарате HEWLETT PACKARD (США) в двухмерном режиме с использованием цветного доплеровского картирования по стандартному протоколу. Учитывались кальцинаты митрального кольца размером более 1 мм; выраженность КМК считалась легкой (1 степени) при толщине кальцината от 1 мм до менее 2 мм, умеренной (2 степени) – от 2 до 5 мм, тяжелой (3 степени) – более 5 мм [1].

Для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и выявления факторов сердечно-сосудистого риска всем больным проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, которое включало изучение жалоб и анамнеза, физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ,

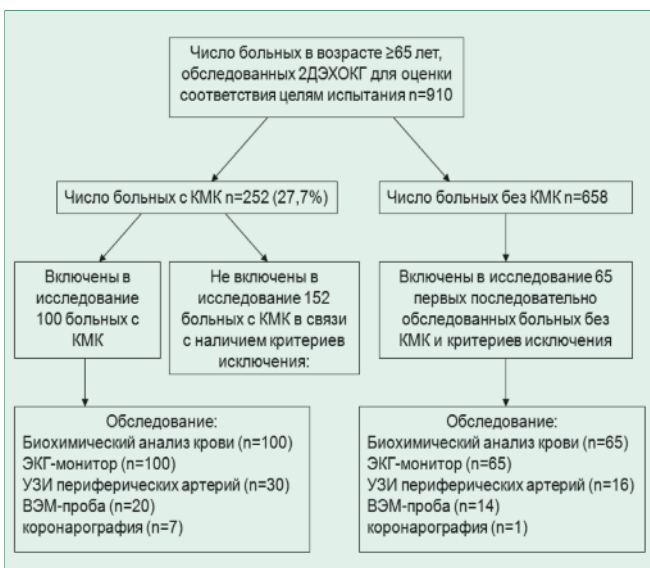


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Холтеровское мониторирование (SHILLER MT 200 HOLTER ECGV 210) по стандартной методике с непрерывной записью 2-х отведений в течение 24 ч. Допплерография периферических артерий, велоэргометрическая проба (ВЭМ) и коронарография были проведены по показаниям у части больных.

При диагностике ИБС учитывались наличие стенокардии, подтверждение или выявление ишемии миокарда при Холтеровском мониторировании или ВЭМ, локальный гипокинез или акинез миокарда при ЭхоКГ, ЭКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда, документальные подтверждения перенесенного инфаркта миокарда, результаты коронарографии, ранее перенесенная операция аорто-коронарного шунтирования. Артериальная гипертензия диагностировалась по анамнестическим данным, показателям артериального давления и выписке из амбулаторной карты с указанием на длительность повышения АД и постоянный прием антигипертензивных препаратов. Диагноз перенесенного ишемического инсульта ставился на основании анализа медицинской документации, включающей заключение врача-невролога с описанием неврологического статуса и данных магнитной резонансной томографии головного мозга.

Статистический анализ выполнен с применением программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). В соответствии с распределением анализируемых данных использовались методы статистики: χ^2 Фишера, критерий Вилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла, t-критерий Стьюдента, многофакторный регрессион-

ный анализ. При сравнении частоты диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных с КМК и без КМК оценивалось стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил $71,5 \pm 5,11$ лет (от 65 до 87 лет), среди больных преобладали женщины (135 больных — 81,8%).

Эхокардиографическая характеристика КМК. Среди 100 больных с КМК у 87 больных (87%) определялся кальциноз только митрального кольца, у 13 (13%) пациентов был выявлен кальциноз в кольце и створках митрального клапана. Выраженность кальциноза была преимущественно умеренной: КМК 1 степени наблюдался у 36 (36%) больных, 2 степени — у 64 (64%) больных. У всех больных с КМК наблюдалось утолщение створок митрального клапана (4 мм и более). Хотя митральная регургитация определялась почти у всех больных с КМК (99%), она была I степени у 67 (67%) и II степени у 32 (32%) больных, более выраженной гемодинамически значимой МР не отмечено. Эхокардиографических признаков стеноза левого атриовентрикулярного отверстия, описанных в редких случаях при идиопатическом КМК [19], также не было. У 24 (24%) больных определялся пролапс МК менее 5 мм.

Демографические показатели, сердечно-сосудистые заболевания и клинические проявления нарушения

Табл. 1. Демографические показатели, сердечно-сосудистые заболевания и клинические проявления нарушения функции сердца у больных с КМК и без КМК

Показатели	Больные с КМК (n=100)	Больные без КМК (n=65)	p
Демографические:			
Возраст, лет*	72,4±5,4	70,2±4,3	0,006
Мужчин/женщин, n (%)	19(19)/81(81,0)	11(17)/54(83)	0,37
Клинические:			
Функциональный класс NYHA, n (%)			
1	33(33,0)	37(56,9)	<0,01
2	66(66,0)	28(43,1)	0,01
3	1(1,0)	0(0)	-
Фибрилляция предсердий, n (%)	15(15,0)	8(12,3)	>0,05
Нарушение атриовентрикулярной проводимости, n (%)	12(12,0)	2(3,1)	<0,05
Нарушение внутрижелудочкового проведения, n (%)	39(39,0)	7(10,8)	<0,001
Систолический шум на верхушке, n (%)	30(30,0)	1(1,5)	<0,001
Наличие АГ 2 или 3 степени n (%)	99(99,0)	59(90,8)	<0,05
ИБС, n (%)	81(81,0)	44(67,8)	<0,05
Инфаркт миокарда, n (%)†	25(25,0)	8(12,3)	<0,05
Инфаркт миокарда передней стенки, n (%)†	18 (18,0)	7(10,8)	>0,05
Операция АКШ, n (%)†	3(3,0)	0	-
Облитерирующий атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями, n (%)	15(15,0)	7(10,8)	>0,05
Ишемический инсульт, n (%)†	5(5,0)	7(10,8)	>0,05

*Среднее ± стандартная отклонение; † ранее перенесенные; АКШ — аортокоронарное шунтирование

ния функции сердца: сравнение у больных с КМК и без КМК (табл. 1). Хотя в обеих группах все больные были старше 65 лет, больные с КМК в среднем были достоверно старше, чем больные без КМК ($72,4 \pm 5,4$ года и $70,2 \pm 4,3$, соответственно; $p < 0,01$). У них чаще, чем в группе больных без КМК, диагностировали средней тяжести (2 степени) и тяжелую (3 степени) артериальную гипертензию (АГ) (у 99% больных по сравнению с 90,8% у больных в группе сравнения; $p < 0,05$). Отмечена слабая прямая корреляция продолжительности анамнеза артериальной гипертензии с наличием КМК ($r = 0,171$; $p < 0,05$). Заболевания, связанные с атеросклерозом, были широко распространены в обеих группах больных, тем не менее частота перенесенного инфаркта миокарда (25% у больных с КМК в сравнении с 12,3% больных без КМК; $p < 0,05$) и частота диагностики ИБС (81% у больных с КМК в сравнении с 67,8% у больных без КМК; $p < 0,05$) была достоверно выше у больных с КМК. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с клиническими симптомами был диагностирован у 15 (15%) больных с КМК и у 7 (10,8%) больных без КМК ($p > 0,05$). При этом оценка связи КМК с ИБС и атеросклерозом периферических артерий при многофакторном регрессионном анализе с учетом влияния возраста и уровня общего холестерина больных показала, что наличие и степень выраженности КМК имели статистически достоверную связь только с атеросклерозом периферических артерий ($p < 0,001$; $\beta = 0,410$ и $p < 0,001$; $\beta = 0,372$, соответственно), тогда как достоверной связи КМК с наличием ИБС получено не было ($p > 0,05$; $\beta = -0,041$). Частота перенесенного инсульта у больных с КМК и без КМК достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Объективные признаки структурных или функциональных нарушений сердца наблюдались у всех больных в обеих группах. При этом в группе больных с КМК у 33 (33%) больных не было ограничений переносимости обычной физической нагрузки (1 функциональный класс [ФК] недостаточности кровообращения [НК]) и у 67 (67%) больных наблюдалось умеренное или выраженное ограничение переносимости нагрузок (2-3 функциональный класс НК). У больных без КМК, напротив, преобладала НК 1 функционального класса (у 56,9% больных, $p < 0,01$), а случаев НК 3 функционального класса не было. Тем не менее, при многофакторном регрессионном анализе с учетом степени выраженности КМК, возраста больных, наличия ИБС и МР получена достоверная связь функционального класса недостаточности кровообращения у обследованных больных с возрастом ($p < 0,05$; $\beta = 0,163$) и наличием ИБС ($p < 0,001$; $\beta = 0,329$), но не со степенью выраженности КМК ($p > 0,05$; $\beta = 0,007$) и митральной регургитацией ($p > 0,05$; $\beta = 0,154$).

У 30% больных с КМК выслушивался систолический шум на верхушке сердца. Фибрилляция предсердий (ФП), персистирующая или пароксизмальная, наблюдалась у 15% больных с КМК и у 12,3% больных без КМК, частота этого нарушения ритма в сравниваемых группах больных значимо не различалась ($p > 0,05$). На ЭКГ у больных с КМК почти в четыре раза чаще регистрировались атриовентрикулярная блокада (у 12% больных по сравнению с частотой 3,1% у больных без КМК; $p < 0,05$) и нарушения проведения по ножкам пучка Гиса (у 39% больных по сравнению с частотой 10,8% у больных без КМК; $p < 0,001$); при многофакторном регрессионном анализе получена статистически значимая связь наличия нарушений проводимости с КМК ($p < 0,001$; $\beta = 0,346$) и возрастом ($p < 0,01$; $\beta = 0,241$), но не получено значимой связи с наличием ИБС ($p > 0,05$; $\beta = 0,090$) и митральной регургитацией ($p > 0,05$; $\beta = 0,030$).

Эхокардиографические показатели: сравнение у больных с КМК и у больных без КМК. Сравнительная характеристика параметров 2ДЭхоКГ и частота выявления патологических изменений при ЭхоКГ у больных с КМК и без КМК представлены в табл. 2. Утолщение створок МК наблюдалось у больных с КМК почти в 3 раза чаще, чем в случаях без КМК ($p < 0,001$). МР также достоверно чаще выявлялась у больных с КМК (у 99% больных по сравнению с частотой 64,6% у больных без КМК; $p < 0,001$). Хотя выраженной МР не было в обеих группах больных, МР 2 степени значительно чаще наблюдалась у больных с КМК (у 32% больных по сравнению с частотой 7,7% у больных без КМК; $p < 0,001$) и не имела у больных с КМК достоверной корреляции с наличием постинфарктного кардиосклероза ($r = 0,006$; $p > 0,05$). При многофакторном регрессионном анализе наличие МР было достоверно связано со степенью выраженности КМК ($p < 0,001$; $\beta = 0,487$), при отсутствии достоверной связи с возрастом больных, наличием у них ИБС и кальциноза аортального клапана. У больных с КМК почти в 2 раза чаще, чем у больных без КМК, был диагностирован пролапс МК, однако это различие не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Поперечный размер левого предсердия (ЛП) у больных с КМК варьировал от 3,3 до 5,9 см и в среднем был достоверно больше, чем у больных без КМК: $4,08 \pm 0,04$ см по сравнению с $3,77 \pm 0,05$ (от 3,0 до 5,0) см ($p < 0,001$); эта закономерность сохранялась при сравнении в подгруппах больных в возрасте от 65 до 70 лет и от 71 года до 80 лет (рис. 2). У 49% больных с КМК поперечный размер ЛП был более 4 см, тогда как в группе сравнения расширение ЛП более 4 см наблюдалось у 31% пациентов ($p < 0,05$). У больных с КМК выявлена прямая корреляция размера левого предсердия с выраженностью КМК ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и

Табл. 2. Эхокардиографические показатели у больных с КМК и без КМК

Показатели	Больные с КМК (n=100)	Больные без КМК (n=65)	p
Размер ЛП, см*	4,05 [3,8; 4,3]	3,6 [3,4; 4,1]	<0,001
Утолщение створок МК, n (%)	100(100,0)	20(30,7)	<0,001
Пролапс МК <5 мм, n (%)	24(24,0)	9(13,8)	>0,05
Митральная регургитация, n (%)	99(99,0)	42(64,6)	<0,001
1 ст.	67(67,0)	37(56,9)	>0,05
2 ст.	32(32,0)	5(7,7)	<0,001
КСР, см*	2,88 [2,60; 3,48]	2,80 [2,50; 3,10]	>0,05
КДР, см*	4,7 [4,40; 5,20]	4,7 [4,50; 5,00]	>0,05
Толщина МЖП, см*	1,20 [1,15; 1,25]	1,00 [0,90; 1,20]	<0,001
Толщина ЗСЛЖ, см*	1,20 [1,15; 1,25]	1,00 [0,90; 1,15]	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ² *	141,0 [127,0; 150,0]	115,0 [101,0; 132,0]	<0,001
ОТС ЛЖ*	0,48 [0,45; 0,52]	0,44 [0,40; 0,46]	<0,001
ФВ ЛЖ, %*	64,0 [60,0; 67,50]	65,0 [60,0; 67,0]	>0,05
Трикуспидальная регургитация, n (%)	39(39,0)	23(35,4)	>0,05
Кальциноз аортального клапана, n (%)	49(49,0)	0(0)	<0,001
Аортальная регургитация, n (%)	67(67,0)	9(13,9)	<0,001

*Медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]; ЗСЛЖ=задняя стенка левого желудочка; ИММ=индекс массы миокарда; ЛЖ=левый желудочек; ЛП=левое предсердие; МЖП=межжелудочковая перегородка; МК=митральный клапан; ОТС=относительная толщина стенки; ФВ=фракция выброса

степенью МР ($r=0,48$; $p<0,05$). Однако при многофакторном регрессионном анализе с учетом возраста, пола, наличия ИБС, степени КМК и степени МР была получена достоверная связь размера ЛП только со степенью МР ($\beta=0,512$; $p<0,001$).

При сравнительной оценке ремоделирования левого желудочка у больных с КМК и без КМК получены ста-

тистически значимые различия выраженности показателей гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), тогда как средние показатели КДР, КСР и ФВ ЛЖ в группах больных достоверно не различались. Средняя толщина МЖП и ЗСЛЖ в группе больных с КМК была достоверно больше, чем у больных без КМК: $1,16\pm 0,01$ см в сравнении с $1,03\pm 0,02$ см ($p<0,001$) и $1,16\pm 0,01$ в сравнении с $1,02\pm 0,05$ ($p<0,001$), соответственно. Аналогично, у больных с КМК был достоверно больше средний индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ: $140,18\pm 2,48$ г/м² в сравнении с $117,61\pm 3,14$ г/м² у больных без КМК ($p<0,001$). Различия средних показателей ИММ ЛЖ у больных с КМК и без КМК были наиболее выражены в возрасте от 65 до 70 лет ($143,4\pm 3,84$ и $110,6\pm 3,63$, соответственно; $p<0,001$) (рис. 3). При многофакторном регрессионном анализе выявлена статистически значимая связь ИММ ЛЖ с наличием КМК ($p<0,001$; $\beta=0,299$) и выраженностью МР ($p<0,05$; $\beta=0,195$), тогда как достоверной связи с полом ($p>0,05$; $\beta=0,083$), возрастом ($p>0,05$; $\beta=0,024$), наличием кальциноза аортального клапана ($p>0,05$; $\beta=0,020$), уровнем САД ($p>0,05$; $\beta=-0,027$), продолжительностью артериальной гипертензии ($p>0,05$; $\beta=-0,022$) и индексом массы тела ($p>0,05$; $\beta=-0,028$) не получено. Гипертрофия миокарда левого желудочка при оценке по ИММ ЛЖ наблюдалась у 85 (85%) больных с КМК и у 41 (61,5%) больных без КМК ($p<0,001$). С учетом показателя относительной толщины стенки

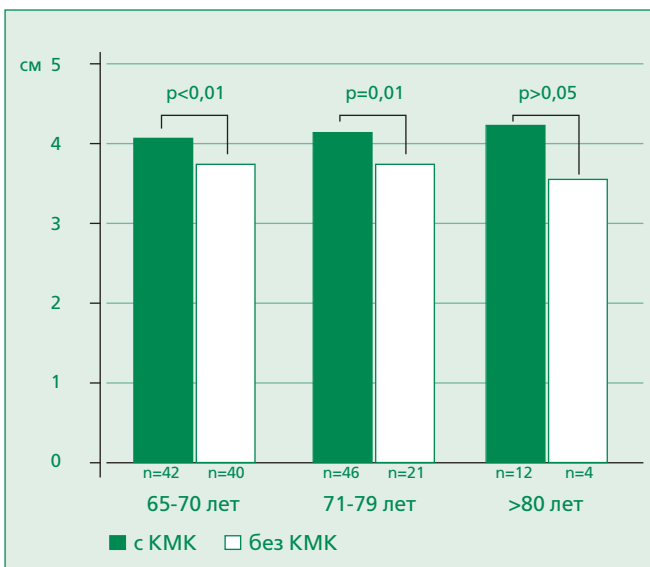


Рис. 2. Сравнение средних показателей поперечного размера ЛП у больных с КМК и без КМК в подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом больных

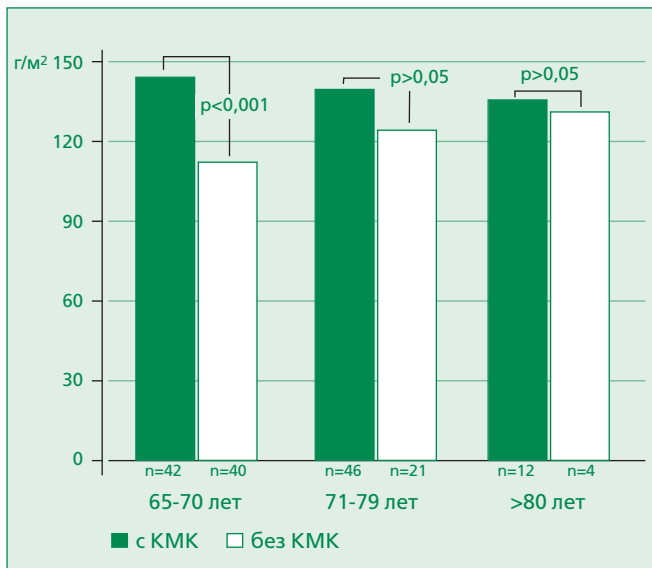


Рис 3. Сравнение средних показателей ИММ ЛЖ у больных с КМК и без КМК в подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом больных

(ОТС) ЛЖ, который в среднем был достоверно выше у больных с КМК ($p < 0,05$), нормальная геометрия левого желудочка наблюдалась только у 14 (14%) больных с КМК и у 24 (36,9%) больных без КМК ($p < 0,001$); концентрическое ремоделирование ЛЖ у 1 (1%) больной с КМК и 1 (1,5%) больной без КМК ($p > 0,05$); концентрическая гипертрофия ЛЖ у 68 (68%) больных с КМК и 17 (26,2%) больных без КМК ($p < 0,001$); и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ у 17 (17%) больных с КМК и 23 (35,4%) больных без КМК ($p < 0,01$) (рис. 4). Снижение ФВ менее 55% было отмечено у 6 (6%) больных с КМК и у 2 (3,1%) пациентов в группе сравнения

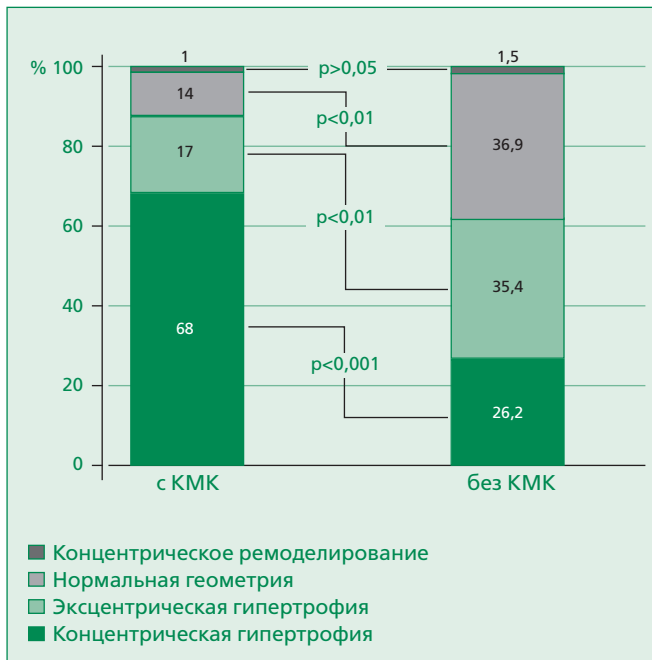


Рис. 4. Ремоделирование ЛЖ у больных старше 65 лет с КМК и без КМК

($p > 0,05$), в обеих группах наиболее выраженное снижение ФВ наблюдалось у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Кальциноз аортального клапана без формирования стеноза наблюдался у 49 (49%) больных с КМК и отсутствовал у больных без КМК. У больных с КМК также достоверно чаще выявлялась аортальная регургитация 1-2 степени: у 67% в сравнении с частотой 13,9% у больных без КМК ($p < 0,001$). Трикуспидальная недостаточность 1-2 степени наблюдалась примерно у трети больных в обеих группах ($p > 0,05$).

Потребовавшийся в связи с выявленным различием среднего возраста в сравниваемых группах больных с КМК и без КМК анализ со стандартизацией по возрасту подтвердил у больных с КМК достоверно большую частоту перенесенного инфаркта миокарда (СОЗ 1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,12 до 2,55; $p < 0,05$), гипертрофии ЛЖ (СОЗ 1,32; 95%ДИ 1,06 до 1,43; $p < 0,05$), концентрической гипертрофии ЛЖ (СОЗ 2,15; 95% ДИ 1,67 до 2,75, $p < 0,05$), увеличения размера ЛП (СОЗ 1,68; 95%ДИ 1,27 до 2,23; $p < 0,05$), МР (СОЗ 1,51; 95%ДИ 1,21 до 1,82; $p < 0,05$) и нарушений проводимости сердца (СОЗ 3,25; 95%ДИ 2,45 до 4,30; $p < 0,05$); тогда как частота диагностики ИБС (СОЗ 1,12; 95%ДИ 0,9 до 1,39; $p > 0,05$) и ФП (СОЗ 0,94; 95%ДИ 0,52 до 1,56; $p > 0,05$) после стандартизации по возрасту у больных с КМК и без КМК достоверно не отличались.

Обсуждение

Увеличение заболеваемости КМК с возрастом доказано многими исследованиями [3,7,9,15,18]. По данным литературы, не вызывает сомнений и большая вероятность возникновения КМК у женщин в любых возрастных группах [3,8,9,15]. Последнее, однако, не нашло статистического подтверждения в нашем исследовании в связи со значительным преобладанием женщин в обеих группах сравнения.

В соответствии с многочисленными свидетельствами повышенного риска инфаркта миокарда и более выраженного атеросклероза коронарных артерий при КМК, полученными в других исследованиях [13,15,16,20-22], мы также наблюдали достоверно большую частоту ИБС и перенесенного инфаркта миокарда у больных с КМК. Однако, вероятно, в связи с тем, что обе группы пожилых больных, включенных в наше исследование, характеризовались высокой распространенностью ИБС, при многофакторном регрессионном анализе с учетом различий возраста и уровня общего холестерина, а также при стандартизованной по возрасту оценке СОЗ, статистически достоверной связи ИБС с наличием и выраженностью КМК нами не получено. Отсутствие достоверной связи КМК с выраженным атеросклерозом коронарных артерий при статистическом анализе с уче-

том различий возраста в некоторых других исследованиях [9] может объясняться тем, что развитие КМК и атеросклероза коронарных артерий одинаково зависит от возраста [23], и КМК является маркером, не имеющим прямой причинно-следственной связи с атеросклерозом коронарных артерий [16]. С другой стороны, полученная нами при многофакторном регрессионном анализе достоверная связь КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий с учетом аналогичных данных литературы [24,25] косвенно подтверждает общность факторов риска и некоторых механизмов развития КМК и атеросклероза сосудов.

Влияние КМК на риск ишемических инсультов изучалось в крупных эпидемиологических исследованиях и оценивается неоднозначно [16,26,27-29]. Отсутствие различий частоты перенесенных инсультов у больных с КМК и без КМК в нашем исследовании может быть частично объяснено тем, что у наблюдавшихся нами больных не было случаев тяжелого КМК и достоверного увеличения частоты ФП.

При анализе патологических изменений других эхокардиографических показателей у больных с КМК нами выявлено закономерное увеличение размера ЛП, которое статистически достоверно зависело только от степени МР, а МР, в свою очередь, была связана с выраженностью КМК. Увеличение размеров и дисфункция левого предсердия у больных с КМК описаны в ряде других исследований [1,30,31]. В самом крупном специальном ретроспективном исследовании 24 380 эхокардиограмм, проведенном Movahed M. et al. [1], было показано, что увеличение ЛП (относительный риск [ОР] 1,3), а также гипертрофия левого желудочка (ОР 1,9), митральная регургитация (ОР 2,0), трикуспидальная регургитация (ОР 3,8) и аортальный стеноз (ОР 1,4) были независимо связаны с наличием КМК. Эти авторы предположили, что утолщение и ригидность митрального кольца при кальцификации может вызывать МР, влияя на закрытие митральных створок [1], хотя не исключается и обратная зависимость: повышение механической нагрузки на кольцо МК при МР может способствовать дегенеративным изменениям и развитию кальциноза. Еще одной особенностью митрального клапана у больных КМК в нашем исследовании было достоверно более частое, чем у больных без КМК, увеличение толщины створок больше возрастной нормы [32], аналогичных данных в доступной литературе нам не встретилось. Многими исследованиями, как и в нашем наблюдении, подтверждается связь КМК с кальцинозом и дисфункцией аортального клапана, которая может отражать предрасположенность больных

к генерализованному отложению кальция в сердце, сосудах и внесердечных тканях больных; а с другой стороны, может указывать на участие повышенной нагрузки на митральный и аортальный клапаны, например при артериальной гипертензии, в патогенезе КМК [1,33].

Причины и клиническое значение гипертрофии ЛЖ, описанной у больных с идиопатическим КМК в нескольких исследованиях [1,33], в настоящее время не уточнены. В нашем исследовании у больных с КМК выявлена достоверно более высокая частота концентрической гипертрофии ЛЖ и достоверная связь ИММ ЛЖ с наличием КМК и степенью МР, тогда как связи ИММ ЛЖ с уровнем АД, продолжительностью анамнеза артериальной гипертензии, полом, возрастом и индексом массы тела больных не выявлено. Возможное влияние таких факторов риска гипертрофии ЛЖ, как другие заболевания клапанов сердца и сахарный диабет [34], в нашем исследовании исключалось.

Повышенная частота нарушений атриовентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости, наблюдавшаяся у обследованных нами пожилых больных с КМК, которая была описана еще в клинических исследованиях КМК в 80-х годах [30,35], может быть связана с распространением кальцинатов в прилежащий миокард и, по-видимому, является важной клинической особенностью КМК.

Заключение

Среди больных ≥ 65 лет средний возраст пациентов с КМК был достоверно больше, чем средний возраст пациентов без КМК ($p < 0,05$), что соответствует увеличению вероятности диагностики идиопатического кальциноза митрального кольца с возрастом. Независимо от возраста у больных с КМК чаще, чем у больных без КМК, диагностировалась умеренно выраженная или тяжелая артериальная гипертензия и наблюдались более тяжелые проявления ИБС. При многофакторном анализе с учетом возраста и уровня общего холестерина установлена значимая связь наличия КМК с клинически выраженным атеросклерозом периферических артерий. Особенности клиники, связанные с КМК у больных, включали систолический шум на верхушке сердца и частое нарушение атриовентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости. При эхокардиографическом исследовании у больных с КМК достоверно чаще выявлялись утолщение створок митрального клапана, МР, увеличение размеров ЛП, концентрическая гипертрофия левого желудочка и кальциноз аортального клапана.

Литература

- Movahed M., Saito Y., Ahmadi-Kashani M., Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:14
- Fox C.S., Parise H., Vasan R.S. et al. Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-294
- Kanjanauthai S., Nasir K., Katz R. et al. Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213(2):558-62
- Koster N.K., Reddy Y.M., Schima S.M., Almeida N.J. Gender-specific echocardiographic findings in nonagenarians with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;105(2):273-6.
- Sugiura M., Uchiyama S., Kuwako K. et al. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Jpn Heart J* 1977;18:154-63.
- Zhang Y., Safar M.E., Iaria P. et al. Cardiac and arterial calcifications and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER Study. *Atherosclerosis* 2010;213(2):622-6.
- Ki Woo Seo, Eun Young Kim, Jeong Eun Kim et al. The Impact of Mitral Annular Calcification on Left Ventricular Function in Nonagenarians. *Korean Circ J* 2010; 40(6): 260-265.
- Arounlangsy P., Sawabe M., Izumiya N., Koike M. Histopathogenesis of Early-stage Mitral Annular Calcification. *J Med Dent Sci* 2004; 51:35-44.
- Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Path* 1970;23: 354-36.
- Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99(10):1044-59.
- Sell S., Scully R.E. Aging changes in aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies, with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol* 1965;46:345-65.
- Sherif H.M. Calcification of left-sided valvular structures: evidence of a pro-inflammatory milieu. *J Heart Valve Dis* 2009;18(1):52-60.
- Chu H., Chen J., Guo R. The association between cardiac calcification and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2009;64(4):531-5.
- Atar S., Jeon D.S., Luo H., Siegel R.J. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161-164.
- Fox C.S., Vasan R.S., Parise H. et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
- Kohsaka S., Jin Z., Rundek T. et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community. The Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(5): 617-23.
- Chipigina N.S., Urvacheva G.M., Shostak N.A. Clinical importance of idiopathic mitral annular calcification. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(4):483-486. Russian (Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. Клиническое значение кальциноза кольца митрального клапана. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2011; 4:483-485).
- Gorokhova S.G., Arakelians A.A. Calcinos of the heart valves – a chance finding or serious diagnosis? *Ter Arkh* 2005;77(4):87-90. Russian (Горохова С.Г., Аракелянц А.А. Кальциноз клапанов сердца – случайная находка или серьезный диагноз? Терапевтический архив 2005; 4: 87-90).
- Muddassar S.M., Pressman G.N. Mitral annular calcification as a cause of mitral valve gradients. *Int J Cardiol* 2007;123(1):58-62.
- Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001;155(1):1-8.
- Pressman G.S., Crudu V., Parameswaran-Chandrika A. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol* 2011;146(2):202-6.
- Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;213(1):166-72.
- Bischof T., Schneider J. Degenerative calcification of mitral and aortic valves. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81(19):626-31.
- Allison M.A., Cheung P., Criqui M.H., Langer R.D., Wright C.M. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 861–866.
- Adler Y., Levinger U., Koren A. et al. Association between mitral annulus calcification and peripheral arterial atherosclerotic disease. *Angiology* 2000;51(8):639-46.
- Benjamin E.J., Plehn J.F., D'Agostino R.B. et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9
- Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
- Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1051–1057.
- Rodriguez C.J., Bartz T.M., Longstreth W.T. et al. Association of Annular Calcification and Aortic Valve Sclerosis With Brain Findings on Magnetic Resonance Imaging in Community Dwelling Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2172-2180.
- Mellino M., Salcedo E.E., Lever H.M. et al. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103(2):222-5.
- Ariyaratnam V., Apiyasawat S., Barac I., Spodick D.H. Is the presence of mitral annular calcification associated with poor left atrial function? *Echocardiography* 2009;26(8):877-84.
- Sahasakul Y., Edwards W.D., Naessens J.M., Tajik A.J. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 1988;62(7):424-30.
- Fulkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations and therapy. *Am J Med* 1979; 66(6):967-977.
- Foppa M., Duncan B.B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound* 2005; (3):17.
- Balyabin A.A. The atrioventricular conduction disorders at a calcification of the mitral valve ring. *Trudy Instituta LenGIDUV im. S.M.Kirova* 1986:38-41. Russian (Бальябин А.А. Нарушения атриовентрикулярной проводимости при кальцинозе кольца митрального клапана. Труды института ЛенГИДУВ им. С.М.Кирова 1986:38-41).

Поступила 23.07. 2011

Принята в печать 05.12.2011