

ВЛИЯНИЕ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Полянская Е. А., Миронова С. В., Козиолова Н. А.

Цель. Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) и почек у больных постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма.

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 (ФВ ЛЖ) 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 матричных 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. Выявлены обратная средней силы взаимосвязь между среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин и SDNN ($r=-0,64$, $p=0,040$) и в диапазоне <70 уд./мин и SDNN ($r=0,50$, $p=0,042$); прямая средней силы взаимосвязь уровня цистатина С и среднесуточной ЧСС в диапазоне >70 уд./мин ($r=0,44$, $p=0,022$); обратная средней силы взаимосвязь между СКФ по формуле CKD-EPIcys и среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин ($r=-0,55$, $p=0,030$). Корреляционный анализ также показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии среднесуточная ЧСС имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с E/e' ($r=0,53$, $p=0,011$) и с NT-proBNP ($r=0,57$, $p=0,002$). Также выявлены обратные высокой степени взаимосвязи SDNN со среднесуточной ЧСС ($r=-0,59$, $p=0,001$), с NT-proBNP ($r=-0,65$, $p=0,002$), с ФВ ЛЖ ($r=-0,50$, $p=0,019$), с соотношением E/e' ($r=-0,61$, $p<0,001$), с TIMP-1 ($r=-0,53$, $p=0,048$), средней степени — с ИММЛЖ ($r=-0,41$, $p=0,026$) и концентрацией цистатина С ($r=-0,38$, $p=0,036$).

Заключение. У больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии риск внезапной кардиальной смерти, оцененный по SDNN, находится в U-образной зависимости от среднесуточной ЧСС. Более выраженное снижение BCP, отражающее увеличение риска внезапной смерти,

наблюдалось в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин. По мере увеличения среднесуточной ЧСС было продемонстрировано нарастание тяжести ХСН, прогрессирование ДД ЛЖ и ренальной дисфункции. Низкая BCP в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин была ассоциирована с неблагоприятной перестройкой сердца, проявляющейся ГЛЖ, и почек. Одним из возможных механизмов ремоделирования органов-мишеней при снижении BCP по данным работы может являться трансформация коллагенолиза в сторону коллагенообразования в межклеточном матриксе согласно динамики TIMP-1.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-7-13>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, вариабельность сердечного ритма, SDNN, хроническая сердечная недостаточность.

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

Полянская Е. А.* — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Миронова С. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Козиолова Н. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
eapolyanskaya@gmail.com

BСР — вариабельность сердечного ритма, ДД ЛЖ — диастолическая функция левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь почек, ЛЖ — левый желудочек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матричных протеиназ 1 типа.

Рукопись получена 08.02.2018

Рецензия получена 11.02.2018

Принята к публикации 12.02.2018

THE INFLUENCE OF HEART RATE VARIABILITY ON CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE AND RENAL FUNCTION IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

Polyanskaya E. A., Mironova S. V., Koziołova N. A.

Aim. Evaluation of structural and functional condition of the left ventricle (LV) and kidneys in permanent atrial fibrillation patients (AF) with ischemic chronic heart failure (CHF) according to mean 24 hour heart rate and heart rate variability.

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 sphygmoplethysmography 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. There is negative moderate correlation of the heart rate >110 bpm and SDNN ($r=-0,64$, $p=0,040$) and <70 bpm and SDNN ($r=0,50$, $p=0,042$); direct moderate correlation of cystatin C and mean 24 hour heart rate >70 bpm ($r=0,44$, $p=0,022$); negative moderate correlation of GFR by CKD-EPIcys and mean daily heart rate >110 bpm ($r=-0,55$, $p=0,030$). Correlational analysis also showed that in permanent AF and ischemic CHF the mean 24 hour heart rate correlates strongly with E/e' ($r=0,53$, $p=0,011$) and with NT-proBNP ($r=0,57$, $p=0,002$). Also the negative strong correlation found for SDNN with mean 24 hour heart rate ($r=-0,59$, $p=0,001$), with NT-proBNP ($r=-0,65$, $p=0,002$), with EF LV ($r=-0,50$, $p=0,019$), with the relation E/e' ($r=-0,61$, $p<0,001$), with TIMP-1 ($r=-0,53$, $p=0,048$), moderate — with the LV myocardial mass index ($r=-0,41$, $p=0,026$) and cystatin C concentration ($r=-0,38$, $p=0,036$).

Conclusion. In patients with permanent AF comorbid with CHF of ischemic origin the risk of sudden cardiac death, estimated by SDNN, is in U-shaped relation with mean 24 hour heart rate. More prominent decrease of HRV reflecting the increase of sudden death risk was found in a range of 24 hour heart rate >110 bpm. With the increase of mean 24 hour heart rate there was increase of CHF severity, progression of LV diastolic dysfunction and renal dysfunction. Low HRV in a range of mean daily heart rate >110 bpm was associated with adverse cardiac remodeling presenting with LVH, and of kidney remodeling. One of possible mechanisms of the target organs with HRV decline, by our data, might be transformation of collagenolysis

towards collagenogenesis in intracellular matrix, according to the dynamics of TIMP-1.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-7-13>

Key words: atrial fibrillation, heart rate variability, SDNN, chronic heart failure.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной в общей популяции среди наджелудочковых аритмий [1]. По данным Европейского общества кардиологов, ее распространенность составляет 1–2% от общей популяции и в ближайшие годы прогнозируется рост частоты выявления случаев заболевания. Это обуславливает значительный интерес как исследователей, так и клиницистов к данной проблеме.

Одним из самых дискуссионных остается вопрос о целевых значениях среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с постоянной формой ФП.

Имеющиеся данные демонстрируют отсутствие преимуществ контроля ЧСС ниже 80 уд./мин, определенной в любое время, у пациентов с хронической ФП. Так, проведенные исследования RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion) (2001г) и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) (2002г) продемонстрировали отсутствие преимуществ в снижении ЧСС <80 или >110 уд./мин как для качества жизни пациентов, так и для долгосрочного прогноза [2]. В 2010г были опубликованы результаты исследования RACE II, направленного на изучение оптимального контроля ЧСС при постоянной форме ФП. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что мягкий контроль ЧСС (с целевым уровнем <110 уд./мин) не уступает стратегии строгого контроля ЧСС (целевой уровень <80 уд./мин) в предупреждении таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, системные эмболии, кровотечения и жизнеугрожающие аритмии [3]. Помимо этого, результаты исследования RACE II отчетливо продемонстрировали отсутствие положительного влияния строгого контроля ЧСС на симптомы, ассоциированные с ФП, в частности, утомляемость, слабость, сердцебиение и т.п.

Однако целевые уровни среднесуточной ЧСС при постоянной форме ФП, а также в зависимости от коморбидной патологии и осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН остаются спорными и нерешенными вопросами.

При анализе популяций пациентов, включенных в перечисленные исследования, выявляются некото-

рые особенности, которые могли бы оказать влияние на полученные результаты. Так, в исследовании AFFIRM частота встречаемости ИБС у включенных пациентов составила 38%, у 65% определялась сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Среди больных в исследовании RACE II только 22% имели ИБС, у 65% был установлен I функциональный класс (ФК) ХСН (NYHA), у 30% — II ФК ХСН (NYHA). При этом доказано, что до 46,5% больных с постоянной формой ФП имеют сопутствующую ИБС [4], у 60% пациентов с ФП длительностью более года развивается ХСН, при которой важность контроля ЧСС трудно переоценить [5]. Таким образом, от 2/3 (AFFIRM) до 3/4 (RACE II) пациентов не имели заболеваний, течение и прогноз которых напрямую зависит от контроля ЧСС [5, 6]. Соответственно, для больных с постоянной формой ФП в сочетании с ИБС и ХСН проблема поиска оптимальной стратегии контроля ЧСС остается по-прежнему актуальной.

Доказано, что ЧСС и вариабельность сердечного ритма (ВСР) оказывают существенное влияние на архитектуру и функциональность миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС [7]. Также имеются данные о взаимосвязи ВСР и фильтрационной способности почек — важнейшего звена кардио-ренального континуума в условиях полиморбидности [8]. Поэтому для больных постоянной формой ФП на фоне ИБС, ХСН и с другой коморбидной патологией при достижении целевой офисной ЧСС (<110 уд./мин) очень важно оценить вклад среднесуточной ЧСС и ВСР как на развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней, так и в плане прогноза. Приведенные выше данные позволили сформировать цель исследования.

Цель настоящего исследования — оценка структурно-функционального состояния ЛЖ и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной ЧСС и ВСР.

Материал и методы

На амбулаторном приеме кардиолога в течение 2 лет среди 251 больного ИБС была выделена когорта из 188 пациентов с ХСН II–III ФК, среди которых у 60 обследуемых была зафиксирована постоянная форма ФП. Средний возраст больных составил 56,2±4,5 лет.

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 мониторингованию 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) и/или предсердного натрийуретического пропептида альфа (pro-ANP α); 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 ишемической 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).

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

Оценка структурно-функционального состояния ЛЖ производилась с помощью аппарата VIVID 7 (GE Healthcare, США). Систолическая функция ЛЖ определялась в зависимости от уровня ФВ ЛЖ по методу Simpson. Нормальной систолическую функцию левого желудочка считали при ФВ ЛЖ $>50\%$. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании определения скоростных показателей трансмитрального диастолического потока и тканевой визуализации движения фиброзного кольца митрального клапана.

Уровень NT-proBNP и pro-ANP альфа 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 и pro-ANP альфа считали, соответственно, 6,12 (4,45-8,25) фмоль/л и 2,4 (1,8-2,7) нмоль/л. Для перевода значений NT-proBNP из фмоль/л в пг/мл (СИ) использовался конвертер клинических параметров <http://unitslab.com/ru/node/163>.

Состояние почек оценивали по уровню сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтра-

ции (СКФ), рассчитанной по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Creatinine-based (CKD-EPIcre), уровню цистатина С сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по формуле Cystatin-Based CKD-EPIcys. Уровень цистатина С определялся методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия). В качестве нормального референсного значения цистатина С был принят уровень $1,043 \pm 1,075$ мг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса в органах и тканях всем пациентам 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 повышенного коллагенообразования считали TIMP-1 более 138 нг/мл.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднее арифметическое значение (М) и среднее квадратичное отклонение среднего ($M \pm SD$) или 95% ДИ. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей трех групп 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 $p < 0,05$.

В зависимости от среднесуточной ЧСС все пациенты были разделены на три группы в соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП [1]. В первую группу вошли пациенты со среднесуточной ЧСС <70 уд./мин ($n=18$), во вторую — со среднесуточной ЧСС от 70 до 110 уд./мин ($n=31$), в третью — со среднесуточной ЧСС >110 уд./мин ($n=11$).

Для анализа влияния ВСР, оцененной по данным суточного мониторирования ЭКГ, на поражение сердца и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии в соответствии с положением экспертного консенсуса ISHNE-HRS (2017) в были выделены три группы [9]. В первую группу вошли пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти, при котором SDNN <50 мс ($n=17$); во вторую — с умеренным риском, при кото-

Таблица 1

Структурно-функциональные особенности сердца и почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от среднесуточной ЧСС (n=60)

Параметр/группа	Группа 1 ЧСС <70 уд./мин, (n=18)	Группа 2 ЧСС 70-110 уд./мин, (n=31)	Группа 3 >110 уд./мин, (n=11)	P _{mg} <0,017
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	57,3±11,1	89,5±6,43	113,8±2,8	<0,001
Максимальная ЧСС, уд./мин	107,5±5,3	144,4±9,7	158,1±14,3	<0,001
Минимальная ЧСС, уд./мин	31,2±4,1	39,6±9,6	48,7±12,0	<0,001
SDNN мс	86,2±30,3	106,2±26,5	69,6±27,0	<0,001
SDNN <50 мс (высокий риск)	6 (33,3)	6 (19,4)	5 (45,4)	0,440
SDNN 50-100 мс (умеренный риск)	5 (27,7)	20 (64,5)	4 (36,4)	0,288
SDNN >100 мс (низкий риск)	7 (38,9)	5 (16,1)	2 (18,2)	0,360
ФВ ЛЖ, %	59,1±8,8	56,0±10,9	48,6±9,3	0,028
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (27,3)	0,440
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	6 (33,0)	8 (25,8)	6 (54,5)	0,502
ФВ ЛЖ >50%, n (%)	12 (67,0)	23 (74,2)	2 (18,2)	0,187
ИММЛЖ, г/м ²	133,8±37,4	141,6±34,2	164,3±60,0	0,149
КДР, см	5,21±0,41	5,06±0,45	5,5±0,41	0,019
КДО, мл	134,4±18,2	139,1±22,0	144,2±23,7	0,481
Е/А	1,31 [0,61-2,01]	1,12 [0,52-1,72]	1,49 [0,68-2,28]	0,264
IVRT, мс	77,2 [53,3-101,1]	87,5 [52,6-122,4]	99,4 [86,9-111,9]	0,140
Lateral e', мс	9,01±2,15	10,23±2,08	8,60±1,28	0,030
Septal e', мс	9,25±2,46	11,00±2,24	8,58±2,67	0,006
Среднее E/e'	10,63±2,26	10,06±1,91	14,11±4,03	<0,001
TIMP-1, нг/мл	814,0±320,3	789,6±288,1	1056,7±420,5	0,065
NT-proBNP, фмоль/л	45,03 [16,23-73,83]	56,51 [19,61-93,41]	120,55 [42,15-198,95]	<0,001
NT-proBNP (СИ), пг/мл	380,82 [137,26-624,38]	477,91 [165,84-789,97]	1019,49 [356,46-1682,52]	<0,001
Цистатин, мг/мл	1,88 [1,12-2,64]	2,33 [1,72-2,94]	3,07 [2,06-4,08]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	90,3±26,4	88,6±19,1	93,8±22,6	0,799
pCKФ (СКД-EPIcys), мл/мин/1,73 м ²	53,2±9,3	62,9±11,6	51,7±8,4	0,001
pCKФ (СКД-EPIcre), мл/мин/1,73 м ²	59,7±18,1	61,5±14,8	47,4±17,2	0,051

ром SDNN 50-100 мс (n=29); в третью группу были включены пациенты с низким риском, при котором SDNN >100 мс (n=14).

Результаты

При разделении больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии на три группы в зависимости от среднесуточной ЧСС не было отмечено достоверных различий между группами по возрасту, полу, длительности индексных состояний, антропометрическим показателям, лекарственной терапии, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний. Сравнение показателей, отражающих структурно-функциональное состояние ЛЖ и почек, в зависимости от среднесуточной ЧСС представлено в таблице 1.

При разделении больных по среднесуточной ЧСС в первой группе данный показатель составил 57,3±11,1, во второй группе — 89,5±6,43, в третьей группе — 113,8±2,8 уд./мин (p_{mg} <0,005). Группы достоверно различались по максимальной ЧСС: 107,5±5,3, 144,4±9,7, 158,1±14,3 уд./мин, соответ-

ственно, (p_{mg} <0,005); и по минимальной ЧСС: 31,2±4,1, 39,6±9,6, 48,7±12,0 уд./мин (p_{mg} <0,005). Между группами выявлена достоверная U-образная зависимость среднесуточной ЧСС и ВСР, оцененная по SDNN. Как при увеличении среднесуточной ЧСС более 110 уд./мин, так и при снижении ЧСС менее 70 уд./мин, нарастает SDNN (p <0,001). Не выявлены достоверные различия между группами по группам риска SDNN: SDNN <50 мс (p_{mg} =0,440), SDNN 50-100 мс (p_{mg} =0,288), SDNN >100 мс (p_{mg} =0,360).

По мере нарастания среднесуточной ЧСС отмечена тенденция снижения ФВ ЛЖ: 59,1±8,8, 56,0±10,9, 48,6±9,3% (p_{mg} =0,028).

При анализе показателей диастолической функции ЛЖ не отмечены различия между группами по соотношению Е/А: 1,31 (95% ДИ 0,61-2,01, 1,12 (95% ДИ 0,52-1,72), 1,49 (95% ДИ 0,68-2,28,), соответственно, (p_{mg} =0,264). IVRT был выше 80 мс только в третьей группе больных, однако без статистической достоверности между группами: 77,2 (95% ДИ 53,3-101,1), 87,5 (95% ДИ 52,6-122,4), 99,4 (95% ДИ 86,9-

Таблица 2

Структурно-функциональные особенности сердца и почек у больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии в зависимости от группы риска внезапной кардиальной смерти, стратифицированного по SDNN (n=60)

Показатель/группа риска	Группа 1 SDNN <50 мс, (n=17)	Группа 2 SDNN 50-100 мс, (n=29)	Группа 3 SDNN >100 мс, (n=14)	P _{mg}
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	114,1±19,6	96,8±26,5	93,3±16,7	0,011
Максимальная ЧСС, уд./мин	136,8±28,1	117,0±23,4	118,3±8,8	0,015
Минимальная ЧСС, уд./мин	39,3±6,0	46,1±7,9	49,7±8,8	0,001
SDNN, мс	42,0±6,3	84,3±26,1	160,2±34,0	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	136,6±10,7	124,2±11,8	118,6±10,3	<0,001
ФВ, %	46,3±9,0	58,4±11,3	59,9±14,0	0,001
ФВ <40, n (%)	1 (5,9)	0 (0)	2 (14,3)	0,166
ФВ 40-49, n (%)	4 (23,5)	11 (37,9)	5 (35,7)	0,760
ФВ ≥50, n (%)	12 (70,6)	18 (62,1)	7 (50,0)	0,846
IVRT, мс	96,4±14,3	88,0±31,7	81,1±20,8	0,253
E/A	1,67 [1,1,4-2,2]	1,26 [0,96-1,56]	1,18 [0,78-1,58]	<0,001
septal e', мс	8,6±1,3	10,6±2,0	11,3±1,7	<0,001
lateral e', мс	8,9±0,7	11,4±2,1	11,8±1,4	<0,001
E/septal e'	12,4±2,0	9,9±1,3	9,2±3,3	<0,001
E/lateral e'	12,9±1,7	10,3±1,7	10,0±2,1	<0,001
E/e' среднее	12,6±1,9	10,2±1,8	10,6±2,2	<0,001
NT-proBNP (фмоль/л)	104,3 [47,2-161,4]	72,1 [33,6-110,6]	38,9 [12,8-65,0]	<0,001
NT-proBNP СИ (пг/мл)	882,07 [361,1-1365,0]	609,75 [284,16-935,3]	328,9 [108,3-549,7]	<0,001
pro ANP, нмоль/л	5,2±2,0	4,4±1,7	4,2±1,3	0,207
TIMP-1, нг/мл	1089,9 [769,3-1710,5]	721,3 [410,0-1032,6]	401,3 [32,8-769,8]	<0,001
Цистатин, мг/мл	1,67 [1,27-2,07]	1,20 [0,71-1,71]	1,28 [0,88-1,68]	0,004
Креатинин, мкмоль/л	97,4±26,6	89,3±19,8	93,3±21,4	0,491
рСКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73 м ²	58,9±10,8	67,4±17,5	72,0±14,6	0,055
рСКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73 м ²	65,2±14,9	69,1±16,3	75,9±20,3	0,220

111,9) ($p_{mg}=0,140$). При оценке показателей тканевой доплерометрии выявлены достоверные различия по показателям septal e' (9,25±2,46 против 11,00±2,24 против 8,58±2,67 мс, $p_{mg}=0,006$) и E/e' среднее (10,63±2,26 против 10,06±1,91 против 14,11±4,03, $p_{mg}<0,001$). Достоверных различий по уровню lateral e' между группами не было обнаружено.

При оценке тяжести ХСН между группами выявлены достоверные различия по уровню NT-proBNP: в первой группе данный показатель составил 380,82 (95% ДИ 137,26-624,38), во второй группе — 477,91 (95% ДИ 165,84-789,97), в третьей группе — 1019,49 (95% ДИ 356,46-1682,52) пг/мл ($p_{mg}<0,001$).

Уровень TIMP-1 был значительно повышен во всех трех группах и зарегистрирована тенденция его увеличения по мере увеличения среднесуточной ЧСС: 814,0±320,3, 789,6±288,1, 1056,7±420,5 нг/мл, соответственно, ($p_{mg}=0,065$).

Выявлены достоверные различия между группами по уровню цистатина С в крови: в первой группе — 1,68 (95% ДИ 1,12-2,64, во второй группе — 2,33 (95% ДИ 1,72-2,94), в третьей группе — 3,07 (95% ДИ 2,06-4,08)

мг/мл ($p_{mg}<0,001$). Обратный достоверный тренд был получен по СКФ (CKD-EPIcys): в первой группе данный показатель составил 53,2±9,3, во второй группе — 62,9±11,6, в третьей группе — 51,7±8,4 мл/мин/1,73 м² ($p_{mg}=0,001$). Достоверных различий по уровню сывороточного креатинина и СКФ (CKD-EPIcre) выявлено не было ($p_{mg}=0,799$ и $p_{mg}=0,051$, соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлены обратная средней силы взаимосвязь между среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин и SDNN ($r=-0,64$, $p=0,040$) и в диапазоне <70 уд./мин и SDNN ($r=0,50$, $p=0,042$); прямая средней силы взаимосвязь уровня цистатина С и среднесуточной ЧСС в диапазоне >70 уд./мин ($r=0,44$, $p=0,022$); обратная средней силы взаимосвязь между СКФ по формуле CKD-EPIcys и среднесуточной ЧСС в диапазоне >110 уд./мин ($r=-0,55$, $p=0,030$). Корреляционный анализ также показал, что у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемической этиологии среднесуточная ЧСС имеет прямые сильной степени зависимости взаимосвязи с E/e' ($r=0,53$, $p=0,011$) и с NT-proBNP ($r=0,57$, $p=0,002$).

Взаимосвязи между среднесуточной ЧСС и уровнем креатинина и СКФ (СКД-EPICre) выявлено не было.

В таблице 2 представлено сравнение структурно-функциональных характеристик сердца и почек у больных постоянной формой ФП и ХСН ишемического генеза, которые были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска, оцененного по SDNN.

При распределении больных по группам в зависимости от уровня SDNN в первой группе данный показатель составил $42,0 \pm 6,3$, во второй группе — $82,3 \pm 26,1$, в третьей группе — $160,2 \pm 34,0$ мс ($p_{\text{mg}} < 0,001$). По мере снижения SDNN нарастала достоверно среднесуточная ЧСС: $114,1 \pm 19,6$, $96,8 \pm 26,5$, $93,3 \pm 16,7$ уд./мин, соответственно, ($p_{\text{mg}} = 0,011$). Также достоверные различия были отмечены между группами по максимальной ЧСС ($136,8 \pm 28,1$, $117,0 \pm 23,4$, $118,3 \pm 8,8$ уд./мин, соответственно, $p_{\text{mg}} = 0,015$) и по минимальной ЧСС ($39,3 \pm 6,0$, $46,1 \pm 7,9$, $49,7 \pm 8,8$ уд./мин, соответственно, $p_{\text{mg}} = 0,001$).

Отмечены значительные различия между группами по ИММЛЖ: $136,6 \pm 10,7$, $124,2 \pm 11,8$, $118,6 \pm 10,3$ г/м², соответственно, ($p < 0,001$).

ФВ ЛЖ была умеренно снижена только в первой группе, в остальных группах преобладала сохраненная систолическая функция, при этом выявлены достоверные различия между группами по данному показателю: $46,3 \pm 9,0$, $58,4 \pm 11,3$, $59,9 \pm 14,0\%$, соответственно, ($p_{\text{mg}} = 0,001$). Представительство в группах пациентов со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ не различалось ($p_{\text{mg}} = 0,166$, $p_{\text{mg}} = 0,760$ и $p_{\text{mg}} = 0,846$, соответственно).

Обращает на себя внимание, что группы достоверно отличались по всем показателям, отражающим диастолическую функцию ЛЖ (за исключением IVRT). Так, отмечено значимое различие E/A: $1,67$ (95% ДИ $1,14-2,20$), $1,26$ (95% ДИ $0,96-1,56$), $1,18$ (95% ДИ $0,78-1,58$), соответственно, ($p_{\text{mg}} < 0,001$); septal e': $8,6 \pm 1,3$, $10,6 \pm 2,0$, $11,3 \pm 1,7$ мс, соответственно, ($p_{\text{mg}} < 0,001$); lateral e': $8,9 \pm 0,7$, $11,4 \pm 2,1$, $11,8 \pm 1,4$ мс, соответственно, ($p_{\text{mg}} < 0,001$); E/e' среднее $12,6 \pm 1,9$, $10,2 \pm 1,8$, $10,6 \pm 2,2$, соответственно, ($p_{\text{mg}} < 0,001$).

Также выявлены достоверные различия между группами по уровню NT-proBNP: в первой группе — $882,07$ (95% ДИ $361,1-1365,0$) пг/мл, во второй группе — $609,75$ (95% ДИ $284,16-935,3$) пг/мл, в третьей группе — $328,9$ (95% ДИ $108,3-549,7$) пг/мл ($p_{\text{mg}} < 0,001$), и TIMP-1: в первой группе — $1089,9$ (95% ДИ $769,3-1710,5$) нг/мл, во второй группе — $721,3$ (95% ДИ $410,0-1032,6$) нг/мл, в третьей группе — $401,3$ (95% ДИ $32,8-769,8$) ($p_{\text{mg}} < 0,001$).

При оценке фильтрационной функции почек выявлено достоверное различие между группами по уровню цистатина С: $1,67$ (95% ДИ $0,71-1,71$) мг/мл, $1,20$ (95% ДИ $0,71-1,71$) мг/мл, $1,28$ (95% ДИ $0,88-1,68$) мг/мл ($p_{\text{mg}} = 0,004$). При этом наблюдалась лишь тенденция снижения СКФ (СКД-EPICys) по мере

снижения SDNN ($p_{\text{mg}} = 0,055$). Также не были обнаружены достоверные различия между группами по уровню сывороточного креатинина и СКФ (СКД-EPICre) ($p_{\text{mg}} = 0,491$ и $p_{\text{mg}} = 0,220$, соответственно).

При проведении корреляционного анализа выявлены обратные высокой степени взаимосвязи SDNN со среднесуточной ЧСС ($r = -0,59$, $p = 0,001$), с NT-proBNP ($r = -0,65$, $p = 0,002$), с ФВ ЛЖ ($r = -0,50$, $p = 0,019$), с соотношением E/e' ($r = -0,61$, $p < 0,001$), с TIMP-1 ($r = -0,53$, $p = 0,048$), средней степени — с ИММЛЖ ($r = -0,41$, $p = 0,026$) и концентрацией цистатина С ($r = -0,38$, $p = 0,036$).

Обсуждение

Данные о взаимосвязи среднесуточной ЧСС с тяжестью ХСН, как у больных с синусовым ритмом и ФП, так и у больных с нарушением кровообращения известны и подтверждены в работе. Инновационным аспектом работы является аргументация ухудшения фильтрационной функции почек по мере увеличения среднесуточной ЧСС у больных ФП и ХСН. В одном из эпидемиологических исследований было найдено, что возникновение ФП является предиктором не только развития, но и прогрессирования ХБП с развитием терминальной ее стадии [10]. В исследование был включён 3091 больной ХБП. В течение 5,9 лет наблюдения у 5,6% была зарегистрирована ФП. Современный статистический анализ данных показал, что возникновение ФП было связано с значительно более высокими темпами развития терминальной ХПН (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9 до 5,2) независимо от возраста, пола, расы, наличия сахарного диабета и исходной стадии ХБП. Однако данных о влиянии постоянной формы ФП в развитие и прогрессирование ренальной дисфункции в зависимости от среднесуточной ЧСС не найдено.

Наличие взаимосвязи между ЧСС и SDNN, как при синусовом ритме, так и при ФП, подтверждается рядом исследований [11]. Доказано, что у пациентов с постоянной формой ФП определение параметров ВСР имеет не меньшее диагностическое и прогностическое значение, чем у больных, имеющих синусовый ритм в качестве основного [7]. По данным литературы, наиболее ярко взаимосвязь между среднесуточной ЧСС и ВСР проявляется в диапазоне высокой ЧСС (> 110 уд./мин), в нашем исследовании и в диапазоне низкой ЧСС (< 70 уд./мин). Результаты работ о ВСР в низкочастотном диапазоне более противоречивы. В частности, имеется достаточно свидетельств о том, что брадикардия сопровождается уменьшением ВСР [12]. Однако, большинство подобных исследований проводились у пациентов с основным синусным ритмом, где критерием брадикардии являлась ЧСС < 50 уд./мин. При этом для пациентов с постоянной формой ФП рекомендовано поддержание среднесуточной ЧСС в диапазоне от 70 уд./мин,

что в случае синусового ритма не ассоциируется со значительными изменениями ВСП [11].

В некоторых исследованиях подтверждается взаимосвязь ВСП и фазовых функциональных нарушений ЛЖ. У пациентов с ИБС снижение ФВ ЛЖ и ВСП представлены в качестве надежных предикторов внезапной сердечной смерти [13]. В настоящем исследовании при высокой среднесуточной ЧСС отмечено умеренное снижение ФВ ЛЖ в сочетании с выраженным снижением SDNN. В связи с высокой распространенностью ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и преимущественной ДД ЛЖ, представляют интерес полученные в настоящем исследовании данные о наличии достоверной взаимосвязи низкой ВСП и с нарушениями процессов релаксации ЛЖ [14].

Ранее в исследованиях отмечалось отсутствие взаимосвязи между частотными и временными параметрами ВСП и показателями паттерна экстрацеллюлярного коллагенообразования у больных ИБС и основным синусным ритмом [15]. Результаты настоящего исследования также демонстрируют отсутствие зависимости уровня TIMP-1 от среднесуточной ЧСС, но выявили достоверную обратную взаимосвязь между интенсивностью коллагенообразования и SDNN. Очевидно, у больных с постоянной формой ФП фиброз миокарда приводит к развитию дисфункции автономной вегетативной системы миокарда, способствующей снижению ВСП, что у пациентов с синусным ритмом компенсируется автоматизмом первого водителя ритма.

Результаты исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENd-stage Disease) продемонстрировали наличие взаимосвязи параметров ВСП и функционального состояния почек [16]. Отмечено, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² является самостоятельным фактором снижения ВСП. В настоящем исследовании продемонстрирована нелинейная вза-

имосвязь цистатин С-зависимой СКФ со снижением ее менее 60 мл/мин/1,73 м² с SDNN в высокочастотном и низкочастотном диапазоне. Отмечается, что креатинин и креатинин-зависимая СКФ не взаимосвязаны с параметрами ВСП, что подтверждено исследованиями последних лет, результаты которых аргументируют преимущества цистатина С и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPiCys в оценке функционального состояния почек у больных в “специальных популяциях”, в числе которых хронические нарушения ритма [17].

Заключение

У больных с постоянной формой ФП в сочетании с ХСН ишемической этиологии риск внезапной кардиальной смерти, оцененный по SDNN, находится в U-образной зависимости от среднесуточной ЧСС: при снижении ЧСС <70 и увеличении >110 уд./мин риск нарастает. Более выраженное снижение ВСП, отражающее увеличение риска внезапной смерти, наблюдалось в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин. По мере увеличения среднесуточной ЧСС было продемонстрировано нарастание тяжести ХСН, оцененной по NT-proBNP, сопровождающее прогрессированием ДД ЛЖ и ренальной дисфункции. Низкая ВСП в диапазоне среднесуточной ЧСС >110 уд./мин была ассоциирована не только ухудшением течения ХСН по данным нарастания NT-proBNP со снижением ФВ ЛЖ и прогрессированием ДД ЛЖ, но и неблагоприятной перестройкой сердца, проявляющейся ГЛЖ, и почек, характеризующейся увеличением в крови цистатина С и цистатин С-зависимой СКФ. Одним из возможных механизмов ремоделирования органов-мишеней при снижении ВСП, по данным работы, может являться трансформация коллагенолиза в сторону коллагенообразования в межклеточном матриксе согласно динамике TIMP-1.

Литература

1. Atrial fibrillation 2016 (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal 2016; 37: 2893-962.
2. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. Does intensity of rate control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace 2006; 8 (11): 935-42.
3. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010; 362 (15): 1363-73.
4. Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — Double trouble. Adv Med Sci. 2017; 14: 63 (1): 30-5.
5. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines. EHJ 2016; 37 (27): 2129-200.
6. Stable Coronary Artery Disease (Management of). Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
7. Cabiddu R, Trimer R, Monteiro CI, et al. Correlation between autonomous function and left ventricular performance after acute myocardial infarction. Eng Med Biol Soc. 2015; 2015: 3343-6.
8. Clyne N, Hellberg M, Kouidi E, et al. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. Nephrology (Carlton). 2016 Dec; 21 (12): 1047-55.
9. Steinberg JS, Piotrowicz R. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry (A.6.1) Heart Rhythm 2017; 14(7): e55-e96.
10. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11 (7): 1189-96.
11. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017; 5: 258.
12. McLachlan CS, Ocsan R, Spence I, et al. Increased total heart rate variability and enhanced cardiac vagal autonomic activity in healthy humans with sinus bradycardia. Bayl Univ Med Cent. 2010 Oct; 23 (4): 368-70.
13. Gimeno-Blanes F, Blanco-Velasco M, et al. Sudden Cardiac Risk Stratification with Electrocardiographic Indices — A Review on Computational Processing, Technology Transfer, and Scientific Evidence. Front Physiol. 2016; 7: 82.
14. Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2011 Sep; 48 (3): 191-6.
15. Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death. Clin Chem Lab Med. 2010 Dec; 48 (12): 1821-7.
16. 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.
17. Hart LA, Anderson GD. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. 2018. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.