



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

## Research Article

O. B. Susla, Z. I. Litovkina, O. V. Bushtynska

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06

## Structural and functional changes of the heart in patients with diabetic nephropathy undergoing hemodialysis

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### Citation:

Susla OB, Litovkina ZI, Bushtynska OV. Structural and functional changes of the heart in patients with diabetic nephropathy undergoing chronic hemodialysis. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):39-48. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.06

**Abstract.** Systematic analysis of cardiac remodeling peculiarities in patients with V D stage of chronic kidney disease (CKD VD) caused by diabetes mellitus is important both in the stratification of cardiovascular risk and in the choice of adequate treatment strategies.

The purpose of the study was to determine the character of structural and functional reconstruction of myocardium in patients with diabetic nephropathy (DN) on maintenance hemodialysis (HD) by identifying left ventricular hypertrophy (LVH), its geometric types, assessment of the severity of heart dysfunction, pulmonary hypertension (PH), as well as determination of frequency of cardiac valve calcification (CVC), development of defects of mitral (MV) and aortic (AV) valves.

**Materials and methods.** The study included 136 patients on chronic HD (men, 78, age,  $(53,9 \pm 1,0)$  years, duration of HD,  $(47,6 \pm 4,2)$  months). Depending on the presence/absence of type 2 diabetes mellitus (DM) with kidney damage, they were divided into two groups: the first one – without DN ( $n=88$ ); the second one – with DN ( $n=48$ ). All patients were followed up by standard echocardiography (EchoCG) examination by standard procedure.

**Results.** LVH was diagnosed in 84.6% of patients with CKD VD stage, significantly more often ( $93.8$  vs.  $78.4\%$ ,  $p=0.020$ ) in patients with DN, with the incidence of eccentric LVH in the second group being higher ( $47.9$  vs.  $28.4\%$ ,  $p=0.023$ ) than in the first one. Prevalence of pseudonormal and restrictive types of LV diastolic dysfunction ( $62.5$  vs.  $28.4\%$ ,  $p<0.001$ ), LV systolic dysfunction ( $27.1$  vs.  $9.1\%$ ,  $p=0.006$ ) and PH ( $64.6$  vs.  $35.2\%$ ,  $p=0.001$ ) were significant in HD patients with DN. CVC was detected in 66.6% of patients with type 2 DM with renal injury with a predominance of calcification of both valves ( $35.4\%$ ) over isolated calcification of MV (MVC) ( $20.8\%$ ) and AV (AVC) ( $10.4\%$ ). Combined valve calcification in the HD patients of the second group was observed 2.6 times more often ( $p=0.003$ ) than in the first one. Patients with DN, unlike those without diabetes, were associated with a higher prevalence of stenoses of MV ( $16.7$  vs.  $3.4\%$ ,  $p=0.007$ ) and AV ( $39.6$  vs.  $15.9\%$ ,  $p=0.004$ ), and insufficiency of MV ( $66.7$  vs.  $44.3\%$ ,  $p=0.013$ ) and AV ( $35.4$  vs.  $14.8\%$ ,  $p=0.006$ ). The most significant EchoCG parameters that distinguished groups of HD patients with the presence of DN were: left atrial diameter ( $p<0.001$ ), end-diastolic LV dimension ( $p<0.001$ ), thickness of interventricular septum ( $p=0.001$ ), LV myocardial mass index ( $p=0.001$ ), ratio of transmitral flows in early and late diastole ( $p=0.009$ ), time of deceleration of early diastolic transmitral blood flow ( $p<0.001$ ), LV ejection fraction ( $p=0.009$ ), diameter of the right ventricle (RV) ( $p=0.003$ ), diameter ( $p=0.007$ ) and mean pulmonary artery pressure ( $p<0.001$ ).

**Conclusions.** In patients with CKD VD stage with DN the maladaptive cardiac remodeling with predominance of unfavorable types (eccentric (to a greater extent) and concentric) LV hypertrophy, RV dilatation, PH, expressive of LV diastolic and systolic dysfunction, large-scale combined MVC and AVC occurs, which, in turn, leads to the formation of valve defects, can contribute to the progression of diastolic myocardial stiffness and heart failure.

**Key words:** hemodialysis, diabetic nephropathy, heart remodeling, eccentric left ventricular hypertrophy, cardiac valve calcification, diastolic myocardial stiffness, systolic dysfunction, pulmonary hypertension.

**Conflict of interest statement:** the authors declared no competing interests.

© M O. B. Susla, Z. I. Litovkina, O. V. Bushtynska, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Zoryana Litovkina: [zoryalit@gmail.com](mailto:zoryalit@gmail.com)

### Article history:

Received November 06, 2019

Received in revised form

November 28, 2019

Accepted November 28, 2019



© Сусла О. Б., Літовкіна З. І., Буштинська О. В., 2019

УДК: 616.12-091.8-02:616.61-78

Сусла О. Б., Літовкіна З. І., Буштинська О. В.

## Структурно-функціональні зміни серця у хворих на діабетичну нефропатію, які лікуються гемодіалізом

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**Резюме.** Системний аналіз особливостей ремоделювання серця у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії (ХХН VД) діабетичного походження є важливим як у стратифікації кардіоваскулярного ризику, так і виборі адекватних лікувальних стратегій.

**Мета дослідження** – визначення характеру структурно-функціональної перебудови міокарда у пацієнтів із діабетичною нефропатією (ДН) на програмному гемодіалізі (ГД) шляхом ідентифікації гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), її геометричних типів, оцінки виразності серцевих дисфункцій, легеневої гіпертензії (ЛГ), а також встановлення частоти кальцифікації клапанів серця (ККС), розвитку вад мітрального (МК) та аортального (АК) клапанів.

**Матеріали і методи.** У дослідження було включено 136 хворих, які перебували на хронічному ГД (чоловіки, 78, вік,  $(53,9 \pm 1,0)$  року, тривалість ГД,  $(47,6 \pm 4,2)$  місяця). Залежно від наявності/відсутності цукрового діабету (ЦД) 2 типу з ураженням нирок їх поділили на дві групи: перша – ДН немає ( $n=88$ ); друга – наявна ДН ( $n=48$ ). Усім пацієнтам за стандартною методикою проведено повне ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження.

**Результати.** ГЛШ діагностовано у 84,6 % хворих на ХХН VД стадії, значуще частіше (93,8 vs. 78,4 %,  $p=0,020$ ) у пацієнтів із ДН, причому частота реєстрації випадків ексцентричної ГЛШ у другій групі була більшою (47,9 vs. 28,4 %,  $p=0,023$ ), ніж у першій. Поширеність псевдонормального і рестриктивного типів діастолічної дисфункції ЛШ (62,5 vs. 28,4 %,  $p<0,001$ ), систолічної дисфункції ЛШ (27,1 vs. 9,1 %,  $p=0,006$ ) та ЛГ (64,6 vs. 35,2 %,  $p=0,001$ ) у ГД-хворих на ДН були значущими. ККС виявлено у 66,6 % хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок із переважанням кальцифікації обох клапанів (35,4 %) над ізольованою кальцифікацією МК (КМК) (20,8 %) та АК (КАК) (10,4 %). Поєднану клапанну кальцифікацію у ГД-пацієнтів другої групи спостерігали у 2,6 рази частіше ( $p=0,003$ ), ніж у першій. Хворі на ДН, на відміну від таких без діабету, асоціювались із значною поширеністю як стенозів МК (16,7 vs. 3,4 %,  $p=0,007$ ) і АК (39,6 vs. 15,9 %,  $p=0,004$ ), так і недостатності МК (66,7 vs. 44,3 %,  $p=0,013$ ) і АК (35,4 vs. 14,8 %,  $p=0,006$ ). Найбільш значущими ЕхоКГ показниками, які відрізняли групи ГД-хворих за наявністю ДН, були: діаметр лівого передсердя ( $p<0,001$ ), кінцевий діастолічний розмір ЛШ ( $p<0,001$ ), товщина міжшлуночкової перегородки ( $p=0,001$ ), індекс маси міокарда ЛШ ( $p=0,001$ ), співвідношення трансмітральних потоків у ранню і пізню діастолу ( $p=0,009$ ), час уповільнення раннього діастолічного трансмітрального кровоплину ( $p<0,001$ ), фракція викиду ЛШ ( $p=0,009$ ), діаметр правого шлуночка (ПШ) ( $p=0,003$ ), діаметр ( $p=0,007$ ) і середній тиск у легеневій артерії ( $p<0,001$ ).

**Висновки.** У хворих на ХХН VД стадії з ДН відбувається дезадаптивне ремоделювання серця з переважанням несприятливих типів (ексцентричного (більшою мірою) та концентричного) гіпертрофії ЛШ, дилатацією ПШ, ЛГ, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ, масштабною поєднаною КМК і КАК, яка, у свою чергу, призводить до формування клапанних вад, може сприяти прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та серцевої недостатності.

**Ключові слова:** гемодіаліз, діабетична нефропатія, ремоделювання серця, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, кальцифікація клапанів серця, діастолічна жорсткість міокарда, систолічна дисфункція, легенева гіпертензія.

**Вступ.** Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне ураження нирок, яке розвивається у 30–40 % хворих на цукровий діабет (ЦД), займає одне з провідних місць у структурі ниркової замісної терапії та асоціюється з дуже високим серцево-судинним ризиком [1]. У вирішенні проблеми кардіоваскулярних ускладнень у разі ХХН мають значення

характерні особливості серцевих, судинних, міопатичних і нейрогуморальних порушень, серед яких надзвичайно важливе місце належить патологічному ремоделюванню міокарда [2]. На сьогодні діабетична кардіоміопатія (ДКМП) розглядається як незалежне серцево-судинне захворювання з багатофакторним патогенезом, мікроваскулярними та вегетативними розладами, порушенням обміну речовин, інтерстиціальним фіброзом [3].

Численними клінічними дослідженнями доведено, що прогресування ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжується складною структурно-функціональною перебудовою серця з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), підвищенням

Зоряна Літовкіна  
zoryalit@gmail.com

жорсткості міокарда, виразною діастолічною дисфункцією, раннім розвитком дилатації порожнин серця, зниженням інотропної функції ЛШ [2, 4, 5]. Важливим є й те, що діастолічна жорсткість серцевого м'язу у пацієнтів із ДН може і не залежати від потовщення стінок ЛШ [2].

Очевидно, що під впливом сукупності гемодинамічних, метаболічних, токсичних, діаліз-асоційованих та інших факторів характер подальших змін так званого «діабетичного серця» у хворих на ХХН ВД стадії може бути надто складним і непередбачуваним, відтак – зумовлювати високу частоту розвитку коронарогенних катастроф, порушень серцевого ритму, цереброваскулярних подій, застійної серцевої недостатності (СН) і кардіоваскулярної смертності.

Згідно з аналізом даних літератури, процеси ремоделювання серця у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, вивчено недостатньо. Зокрема, ідентифікацію геометричних варіантів ГЛШ у хворих на ХХН ВД стадії з ДН, на відміну від недіалізних пацієнтів [4, 5], проведено у поодиноких дослідженнях [6, 7], причому дані про переважаючий тип ГЛШ відрізнялись. Характер діастолічної дисфункції ЛШ у ГД-хворих на ДН висвітлено в окремих працях [8, 9], а повідомлення щодо систолічної дисфункції ЛШ у таких пацієнтів неоднозначні [9]. Не вдається за цих умов добре відстежити зв'язок ДН із формуванням легеневої гіпертензії (ЛГ), змінами правого шлуночка (ПШ) [10]. Неабиякий вплив на структуру і функцію міокарда, внутрішньосерцеву гемодинаміку у хворих на ХХН ВД стадії справляє кальцифікація клапанів серця (ККС) [11], проте дані щодо особливостей ураження мітрального (МК) та аортального (АК) клапанів, формування їх порушень, у разі ДН неповні й дискусабельні [12, 13].

Таким чином, нечисленність, фрагментарність та розрізненість досліджень із проблеми ремоделювання серця у ГД-хворих на ДН обґрунтували необхідність виконання даної роботи, її актуальність і мету.

**Мета роботи:** визначити характер структурно-функціональної перебудови міокарда у пацієнтів із ДН, які лікуються ГД шляхом ідентифікації ГЛШ, її геометричних типів, оцінки виразності серцевих дисфункцій, ЛГ, а також встановлення частоти ККС, розвитку вад МК та АК.

**Матеріал та методи.** До обсерваційного одномоментного (поперечного) дослідження було включено 136 хворих на ХХН ВД стадії, яких лікували програмним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської університетської лікарні. Чоловіків було 78, жінок – 58. Середній вік хворих становив  $(53,9 \pm 1,0)$  років, тривалість ГД –  $(47,6 \pm 4,2)$  місяців. Пацієнтів із ДН було 35,3 %, із хронічним гломерулонефритом – 32,4 %, із хронічним пієлонефритом – 14,0 %, із полікістозом нирок – 5,1 %, із гіпертензивною нефропатією – 4,4 %, з іншими – 8,8 %.

Під час виконання дослідження дотримано правила безпеки пацієнтів, збережено їх права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми, які відповідають основним положенням GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. зі змінами (2012 р.), етичного кодексу вченого України (2009 р.). Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Критеріями виключення хворих із дослідження вважалися ЦД 1 типу, вік <18 років, тривалість лікування ГД <6 місяців,  $eKt/V < 1,4$ , гострий та перенесений (до 6 місяців) інфаркт міокарда чи інсульт, рівень гемоглобіну <80 г/л, обструктивні хвороби легень, тяжка патологія печінки, психічні розлади, відсутність згоди на участь у дослідженні.

Згідно з дизайном дослідження, залежно від наявності/відсутності ЦД 2 типу з ураженням нирок усіх ГД-пацієнтів поділили на дві групи: перша – ДН немає ( $n=88$ ); друга – наявна ДН ( $n=48$ ). Тривалість ЦД у хворих із ДН становила  $(174,7 \pm 7,1)$  місяця.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.02.2016 р. № 89, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН. ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечену дозу діалізу (коефіцієнт  $Kt/V$ ) розраховували за формулою натурального логарифму (Daugirdas J.T., 1993).

Усім хворим проводили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження на ультразвуковому сканері “Аloka SSD 2000” (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями [14]. Застосовували 2D-режим, М-режим із стандартних доступів, доплер-ЕхоКГ (кольорова доплер-ЕхоКГ, імпульсно-хвильова і постійно-хвильова доплер-ЕхоКГ). Вимірювали діаметр кореня аорти (Ао, діаметр, см), максимальний розмір порожнин лівого передсердя (ЛП) (ЛП, діаметр, см) та ПШ (ПШ, діаметр, см), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП, см) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ, см) в діастолу, кінцевий діастолічний розмір (КДР, см) ЛШ. Вираховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ,  $г/м^2$ ) як відношення ММЛШ (розрахованою за формулою Penn Convention) до площі поверхні тіла. Гіпертрофію ЛШ діагностували у разі ІММЛШ  $115 г/м^2$  і більше у чоловіків та  $95 г/м^2$  у жінок.

Відносну товщину стінки (ВТС) вираховували за формулою:  $VTC = \frac{MSP + 3SLP}{KDP}$  ЛШ. Нормальною геометрією ЛШ вважали  $VTC < 0,42$  при нормальному ІММЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) діагностували при  $VTC \geq 0,42$  і нормальному ІММЛШ, концентричну гіпертрофію ЛШ (КГЛШ) – при  $VTC \geq 0,42$  і збільшеному ІММЛШ, ексцентричну гіпертрофію ЛШ (ЕГЛШ) – при  $VTC < 0,42$  і збільшеному ІММЛШ. Систолічну дисфункцію ЛШ діагностували у разі фракції викиду (ФВ) менше 50%, яку визначали за Simpson. Дослідження діастолічної функції ЛШ проводили за стандартною методикою у дуплекс-режимі шляхом аналізу трансмітрального кровоплину. Визначали максимальну швидкість хвилі у ранню (Е, м/с) та пізню (А, м/с) діастолу, їх співвідношення (Е/А), час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT, с), час ізоволічного розслаблення ЛШ (IVRT, с). Діастолічну дисфункцію ЛШ класифікували як тип порушення релаксації, псевдонормальний та рестриктивний [15]. ЛГ діагностували у разі середньоготиску легеневої артерії (ЛА) 25 мм рт. ст. і більше, який визначали за часом прискорення потоку на клапані ЛА [16]. Вимірювали також діаметр ЛА, який виражали в см.

Структуру МК та АК оцінювали на парастернальному зображенні по короткій і довгій осі та характеризували як норму, ущільнення та кальцифікацію. ККС встановлювали у разі реєстрації ділянки підвищеної ехогенності з акустичною тінню на одній чи більше стулках АК та/або МК, або мітральному кільці. За наявності приклапанної регургітації діагностували недостатність МК та АК, водночас їх стеноз за зменшенням площі відкриття клапана і підвищення на ньому градієнта тиску [16, 17].

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA®

Version 10.0 компанії “StatSoft, Inc.” (США). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння кількісних показників у двох незалежних групах,  $\chi^2$ -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні помилки ( $M \pm m$ ), якісних бінарних – відсотки (%). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Гіпертрофію ЛШ діагностовано у 115 (84,6 %) хворих на ХХН VD стадії, які перебували на хронічному ГД. КГЛШ виявлено у 66 випадках, ЕГЛШ – у 48, КРЛШ – у 11. У 11 пацієнтів була нормальна геометрія ЛШ (рис. 1).

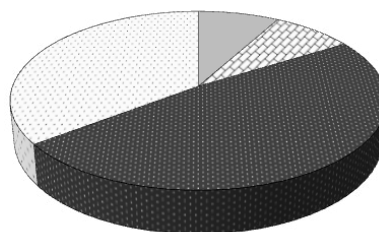


Рис. 1. Типи геометрії ЛШ у хворих на ХХН VD стадії.

Характерним було те, що ГЛШ у ГД-хворих на ДН реєстрували значуще частіше (у 1,19 раза) порівняно з особами без діабету, причому механізми гіпертрофії відбувались переважно за рахунок формування ексцентричного її типу, що підтверджувалось динамікою ЕхоКГ показників, які визначають структурне ремоделювання ЛШ (рис. 2, табл. 1). Так, ІММЛШ, КДР, МШП, ЗСЛШ у пацієнтів другої групи перевищували аналогічні показники у першій – на 16,7, 8,5, 7 і 3,5 % відповідно.

Рис. 2. Частота ГЛШ у хворих на ХХН VD стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Таблиця 1

## Показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/ відсутності ДН (М±m)

Показник	ДН		Z	p
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Ао, діаметр, см	3,76±0,03	3,83±0,03	1,97	0,048
ЛП, діаметр, см	4,10±0,06	4,46±0,09	3,37	<0,001
КДР, см	5,19±0,06	5,63±0,09	3,89	<0,001
МШП, см	1,15±0,02	1,23±0,02	3,21	0,001
ЗСЛШ, см	1,13±0,02	1,17±0,01	2,08	0,038
ВТС	0,44±0,01	0,43±0,01	1,31	0,191
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	155,0±5,3	181,0±7,2	3,20	0,001
ФВ, %	55,7±0,7	52,3±1,0	2,63	0,008
Е/А	1,04 ± 0,05	1,30±0,08	2,61	0,009
IVRT, мс	108,7±3,5	92,7±4,4	2,48	0,013
DT, мс	209,1±4,6	182,0±5,4	3,76	<0,001
ПШ, діаметр, см	2,47±0,04	2,80±0,09	3,02	0,003
ЛА, діаметр, см	2,59±0,06	2,83±0,08	2,72	0,007
ЛА, тиск, мм рт. ст.	24,6±0,8	29,6±1,2	3,46	<0,001

Систолічну дисфункцію ЛШ зареєстровано лише у 21 (15,4%) хворих на ХХН ВД стадії; частка осіб із ФВ <50% у разі ДН була значуще (27,1 vs. 9,1%;  $\chi^2=7,70$ ,  $p=0,006$ ) більшою від таких без ЦД. Діастолічну дисфункцію ЛШ встановлено у 121 (89%) хворих на програмному ГД, частіше у другій групі (100 vs. 83 %;  $\chi^2=9,20$ ,  $p=0,002$ ), ніж у першій.

Поширеність прогностично несприятливих (псевдонормального і рестриктивного) варіантів діастолічної дисфункції у ГД-пацієнтів із ДН була більшою (62,5 vs. 28,4%;  $\chi^2=14,99$ ,  $p<0,001$ ), а частота релаксаційного типу – дещо меншою порівняно з особами без діабету (рис. 3).

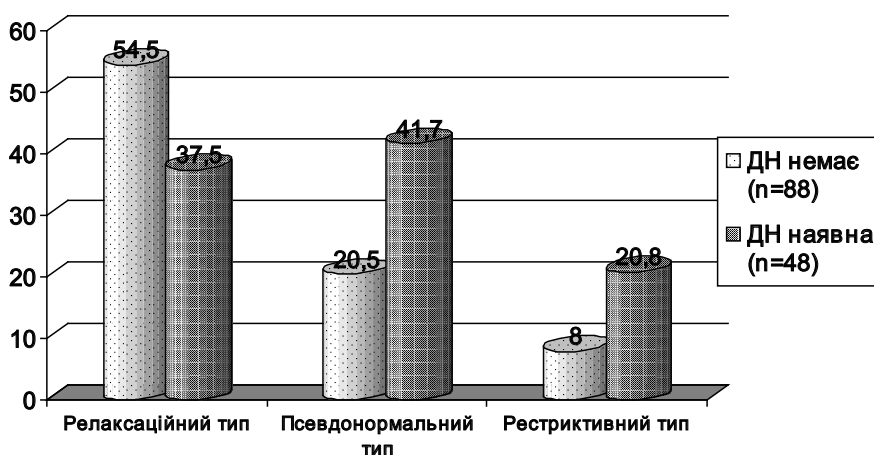


Рис. 3. Типи діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Дані трансмітрального кровоплину та глобальної функції ЛШ, представлені в таблиці 1, продемонстрували суттєво нижчі значення IVRT, DT та ФВ, вищі – Е/А у ГД-хворих із ДН. Важливим було й те, що діаметри ЛП та Ао у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок переважали (на 8,8 і 1,9 %) аналогічні показники у пацієнтів без ДН.

Нами визначено, що частота ЛГ у хворих на ХХН ВД стадії з ураженням нирок була значуще

(64,6 vs. 35,2 %;  $\chi^2=10,79$ ,  $p=0,001$ ) більшою відносно осіб без ЦД, що супроводжувалось вищими середніми значеннями тиску у ЛА, діаметра ЛА та розміру порожнини ПШ (див. табл. 1).

Особливо цікавими, на наш погляд, були дані щодо поширеності ККС, стану МК та АК, розвитку вад серця у ГД-пацієнтів, які відрізнялись наявністю ДН. Зміни МК та АК у зазначених хворих на ХХН ВД стадії наведено на рис. 4 та 5. Частота

як кальцифікації МК (КМК), так і кальцифікації АК (КАК) у хворих другої групи, на відміну від пер-

шої, була значущою, а кількість осіб із нормальною структурою МК та АК у разі ДН – меншою.

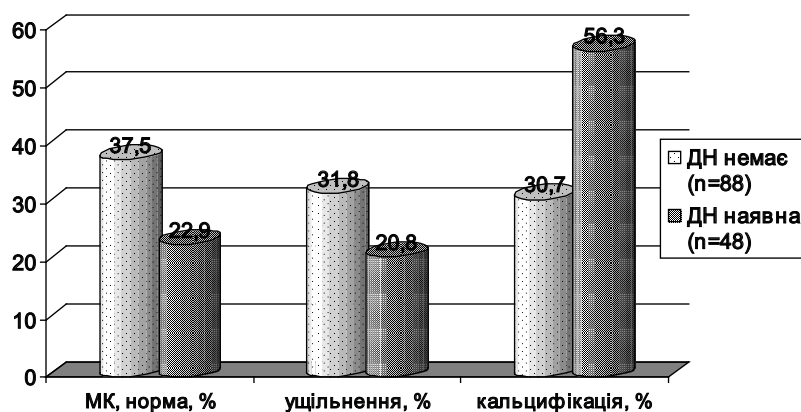


Рис. 4. Стан МК у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

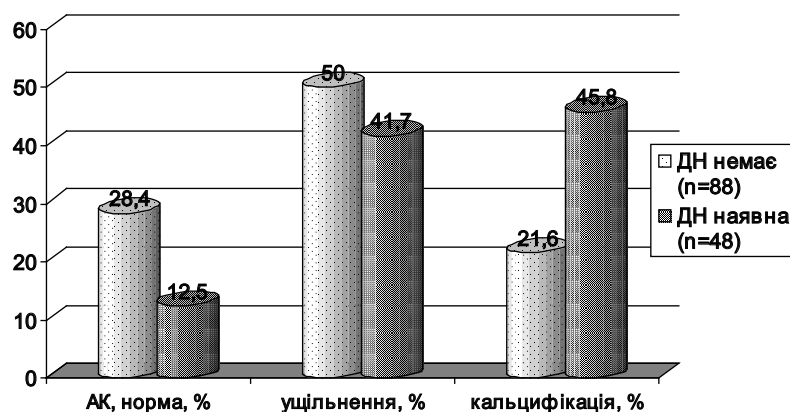


Рис. 5. Стан АК у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

ККС діагностовано у 66 (48,5 %) хворих, які перебували на хронічному ГД: ізольовану КМК – у 25

(18,4 %) випадках, ізольовану КАК – у 12 (8,8 %), обох клапанів – у 29 (21,3 %). Характерним було те, що частота КМК+КАК значуще не відрізнялась від КМК, але була більшою від поширеності КАК (у 2,42 раза;  $\chi^2=8,30$ ,  $p=0,004$ ). Частота КМК у хворих на ХХН VД стадії перевищувала поширеність КАК (у 2,09 раза;  $\chi^2=5,29$ ,  $p=0,022$ ). ККС виявлено у 66,6 % хворих на ЦД 2 типу з уражен-

ням нирок із переважанням поєднаної клапанної кальцифікації над ізольованою КМК (35,4 vs. 20,8 %;  $\chi^2=2,52$ ,  $p=0,112$ ) та, особливо, КАК (35,4 vs. 10,4 %;  $\chi^2=8,49$ ,  $p=0,004$ ). Варто відзначити, що КМК+КАК у ГД-пацієнтів другої групи спостерігали значуще частіше (у 2,60 раза), ніж у першій, водночас частота КМК чи КАК у хворих, які відрізнялись наявністю ДН, була подібною (рис. 6).

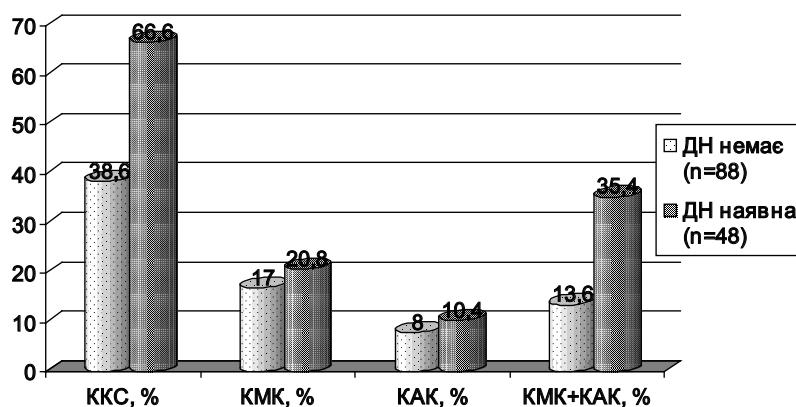


Рис. 6. Частота ККС у хворих на ХХН VД стадії залежно від наявності/відсутності ДН.

Дані, представлені в таблиці 2, вказують на значущу залежність ДН із формуванням вад АК та МК у хворих на ХХН ВД стадії. Поширеність стенотичних уражень АК та МК у ГД-пацієнтів із ЦД 2 типу була у 2,49 і 4,91 раза більшою відносно осіб без діабету, а прикляпанної регургітації – у 2,39 і 1,51 раза відповідно.

Таблиця 2

**Поширеність вад МК та АК у хворих на ХХН ВД стадії залежно від наявності/відсутності ДН**

Показник	ДН		с2	р
	немає (n=88)	наявна (n=48)		
Стеноз АК, n/%	14/15,9	19/39,6	8,41	0,004
Стеноз МК, n/%	3/3,4	8/16,7	7,34	0,007
Недостатність АК, n/%	13/14,8	17/35,4	7,70	0,006
Недостатність МК, n/%	39/44,3	32/66,7	6,22	0,013

**Обговорення.** Отримані результати дослідження свідчать про дезадаптивний характер ремоделювання серця у хворих на ХХН ВД стадії з ДН, який визначається формуванням несприятливих (ексцентричного та концентричного) типів гіпертрофії ЛШ, дилатацією ПШ, ЛГ, виразною діастолічною та систолічною дисфункцією ЛШ, поширеною поєднаною КМК і КАК, яка, у свою чергу, призводить до формування вад серця, а також може сприяти прогресуванню діастолічної жорсткості міокарда та розвитку СН.

Вважається, що ГЛШ – це процес адаптивної перебудови серця, який компенсує посилену його роботу, спричинену як гемодинамічними (передта/або післянавантаженням) механізмами, так і впливом цілої низки метаболічних, нейрогуморальних та інших факторів [18]. У разі перевантаження тиском формується, як правило, КГЛШ, перевантаження об'ємом – ЕГЛШ, причому в першому випадку саркомери в міокарді розташовуються переважно паралельно, в другому – поздовжньо [19, 20]. Відбувається прискорений синтез міокардіальних білків, збільшення кількості саркомерів, фібробластів, колагену, що, в кінцевому підсумку, призводить до розвитку міокардіального фіброзу, порушення діастолічної комплаєнтності та насосної функції серця, зниження коронарного резерву, підвищення ризику фатальних аритмій [18, 20].

Відповідно до наших даних, які кореспондуються з [6], внесок ЕГЛШ у процеси ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН є вагомим. Можливо, в паралельних механізмах гіпертрофії та дилатації ЛШ у разі ЦД 2 типу з ураженням нирок бере участь сукупність чинників, пов'язаних із гіпергідратацією, анемією, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, активністю окисного стресу і запалення, ендотеліальною дисфункцією, накопиченням уремичних токсинів, артеріальною жорсткістю, кальцифікацією вінцевих артерій і міокардіального матриксу, погіршенням парасимпатичної активності з розвитком ДКМП [2, 6, 18, 21, 22]. Цікавим є те, що, згідно з результатами дослідження CONTRAST [23], ЕГЛШ у хворих на

програмному ГД тісно корелює з попередньо існуючими кардіоваскулярними захворюваннями, постійно підвищеним серцевим викидом, а також поширеністю КАК, яка призводить до збільшення тиску наповнення та діаметра ЛШ, при відсутності жодного зв'язку з показниками гідратаційного статусу. З іншого боку, нещодавно показано [24] суттєве поєднання ДН із віком, високою частотою реєстрації ІХС, СН та аритмій у ГД-пацієнтів, що підтверджує цю тезу. Більше того, збільшення ступеня жорсткості аорти, асоційованої з судинною кальцифікацією, у хворих на ХХН ВД стадії супроводжується значущим збільшенням порожнини ЛШ і потовщенням його стінок [25], а КДР ЛШ, як доведено, є незалежним предиктором загальної смертності у зазначеній популяції [26]. Важливим є й те, що характерними ознаками ДКМП є: розвиток «мікросудинної» стенокардії, структурна перебудова коронарних артерій, наявність значної кількості гібернованих, апоптично й некротично змінених кардіоміоцитів, руйнування міофібрил і ураження мітохондрій [3, 27].

Встановлений нами вперше масштабний і системний характер ККС із значною поширеністю вад МК і АК у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, дозволяє сьогодні стверджувати, що у разі ДН клапанна кальцифікація найімовірніше є наслідком прогресування атеросклеротичного процесу. Вважається, що ККС є сурогатним маркером судинних захворювань і виразності атеросклерозу, незалежним предиктором загальної і кардіоваскулярної смертності у хворих на ХХН [12, 28, 29]. Очевидно, що за умов ДН висока частота поєднаної КМК і КАК у ГД-пацієнтів зумовлена домінуючим впливом традиційних факторів ризику кардіоваскулярної кальцифікації, а саме віку, АГ, дисліпідемії, над нетрадиційними, зокрема порушеннями фосфорно-кальцієвого метаболізму, вторинного гіперпаратиреозу та діалізного стажу [24]. Водночас наводяться й протилежні дані [30]. На наш погляд, у механізмах формування і прогресування клапанної кальцифікації у ГД-хворих на ДН важливу роль може відіграва-

ти запально-індуковане пошкодження ендотелію з розвитком дефіциту оксиду азоту (NO) та маніфестацією атеросклерозу [21], що підтверджується збільшенням діаметра Ао, товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій [31] і перекликається з [32]. Важливим є й те, що наявність ЦД є доведеним предиктором КМК [13] та КАК [33] у хворих на програмному ГД та перитонеальному діалізі відповідно, причому як мітральна, так і аортальна кальцифікація у разі ХХН ВД стадії нерідко тісно асоційована зі збільшенням порожнин лівих камер серця, ІММЛШ, прогресуванням діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ, відтак – зростанням смертності та клінічно значущої ІХС [23, 34]. Варто відзначити, що величина ЛП є інтегральним критерієм, який опосередковано віддзеркалює діастолічну функцію ЛШ [35].

Окрім ККС, розвитку гемодинамічно значущих клапанних порушень, прогресування діастолічної жорсткості і ригідності ЛШ у ГД-пацієнтів із ДН, очевидно, зумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів, надлишковим ростом неміоцитарного компонента, інтерстиціальним фіброзом в умовах його патологічного дезадаптивного ремоделювання, причому загибель гібернованих клітин міокарда сприяє трансформації діастолічної дисфункції ЛШ у систолічну [2, 27]. Отримані результати певною мірою узгоджуються з [8, 9].

Ознаки ЛГ у хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок, які перебувають на хронічному ГД, можуть бути пов'язані як із клапанною кальцифікацією, підвищеним тиском у малому колі кровообігу [13], так і з міждіалізною гіперволемією, порушенням метаболізму в системі NO, хронічним запаленням і пошкодженням ендотелію [36, 37, 38], що призводить до структурних перетворень ЛА та ПШ. Характерним є те, що внесок ЦД у механізми ЛГ у хворих на ХХН ВД стадії суттєвий [10].

Таким чином, співіснування та синергізм ГЛШ і судинної кальцифікації [18], зокрема ККС, з подальшим патологічним ремоделюванням міокарда, розвитком клапанних і серцевих дисфункцій, ЛГ можуть визначати несприятливий прогноз у ГД-хворих на ДН – високий ризик смерті та кардіоваскулярних подій.

Наше дослідження має певні обмеження. По-перше, вивчення особливостей ремоделювання

серця у разі ДН проведено в одному ГД-центрі на відносно малому обсягу вибірки. По-друге, ми оцінювали характер діастолічної дисфункції ЛШ без урахування пікових швидкостей мітрального кільця у ранню і пізню діастолу, виміряних за допомогою тканинного доплера. Крім того, застосування у дослідженні ЕхоКГ, а не комп'ютерної томографії, не дозволило нам кількісно визначити інтенсивність ККС. Незважаючи на обмеження, отримані результати демонструють чіткий зв'язок діабетичного ураження нирок із виразними структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на ХХН ВД стадії та спонукають до проведення подальших багатоцентрових досліджень. Обсервація триває, покликана для проспективної оцінки процесів ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН під впливом різних лікувальних програм.

#### Висновки:

Для пацієнтів із ДН на програмному ГД характерним є формування ЕГЛШ (47,9 %) та КГЛШ (45,8 %), прогресування діастолічної дисфункції ЛШ із переважанням псевдонормального (41,7 %) та рестриктивного (20,8 %) типів, систолічної дисфункції ЛШ (27,1 %), а також дилатація ПШ, структурне ремоделювання ЛА та висока частота ЛГ (64,6 %).

Поширеність ККС у разі ДН та ХХН ВД стадії складає 66,6 %, причому частіше (у третини хворих) визначається поєднана КМК і КАК, ніж ізольована кальцифікація; розвиток стенозів і недостатності серцевих клапанів тісно асоційований із наявністю ЦД 2 типу з ураженням нирок.

Складний і дезадаптивний характер ремоделювання серця у ГД-пацієнтів із ДН вимагає дослідження гемодинамічних і негемодинамічних факторів ризику формування і прогресування патологічних порушень його структури і функції.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Інформація про внесок кожного учасника:

**О. Б. Сула:** концепція та дизайн дослідження, формулювання висновків.

**З. І. Літовкіна:** аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

**О. В. Буштинська:** аналіз літературних джерел, підготовка статті до друку.

#### Література (References):

1. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable disease. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
2. *Топчій І, Денісенко В, Кірієнко О, Семєновіч П, Якіменко Ю, Мазій В, et al.* Relationship of the condition of the myocardium with infringements the calcium and phosphorus metabolism in patients with diabetic nephropathy. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2017;2(54):27-32. doi: 10.31450/ukrjnd.2(54).2017.06 [In Ukrainian].
3. *Belchina Yu, Sokolova L.* L-arginine in the treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic cardiomyopathy. *Endokrynologia.* 2018;1(23):60-64 [In Russian].
4. *Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G.* Impact of type 2 diabetes on left ven-



- tricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2011;25(3):144-151. doi: 10.1038/jhh.2010.96.
5. *Maiello M, Zito A, Carbonara S, Ciccone MM, Palmiero P.* Left ventricular mass, geometry and function in diabetic patients affected by coronary artery disease. *J Diabetes Complications.* 2017;31(10):1533-1537. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2017.06.014.
  6. *Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, et al.* Possible involvement of TNF-alpha in left ventricular remodeling in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2003;16(5):641-649.
  7. *Suslova O, Zubeeva G, Kuzmenko U, Kharlamova O, Suslova A, Monakhova L, et al.* Left ventricular myocardial remodeling in patients with end-stage chronic renal disease corrected by program hemodialysis. *Sovrem Technol Med.* 2014;6(4):160-166.
  8. *Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R.* Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):457-462.
  9. *Hung KC, Lee CH, Chen CC, Chu CM, Wang CY, Hsieh IC, et al.* Advanced left ventricular diastolic dysfunction in uremic patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Circ J.* 2012;(76)10:2380-2385. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0471.
  10. *He Y, Wang Y, Luo X, Ke J, Du Y, Li M.* Risk factors for pulmonary hypertension in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(11):1889-1897. doi: 10.1007/s11255-015-1119-5.
  11. *Matsuo H, Dohi K, Machida H, Takeuchi H, Aoki T, Nishimura H, et al.* Echocardiographic assessment of cardiac structural and functional abnormalities in patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis. *Circ J.* 2018;82(2):586-595. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0393.
  12. *Rossi A, Targher G, Zoppini G, Ciccoira M, Bonapace S, Negri C, et al.* Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1781-86. doi: 10.2337/dc12-0134.
  13. *Sayarlioglu H, Acar G, Sahin M, Altunoren O, Coskun Y, Nacar AB, et al.* Prevalence and risk factors of valvular calcification in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(2):129-134.
  14. *Lang, RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong, A, Ernande L, et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
  15. *Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
  16. *Vylkenskikh U, Kruk Y.* Spravochnyk po ekhokardiyohrafiy: perevod s nemetskoho. M.: Med Lyt; 2008. 240 s. [In Russian].
  17. *Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
  18. *Hwang HS, Cho JS, Hong YA, Chang YK, Kim SY, Shin SJ, et al.* Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: interrelationship and clinical impacts. *Int J Med Sci.* 2018;15(6):557-563. doi: 10.7150/ijms.23700.
  19. *Lovic D, Erdine S, Catakoğlu AB.* How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(4):389-395. doi: 10.5152/akd.2014.5115.
  20. *Papademetriou V.* Geometric patterns of left ventricular hypertrophy: Is geometry alone to be blamed? *Hellenic J Cardiol.* 2017;58(2):143-145. doi: 10.1016/j.hjc.2017.05.010.
  21. *Susla O.* Activity of chronic inflammation and endothelial damage in patients with cardiac valve calcification in dialysis-dependent chronic kidney disease. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2014;4(44):59-64 [In Ukrainian].
  22. *Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, et al.* Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2532-2538. doi: 10.1093/ndt/gfh361.
  23. *Nubé MJ, Hoekstra T, Doganer V, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel M, et al.* Left ventricular geometric patterns in end-stage kidney disease: Determinants and course over time. *Hemodial Int.* 2018;22 (3):359-368. doi: 10.1111/hdi.12644.
  24. *Susla O, Litovkina Z.* Metabolic factors of cardiovascular risk in patients with diabetic nephropathy who undergo programmed hemodialysis. *Visnyk naukovykh doslidzen.* 2018;4(93):55-60. doi: 10.11603/2415-8798.2018.4.9813 [In Ukrainian].
  25. *Zapolski T, Wysokiński A, Janicka L, Grzebalska A, Książek A.* Aortic stiffness and valvular calcifications in patients with end-stage renal disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(3):111-118.

26. *Inoue T, Ogawa T, Iwabuchi Y, Otsuka K, Nitta K.* Left ventricular end-diastolic diameter is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(2):134-141. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01048.x.
27. *Kyyak YuH., Kyyak HYu, Barnett OYu.* Specifics of diabetic cardiomyopathy in the cases of concomitant cardiovascular diseases: clinical and ultrastructural examinations. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 2016;5:33-38. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751 [In Ukrainian].
28. *Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P.* Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2012;25(2):211-218. doi: 10.5301/JN.2011.8446.
29. *Leskinen Y, Paana T, Saha H, Groundstroem K, Lehtimäki T, Kilpinen S, et al.* Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(4):429-438.
30. *Gowiska I, Grochowski J, Mayszko J.* Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(7-8):404-412.
31. *Susla O, Litovkina Z, Gozhenko A, Shved M, Danyliv S.* Hypomagnesemia as important component of atherosclerosis progression in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *CardioNephrology* 2019, March 12-14, Rome, Italy, Abstract.
32. *Karakitsos D, De Groot E, Patrianakos AP, Parthenakis F, Boletis J, Karabinis A, et al.* Adiponectin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease and co-morbid diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):340-347. doi: 10.1159/000094403.
33. *Wang C1, Jiang L, Feng S, Shi Y, Shen H, Shi X, et al.* Risk factor analysis of calcification in aortic and mitral valves in maintenance peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):488-495. doi: 10.1159/000355729.
34. *Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al.* Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):348-354. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.033.
35. *Kocinaj D, Gashi M, Berisa M, Kor a H, Berisha M, Ramadani N.* Echocardiographic assesment of left atrial size in patients with end-stage renal disease. *Cardiovascular J Afr.* 2009;20(3):183-186.
36. *Sise ME, Courtwright AM, Channick RN.* Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):682-692. doi: 10.1038/ki.2013.186.
37. *Yu TM, Chen YH, Hsu JY, Sun CS, Chuang YW, Chen CH, et al.* Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. 2009;24(6):1946-1951. doi: 10.1093/ndt/gfn751.
38. *Dudar I, Driianska V, Hryhorieva Ye.* Interleukin 10, body mass index and serum albumin in chronic kidney disease stage 5D patients. *Ukr. J. Nephrol. Dial.* 2013;4(40):30-33 [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(40).2013.04.