



Д. А. Лашкул

Ремоделювання позаклітинного матриксу та лівого передсердя у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, ліве передсердя, фіброз, нирки.

Ремоделювання відбувається у структурному компоненті міокарда – екстрацелюлярному матриксу, котрий постійно синтезується, деградує та є невід’ємною частиною більшості патологічних станів серця. З метою виявлення особливостей ремоделювання позаклітинного матриксу, лівого передсердя залежно від стану ниркової функції у 336 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за допомогою імуноферментного аналізу вивчили активність маркерів колагенового обміну (ММП-9, ТІМП-1, РІСР), цистатину С та структурно-функціональні параметри серця за допомогою ехокардіографії. Встановили, що наявність помірної ниркової дисфункції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу асоціюється з віком, фібриляцією передсердь в анамнезі, супроводжується підвищенням вмісту NT-proBNP, цистатину С, ММП-9, зниженням ТІМП-1 і характеризується збільшенням індексу об’єму лівого передсердя, підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії, погіршенням систолічної та діастолічної функцій. Це свідчить про те, що патологічне ремоделювання лівого передсердя у хворих на ХСН є невід’ємною складовою структурно-функціональної перебудови серця, що асоціюється з порушенням балансу позаклітинного матриксу та зниженням функціонального стану нирок.

Ремоделирование внеклеточного матрикса и левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с дисфункцией почек

Д. А. Лашкул

Ремоделирование происходит в структурном компоненте миокарда – экстрацеллюлярном матриксе, который постоянно синтезируются, деградирует и является неотъемлемой частью большинства патологических состояний сердца. С целью выявления особенностей ремоделирования внеклеточного матрикса, левого предсердия в зависимости от состояния функции почек у 336 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с помощью иммуноферментного анализа изучена активность маркеров коллагенового обмена (ММП-9, ТИМП-1, РІСР), цистатина С и структурно-функциональные параметры сердца – с помощью эхокардиографии. Установлено, что наличие умеренной почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза ассоциируется с возрастом, фибрилляцией предсердий в анамнезе, сопровождается повышением содержания NT-proBNP, цистатина С, ММП-9, снижением ТИМП-1 и характеризуется увеличением индекса объема левого предсердия, повышением систолического давления в лёгочной артерии, ухудшением систолической и диастолической функций. Это свидетельствует о том, что патологическое ремоделирование левого предсердия у больных ХСН является неотъемлемой составляющей структурно-функциональной перестройки сердца, что ассоциируется с нарушением баланса внеклеточного матрикса и снижением функционального состояния почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, левое предсердие, внеклеточный матрикс, почки.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №1 (94). – С. 8–13

Extracellular matrix and left atrial remodeling in patients with ischemic chronic heart failure and renal dysfunction

D. A. Lashkul

Remodeling occurs in the structural components of the myocardium – extracellular matrix, which is constantly synthesized, degraded and is an integral part of most pathological conditions of the heart.

Aim. To identify the characteristics of remodeling extracellular matrix and left atrial in patients with ischemic chronic heart failure and renal dysfunction.

Methods and results. Collagen metabolism markers (MMP-9, TIMP-1, PICP), cystatin C activity were studied in 336 patients with ischemic chronic heart failure using ELISA method. Structural and functional parameters of the heart were detected by echocardiography. It was established that the moderate renal dysfunction presence in ischemic chronic heart failure is associated with age, history of atrial fibrillation, accompanied by the increasing of NT-proBNP, cystatin C, MMP-9, reduced TIMP-1 and is characterized by structural remodeling of the left atrium with increased systolic pressure in the pulmonary artery, the deterioration of systolic and diastolic function.

Conclusion. Left atrium pathologic remodeling in patient with CHF is important part of the structural and functional changes of the heart, that is accompanied with extracellular matrix balance disturbances and renal functioning decrease.

Key words: Heart Failure, Left Atrium, Extracellular Matrix, Kidney.

Zaporozhye medical journal 2016; №1 (94): 8–13

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з основних медичних та епідеміологічних проблем. Ремоделювання серця – важливий чинник, що визначає клінічний результат ХСН, оскільки пов’язано з прогресуванням захворювання та несприятливим прогнозом. Незалежно від етіології, процес ремоделювання є загальним механізмом для прогресування ХСН. Ремоделювання відбувається у

структурному компоненті міокарда – екстрацелюлярному матриксу (ЕЦМ), котрий постійно синтезується, деградує та є невід’ємною частиною більшості патологічних станів серця [1]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є найважливішим предиктором несприятливого прогнозу у хворих на ХСН, навіть більш значущим, ніж тяжкість ХСН і фракція викиду лівого шлуночка [2]. Дослідження



ролі маркерів кардіального фіброзу в ремодельованні лівого передсердя в патогенезі ХСН із нирковою дисфункцією одиничні, а результати решти вкрай суперечливі [3].

Мета роботи

Виявити особливості ремодельовання ЕЦМ і лівого передсердя у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі відділення аритмій та серцевої недостатності комунальної установи «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Роботу виконано відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження був схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Перед включенням у дослідження в усіх учасників отримали письмову інформовану згоду. Обстежили 336 хворих (280 чоловіків та 56 жінок) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – $59,3 \pm 9,4$ року. ХСН діагностували й оцінювали згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців з серцевої недостатності [4]. Етіологією ХСН у 290 (86,3%) хворих було поєднання ІХС і ГХ, у 46 (13,7%) – ІХС. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностовано у 115 (34,2%) хворих, 3 ФК – у 202 (60,1%), 4 ФК – у 19 (5,7%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі був у 241 (71,7%) хворого. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Згідно з KDIGO (2013), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м² й помірне зниження ШКФ нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м² протягом 3 місяців і більше з ознаками пошкодження нирок чи без них, що відповідає дефініції «хронічна хвороба нирок» [5]. Залежно від ШКФ, пацієнтів поділили на 3 групи: з нормальною (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), легким (60–89 мл/хв/1,73 м²) і помірним (30–59 мл/хв/1,73 м²) зниженням.

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконували на апараті «VIVID 3 Expert», («General Electric», США) за стандартною методикою. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (ЮЛП), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ЛШ) в систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ в діастолу, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс ММ (ІММ) ЛШ – як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою: $VTS = (TMSP + TZS) / KDR$. В імпульсному доплерівському режимі вивчали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість швидкого раннього діастолічного наповнення (Е) та максимальну швидкість (А) наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А). Співвідношення максимальної швид-

кості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (E/E_{ann}) визначали за даними тканинної доплерографії.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС), матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду І типу (PіСР) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та зберігали при -70°C до виконання аналізів. Вміст вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s. r. o.» (Братислава, Словачка Республіка), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка), «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, КНР) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А. В. Абрамов). Калібрування виконали відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані наведені у вигляді середнього значення (М), стандартного відхилення ($\pm SD$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Волліса (Kruskal-Wallis ANOVA) з попарним зіставленням за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або Chi^2 тест. Для аналізу спрямованості й сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками здійснювали багатофакторний регресійний аналіз і розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (В), котрі дають можливість порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи демографічні та анамнестичні дані (табл. 1), встановили, що у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збільшенням віку знижується ШКФ ($p = 0,001$). У групі хворих із помірним зниженням фільтраційної спроможності нирок в анамнезі частіше реєструвалась ФП. Переважну більшість хворих, яких обстежили, становили чоловіки. Функціональний стан пацієнтів свідчить, що зниження толерантності до фізичного навантаження супроводжується зниженням ШКФ.

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Показник, одиниці вимірювання	Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73м ²			p
	30–59 (n=42)	60–89 (n=221)	≥90 (n=73)	
Демографічні та анамнестичні дані				
Вік, роки	65 [57-72]	59 [53-66]	55 [49-64]	0,001
Чоловіки, n (%)	36 (85,7)	186 (84,2)	58 (79,5)	
АГ, n (%)	37 (88,1)	193 (87,3)	60 (82,2)	
ІМ в анамнезі, n (%)	33 (78,6)	162 (73,3)	46 (63,0)	
ФП, n (%)	17 (40,5)	46 (20,8)	7 (9,6)	
Клініко-лабораторні дані				
ФК ХСН I–II, n (%)	9 (21,4)	72 (32,6)	34 (46,6)	0,012
ФК ХСН III–IV, n (%)	33 (78,6)	149 (67,4)	39 (53,4)	0,012
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	52,0 [48,8-56,9]	74,9 [69,6-82,0]*	101,0 [95,8-110,5]*#	0,001
Креатинін, ммоль/л	126 [116-137]	95 [89-100]*	74 [68-79]*#	0,001
Цистатин С, нг/мл	871 [661-1052]	664 [524-937]	580 [472-657]*	0,04
NT-proBNP, нг/мл	565 [338-1056]	412 [79-833]	208 [26-835]	0,11
Альдостерон, пг/мл	148 [31-174]	162 [33-219]	168 [148-210]	0,91
ТІМП-1, пг/мл	289 [263-301]	293 [250-423]	315 [279-694]	0,23
ММП-9, нг/мл	10,7 [8,6-11,8]	9,1 [7,5-10,6]	9,3 [7,6-9,8]	0,19
РІСР, пг/мл	92 [88-138]	90 [79-100]	88 [78-96]	0,91
Структурно-функціональні показники серця				
ЛП, см	3,96 [3,61-4,75]	4,04 [3,74-4,45]	3,79 [3,59-4,15]#	0,006
ОЛП, см ³	45,9 [37,1-57,3]	51,2 [40,1-65,6]	41,3 [33,4-54,3]#	0,06
ЮЛП, см ³ /м ²	12,1 [9,4-15,2]	13,5 [10,3-17,2]	10,5 [8,5-13,4]#	0,04
ІММЛШ, г/м ²	161,9 [141,3-188,7]	151,5 [129,0-181,4]	132,9 [118,7-157,1]*#	0,003
КДО, мл	143,1 [108,2-195,2]	128,1 [100,7-161,9]	120,6 [98,1-142,4]*	0,024
ФВ, %	45,7 [36,0-57,1]	49,6 [38,5-60,2]	59,9 [46,3-65,2]*#	0,001
E/A	0,86 [0,68-1,21]	1,04 [0,79-1,27]	1,09 [0,85-1,21]	0,95
E _{ann}	0,08 [0,07-0,1]	0,09 [0,07-0,11]	0,11 [0,09-0,13]*#	0,001
E/E _{ann}	9,1 [6,5-10,9]	8,5 [6,3-10,3]	7,2 [5,9-10,4]	0,52
ТЛА _{сист.} , мм рт. ст.	45,8 [33,1-54,1]	28,6 [22,9-38,0]*	27,4 [22,2-38,8]*	0,006
МР, ст.	1,74±0,88	1,49±0,89	1,11±0,84*#	0,001

Примітки: * – вірогідність розбіжностей щодо групи осіб із помірним зниженням ШКФ (p<0,05); # – вірогідність розбіжностей щодо групи хворих із легким зниженням ШКФ (p<0,05).

У хворих із помірним зниженням ниркової функції в порівнянні з легким зниженням і нормальною функцією встановлені більш високі рівні цистатину С (на 23,8% і 33,4% відповідно), ММП-9 (на 14,9% і 13,1% відповідно). При збереженій фільтраційній спроможності нирок у порівнянні з м'якою та помірною нирковою дисфункцією зареєстровані більш високі рівні ТІМП-1 (на 6,9% і 8,3% відповідно).

Ремоделювання структурно-функціональних показників серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за наявності ниркової дисфункції характеризувалося збільшенням таких показників: ЛП, ОЛП, ЮЛП (рис. 1), ІММЛШ, КДО, ТЛА, ступеня важкості МР з одночасним зниженням ФВ і E_{ann}.

Кореляційний аналіз (рис. 2, 3) у групі хворих на ХСН ішемічного генезу з нирковою дисфункцією встановив наявність взаємозв'язків між ЮЛП і ФК СН (r=0,39; p=0,001),

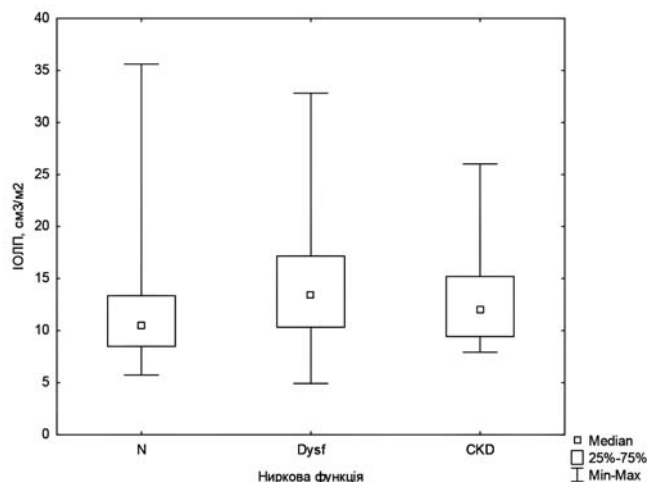


Рис. 1. Індексований об'єм лівого передсердя залежно від ШКФ.



ШКФ ($r=-0,21$; $p=0,001$), креатиніном ($r=0,22$; $p=0,001$), цистатином С ($r=0,54$; $p=0,001$), альдостероном ($r=0,39$; $p=0,23$), ТІМП-1 ($r=0,33$; $p=0,04$), NT-proBNP ($r=0,42$; $p=0,01$).

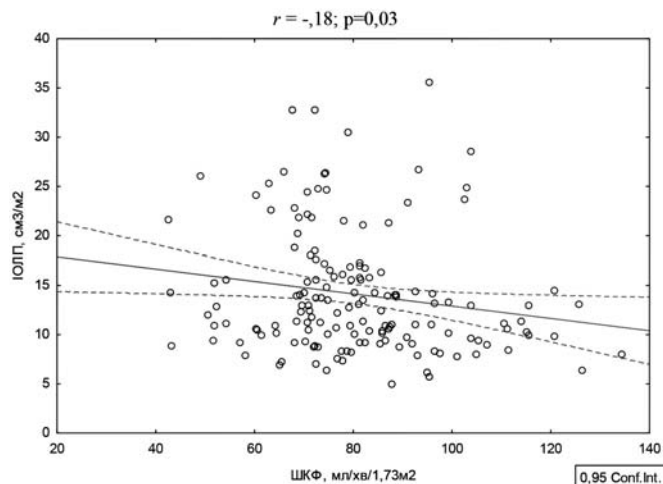


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між індексом об'єму лівого передсердя та ШКФ у хворих на ХСН ішемічного генезу.

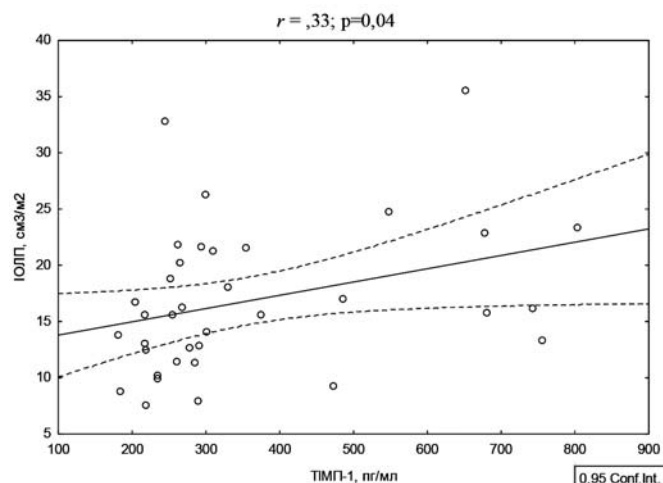


Рис. 3. Кореляційний взаємозв'язок між індексом об'єму лівого передсердя та ТІМП-1 у хворих на ХСН ішемічного генезу.

За результатами покрокового багатфакторного регресійного аналізу в започаткованій моделі (табл. 2), де $R^2=0,53$ ($p<0,0001$), незалежними предикторами для залежної змінної ЮЛП у хворих на ХСН ішемічного генезу є цистатин С, ТІМП-1 і ступінь важкості МР.

Таблиця 2

Результати багатфакторного покрокового регресійного аналізу для залежної змінної – ЮЛП

Незалежний чинник	β	B	t	p
ТІМП-1	0,29	0,008	2,25	0,03
Цистатин С	0,44	0,004	3,24	0,002
МР	0,42	2,87	3,25	0,002

ХХН є сильним і незалежним чинником ризику для серцево-судинних захворювань (ССЗ). У США поширеність ССЗ у пацієнтів із ХХН сягає 63% і прямо корелює з тяжкістю

останньої [6]. ХСН є провідним серцево-судинним ускладненням у хворих із ХХН, та її поширеність збільшується зі зниженням ниркової функції [7]. У популяційному дослідженні ARIC [8] захворюваність СН була втричі вищою в людей зі ШКФ <60 мл/хв/1,73м² у порівнянні з контрольною групою з розрахунковою ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м². У хворих на ХХН дуже поширені порушення структури і функції лівих відділів серця. Традиційно ХСН та її тяжкість асоціюють зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Однак у хворих ознаки недостатності кровообігу відзначають при незначно зниженій чи навіть нормальній систолічній функції ЛШ. Вагому роль у розвитку ХСН у цьому випадку відіграє дисфункція передсердь шляхом об'ємного перевантаження та їхнього структурного ремоделювання. Наявність гіпертрофії міокарда пов'язана зі зниженням щільності капілярів [9], що створює дисбаланс між потребами і постачанням кисню, тим самим викликаючи ішемію [10]. Ішемія стимулює апоптоз клітин міокарда, а також позаклітинний матрикс і накопичення колагену, що призводить до інтерстиціального фіброзу, який викликає жорсткість ЛШ, підвищення тиску наповнення ЛШ, порушення діастолічного наповнення та діастолічної дисфункції [11,12]. Крім того, фіброз міокарда посилює ішемію, зі зменшенням щільності капілярів і коронарного резерву [13], і значно збільшує ризик шлуночкової аритмії й раптової серцевої смерті [14]. ІХС також поширена серед пацієнтів із ХХН і сприяє ішемії, пошкодженню кардіоміоцитів і фіброзу [15].

Компоненти ЕЦМ регулюються матриксними металопротеїназами (ММП) [16]. Синтез і деградація колагену з порушенням балансу ММП/ТІМП відіграє важливу роль у процесі структурного ремоделювання передсердь. Структурна перебудова може бути виявленою за допомогою ехокардіографічного виміру ОЛП/ЮЛП [16,17]. Наші дані збігаються з даними попередніх досліджень, в яких посилена діяльність ММР-9 була запропонована як основний молекулярний механізм, що призводить до дилатації передсердь [16,18]. Через здатність до деградації структури більшості тканин ММП відповідальні за накопичення білків ЕЦМ, котрі можуть призвести до утворення фіброзу в різних органах, зокрема в нирках. У нашому дослідженні виявлено більш високі рівні ММР-9 у пацієнтів із помірною нирковою дисфункцією. Результати іншого дослідження демонструють захисну роль ММР-9 у розвитку ХХН безпосередньо через здатність до деградації ЕЦМ або шляхом пригнічення ендогенного ТІМП-1 і прозапальної відповіді [19].

Отже, важливо визначити час початку ремоделювання передсердь у пацієнтів. На підставі наших результатів, вважаємо, що ЮЛП і такі маркери фіброзу й запалення, як ММР-9, ТІМП-1, можуть передбачити початок процесу ремоделювання передсердь.

Висновки

Патологічне ремоделювання лівого передсердя у хворих на ХСМ є невід'ємною складовою структурно-функціональної перебудови серця, що асоціюється з порушенням балансу позаклітинного матриксу і зниженням функціонального стану нирок.



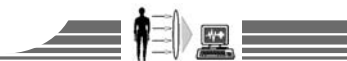
Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні прогностичної ролі нових маркерів фіброзу та параметрів ремоделювання лівого передсердя з метою оптимізації діагностики, профілактики та лікування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, ниркової дисфункції.

Список літератури

1. Berk B. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
2. Hamer R.A. The burden of chronic kidney disease / R.A. Hamer, A.M.El. Nahas // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 563–564.
3. Hundae A. Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes / A. Hundae, P. McCullough // *Nephron Clinical Practice.* – 2014. – Vol. 127(1–4). – P. 106–112.
4. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Баргій та ін. // *Серцева недостатність.* – 2012. – №3. – С. 60–96.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international. Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
6. Chronic Kidney Disease in the NHANES Population. *American Journal Of Kidney Diseases.* – 2010. – Vol. 55(1). – S35–S48.
7. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2010. – Vol. 25(5). – P. 1406–1416.
8. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. Kottgen, S.D. Russell, L.R. Loehr et al. // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2007. – Vol. 18(4). – P. 1307–1315.
9. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) / C.A. Herzog, R.W. Asinger, A.K. Berger et al. // *Kidney International.* – 2011. – Vol. 80(6). – P. 572–586.
10. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review / G. Cerasola, E. Nardi, A. Palermo et al. // *Journal of Nephrology.* – 2011. – Vol. 24(1). – P. 1–10.
11. Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients / C. Zoccali, F.A. Benedetto, G. Tripepi et al. // *Seminars in Dialysis.* – 2004. – Vol. 17(4). – P. 299–303.
12. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide / B. L'opez, A. Gonz'alez, N. Hermida et al. // *Kidney International.* – 2008. – Vol. 74(111). – S19–S23.
13. Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure--a role for erythropoietin? / K. Amann, M. Buzello, A. Simonaviciene et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2000. – Vol. 15(7). – P. 964–969.
14. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload / E. Ritz // *Kidney International.* – 2009. – Vol. 75(8). – P. 771–773.
15. Glassock R. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD / R.J. Glassock, R. Pecoits-Filho, S.H. Barberato // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* – 2009. – Suppl. 1. – S79–S91.
16. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, A. Rigopoulos et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – Vol. 11. – P. 77.
17. Left atrial remodeling and response to valsartan in the prevention of recurrent atrial fibrillation: the GISSI-AF echocardiographic substudy / L. Staszewsky, M. Wong, S. Masson et al. // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2011. – Vol. 4(6). – P. 721–728.
18. Goktekin O. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Goktekin // *Med Sci Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 463–470.
19. Wang L. Protective effect of exogenous matrix metalloproteinase-9 on chronic renal failure / L. Wang, J. Wang, Y. Wang et al. // *Experimental And Therapeutic Medicine.* – 2013. – Vol. 7. – P. 329–334.

References

1. Berk, B., Fujiwara, K., & Lehoux, S. (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *Journal Of Clinical Investigation, 117*(3), 568–575. doi: 10.1172/JCI31044.
2. Hamer, R., & Nahas, A M. El. (2006). The burden of chronic kidney disease. *BMJ, 332*(7541), 563–564. doi: 10.1136/bmj.332.7541.563.
3. Hundae, A., & McCullough, P. (2014). Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes. *Nephron Clinical Practice, 127*(1–4), 106–112. doi: 10.1159/000363705
4. Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist, 3*, 60–96 [in Ukrainian].
5. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements, 3*, 1–150.
6. Chronic Kidney Disease in the NHANES Population. (2010). *American Journal Of Kidney Diseases, 55*(1), S35–S48. http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.015.
7. Bagshaw, S., Cruz, D., Aspromonte, N., Daliento, L., Ronco, F., Sheinfeld, G. et al. (2010). Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation, 25*(5), 1406–1416. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
8. Kottgen, A., Russell, S., Loehr, L., Crainiceanu, C., Rosamond, W., Chang, P. et al. (2007). Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal Of The American Society Of Nephrology, 18*(4), 1307–1315. doi: 10.1681/ASN.2007020225.
9. Herzog, C., Asinger, R., Berger, A., Charytan, D., Díez, J., Hart, R. et al. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int, 80*(6), 572–586. doi: 10.1038/ki.2011.223.
10. Cerasola, G., Nardi, E., Palermo, A., Mulè, G., & Cottone, S. (2011). Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *JN, 24*(1), 1–10.
11. Zoccali, C., Benedetto, F., Tripepi, G., & Mallamaci, F. (2004). HYPERTENSION IN HEMODIALYSIS PATIENTS: Cardiac Consequences of Hypertension in Hemodialysis Patients. *Seminars In Dialysis, 17*(4), 299–303. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17331.x.
12. López, B., González, A., Hermida, N., Laviades, C., & Díez, J. (2008). Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int, 74*, S19–S23. doi: 10.1038/ki.2008.512.
13. Amann, K., Buzello, M., Simonaviciene, A., Miltenberger-Miltenyi, G., Koch, A., Nabokov, A. et al. (2000). Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure--a role for erythropoietin? *Nephrology Dialysis Transplantation, 15*(7), 964–969. doi: 10.1093/ndt/15.7.964.
14. Ritz, E. (2009). Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney Int, 75*(8), 771–773. doi: 10.1038/ki.2009.35.
15. Glassock, R., Pecoits-Filho, R., & Barberato, S. (2009). Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. *Clinical*



- Journal Of The American Society Of Nephrology*, 1, S79–S91. doi: 10.2215/CJN.04860709.
16. Kalogeropoulos, A., Tsiodras, S., Rigopoulos, A., Sakadakis, E., Triantafyllis, A., Kremastinos, D., & Rizos, I. (2011). Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*, 11(1), 77. doi: 10.1186/1471-2261-11-77.
 17. Staszewsky, L., Wong, M., Masson, S., Raimondi, E., Gramenzi, S., & Proietti, G. et al. (2011). Left Atrial Remodeling and Response to Valsartan in the Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation: The GISSI-AF Echocardiographic Substudy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 4(6), 721–728. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.965954.
 18. Goktekin, O. (2014). Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit*, 20, 463–470. doi: 10.12659/MSM.890635.
 19. Wang, L., Wang, J., Wang, Y., Fu, Q., Lei, Y. H., Nie, Z. Y., Qiu, J., & Bao, T. Y. (2014). Protective effect of exogenous matrix metalloproteinase-9 on chronic renal failure. *Experimental And Therapeutic Medicine*, 7, 329–334. doi: 103892/etm.2013.1409.

Відомості про автора:

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Сведения об авторе:

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Information about author:

Lashkul D. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Поступила в редакцию 12.01.2016 г.