

ПЕРЕСТРОЙКА СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИСТАТИН-С ОБУСЛОВЛЕННОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Миронова С. В., Полянская Е. А., Суровцева М. В.

Цель. Изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца и артерий у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии в зависимости от цистатин С-обусловленной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Материал и методы. 60 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет с постоянной формой ФП ишемической этиологии. Всем пациентам были выполнены эхокардиография с верификацией дисфункции: систолическая функция оценивалась по фракции выброса левого желудочка по методу Simpson, для оценки диастолической дисфункции производилось определение скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана; суточное мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография периферических артерий, оценка почечной функции с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) по креатинину и цистатину С, оценка статуса коллагенообразования по уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). В первой части исследования пациенты были разделены на три группы — по уровню СКФ <30 мл/мин/1,73 м², 30-60 мл/мин/1,73 м² и >60 мл/мин/1,73 м². Во второй — по уровню цистатина С ниже и выше референсного значения.

Результаты. У больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии концентрация цистатина С в крови имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с NT-proBNP ($r=0,60$; $p=0,003$), индекс массы миокарда левого желудочка ($r=0,68$; $p=0,005$), E/e' среднее ($r=0,73$; $p<0,001$), время изоволюмического расслабления ($r=0,53$; $p=0,012$), среднесуточной частоты сердечных сокращений ($r=0,51$; $p=0,016$), низкой степени зависимости — с TIMP-1 ($r=0,26$, $p=0,002$), обратные сильной степени зависимости — с SDNN ($r=-0,59$; $p<0,001$). СКФ (CKD-EPIcys) имеет обратные сильной степени зависимости взаимосвязи с septal e' ($r=-0,51$ $p=0,041$), с R-AI ($r=-0,74$; $p<0,001$), с CAVI1 ($r=-0,53$; $p=0,008$), и прямые средней степени зависимости — с SDNN ($r=0,42$; $p<0,001$).

Заключение. Определение концентрации цистатина С в крови и цистатин С-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической

этиологии являются не только ранними маркерами ХБП, но и факторами риска развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (сердца, сосудов).

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 14–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-14-20>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Миронова С. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Полянская Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Суровцева М. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

eaolyanskaya@gmail.com

ВСП — вариабельность сердечного ритма, ДД — диастолическая дисфункция, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula, IVRT — время изоволюмического расслабления (iso-volumic relaxation time), SDNN — стандартное отклонение интервалов RR (standard deviation of normal to normal intervals RR).

Рукопись получена 30.01.2018

Рецензия получена 06.02.2018

Принята к публикации 13.02.2018

REMODELING OF THE HEART AND VESSELS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ACCORDING TO CYSTATIN C-RELATED GLOMERULAR FILTRATION RATE

Mironova S. V., Polyanskaya E. A., Surovtseva M. V.

Aim. To investigate on structural and functional specifics of the left cardiac chambers and arteries in patients with permanent atrial fibrillation (AF) comorbid with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin, with relation to cystatin C-dependent glomerular filtration rate (GFR).

Material and methods. Sixty patients, age 35-60 y.o., with permanent AF of ischemic origin. All patients underwent echocardiography for the dysfunction verification: systolic function was assessed by ejection fraction of the left ventricle by Simpson, diastolic function was assessed via the velocity of transmitral currents and visualization of tissues of the mitral valve; Holter ECG monitoring was done, as volumetric sphygmopletismography of peripheral arteries, assessment of kidney function by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) by creatinine and cystatin C, evaluation of the status of collagen production by the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 (TIMP-1), measurement of NT-proBNP. In the first part of the study, patients were selected to 3 groups: by GFR <30 mL/min/1,73 m², 30-60 mL/min/1,73 m² and >60 mL/min/1,73 m². In the second — by cystatin C levels below or higher than the referent.

Results. In the permanent AF with ischemic CHF patients, concentration of cystatin C in the blood correlates strongly depending on the NT-proBNP ($r=0,60$; $p=0,003$),

left ventricle myocardial mass index ($r=0,68$; $p=0,005$), mean E/e' ($r=0,73$; $p<0,001$), isovolumetric relaxation time ($r=0,53$; $p=0,012$), mean daily heart rate ($r=0,51$; $p=0,016$); correlates weakly with TIMP-1 ($r=0,26$, $p=0,002$); correlates negatively strongly with SDNN ($r=-0,59$; $p<0,001$). The GFR (CKD-EPIcys) correlates negatively strongly with the septal e' ($r=-0,51$; $p=0,041$), with R-AI ($r=-0,74$; $p<0,001$), with CAVI1 ($r=-0,53$; $p=0,008$), and directly moderately with SDNN ($r=0,42$; $p<0,001$).

Conclusion. Assessment of cystatin C in the blood and cystatin C-dependent GFR in permanent AF and ischemic CHF are not only the early markers of CKD, but are the risk factors of development and progression of target organs (heart, vessels).

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 14–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-14-20>

Key words: atrial fibrillation, chronic heart failure, glomerular filtration rate, cystatin C.

E. A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health, Perm, Russia.

Частота встречаемости сочетания хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фибрилляцией предсердий (ФП) как у амбулаторных больных, так и в стационарных условиях варьирует от 30 до 50%. Доля пациентов, у которых ХСН сочетается с другими коморбидными состояниями, достигает 80% [1]. Значительная часть их приходится на хроническую болезнь почек (ХБП). Среди пациентов с ХСН частота ХБП составляет от 9,2% при врожденных пороках сердца до 71,2% при ишемической этиологии ХСН [2].

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП содержат указание на увеличение риска развития ФП у больных ХБП в 2,5 раза даже при сохраненной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при умеренном снижении СКФ — почти на 70%, а в терминальных стадиях — до 3,5 раз [3]. По результатам регистра GARFIELD-AF (The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation), в который было включено 28628 пациентов с ФП при наблюдении в течение 2 лет, продемонстрировано, что ХБП оказывает даже более существенное влияние на прогноз больных с ФП, чем застойная ХСН [4].

Следовательно, ХБП вносит значительный вклад в развитие и течение как ФП, так и ХСН. Тесные взаимосвязи в патогенезе, клинике и прогнозе этих состояний помещают такого полиморбидного пациента в фокус внимания кардиолога.

Выбор метода оценки функционального состояния почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН играет существенную роль. Многочисленные исследования предъявляют недостаточную информативность и высокую частоту ошибки результата у пациентов с ФП в сочетании с ХСН таких рутинных показателей, как креатинин сыворотки крови и СКФ, рассчитанная по креатинин-содержащим формулам [5]. Уровень креатинина в сыворотке крови пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, подвержен влиянию многих дополнительных факторов, таких как крайние значения веса, пожилой и старческий возраст, пол, уровень физической активности, состояние мышечной ткани, что может привести к большим погрешностям в определении СКФ. Цистатин С в крови рекомендован как независимый маркер фильтрационной функции почек и имеет ряд преимуществ. Его концентрация в крови не зависит от роста и веса больного, уровня АД, мышечной массы и других параметров, что является важным аргументом его применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Имеются данные о том, что цистатин С обладает предикторными свойствами в отношении развития и прогрессирования, как ФП, так и ХСН [7].

Таким образом, изучение течения ХСН, и оценка перестройки сердца и сосудов у больных фибрилля-

цией предсердий в зависимости от цистатина С в крови и СКФ, рассчитанной по концентрации цистатина С, является актуальной задачей кардиологии, направленной на раннее выявление маркеров поражения органов-мишеней у больных ФП и ХСН в зависимости от ренальной дисфункции с целью торможения развития патологических процессов в них и улучшения прогноза в целом.

Цель: изучить структурно-функциональные особенности левых отделов сердца и артерий у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от цистатина С-обусловленной СКФ.

Материал и методы

На амбулаторном приеме кардиолога в течение 2 лет среди 251 больного ишемической болезнью сердца (ИБС) была выделена когорта из 188 пациентов с ХСН II-III функционального класса (ФК), среди которых у 60 обследуемых была зафиксирована постоянная форма ФП. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст 30-65 лет; наличие подтвержденной ИБС по клиническим критериям стенокардии, данным анамнеза и амбулаторных карт и/или нагрузочным тестам и суточному мониторингированию электрокардиограммы (ЭКГ); ХСН II-III ФК с верификацией дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и/или концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP); наличие постоянной формы ФП; получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром в течение 3 мес. до начала исследования; острая или декомпенсированная ХСН в течение 3 мес. до начала исследования; ХСН неишемической этиологии; пароксизмальная или персистирующая формы ФП; клинические состояния, способные негативно повлиять на достоверность показателей и препятствующие интерпретации полученных данных (терминальная органная недостаточность, острые воспалительные заболевания, новообразования, выраженный когнитивный дефицит).

Состояние почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), уровню цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPIcys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin-Based) [6]. Уровень цистатина С определялся методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). В качестве нормальных референсных значений цистатина С считали $1,043 \pm 0,108$ мг/мл.

Всем пациентам было выполнено трехканальное мониторирование ЭКГ с помощью прибора MediTech Kft. (Венгрия) в течение $22,7 \pm 1,4$ часа. В качестве параметров variability сердечного ритма (BCP) были приняты среднесуточная частота сердечных сокращений (ЧСС), максимальная и минимальная ЧСС в течение исследования, а также стандартное квадратичное отклонение по интервалам NN (SDNN).

Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) проводилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). В качестве показателя систолической функции определялась фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Нормальной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ $>50\%$. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных характеристик трансмитрального кровотока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

С целью оценки параметров перестройки артериальной стенки всем пациентам была проведена объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: скорость пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечной сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1); СПВ аорты (PWVa), СПВ сонной артерии (C-PWV); индекс усиления систолического АД (R-AI — показатель плечевой плетизмограммы), лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI и L-ABI).

Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови с использованием реактивов “Biomedica Group” (Австрия) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Средними и референсными нормальными значениями NT-proBNP с использованием указанных реактивов считали соответственно 6,12 (4,45–8,25) фмоль/л. Для перевода значений NT-proBNP из фмоль/л в пг/мл (СИ) использовался конвертер клинических параметров <http://unitslab.com/ru/node/163>.

Для оценки состояния коллагенового матрикса сердца и артерий определялся уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы “Bio Source EUROPE S.A.” (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Критериями субклинического поражения сердца и артерий считали TIMP-1 более 138 нг/мл.

Оценка ремоделирования левых отделов сердца и почек проводилась как в зависимости от концентрации цистатина С в сыворотке крови, так и СКФ по формуле CKD-EPIcys.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (М) и среднеквадратичное отклонение среднего ($M \pm SD$) или 95% ДИ. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей — критерий Стьюдента, для качественных показателей — критерий χ^2 . При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. При многогрупповом сравнении количественных показателей и нормальном распределении применялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении — использовался критерий Крускала-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении трех независимых групп данных была принята $p < 0,017$. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены данные больных с постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии, которые были разделены на 2 группы в зависимости от уровня цистатина С в крови: с нормальной концентрацией $<1,043$ мг/мл в крови и увеличением его уровня выше нормальных значений $>1,043$ мг/мл.

Структурно-функциональные характеристики левых отделов сердца и артерий, variability ритма сердца у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от концентрации цистатина С в крови ($n=60$).

Пациенты между группами достоверно не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риску кровотечений по шкале HAS-BLED, коморбидной патологии (за исключением ХБП), тяжести стенокардии, структуре терапии.

Таблица 1

Структурно-функциональные характеристики левых отделов сердца и артерий, вариабельности ритма сердца у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от концентрации цистатина С в крови (n=60)

	Группа 1 (n=19, цистатин С <1,043 мг/мл)	Группа 2 (n=41, цистатин С >1,043 мг/мл)	p
Цистатин С крови, мг/мл	0,71 [0,62-0,80]	1,93 [1,72-2,16]	<0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	92,8±18,8	92,2±16,7	0,901
рСКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м ²	71,8±17,4	56,3±16,3	0,001
рСКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73 м ²	68,4±15,6	71,9±15,1	0,412
NT-pro BNP, фмоль/л	53,4 [19,97-86,88]	67,6 [43,25-91,97]	0,068
NT-pro BNP (СИ), пг/мл	451,6 [168,88-734,74]	611,69 [365,76-777,79]	0,038
ИММЛЖ, г/м ²	137,6 [118,6-156,6]	148,3 [131,67-165,0]	0,031
E/A	1,59 [1,15-2,03]	1,31 [0,90-1,72]	0,019
IVRT, мс	101,4 [82,2-120,6]	80,2 [69,7-90,7]	<0,001
septal e', мс	11,3±1,6	9,48±0,9	<0,001
lateral e', мс	12,0±1,9	10,4±1,1	<0,001
E/e' среднее	10,6±1,8	13,1±2,6	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,2±9,6	53,3±10,6	0,092
TIMP-1, нг/мл	592,3 [211,9-972,7]	918,2 [553,8-1282,6]	0,002
C-PWW, м/с	5,15 [2,88-7,42]	4,65 [2,98-6,33]	0,337
R-AI	1,00 [0,95-1,06]	1,09 [0,99-1,19]	<0,001
R-PWW, м/с	13,9±2,7	13,6±2,8	0,698
L-PWW, м/с	13,8±3,3	13,9±2,8	0,904
CAVI1	7,2±1,04	6,8±1,1	0,188
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	76,4±19,3	94,6±27,1	0,011
ЧСС max, уд./мин	110,8±22,1	149,7±14,5	<0,001
ЧСС min, уд./мин	59,6±8,8	70,2±10,7	<0,001
SDNN, мс	115,7±33,1	72,4±26,8	<0,001
SDNN<50 мс, n (%)	3 (15,79)	14 (34,15)	0,409
SDNN 50-100 мс, n (%)	12 (63,16)	17 (41,46)	0,507
SDNN >100 мс, n (%)	4 (21,05)	10 (24,39)	0,924

Уровень цистатина С в первой группе составил 0,71 (95% ДИ 0,62-0,80) мг/мл, во второй группе — 1,93 (95% ДИ 1,72-2,16) мг/мл ($p_{\text{mg}} < 0,001$). При этом, не отмечено различий между группами по концентрации сывороточного креатинина: $92,8 \pm 18,8$ и $92,2 \pm 16,7$ мкмоль/л ($p = 0,901$). СКД-EPICys различалась достоверно между группами: $71,8 \pm 17,4$ против $56,3 \pm 16,3$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), при этом по СКД-EPICre достоверных различий между группами не было найдено: $68,4 \pm 15,6$ против $71,9 \pm 15,1$ мл/мин/1,73 м², ($p = 0,412$).

Концентрация NT-proBNP в крови достоверно отличалась между группами: 451,6 (95% ДИ 168,88-734,74) и 611,69 (95% ДИ 365,76-777,79) пг/мл, соответственно, ($p = 0,038$).

Обращает на себя внимание, что все параметры диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ значимо различались между группами. Так septal e' в первой группе было равно $11,3 \pm 1,6$ мс, во второй группе — $9,48 \pm 0,9$ мс ($p < 0,001$); lateral e', соответственно, $12,0 \pm 1,9$ и $10,4 \pm 1,1$ мс ($p < 0,001$); E/e' среднее

— $10,6 \pm 1,8$ и $13,1 \pm 2,6$ ($p < 0,001$), соотношение E/A — $1,59$ (95% ДИ 1,15-2,03) и $1,31$ (95% ДИ 0,90-1,72) ($p = 0,019$), IVRT — $101,4$ (95% ДИ 82,2-120,6) и $80,2$ (95% ДИ 69,7-90,7) мс ($p < 0,001$). Также индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был достоверно выше во второй группе по сравнению с первой ($p = 0,031$).

ФВ ЛЖ в первой группе составила $58,2 \pm 9,6\%$, во второй — $53,3 \pm 10,6\%$ без достоверных различий между группами с сохранением тенденции ее снижения по мере увеличения цистатина С ($p = 0,092$).

Показатель паттерна коллагенообразования TIMP-1 различался достоверно между группами: $592,3$ (95% ДИ 211,9-972,7) и $918,2$ (553,8-1282,6) нг/мл ($p = 0,002$).

Оценка ВСР выявила достоверно более высокую среднесуточную ЧСС у пациентов с увеличением цистатина С в крови по сравнению с первой группой: $76,4 \pm 19,3$ против $94,6 \pm 27,1$ уд./мин ($p = 0,011$); а также более высокую максимальную ЧСС в течение суток: $110,8 \pm 22,1$ против $149,7 \pm 14,5$ уд./мин ($p < 0,001$). Показатель SDNN также достоверно различался

Таблица 2

Показатели, отражающие особенности структурно-функциональной перестройки левого желудочка и артериальной стенки, вариабельности ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня СКФ (СКД-EPICys)

СКФ	Группа 1 (n=3, СКД-EPICys <30 мл/мин/1,73 м ²)	Группа 2 (n=28, СКД-EPICys 30-59 мл/мин/1,73 м ²)	Группа 3 (n=29, СКД-EPICys ≥60 мл/мин/1,73 м ²)	p _{mg}
рСКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м ²	29,5±3,3	46,1±7,8	89,4±33,7	<0,001
рСКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73 м ²	36,9±5,6	61,4±16,3	70,9±14,7	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	100,2±21,0	90,3±18,4	93,7±16,7	0,570
Цистатин С, мг/мл	3,39 [2,39-4,39]	2,24 [2,08-2,39]	0,99 [0,85-1,14]	<0,001
E/A	1,82 [1,64-2,00]	1,43 [1,34-1,52]	1,22 [1,06-1,38]	<0,001
IVRT, мс	81,2 [70,6-91,8]	83,0 [71,9-94,1]	88,9 [72,8-104,9]	0,233
septal e', мс	8,4±1,3	11,3±2,1	11,8±1,7	0,016
lateral e', мс	8,9±1,7	11,4±2,2	10,8±0,9	0,041
E/e' среднее	13,6±2,4	10,8±1,7	10,6±2,1	0,045
ИММЛЖ, г/м ²	136,86±28,6	143,8±37,3	151,3±36,8	0,660
ФВ ЛЖ, %	46,4±10,7	55,1±10,2	56,7±10,5	0,262
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	2 (66,7)	1 (3,6)	0 (0,0)	<0,001
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	1 (33,3)	10 (35,7)	9 (31,0)	0,966
ФВ ЛЖ ≥50%, n (%)	0 (0,0)	17 (60,7)	20 (69,0)	0,360
C-PWV, м/с	2,7 [2,10-3,30]	4,9 [3,01-6,8]	4,8 [2,92-6,72]	0,064
R-ABI	0,95 [0,55-1,35]	1,05 [0,98-1,13]	1,04 [0,95-1,12]	0,945
L-ABI	0,97 [0,46-1,48]	1,01 [0,95-1,07]	1,0 [0,94-1,1]	0,640
R-PWV, м/с	14,5±3,0	13,8±2,97	13,5±2,7	0,613
L-PWV, м/с	14,1±3,1	14,0±3,8	13,7±3,2	0,942
CAVI1	8,3±0,9	6,90±1,2	6,89±1,0	0,011
R-AI	1,57 [1,48-1,66]	1,07 [0,97-1,17]	1,05 [0,97-1,14]	<0,001
SDNN	52,3±10,1	106,8±24,3	124,4±37,1	<0,001
SDNN <50 мс, n (%)	2 (66,67)	10 (35,71)	5 (17,24)	0,301
SDNN 50-100 мс, n (%)	0 (0)	13 (46,43)	16 (55,17)	0,439
SDNN >100 мс, n (%)	1 (33,33)	5 (17,86)	8 (27,59)	0,749
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	118,4±32,1	93,7±16,9	88,7±22,0	0,057
ЧСС max, уд./мин в сутки	173,3±30,4	158,8±22,6	151,3±19,7	0,160
ЧСС min, уд./мин в сутки	49,2±16,3	38,5±9,9	36,7±11,1	0,166
NT-pro BNP, фмоль/л	73,9 [55,00-92,8]	67,3 [41,28-93,33]	59,7 [30,62-88,82]	0,473
NT-pro BNP (СИ) пг/мл	624,97 [465,13-784,80]	569,12 [349,11-789,29]	504,88 [258,95-751,15]	0,473
TIMP-1	520,8 [202,2-839,4]	667,4 [338,10-996,7]	624,6 [290,7-958,5]	0,726

между группами: 115,7±33,1 против 72,4±26,8 мс (p<0,001). Группы не отличались по частоте встречаемости различных категорий риска SDNN.

Корреляционный анализ показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии концентрация цистатина С в крови имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с NT-proBNP (r=0,60; p=0,003), ИММЛЖ (r=0,68; p=0,005), E/e' среднее (r=0,73; p<0,001), IVRT (r=0,53; p=0,012), среднесуточной ЧСС (r=0,51; p=0,016), низкой степени зависимости — с TIMP-1 (r=0,26; p=0,002), обратные сильной степени зависимости — с SDNN (r=-0,59; p<0,001).

В зависимости от уровня СКФ (СКД-EPICys) больные были разделены на три группы: в первую

группу вошли больные с СКФ (СКД-EPICys) <30 мл/мин/1,73 м², во вторую — от 30 до 59 мл/мин/1,73 м², в третью — ≥60 мл/мин/1,73 м². Во всех группах пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc и риску кровотечений по шкале HAS-BLED, коморбидной патологии (за исключением ХБП), тяжести стенокардии, структуре терапии.

Показатели структурно-функциональных особенностей ЛЖ, параметров ВСР и перестройки артериальной стенки по группам обследуемых приведены в таблице 2.

Показатели, отражающие особенности структурно-функциональной перестройки левого желу-

дочка и артериальной стенки, вариабельности ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от уровня СКФ (СКD-EPIcys).

Группы достоверно отличались не только по СКФ (СКD-EPIcys), но и по СКФ (СКD-EPIcre): $36,9 \pm 5,6$ в первой группе против $61,4 \pm 16,3$ во второй группе против $70,9 \pm 14,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в третьей группе ($p_{\text{mg}} < 0,001$). При этом уровень креатинина в группах различался недостоверно ($p = 0,570$).

При снижении СКФ (СКD-EPIcys) менее $30 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ отмечено увеличение частоты встречаемости сниженной ФВ ЛЖ менее 40% ($p < 0,001$). Такой зависимости между СКФ (СКD-EPIcys) в диапазоне от $30 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ и выше и ФВ ЛЖ не было выявлено ($r = 0,28$, $p = 0,278$).

При оценке параметров ДД ЛЖ выявлены значительные различия между группами по соотношению E/A: $1,82$ (95% ДИ $1,64-2,00$) против $1,43$ (95% ДИ $1,34-1,52$) против $1,22$ (95% ДИ $1,06-1,38$) мг/мл ($p_{\text{mg}} < 0,001$); по показателю septal e': $8,4 \pm 1,3$ против $11,3 \pm 2,1$ против $11,8 \pm 1,7$ мс ($p_{\text{mg}} = 0,016$). Также выявлена тенденция к различию параметров lateral e': $8,9 \pm 1,7$ vs $11,4 \pm 2,2$ vs $10,8 \pm 0,9$ мс, $p = 0,041$; и E/e' среднее: $13,6 \pm 2,4$ vs $10,8 \pm 1,7$ vs $10,6 \pm 2,1$ между группами ($p_{\text{mg}} = 0,045$).

Оценка BCP в группах продемонстрировала наличие достоверных различий по SDNN: $52,3 \pm 10,1$ против $106,8 \pm 24,3$ против $124,4 \pm 37,1$ мс, ($p_{\text{mg}} < 0,001$). При этом не было выявлено достоверных различий между группами по частоте встречаемости SDNN различных групп риска. Кроме этого, выявлена тенденция увеличения среднесуточной ЧСС по мере снижения СКФ (СКD-EPIcys): $118,4 \pm 32,1$ против $93,7 \pm 16,9$ против $88,7 \pm 20,2$ уд./мин ($p = 0,057$).

Достоверных различий между группами по концентрации NT-proBNP и TIMP-1 в крови не было найдено.

Среди показателей, отражающих ремоделирование артериальной стенки, достоверные различия были выявлены только в отношении R-AI: $1,57$ (95% ДИ $1,48-1,66$) против $1,07$ (95% ДИ $0,97-1,17$) против $1,05$ (95% ДИ $0,97-1,14$) ($p_{\text{mg}} < 0,001$) и CAVI1: $8,3 \pm 0,9$ против $6,9 \pm 1,2$ против $6,89 \pm 1,0$ ($p = 0,011$). Не было выявлено достоверных различий между группами по таким показателям, как C-PWV ($p = 0,064$), R-ABI ($p = 0,945$), L-ABI ($p = 0,640$), R-PWV ($p = 0,613$), L-PWV ($p = 0,942$).

Корреляционный анализ показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии СКФ (СКD-EPIcys) имеет обратные сильной степени зависимости взаимосвязи с septal e' ($r = -0,51$ $p = 0,041$), с R-AI ($r = -0,74$; $p < 0,001$), с CAVI1 ($r = -0,53$; $p = 0,008$), и прямые средней степени зависимости — с SDNN ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Внедрение в исследовательскую практику определения цистатина С как в крови, так и в моче, способствует изучению его роли в патогенезе многих сердечно-сосудистых состояний как во внутри-, так и во внеренальном секторе. Доказана и не вызывает сомнений ценность цистатина С в крови, как независимого маркера нарушения фильтрационной способности почек, в моче — как критерия повреждения канальцев [6]. Есть данные о том, что увеличение цистатина С отражает трансформацию экстрацеллюлярного коллагенового матрикса почках, миокарде, центральных и периферических артериях, что представлено и в нашем исследовании [8]. Доказано, что уровень цистатина С возрастает при оксидантном стрессе в ответ на ишемизацию миокарда, при этом, в ткани миокарда повышенный его уровень коррелирует с ингибированием активности катепсина В и накоплением коллагена I/III типов. Ряд авторов считают, что цистатин С является не столько “свидетелем” неблагоприятного коллагенообразования, но и активным участником процесса ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда [9]. Имеются данные о том, что цистатин С ассоциирован с ДД ЛЖ и повреждением коллагенового матрикса сердца и артерий независимо от цистатин С-зависимой СКФ [10]. В настоящем исследовании получены данные, подтверждающие гипотезу о внеренальном участии цистатина С, а не цистатин С-зависимой СКФ в формировании фиброза. Так, концентрация TIMP-1 в крови достоверно различались в зависимости от уровня цистатина С. Помимо этого, с помощью корреляционного анализа выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем цистатина С и TIMP-1. При этом не выявлены различия в активности коллагенолиза в зависимости от СКФ (СКD-EPIcys). Завершенные исследования последнего времени демонстрируют ярко выраженную взаимосвязь между снижением функции почек и BCP [11]. Так, данные исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) продемонстрировали наличие достоверной обратной взаимосвязи SDNN и СКФ в диапазоне $< 60 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ при отсутствии таковой в общей популяции включенных пациентов. По результатам исследования сделан вывод, что ХБП является самостоятельным и значимым фактором риска низкой BCP [12]. В настоящем исследовании выявлена обратная взаимосвязь СКФ (СКD-EPIcys) и среднесуточной ЧСС в диапазоне > 110 в 1 минуту, а также обратная взаимосвязь между уровнем цистатина С и SDNN. Также в настоящем исследовании рутинные показатели фильтрационной способности почек, такие как сывороточный креатинин и СКФ (СКD-EPIcre), не предъявили ассоциативной взаимосвязи с BCP, среднесуточной ЧСС, как цистатин С и СКФ (СКD-EPIcys).

Результаты некоторых исследований демонстрируют среди больных ХБП в сочетании с недостаточностью кровообращения примерно равную распространенность как ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, так и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [3]. В настоящем исследовании было показано, что у больных с ХБП регистрируется преимущественно сохраненная или умеренно сниженная ФВ ЛЖ, которая не зависит от уровня СКФ (CKD-EPIcys) и концентрации цистатина С.

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем цистатина С и наличием ДД ЛЖ, определенной по основным параметрам тканевого доплерографического исследования (septal e', lateral e', среднее e', соотношение E/e') и трансмитрального кровотока. Корреляция СКФ (CKD-EPIcys) была найдена только с septal e', а СКФ (CKD-EPIcre) вообще не имела взаимосвязи с показателями ДД ЛЖ. Предполагается, что участие цистатина С в процессе коллагенообразования в миокарде определяет его важную роль в процессе формирования ДД ЛЖ у пациентов с ХСН ишемической этиологии [10]. Показано, что у пациентов с ФВ ЛЖ >40% цистатин С строго коррелирует с такими показателями ДД ЛЖ, как laterale и septale e', соотношение E/e' независимо от СКФ по креатинин- и цистатин С-зависимым формулам [13].

Известно, что ХБП вносит существенный вклад в ремоделирование артериальной стенки; а связанное с возрастом повышение жесткости артериальной стенки еще усугубляется токсическим, протромботическим и провоспалительным воздействием уремии [14]. Обращает на себя внимание, что при исследовании перестройки артериальной стенки только два параметра — индекс аугментации (R-AI)

и CAVI1, взаимосвязаны с уровнем цистатина С и/или СКФ (CKD-EPIcys). Имеются данные о том, что ХБП 2-5 стадий оказывает прямое негативное влияние на индекс аугментации и CAVI1, отражающие центральное давление в аорте и истинную жесткость артериальной стенки [15].

Заключение

На фоне отсутствия отличий сывороточного креатинина и креатинин-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и стабильной ХСН ишемической этиологии в зависимости от тяжести ренальной дисфункции увеличение цистатина С выше нормальных значений и снижение цистатин С-зависимой СКФ ассоциируются с неблагоприятной структурно-функциональной перестройкой левых отделов ЛЖ и артериальной стенки, сопровождающейся высокой вариабельностью ритма сердца. Нарастание концентрации цистатина С больше взаимосвязано с патологическим ремоделированием сердца, характеризующимся прогрессированием ДД ЛЖ и увеличением ИММЛЖ за счет нарушения процессов коллагенолиза в миокарде в сторону коллагенообразования на фоне высокой вариабельности ритма сердца. Динамика снижения цистатин С-зависимой СКФ коррелирует не только с перестройкой левых отделов сердца, но и артериальной стенки.

Следовательно, определение концентрации цистатина С в крови и цистатин С-зависимой СКФ у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии являются не только ранними маркерами ХБП, но и факторами риска развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (сердца, сосудов).

Литература

1. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31 (2): 209-16.
2. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHIFT study. *Kidney Int*. 2017; DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.013.
3. Atrial fibrillation 2016 (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893-962.
4. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018 Jan; 25; 13 (1): e0191592. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592.
5. Bevc S, Hojs R, Ekart R, et al. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher Dial*. 2011; 15 (3): 261-8.
6. Hart LA, Anderson GD. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. 2018. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.
7. Wang W, Yuan R, Korantzopoulos P, et al. Cystatin C and risk of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients without chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2016; 212: 262-4.
8. McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (2): 86-9.
9. Lifang X, Terrand J, et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role of extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*. 2010; 87 (4): 628-35.
10. Huerta A, Lopez B, Ravassa S, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens*. 2016; 34 (1): 130-8.
11. Clyne N, Hellberg M, Koudi E, et al. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2016; 21 (12): 1047-55.
12. Thio CHL, van Roon AM, Lefrandt JD, et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. *Psychosom Med*. 2018: DOI: 10.1097/PSY.0000000000000556.
13. Sakuragi S, Ichikawa K, Yamada M, et al. Serum cystatin C level is associated with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy and impaired left ventricular relaxation in patients with stage 2 or 3 chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2015; 190: 287-92.
14. Kobalava JD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV, et al. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (1): 83-91. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (1): 83-91. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-83-91
15. Mastanvalli B, Kumar KP, Madhav D, et al. Evaluation of arterial stiffness in nondiabetic chronic kidney disease patients.