

УРОЛОГІЯ

УДК 616.12-018.63-02:[616.126+616.61-036.12

*О.Б. Сусла**Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського***ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН СЕРЦЯ
У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННИМ КАЛЬЦИНОЗОМ
НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

Наведено дані досліджень показників структурно-функціонального стану серця у додіалізних пацієнтів із клапанною кальцифікацією. Показано, що за умов кальцинозу мітрального й аортального клапанів на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок частіше розвиваються їхній стеноз і недостатність. Кальциноз клапанів серця не є визначальним у формуванні геометрії лівого шлуночка, але поєднується з більш вираженою гіпертрофією лівого і правого шлуночків, дилатацією лівого передсердя і правого шлуночка, легеневою гіпертензією і діастолічною дисфункцією.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, кальциноз мітрального і аортального клапанів, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, легенева гіпертензія.*

Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце у світі щодо захворюваності та смертності хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) [1]. У зв'язку з цим особливе місце відводиться кальцинозу клапанів серця (ККС), який у додіалізній популяції зустрічається все частіше, призводить до стенозів і недостатності серцевих клапанів, дилатації порожнин серця, гіпертрофії міокарда та відіграє важливу роль у розвитку фатальних подій — тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [2–4]. Проте повідомлення про частоту кальцинозу мітрального (МК) і/чи аортального (АК) клапанів є суперечливими [5–7], питання формування за цих умов вад серця — поодинокими або стосуються діалізної стадії ХХН [8, 9], а дані про зв'язок клапанної кальцифікації зі структурними і функціональними параметрами міокарда, особливо правих його

відділів, на додіалізному етапі хронічної дисфункції нирок — недостатніми.

Процеси ремоделювання серця у додіалізних пацієнтів вивчені достатньо добре, проте в одних дослідженнях домінує концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) [10], в інших — ексцентрична [11], а роботи, присвячені з'ясуванню особливостей геометрії ЛШ залежно від наявності/відсутності ККС, у доступній літературі взагалі відсутні.

Мета даної роботи — визначення характеру структурно-функціональних змін серця у хворих із ККС на додіалізному етапі ХХН та встановлення зв'язку клапанної кальцифікації з типом ремоделювання ЛШ.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 167 хворих із ХХН I–V стадій: 78 чоловіків і 89 жінок, середній вік яких становив (48,7±13,2) року. Пацієнти не отримували діалізної терапії та перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської

© О.Б. Сусла, 2012

університетської лікарні. Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 40,1 %, із хронічним гломерулонефритом — 24,6 %, із діабетичною нефропатією — 8,0 %, із полікістозом нирок — 7,8 %, із гіпертонічною хворобою — 3,6 %, з іншими — 6,0 %. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD [12], становила в середньому $(51,0 \pm 28,2)$ мл/хв з розрахунку на $1,73 \text{ м}^2$. Хворих на ХХН I стадії було 8,4 %, II стадії — 28,1 %, III стадії — 38,9 %, IV стадії — 18,0 %, V стадії — 6,6 %.

Всім хворим проводили ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження на ультразвуковій системі «HDI-1500» (США) за допомогою секторального механічного датчика з частотою 3,5 МГц відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [13]. Застосовували В-режим, М-режим із стандартних доступів, доплер-ЕхоКГ (кольорову доплер-ЕхоКГ, пульсуючу і постійну доплер-ЕхоКГ). Вимірювали діаметр кореня аорти, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу, визначали кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, діаметр лівого (ЛП) і правого (ПП) передсердь, діаметр правого шлуночка (ПШ) і товщину міокарда ПШ, діаметр і середній тиск у легеневій артерії (ЛА). Визначали фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention. Вираховували індекс ММЛШ (ІММЛШ) як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Гіпертрофію ЛШ діагностували при ІММЛШ 134 г/м^2 і більше у чоловіків і 110 г/м^2 у жінок. Відносну товщину стінки (ВТС) вираховували за формулою $\text{ВТС} = \text{ТМШП} + \text{ЗСЛШ} / \text{КДР}$. Нормальною геометрією ЛШ вважали $\text{ВТС} < 0,45$ при нормальному ІММЛШ, концентричне ремоделювання діагностували при $\text{ВТС} \geq 0,45$ і нормальному ІММЛШ, концентричну гіпертрофію ЛШ — при $\text{ВТС} \geq 0,45$ і збільшеному ІММЛШ, ексцентричну гіпертрофію ЛШ при $\text{ВТС} < 0,45$ і збільшеному ІММЛШ.

Систолічну дисфункцію діагностували при ФВ ЛШ менше 45 %, діастолічну функцію ЛШ — за співвідношенням трансмітральних потоків у ранню і пізню діастолу (Е/А). Зміни МК і АК оцінювали як норму, ущільнення, ККС без розвитку та з формуванням стенозу, визначали ступінь кальцинозу (1–4), вира-

ження приклапанної регургітації. Стеноз МК і АК діагностували за зменшенням площі відкриття клапана і підвищення на ньому градієнта тиску [13].

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA v6.0 (StatSoft, USA). Застосовували методи непараметричної статистики — U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було подано середні значення та їхні стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних — проценти (%).

Результати та їх обговорення. Встановлені зміни МК і АК подано на рис. 1. Частота кальцинозу МК (21,6 %) і АК (22,8 %) значущо не розрізнялась, водночас ущільнення АК (41,3 %) перевищувало аналогічний показник МК (24,6 %) ($\chi^2 = 10,63$; $p = 0,001$). ККС виявлено у 48 додіалізних пацієнтів (28,7 %), причому частіше обох клапанів, ніж одного: кальциноз МК+АК у 15,6 % vs. кальциноз АК у 7,2 % ($\chi^2 = 5,82$; $p = 0,016$), рис. 2.

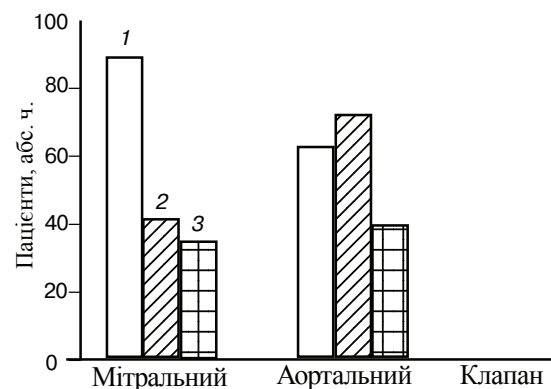


Рис. 1. Стан мітрального й аортального клапанів у обстежених хворих з ХХН: 1 — норма; 2 — ущільнення; 3 — кальциноз

В досліджуваній групі пацієнтів стеноз АК виявлено у 8,4 %, стеноз МК — у 3,0 %. Стеноз АК частіше визначався при наявності кальцинозу цього клапана (28,9 %), ніж у хворих без кальцинозу (2,3 %; $\chi^2 = 23,73$; $p < 0,001$). Стеноз МК був встановлений у 13,9 % хво-

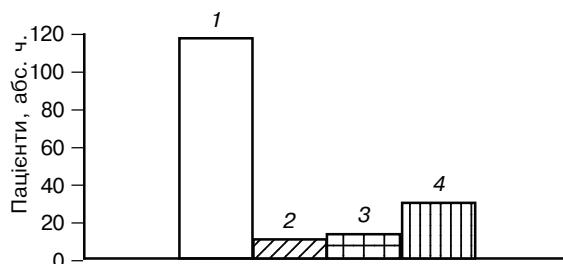


Рис. 2. Частота ККС у обстежених хворих з ХХН:
1 — відсутність; 2 — кальциноз МК;
3 — кальциноз АК; 4 — кальциноз обох клапанів

рих із кальцинозом МК, а без кальцинозу стеноз не розвивався ($\chi^2=14,28$; $p<0,001$). За умов кальцифікації МК мітральна регургітація 1-го ступеня і більше (52,8 %) виявлялась частіше, ніж у хворих без кальцинозу (32,1%; $\chi^2=5,23$; $p=0,022$). Аортальна регургітація 1-го ступеня і більше при кальцинозі АК визначалась у 26,3 % пацієнтів, без кальцинозу — у 7,0 % ($\chi^2=9,05$; $p=0,003$). Цікавим є те, що кальцифікація як МК, так і АК однаково часто призводила до стенозування відповідного клапана, водночас клапанна недостатність частіше розвивалась при кальцинозі МК, ніж при кальцинозі АК ($\chi^2=5,43$; $p=0,020$). Очевидно, що за умов ККС на додіалізному етапі ХХН клапанний апарат МК менш стійкий за такий АК до впливу гемодинамічних і негемодинамічних факторів як механізмів прогресування клапанного ушкодження із формуванням його недостатності.

Дані літератури щодо поширення ККС у хворих із додіалізними стадіями ХХН суперечливі; кальциноз АК зустрічається у 8–36 % пацієнтів [5, 7, 14], кальциноз МК — у 13–36 % хворих [7, 14, 15], причому в одних дослідженнях переважає кальцифікація МК [15], в інших — АК [14]. Розрізненість результатів щодо частоти клапанної кальцифікації на додіалізному етапі хронічної дисфункції нирок, імовірно, можна пояснити особливостями досліджуваних популяцій, а саме: віком хворих, нозологічною формою первинного захворювання, стадією ХХН тощо. Отримані нами дані щодо формування клапанних вад за умов кальцинозу АК і МК співпадають з даними [8] і вказують на значну поширеність, зокрема, кальцифікуючого аортального стенозу у додіалізній популяції порівняно з загальною, де частота останнього становить 3–7 % [4]. Але головним, на нашу

думку, є те, що ККС у хворих на додіалізному етапі ХХН зустрічається часто, призводить до клапанних і серцевих дисфункцій, відтак — підкреслює актуальність даного дослідження.

Гіпертрофію ЛШ діагностовано у 125 (74,9 %) хворих. Концентричний тип гіпертрофії ЛШ виявлено в 93 (55,7 %) випадках, ексцентричний — у 32 (19,2 %), концентричне ремоделювання ЛШ — у 6 (3,6 %). У 36 (21,6 %) хворих була нормальна геометрія ЛШ. Зазначена динаміка типів гіпертрофії ЛШ у додіалізних пацієнтів відмічається і в [10]. Концентрична гіпертрофія ЛШ як наслідок переважно пресорного перевантаження, згідно з даними Фремінгемського дослідження, має найгірший прогноз, що пов'язано з виникаючими змінами коронарного кровообігу, діастолічною дисфункцією, електричною нестабільністю міокарда [7, 16]. Нами вперше встановлено, що на додіалізному етапі ХХН спостерігається тенденція до більш частого розвитку гіпертрофії ЛШ у хворих із клапанною кальцифікацією, ніж у пацієнтів без кальцинозу (85,4 vs. 70,6 %; $\chi^2=3,25$; $p=0,072$), водночас впливу ККС на тип геометрії ЛШ зареєстровано не було. Очевидно, що процеси ремоделювання ЛШ зумовлені багатьма факторами (анемією, гіпертензією, гіпергідратацією тощо) крім кальцинозу клапанів. В [17] продемонстровано роль кальцинозу АК у предикції гіпертрофії ЛШ, але у пацієнтів на хронічному гемодіалізі.

ФВ ЛШ < 45 % зареєстровано лише у 15 (9,0 %) хворих. Показник $E/A < 1$, який спостерігався у 78 (46,7 %) випадках, вказує на те, що в основі діастолічної дисфункції ЛШ у додіалізних пацієнтів головним чином лежать порушення процесів релаксації.

Для визначення зв'язку між наявністю ККС і структурно-функціональним станом міокарда ми порівняли показники ЕхоКГ і доплер-ЕхоКГ у групах пацієнтів ККС і без нього (таблиця). У групі пацієнтів із ККС були більшими діаметр аорти, розміри порожнин обох передсердь, діаметр ЛШ і ПШ, товщина стінок обох шлуночків, діаметр і тиск в ЛА, тенденція до зниження ФВ, була гірша діастолічна дисфункція за показником E/A . З одного боку, вищий ступінь гіпертрофії ЛШ за показниками ММЛШ, ІММЛШ у додіалізних пацієнтів із клапанною кальци-

Показники ехокардіографії і доплер-ехокардіографії у додіалізних пацієнтів залежно від наявності/відсутності ККС (M±SD)

Показник	Кальциноз		Z (для U-критерію)	p
	немає (n=119)	є (n=48)		
Діаметр аорти, см	3,21±0,38	3,53±0,50	4,060	<0,001
ЛП, см	3,58±0,53	4,09±0,40	5,754	<0,001
ПП, поздовжній розмір, см	4,49±0,56	4,93±0,38	4,596	<0,001
Передня стінка ПШ, см	0,41±0,09	0,47±0,09	3,674	<0,001
Діаметр ПШ, см	2,48±0,42	2,76±0,60	2,783	0,005
ДР, см	4,96±0,44	5,11±0,44	2,033	0,042
ТМШП, см	1,16±0,17	1,29±0,22	3,473	<0,001
ЗСЛШ, см	1,13±0,1	1,25±0,19	3,263	0,001
ВТС	0,47±0,06	0,50±0,09	2,015	0,044
ММЛШ, г	266,10±81,2	317,70±83,10	3,805	<0,001
ІММЛШ, г/м ²	143,40±38,00	171,10±47,9	3,733	<0,001
ФВ, %	60,10±7,80	56,50±10,00	1,859	0,063
Діаметр ЛА, см	2,25±0,42	2,55±0,45	4,050	<0,001
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	18,60±4,90	24,10±8,00	4,411	<0,001
Е/А	1,16±0,39	0,88±0,39	4,615	<0,001

фікацією, можливо, пов'язаний з більш частим формуванням стенозів і недостатності клапанів. З іншого боку, в процесах прогресування гіпертрофії міокарда за цих умов, напевне, має місце розвиток інтерміокардіального фіброзу і кальцинозу міокардіального матриксу через механізми гіперпаратиреозу, активація згортальної системи крові і розвиток ДВЗ-синдрому, збільшення постнавантаження на міокард унаслідок посилення артеріальної жорсткості [1, 16, 18]. Особливу роль у механізмах гіпертрофії ЛШ, згідно з сучасними уявленнями [19], відіграє дисфункція ендотелію, яку ми встановили у хворих із ККС на додіалізному етапі ХХН [20]. ККС, який часто супроводжується клапанними дисфункціями, призводить до змін внутрішньосерцевої гемодинаміки, відтак — дилатації ЛП, а величина ЛП є інтегральним критерієм, який опосередковано віддзеркалює діастолічну функцію ЛШ [21].

Ознаки легеневої гіпертензії у додіалізних хворих із клапанною кальцифікацією можуть бути пов'язані як із підвищеним тиском у ЛП

і застоєм у малому колі кровообігу, так і з порушенням метаболізму оксиду азоту, хронічним запаленням [22] і пошкодженням ендотелію [19, 23], що призводить до структурного ремоделювання ЛА, ПП та ПШ.

Висновки

1. Кальциноз мітрального і аортального клапанів у хворих на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок характеризується більш частим розвитком стенозу і недостатності серцевих клапанів, ніж у хворих без кальцинозу.

2. Клапанна кальцифікація не є визначальною у формуванні геометрії лівого шлуночка, але поєднується з більш вираженою гіпертрофією лівого і правого шлуночків, дилатацією лівого передсердя і правого шлуночка, легеневою гіпертензією, систолічною і більшою мірою діастолічною дисфункцією.

Перспективність дослідження полягає у напрацюванні програм вторинної профілактики кальцинозу клапанів серця з урахуванням структурно-функціональної перебудови відділів міокарда у додіалізних пацієнтів.

Список літератури

1. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М. О., Лапчинська І. І., Ташук В. К. та ін.]. — К. : ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. — 224 с.

2. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* — 2009. — V. 18, № 4. — P. 429–438.
3. Mitral annular calcification is associated with reduced left ventricular function and inflammation in patients with chronic kidney disease / A. K. Rao, A. Diamali, C. E. Korcarz [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2008. — V. 21, № 6. — P. 747–750.
4. Коваленко В. Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. Ю. Титов // *Український кардіологічний журнал.* — 2010. — № 1. — С. 96–103.
5. Relation of aortic valve and coronary artery calcium in patients with chronic kidney disease to the stage and etiology of the renal disease / L. H. Piers, H. R. Town, R. Gansevoort [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — V. 103, № 10. — P. 1473–1477.
6. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease / R. Merjanian, M. Budoff, S. Adler [et al.] // *Kidney Int.* — 2003. — V. 64, № 1. — P. 263–271.
7. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study / C. S. Fox, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — V. 17, № 2. — P. 521–527.
8. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек / М. М. Волков, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.] // *Клиническая медицина.* — 2009. — № 6. — С. 31–35.
9. Кальциноз клапанного аппарата сердца, ремоделивання лівого шлуночка і стан міокарда у хворих на хронічному гемодіалізі / І. Р. Мисула, М. І. Швед, О. Б. Сусла [та ін.] // *Український медичний альманах.* — 2009. — Т. 12, № 4. — С. 128–131.
10. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек / А. М. Шутов, Н. Я. Мардер, Г. А. Хамидулина [и др.] // *Нефрология.* — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 30–34.
11. Шалімова А. С. Структурно-функціональні зміни серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі хронічної хвороби нирок / А. С. Шалімова, М. М. Кочуєва // *Український терапевтичний журнал.* — 2010. — № 3. — С. 42–47.
12. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. S. Levey, K. U. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // *Kidney Int.* — 2005. — V. 67. — P. 2089–2100.
13. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии / У. Вилкенсхоф, И. Крук ; [пер. с нем.]. — М. : Мед. лит-ра, 2008. — 240 с.
14. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD / K. L. Adeney, D. S. Siscovick, J. H. Ix [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — V. 20, № 2. — P. 381–387.
15. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis / T. Ohara, Y. Hashimoto, A. Matsumura [et al.] // *Circ. J.* — 2005. — V. 69, № 12. — P. 1535–1539.
16. Есаян А. М. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном / А. М. Есаян, А. Ж. Карабаева, И. Г. Каюков // *Нефрология.* — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 40–45.
17. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis / J. E. Ventura, N. Tavella, C. Romero [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — V. 17, № 10. — P. 1795–1801.
18. Мухин И. В. Дисфункция миокарда левого желудочка у больных хроническим гломерулонефритом и основные подходы к ее коррекции / И. В. Мухин // *Нефрология.* — 2003. — Т. 7, № 3. — С. 19–23.
19. Поддубный Д. А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологии у больных анкилозирующим спондилитом : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Д. А. Поддубный. — Саратов, 2008. — 26 с.

20. Cardiac valve calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / Oleksandr B. Susla, Ihor R. Mysula, Anatoliy I. Gozhenko [et al.] // Program and Abstract book of the WCN 2011 Satellite Symposium 8th Conference on Kidney Disease in Disadvantaged Populations: Disparities in Renal Disease — Moving Towards Solutions. — Victoria BC, Canada, 2011. — P. 90.

21. Left atrial volume is associated with inflammation and atherosclerosis in patients with kidney disease / A. K. Rao, A. Diamali, C. E. Korcarz [et al.] // Echocardiography. — 2008. — V. 25, № 3. — P. 264–269.

22. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis / Yu Tung-Min, Chen Yi-Hsing, Hsu Jeng-Yuan [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — V. 24, № 6. — P. 1946–1951.

23. Yang J. P. A study of the effects of L-arginine in pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension / J. P. Yang, H. Z. Li, H. W. Qi // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. — 2000. — V. 16, № 4. — P. 350–353.

А.Б. Сула

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С КЛАПАННЫМ КАЛЬЦИНОЗОМ НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Приведены данные исследований показателей структурно-функционального состояния сердца у додиализных пациентов с клапанной кальцификацией. Показано, что в условиях кальциноза митрального и аортального клапанов на додиализном этапе хронической болезни почек чаще развиваются их стеноз и недостаточность. Кальциноз клапанов сердца не является определяющим в формировании геометрии левого желудочка, но сочетается с более выраженной гипертрофией левого и правого желудочков, дилатацией левого предсердия и правого желудочка, легочной гипертензией и диастолической дисфункцией.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, додиализный этап, кальциноз митрального и аортального клапанов, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия.

О.В. Susla

PECULIARITIES OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF HEART IN PATIENTS WITH VALVULAR CALCINOSIS UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

The investigation data of indexes of structural-functional state of heart in predialysis patients with valvular calcification have been presented. It has been shown, that in conditions of mitral and aortal valves calcification under the predialysis stage of chronic kidney disease their stenosis developes more often as well as insufficiency. Heart valve calcinosis is not a determinant factor in the geometry forming of the left ventricle, but combines with more pronounced hypertrophy of the left and right ventricles, left atrium and right ventricle dilatation, pulmonary hypertension and diastolic dysfunction.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, calcification of the mitral and aortal valves, hypertrophy of the left ventricle, diastolic dysfunction, pulmonary hypertension.

Поступила 06.09.11