

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.46:616.12-008.331.1:616.12-008.313.2

Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда

К. В. Протасов¹, В. З. Доржиева¹, Е. В. Батунова¹,
Н. Б. Антоненко², Е. А. Петухова²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

² Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Доржиева Валентина Зоригтеевна,
Иркутская ГМАПО —
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
м/р Юбилейный, д. 100,
Иркутск, Россия, 664049.
E-mail: mer_valentina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
31.05.17 и принята к печати 23.06.17.

Резюме

Цель исследования — изучить функцию почек во взаимосвязи с активностью фиброза и воспаления, насосной функцией сердца у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП). **Материалы и методы.** В основную группу включены 69 мужчин с АГ и ФП, в контрольную — 17 мужчин с АГ без ФП. Средний возраст составил 55,0 (50,0–57,0) и 52,0 (45,0–56,0) года соответственно. Определяли альбумин в утренней порции мочи, уровни креатинина, цистатина С, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) плазмы крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI, основанной на креатинине и цистатине. Определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по данным эхокардиографии. Сравнивали средние значения вышеуказанных параметров в основной и контрольной группах, а также при различных формах ФП. Изучали выраженность фиброза и воспаления, насосную функцию сердца в зависимости от почечной функции. **Результаты.** В основной группе уровень цистатина С был выше, а СКФ ниже, чем в контрольной группе (1,4 (1,2–1,7) и 1,2 (1,0–1,4) мг/л, $p = 0,015$; 62,2 (54,9–73,2) и 73,2 (66,1–78,6) мл/мин/1,73 м², $p = 0,01$). Группы различались по частоте выявления СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (40,6 и 11,8% соответственно, $p = 0,025$). Пароксизмальная форма ФП выявлена у 29 человек (42,0%), персистирующая — у 17 (24,6%), постоянная — у 23 (33,4%). По мере перехода ФП из одной формы в другую уровень цистатина С увеличивался: с 1,3 (1,1–1,4) мг/л при пароксизмальной до 1,7 (1,2–1,8) мг/л при персистирующей и до 1,5 (1,3–1,7) мг/л при постоянной форме ($p = 0,006$). Содержание ММП-2 в крови у пациентов с ФП было выше, чем в контрольной группе (16,4 (13,9–19,3) и 11,3 (9,8–12,1) нг/мл, $p < 0,001$), и увеличивалось при переходе ФП из одной формы в другую: с 14,6 (12,1–18,4) нг/мл при пароксизмальной форме до 15,5 (12,9–16,5) нг/мл при персистирующей ФП и до 18,0 (16,4–21,6) нг/мл при постоянной ФП ($p = 0,009$). В основной группе средняя ФВ была ниже, чем в контрольной (65,0 (60,0–

68,0) и 68,0 (66,0–71,0)%; $p < 0,001$). Среди пациентов с АГ в сочетании с ФП выявлены взаимосвязи вчСРБ с цистатином С ($r = 0,34$, $p = 0,004$) и СКФ ($r = -0,28$, $p = 0,02$), ФВ с цистатином С ($r = -0,34$, $p = 0,004$) и СКФ ($r = 0,34$, $p = 0,004$). Между ММП-2 и почечными показателями значимой корреляции не выявлено. **Заключение.** У пациентов с АГ-ассоциированной ФП, по сравнению с пациентами с АГ и синусовым ритмом, выше концентрация ММП-2 и цистатина С в крови, ниже СКФ. По мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП нарастают почечная дисфункция и активность процесса фиброобразования. Ухудшение функции почек при ФП сопровождается повышением активности воспаления и снижением ФВ левого желудочка при отсутствии динамики ММП-2.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок, матриксная металлопротеиназа-2

Для цитирования: Протасов К. В., Доржиева В. З., Батунова Е. В., Антоненко Н. Б., Петухова Е. А. Функция почек у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом, воспалением и сократительной способностью миокарда. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551

Renal function in hypertensive patients with atrial fibrillation: association with systemic fibrosis, inflammation and cardiac function

K. V. Protasov¹, V. Z. Dorzhieva¹, E. V. Batunova¹, N. B. Antonenko², E. A. Petuhova²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Irkutsk

² Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Valentina Z. Dorzhieva,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education — Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
100 Yubileyniy m/r, Irkutsk,
664049 Russia.
E-mail: mer_valentina@mail.ru

Received 31 May 2017;
accepted 23 June 2017.

Abstract

Objective. To study the renal function in relation to fibrosis, inflammation and left ventricular ejection fraction in patients with essential hypertension (HTN) and atrial fibrillation (AF). **Design and methods.** The main group included 69 males with HTN and AF, the control group consisted of 17 hypertensive males without AF. The average age was 55,0 (50,0–57,0) and 52,0 (45,0–56,0) years old, respectively. We identified first-morning urine albumin, plasma creatinine, cystatin C, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the CKD-EPI formula based on creatinine and cystatin levels. Left ventricular ejection fraction (EF) was determined by echocardiography. All the parameters were compared in the study groups, as well as in patients with different forms of AF. We also evaluated fibrosis and inflammation severity as well as cardiac function in relation to renal function. **Results.** In the main group the level of cystatin C was higher and GFR lower than in the control one (1,4 (1,2–1,7) and 1,2 (1,0–1,4) mg/l, $p = 0,015$; 62,2 (54,9–73,2) and 73,2 (66,1–78,6) ml/min/1,73 m², $p = 0,01$). The groups differed in the incidence of GFR < 60 ml/min/1,73 m² (40,6 and 11,8%, respectively; $p = 0,025$). Paroxysmal AF was diagnosed in 29 men (42,0%), persistent AF — in 17 (24,6%), and permanent AF — in 23 cases (33,4%).

Cystatin C level increased from 1,3 (1,1–1,4) mg/l in paroxysmal AF up to 1,7 (1,2–1,8) mg/l in persistent AF and up to 1,5 (1,3–1,7) mg/l in permanent AF ($p = 0,006$). Plasma MMP-2 level was higher in AF patients than in the control group (16,4 (13,9–19,3) and 11,3 (9,8–12,1) ng/ml, respectively; $p < 0,001$). It also increased from 14,6 (12,1–18,4) ng/ml in paroxysmal AF up to 15,5 (12,9–16,5) ng/ml in persistent AF and to 18,0 (16,4–21,6) ng/ml in permanent AF ($p = 0,009$). In the main group mean EF was lower than in the control group (65,0 (60,0–68,0) and 68,0 (66,0–71,0)%; $p < 0,001$). The following correlations were found in HTN patients with AF: hsCRP with cystatin C ($r = 0,34$, $p = 0,004$) and GFR ($r = -0,28$, $p = 0,02$); EF with cystatin C ($r = -0,34$, $p = 0,004$) and GFR ($r = -0,34$, $p = 0,004$). No significant correlations between MMP-2 and renal indicators were found.

Conclusions. In HTN patients with AF compared to HTN patients with sinus rhythm, MMP-2 and cystatin C serum levels are higher while GFR is lower. Renal dysfunction and fibrosis severity increase in patients with permanent AF compared to persistent and paroxysmal forms. Deterioration of renal function at AF is associated with inflammation increase and left ventricular EF decline in the absence of MMP-2 level change.

Key words: essential hypertension, atrial fibrillation, chronic kidney disease, cystatin C, high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-2

For citation: Protasov KV, Dorzhieva VZ, Batunova EV, Antonenko BN, Petuhova EA. Renal function in hypertensive patients with atrial fibrillation: associations with systemic fibrosis, inflammation and cardiac function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-543-551

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное клинически значимое нарушение ритма — представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку ассоциирована с пятикратным увеличением риска развития инсульта и двукратным увеличением риска общей смертности [1]. Функция почек на фоне ФП ухудшается [2, 3]. В то же время почечная дисфункция сама по себе рассматривается в качестве предрасполагающего фактора для развития ФП [4].

Артериальная гипертензия (АГ) является общепризнанным фактором поражения почек. Повышенный уровень артериального давления (АД) является предиктором развития почечной недостаточности в отдаленном периоде [5]. Известно, что ухудшение почечной функции встречается у 15% пациентов с АГ [6].

Частота и закономерности развития почечной дисфункции у пациентов с АГ в сочетании с ФП изучены недостаточно. Известно, что ФП у пациентов с АГ и хронической болезнью почек (ХБП) встречается в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без ХБП [7]. При изучении взаимосвязей ФП и ХБП в общей популяции было установлено, что нарушение функции почек связано с воспалением и гиперкоагуляцией. Данные патофизиологические механизмы также участвуют в развитии и прогрессировании ФП [8], что отчасти может объяснить поражение почек при ФП. Кроме того, фиброз миокарда, определяющий структурное ремоделирование левого предсердия и, как следствие, развитие ФП [9], вероятно, сочетается с ухудшением внутрисердечной гемодинамики и с активацией почечного фиброгенеза.

Взаимосвязи почечной функции у пациентов с АГ-ассоциированной ФП с тяжестью ФП, процессами фиброобразования, воспаления, сократительной функцией левого желудочка ранее не изучались. Это и определило **цель нашего исследования** — оценка функции почек во взаимосвязи с активностью фиброза и воспаления, насосной функцией сердца у пациентов с АГ и ФП.

Материалы и методы

Нами обследовано 69 мужчин с АГ и ФП. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования. Критерии включения в основную группу: мужчины в возрасте от 35 до 59 лет с АГ и ФП, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: верифицированная стенокардия, инфаркт миокарда и хирургическое лечение ишемической болезни сердца в анамнезе, фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, поражение сердечных клапанов, сахарный диабет, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, аномалии развития и доброкачественные новообразования почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², отказ больного подписать информированное согласие на участие в исследовании.

В контрольную группу были включены 17 мужчин с АГ без ФП. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту — 55,0 (50,0–57,0) и 52,0 (45,0–56,0) года ($p = 0,09$), среднему уровню АД — 140 (129–158) / 90 (80–100) и 140 (130–145) / 88 (83–90) мм рт. ст. ($p = 0,66$ и $p = 0,37$).

Диагностика ФП и ее форм (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) осуществлялась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП [10].

Антитромботические препараты получали 52 пациента с ФП (75,0%), из них 23 (33,0%) принимали ацетилсалициловую кислоту, 4 (6,0%) — новые пероральные антикоагулянты, 25 (36,0%) — варфарин. Международное нормализованное отношение находилось в терапевтическом интервале у 5 из 25 человек. Постоянно антиаритмическую терапию получали 28 человек (40,6%).

АГ устанавливалась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии [11]. Контролируемая АГ выявлена у 22 человек (32,0%) основной группы и у 7 (41,2%) пациентов из контрольной группы ($p = 0,47$). Структура антигипертензивной терапии выглядела следующим образом: диуретики принимали 21 человек (30,4%) основной и 2 человека (11,8%) контрольной группы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 48 (69,4%) и 9 человек (52,9%) соответственно, антагонисты кальциевых каналов — 6 (8,7%) и один пациент (5,8%) соответственно. Частота применения классов антигипертензивных препаратов в группах не различалась. Пациенты с ФП и без ФП были сопоставимы по длительности АГ (4,0 (2,0–7,0) и 5,0 (2,0–6,0) лет, $p = 0,9$).

У всех пациентов определяли альбумин в утренней порции мочи количественно методом твердофазного иммунометрического анализа (набор реагентов Nuscocard Микроальбумин, Axis-Shield, Норвегия). Уровень креатинина плазмы оценивали методом Яффе, сывороточного цистатина С — методом иммуноферментного анализа (набор реагентов “Human Cystatin C”, BioVendor, Чехия). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанной на уровне креатинина и цистатина С в крови [12].

Маркером фиброза служила матриксная металлопротеиназа (ММП-2), которую определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (набор реагентов “Total MMP-2”, “R&D Systems”, США).

Для оценки активности воспалительного процесса измеряли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (набор реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный», «Вектор-Бест», Россия). Проводили эхокардиографию. Для оценки сократительной способности миокарда учитывали ФВ левого желудочка.

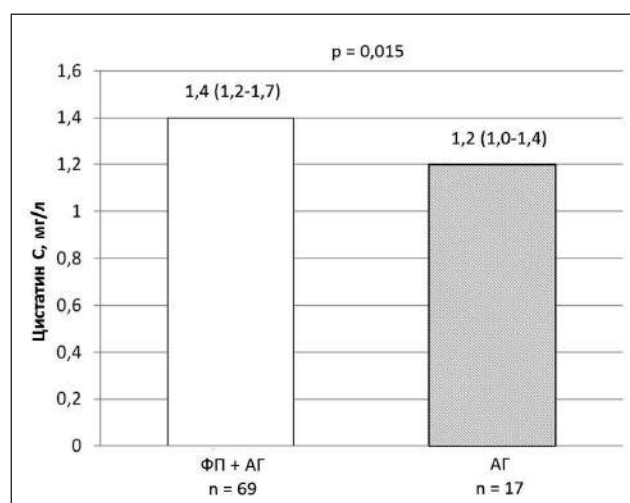
Сравнивали показатели почечной функции, фиброза, воспаления, насосной функции сердца в основной и контрольной группах, а также при различных формах ФП. Оценивали взаимосвязи фиброза, воспаления и насосной функции сердца с показателями почечной функции посредством корреляционного анализа и сравнения медиан в подгруппах с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Использовали пакет программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, США). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову, Шапиро–Уилку. Так как был выявлен непараметрический характер распределения, средние значения представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между верхним и нижним квартилем за исключением уровней альбуминурии, которые для наглядности отображали в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Различия средних оценивали по критериям Манна–Уитни (U) и Краскела–Уоллиса, относительных показателей — по χ^2 . Проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты

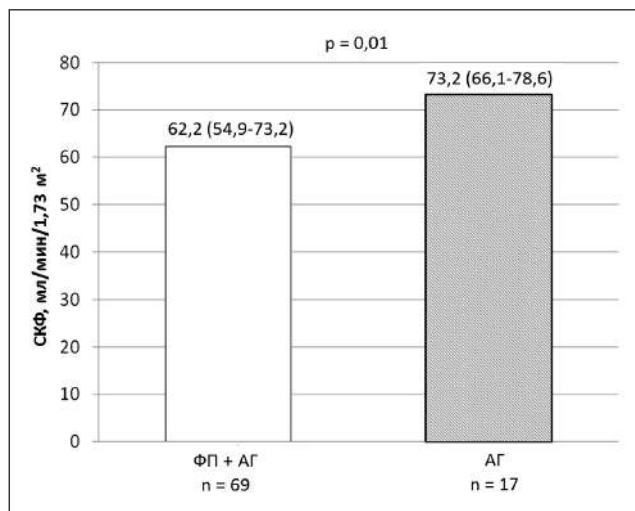
У пациентов с АГ и ФП уровень цистатина С был выше, а СКФ — ниже, чем у пациентов с АГ без ФП (рис. 1, 2). Концентрация сывороточного креатинина и степень альбуминурии в данных группах не различались (94,0 (79,0–100,0) и 89,0 (83,0–96,0) мкм/л, $p = 0,5$; $10,8 \pm 16,2$ и $7,1 \pm 14,0$ мкг/мл, $p = 0,3$).

Рисунок 1. Уровень цистатина С у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий



Примечание: «ФП + АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом.

Рисунок 2. Скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией в сочетании с фибрилляцией предсердий



Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; «АГ + ФП» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом.

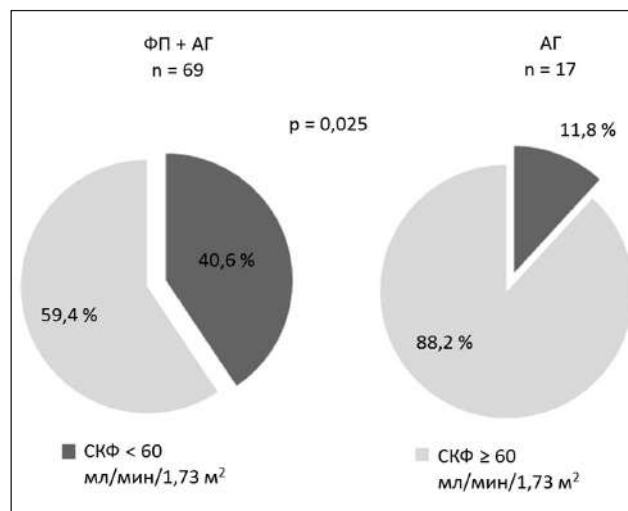
Доля пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² была значимо больше в основной группе по сравнению с контрольной (рис. 3).

В основной группе пароксизмальная форма ФП выявлена у 29 человек (42,0%), персистирующая — у 17 (24,6%), постоянная — у 23 (33,4%).

В таблице 1 представлены параметры почечной функции в зависимости от формы ФП.

Из таблицы 1 следует, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень цистатина С был наименьшим и увеличивался по мере утяжеления

Рисунок 3. Доли пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации в исследуемых группах



Примечание: «АГ + ФП» — группа пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий; «АГ» — группа пациентов с артериальной гипертензией и синусовым ритмом; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ФП (при персистирующей и постоянной форме). СКФ при пароксизмальной форме была максимальной по сравнению с персистирующей и постоянной формами ФП. Количество пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² увеличивалось по мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП.

Мы изучили показатели системного фиброза, воспаления и сократительной способности сердца в исследуемых группах (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что у больных АГ в сочетании с ФП содержание ММП-2 в крови было вы-

ПАРАМЕТРЫ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Таблица 1

Показатель почечной функции	Форма ФП			P
	Пароксизмальная, n = 29	Персистирующая, n = 17	Постоянная, n = 23	
Цистатин С, мг/л, Ме (ИИ)	1,3 (1,1–1,4)	1,7 (1,2–1,8)	1,5 (1,3–1,7)***	0,006
Креатинин, мкм/л, Ме (ИИ)	88,0 (74,0–97,0)	95,0 (89,0–100,0)	97,0 (79,0–105,0)	0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м², Ме (ИИ)	71,9 (62,1–79,3)	59,3 (52,3–70,2)**	58,1 (53,7–63,0)***	0,002
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², n	5 (17,2%)	10 (58,8%)**	13 (56,5%)***	0,003****
Альбумин* утренней разовой порции мочи, мг/л, M ± σ	9,57 ± 16,3	17,0 ± 19,3	7,9 ± 12,5	0,3

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; ИИ — интерквартильный интервал; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * — для наглядности средние значения представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (σ); ** — p 1–2 < 0,01; *** — p 1–3 = 0,01, **** — p по χ² Пирсона; Ме — медиана; M ± σ — среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Таблица 2

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО
С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатель, Ме (ИИ)	Основная группа, n = 69	Контрольная группа, n = 17	p
ФВ, %	65,0 (60,0–68,0)	68,0 (66,0–71,0)	< 0,001
вчСРБ, мг/л	7,3 (2,6–17,9)	4,5 (2,2–9,1)	0,34
ММП-2, нг/мл	16,4 (13,9–19,3)	11,3 (9,8–12,1)	< 0,001

Примечание: ФВ — фракция выброса; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; Ме — медиана.

Таблица 3

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО
С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Показатель, Ме (ИИ)	Форма ФП			p
	Пароксизмальная, n = 29	Персистирующая, n = 17	Постоянная, n = 23	
ФВ, %	66,0 (64,0–69,0)	64,0 (59,0–67,0)*	63,0 (57,0–68,0)	0,07
вчСРБ, мг/л	3,4 (1,69–15,5)	7,1 (2,6–20,0)	9,3 (4,0–20,5)**	0,1
ММП-2, нг/мл	14,6 (12,1–18,4)	15,5 (12,9–16,5)	18,0 (16,4–21,6)***	0,009

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; * — $p_{1-2} = 0,038$; ** — $p_{1-3} = 0,045$; *** — $p_{1-3} = 0,009$; Ме — медиана.

Таблица 4

**ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, УРОВНИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО
С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ**

Показатель, Ме (ИИ)	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² , n = 41	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n = 28	p
ФВ, %	65,0 (63,0–69,0)	63,0 (58,0–68,0)	0,06
вчСРБ, мг/л	4,0 (2,0–15,6)	9,9 (4,0–20,2)	0,05
ММП-2, нг/мл	15,5 (12,9–18,4)	16,7 (14,4–19,6)	0,5

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ — фракция выброса; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ИИ — интерквартильный интервал; Ме — медиана, рассчитанная на основании креатинина и цистатина С.

ше, а ФВ левого желудочка ниже, чем в контрольной группе. Почти у всех пациентов обеих групп ФВ превышала 50% (у 66 (95,7%) и 17 человек (100%); $p = 0,38$).

В таблице 3 представлены медианы ФВ, вчСРБ, ММП-2 в подгруппах пациентов с различными формами ФП.

Как видно в таблице 3, при переходе от пароксизмальной к постоянной форме ФП содержание ММП-2 в крови увеличивалось. Отмечен более высокий уровень вчСРБ при постоянной форме по сравнению с персистирующей и пароксизмальной. ФВ левого желудочка была выше при пароксизмальной форме, чем при персистирующей и постоянной формах.

Корреляционный анализ между параметрами функции почек и показателями фиброза, воспаления и сократительной функции сердца у пациентов с ФП показал, что существует значимая связь вчСРБ с цистатином С ($r = 0,34$, $p = 0,004$) и СКФ ($r = -0,28$, $p = 0,02$), ФВ с СКФ ($r = 0,34$, $p = 0,004$) и цистатином С ($r = -0,34$, $p = 0,004$). Между ММП-2 и почечными показателями связи не выявлено.

В таблице 4 представлены медианы ФВ, вчСРБ и ММП-2 в зависимости от величины СКФ. Концентрация вчСРБ в крови была выше у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В данной подгруппе имеется тенденция к снижению сократительной способности миокарда по сравнению с подгруппой СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Обсуждение

В работе изучена функция почек у пациентов с АГ в сочетании с ФП молодого и среднего возраста. Результаты показали, что наличие ФП ассоциировано с нарастанием дисфункции почек на фоне АГ: при ФП были выше цистатин С и ниже СКФ, была большей доля пациентов с умеренным снижением СКФ. Данный факт был установлен и другими авторами [7, 13]. Однако в эти исследования были включены пациенты более старшего возраста, с впервые выявленной ФП, без установленной ХБП, с сахарным диабетом. Кроме того, расчет СКФ производился только на основании сывороточного креатинина.

В исследованиях ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study, 2011) и REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study, 2011) также была установлена взаимосвязь снижения СКФ у пациентов с ФП на фоне АГ [14, 15]. В то же время по результатам исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease, 2016) снижения СКФ на фоне ФП не отмечалось [16].

По нашим данным, выраженность альбуминурии у больных АГ при наличии и в отсутствие ФП не различалась, что не соответствует литературным сведениям о повышении экскреции альбумина с мочой у пациентов с АГ и ФП по сравнению с группой без ФП [17, 18]. Это разногласие можно объяснить включением в указанные выше исследования пациентов преимущественно с постоянной формой ФП, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, тогда как нами изучены лица молодого и среднего возраста без ишемической болезни сердца и сахарного диабета.

Мы провели анализ показателей почечной функции в зависимости от формы ФП. Было обнаружено, что увеличение концентрации цистатина С в крови и снижение СКФ связаны с нарастанием тяжести ФП. Более высокий уровень сывороточного креатинина и снижение СКФ ранее определялись у пациентов с постоянной формой ФП [19]. Наши результаты совпадают с выводами указанных выше работ, однако получены у больных АГ и на более широком спектре почечных показателей. Таким образом, ранее высказанное предположение о том, что почечная дисфункция является предиктором прогрессирования пароксизмальной и персистирующей форм ФП в постоянную [19], справедливо и для пациентов с АГ-ассоциированной ФП.

Содержание сывороточного маркера фиброза ММП-2 в крови у пациентов с ФП было выше, чем в контрольной группе, что подтверждает роль миокардиального фиброза в патогенезе заболевания

и согласуется с другими работами, где были изучены пациенты с резистентной АГ, ревматической болезнью сердца [20]. Нами впервые установлена закономерность распределения ММП-2 в зависимости от формы ФП: уровень ММП-2 увеличивался по мере перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП. Ранее установлено, что другой маркер фиброза — ММП-9, напротив, не изменялся в зависимости от формы ФП, а тканевый ингибитор ММП-1 имел тенденцию к снижению при постоянной ФП [21]. Повышение ММП-2 наблюдалось при рецидивах аритмии [22]. Повышение уровня ММП-2 в крови может указывать на активацию процессов фиброобразования ткани предсердий, что способствует последующему электрическому ремоделированию миокарда.

Нами не обнаружено различия в концентрации вЧСРБ как между основной и контрольной группами, так и по мере нарастания тяжести ФП, хотя наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя. Это не соответствует литературным данным о повышении вЧСРБ у пациентов с ФП, а также при персистирующей и постоянной формами ФП в сравнении с пароксизмальной [23, 24]. Однако эти взаимосвязи были определены у пациентов с изолированной ФП.

Результаты исследования показали, что у пациентов с АГ в сочетании с ФП снижается насосная функция левого желудочка, особенно у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. Это можно объяснить изменением электрических, механических и структурных свойств кардиомиоцитов предсердий, что способствует перегрузке объемом левого предсердия и его расширению, с последующим увеличением преднагрузки на левый желудочек. Существенные различия по ФВ между пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами были также найдены при исследовании больных ФП более старшего возраста [25]. По другим данным, полученным у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, ФВ не зависела от наличия ФП [26].

Одной из задач нашего исследования было уточнение роли процессов воспаления и фиброза, ухудшения сократительной способности миокарда в развитии дисфункции почек у лиц с АГ-ассоциированной ФП. Результаты показали, что по мере ухудшения почечной функции нарастает вЧСРБ и снижается ФВ. Ранее подобные взаимосвязи были обнаружены у пациентов без ФП [27–29].

При оценке процесса системного фиброза у больных АГ с сопутствующей ФП картина оказалась иной: концентрация ММП-2 не связана с функцией почек, в то время как была явно ассоциирована

с наличием и переходом ФП от пароксизмальной к постоянной форме. Известно, что повышение ММП-2 в крови было ассоциировано с прогрессированием почечной дисфункции, но у пациентов с ишемической болезнью сердца и без сопутствующей аритмии [30].

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что при АГ активность процессов фиброобразования в большей степени определяет развитие ФП и переход от пароксизмальной к постоянной форме. На снижение почечной функции у пациентов с уже имеющейся ФП преимущественно влияют системное воспаление и нарушения внутрисердечной гемодинамики вследствие падения сократительной способности миокарда.

Заключение

У больных АГ с сопутствующей ФП уровень цистатина С крови выше, а СКФ ниже, чем у пациентов без ФП. По мере нарастания тяжести ФП усугубляется почечная дисфункция в виде увеличения концентрации цистатина С в крови и снижения СКФ. Процессы фиброобразования активнее протекают при наличии ФП и нарастают при переходе ФП от пароксизмальной к постоянной форме, но не связаны с ухудшением функции почек. Почечная дисфункция у больных АГ в сочетании с ФП ассоциирована с активацией воспаления и снижением сократительной способности миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (2010) guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
2. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):897–902. doi:10.1053/j.ajkd.2005.07.044
3. Prineas RJ, Soliman EZ, Howard G, Howard VJ, Cushman M, Zhang ZM et al. The sensitivity of the method used to detect atrial fibrillation in population studies affects group-specific prevalence estimates: ethnic and regional distribution of atrial fibrillation in the REGARDS study. *J Epidemiol*. 2009;19(4):177–181. doi:10.2188/jea.je20081032
4. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol*. 2017;69(1):3–10. doi:10.1016/j.jjcc.2016.07.008
5. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of

hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc*. 2002;288(19):2421–31. doi:10.1001/jama.288.19.2421

6. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1616–22. doi:10.1097/01.asn.0000127045.14709.75

7. Horio T, Iwashima Y, Kamide Key, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010;28(8):1738–44. doi:10.1097/hjh.0b013e32833a7dfe

8. Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen J, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace*. 2012;14(6):810–7. doi:10.1093/europace/eur402

9. Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):487–494. [Drapkina OM, Emelyanov AV. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(6):487–494. In Russian].

10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385–413.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

12. Zhu Y, Ye X, Zhu B, Pei X, Wei Lu, Wu J et al. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equations and other four approved equations. *PloS One*. 2014;9(1): e84688. doi:10.1371/journal.pone.0084688

13. Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, Kobayashi K, Terasawa Y, Sakai K et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan. *Circ J*. 2008;72(6):909–13. doi:10.1253/circj.72.90

14. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(25):2946–53. doi:10.1161/circulationaha.111.020982

15. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):26–32. doi:10.1161/circep.110.957100

16. Marcos EG, Geelhoed B, Van Der Harst P, Bakker SJ, Gansevoort RT, Hillege HL et al. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study. *Europace*. 2017; pii: euw373:1–7. doi:10.1093/europace/euw373

17. Böhm M, Thoenes M, Neuberger HR, Graber S, Reil J-C, Bramlage P et al. Atrial fibrillation and heart rate independently correlate to microalbuminuria in hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1364–71. doi:10.1093/eurheartj/ehp124

18. Гендлин Г. Е., Резник Е. В., Сторожаков Г. И., Мелехов А. В., Ускова О. В., Федоровская Т. В. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010;12(4):255–262. [Gendlin GE, Reznik EV, Storozhakov GI, Melekhov AV, Uskova OV, Fedorovskaya TV et al. The relationship

of atrial fibrillation and renal function in patients with chronic heart failure. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2010;12(4):255–262. In Russian].

19. Barrios V, Escobar C, Calderon A, Zamorano JL. Prevalence of renal dysfunction according to the type of atrial fibrillation and anticoagulation treatment in patients who attended primary care in Spain. *Future Cardiol*. 2014;10(2): 215–220. doi:10.2217/fca.14.2

20. Sasaki N, Okymura Y, Watanabe I, Mano H, Nagashima K, Sonoda K et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39(3):241–9. doi:10.1007/s10840-013-9867-6

21. Григориади Н. Е., Василец Л. М., Ратанова Е. А., Карпунина Н. С., Туев А. В. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*. 2013;91(10):34–37. [Grigoriadi NE, Vasilets LM, Ratanova EA, Karpunina NS, Tuev AV. Changes in the serum marker of cardiac fibrosis and inflammation associated with atrial fibrillation. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(10):34–7. In Russian].

22. Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S, Lehmann R, Hohnloser SH. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(11):1029–36. doi:10.1007/s00392-011-0337-9

23. Zheng L, Sun W, Yoa Y, Hou B, Qiao Y, Zhang S. Associations of big endothelin-1 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(5):465–470. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.05.005

24. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Anderson U, Conolly SJ et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2015;170(6):1151–60. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.018

25. Im S, Chun KJ, Park S-J, Park K-M, Kim JS, On YK. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(7):895–902. doi:10.3346/jkms.2015.30.7.895

26. Hensen L, Delgado V, Leung M, De Bie MK, Buiten M, Schalij M et al. Echocardiographic associates of atrial fibrillation in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*;2017;32(8):1409–1414. doi:10.1093/ndt/gfw352

27. Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in patients with severe chronic kidney disease (stage 4): a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(4):220–7. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005

28. Schei J, Stefansson VT, Eriksen BO, Jenssen TG, Solbu MD, Wilsaard T et al. Association of TNF receptor 2 and CRP with GFR decline in the general nondiabetic population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):624–34. doi:10.2215/CJN.09280916

29. Maile MD, Armstrong WF, Jewell ES, Engoren MC. Impact of ejection fraction on infectious, renal, and respiratory morbidity for patients undergoing noncardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2017;36:1–9. doi:10.1016/j.jclinane.2016.08.038

30. Hsu T, Kou K, Hung S, Huang P, Chen J, Tarng D. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One*. 2013;8(7): e70132. doi:10.1371/journal.pone.0070132

Информация об авторах

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Доржиева Валентина Зоригтеевна — аспирант кафедры кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Батунова Елена Владимировна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Антоненко Нина Борисовна — заместитель главного врача по медицинской части НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»;

Петухова Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД».

Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Cardiology and Cardiovascular Prevention Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Valentina Z. Dorzhieva, MD, Postgraduate Student, Cardiology and Cardiovascular Prevention Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Elena V. Batunova, MD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;

Nina B. Antonenko, MD, Deputy Chief Doctor, the Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”;

Elena A. Petuhova, MD, PhD, Functional Diagnostics Department, the Road Clinical Hospital on Irkutsk-Passenger Station of Public Corporation “Russian Railways”.