

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.313.2]-06:616.61-036.12-07

## ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Ю.И. Лебедева\**, *Л.Н. Некрутенко*, *А.В. Туев*

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия*

## CHRONIC RENAL DISEASE PREDICTORS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*Yu.I. Lebedeva\**, *L.N. Nekrutenko*, *A.V. Tuev*

*Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** Определить предикторы снижения скорости клубочковой фильтрации у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.

**Материалы и методы.** Обследовано 30 пациентов с ГБ II стадии с хронической персистирующей формой фибрилляции предсердий. В программу обследования вошли биохимическое исследование сыворотки крови с определением концентрации креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, эхокардиография, исследование показателей гемостаза. Результаты обработаны статистически с использованием программы Statistica 10.0.

**Результаты.** Уровень СКФ снижается при увеличении возраста больного ( $R = -0,49$ ,  $p = 0,0006$ ), снижении сердечной фракции выброса ( $R = 0,44$ ,  $p = 0,0163$ ), увеличении размера левого предсердия ( $R = -0,66$ ,  $p = 0,0001$ ), повышении активности фактора Виллебранда ( $R = -0,40$ ,  $p = 0,0286$ ) и при ускоренном образовании тромбина по внешнему пути (протромбиновое время) свертывания крови ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,0023$ ).

**Выводы.** Активность фактора Виллебранда, протромбиновое время, сердечная фракция выброса, размер левого предсердия и возраст больного являются предикторами формирования хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.

**Ключевые слова.** Фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

**Aim.** To determine the predictors of decreased glomerular filtration rate (GFR) in hypertensive patients with atrial fibrillation.

**Materials and methods.** Thirty patients with II stage hypertensive disease (HD) associated with persisting form of atrial fibrillation were examined. The program of examination included blood serum biochemical analysis with creatinine determination, GFR calculation by CKD-EPI formula, echocardiography, hemostasis indices. The results were statistically processed using the program Statistica 10.0.

**Results.** GFR level was decreased with patient's aging ( $R = -0,49$ ,  $p = 0,0006$ ), reduced cardiac ejection fraction ( $R = 0,44$ ,  $p = 0,0163$ ), left atrium size enlargement ( $R = -0,66$ ,  $p = 0,0001$ ), raised von Willebrand

© Лебедева Ю.И., Некрутенко Л.Н., Туев А.В., 2017

тел. +7 963 883 04 39

e-mail: Julial87@mail.ru

[Лебедева Ю.И. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии; Некрутенко Л.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Туев А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии].

factor activity ( $R = -0,40$ ,  $p = 0,0286$ ) and accelerated thrombin formation by the external path (prothrombin time) of blood coagulation ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,0023$ ).

**Conclusions.** Willebrand factor activity, prothrombin time, cardiac ejection fraction, left atrium size and patient's age are predictors of chronic renal disease formation in hypertensive patients with atrial fibrillation.

**Key words.** Atrial fibrillation, chronic renal disease, glomerular filtration rate.

---

### ВВЕДЕНИЕ

Кардиоренальные взаимоотношения изучаются учеными и клиницистами уже не одно столетие [1]. Многочисленные наблюдательные исследования неоспоримо демонстрируют прямую взаимосвязь между гипертонической болезнью (ГБ) и хронической болезнью почек (ХБП) [8]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих формированию и прогрессированию ХБП, заметно реже упоминают фибрилляцию предсердий (ФП). При этом ФП является наиболее распространенной аритмией в общей популяции, частота встречаемости которой, по разным данным, составляет 0,4–1 % [7], достигая 8 % у лиц старше 80 лет [3, 6].

Данные о распространенности ФП среди больных с ХБП немногочисленны. В исследовании CRIC [9], включившем 3267 пациентов с ХБП (средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) –  $43,6 \pm 13,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ФП наблюдалась у 18 % больных, в том числе у 25 % представителей возрастной группы 70 лет и старше. I. Atar и соавт. [4] диагностировали ФП у 11 % больных, находящихся на хроническом гемодиализе. С другой стороны, результаты японского исследования Niigata демонстрируют рост вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,77 раза и появления протеинурии в 2,2 раза при наличии ФП [10]. Таким образом, можно обсуждать гипотезу, что ХБП сопряжена с высоким риском развития ФП. В свою очередь, наличие ФП предрасполагает к становлению и прогрессированию ХБП.

Увеличение вероятности снижения СКФ при мерцательной аритмии объясняется облигатным ухудшением почечной гемодинамики при ФП, в том числе при ее пароксизмальной форме. Эмболия внутривенных артерий тромбами, источником которых, как правило, является левое предсердие, способствует дальнейшему угнетению перфузии почек [2]. ФП сопряжена с почечным фиброгенезом. A. Bukowska et al. (2008), воспроизводя ФП у животных экспериментальным путем, обнаружили достоверное увеличение в почечной ткани трансформирующего фактора роста – бета 1, который является важным медиатором фиброгенеза [5].

Более детальное представление о патогенезе ФП на фоне ХБП, а именно уточнение механизмов фиброгенеза миокарда и почечной ткани, а также выявление предикторов и биомаркеров высокого риска развития ХБП у больных мерцательной аритмией может стать предпосылкой для разработки новых подходов к ведению пациентов с кардиоренальным синдромом.

*Цель исследования* – определить предикторы снижения скорости клубочковой фильтрации у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое выборочное клиническое исследование, включившее 30 пациентов с ГБ II стадии с хронической персистирующей формой фибрилляции предсердий.

В группу сравнения вошли 20 практически здоровых сверстников. Критериями исключения являлись наличие ассоциированных клинических состояний и первичных нефропатий, приводящих к возникновению ХБП.

В программу обследования вошли общеклинические и инструментальные методы (электрокардиография (ЭКГ), длительное мониторирование ЭКГ и артериального давления, эхокардиография, ультразвуковое исследование почек). Биохимическое исследование сыворотки проводилось с определением концентрации креатинина (фотометрическо-колориметрический метод оценки кинетики реакции с пикриновой кислотой по Jaffe). СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Исследование показателей гемостаза выполнено на автоматическом коагулометре «Биола».

Результаты обработаны статистически с использованием *t*-критерия для несвязанных переменных. Различия считались статистически значимыми при *p* менее 0,05. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (*R*). Взаимосвязь признаков оценивалась как сильная при значении *R* > 0,7, умеренную корреляцию отражало значение *R* от 0,3 до 0,7, при *R* < 0,3 связь признаков считали слабой. Зависимости одной переменной от нескольких других независимых переменных определяли методом множественного регрессионного анализа. Сила взаимосвязи между изучаемыми переменными оценивалась по величине коэффициентов множественной корреляции (*R*) и множественной детерминации (*R*<sub>2</sub>). Для оценки статистической значимости уравнения множественной регрессии применяли критерий Фишера. Результаты расчета СКФ по разным формулам сопоставлялись с помощью критерия согласия  $\chi^2$ . Обработка материала про-

водилась с использованием программы Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту. Так, средний возраст больных артериальной гипертонией с персистирующей ФП составил  $62,48 \pm 9,07$ , а в группе сравнения –  $60,7 \pm 9,55$  (*p* = 0,509).

Первой задачей нашего исследования явилась оценка структурно-функционального состояния сердца и почек у изучаемых больных. При сравнительном анализе данных эхокардиографии были выявлены некоторые отличия в структуре сердечной мышцы у больных артериальной гипертонией с ФП от практически здоровых сверстников. Размер левого предсердия у больных ГБ с ФП был достоверно больше, чем в группе сравнения ( $43,87 \pm 6,33$  и  $39,1 \pm 4,23$  мм соответственно, *p* = 0,005). Толщина задней стенки левого желудочка статистически значимо отличалась у больных ГБ с ФП от практически здоровых ( $11,22 \pm 0,56$  и  $10,7 \pm 0,86$  мм соответственно, *p* = 0,013). Закономерно наблюдалось увеличение индекса миокарда левого желудочка у больных ГБ с ФП по сравнению с результатом группы сравнения ( $133,76 \pm 10,3$  и  $104,6 \pm 12,3$  г/м<sup>2</sup> соответственно, *p* = 0,000). Сердечная фракция выброса снижалась у больных ГБ с ФП относительно практически здоровых сверстников ( $56,33 \pm 5,5$  и  $63,4 \pm 7,22$  мл/мин соответственно, *p* = 0,000). Анализ остальных морфометрических эхокардиографических показателей не продемонстрировал достоверных различий у исследуемых лиц.

При изучении состояния системы гемостаза установлено наличие повышенного

тромбогенного потенциала крови у больных ГБ с ФП. Так, при оценке работы сосудисто-тромбоцитарного звена выявлено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда ( $186,4 \pm 43,65$  % в группе ГБ + ФП,  $85,8 \pm 3,0$  – в группе сравнения,  $p = 0,000$ ). Индуцированная агрегация с АДФ у больных ГБ с ФП составила  $49,17 \pm 17,23$  %, в группе сравнения –  $99,7 \pm 0,9$  % ( $p = 0,000$ ). До момента включения в исследование все пациенты амбулаторно получали аспирин в среднем в дозе 75 мг в сутки. Статистически значимое уменьшение активности АДФ-агрегации тромбоцитов у исследуемых больных, вероятно, является результатом предшествующей антиагрегантной терапии. В группе больных ГБ с ФП существенно возросло количество растворимых фибринмономерных комплексов ( $6,96 \pm 2,6$  мг/100 мл, в группе сравнения –  $3,07 \pm 0,25$ ,  $p = 0,000$ ), что свидетельствует о повышенной генерации тромбина при изучаемых нозологиях.

Показатели работы коагуляционного звена гемостаза также имели негативную эволюцию у больных ГБ с ФП. АПТВ исследуемых лиц составило  $32,78 \pm 4,14$  с, в группе сравнения –  $43,3 \pm 0,7$  с ( $p = 0,000$ ). При анализе скорости образования тромбина по внешнему пути коагуляционного каскада достоверной разницы не выявлено (ПТВ в группе ГБ + ФП –  $16,13 \pm 11,78$  с, в группе сравнения –  $18,5 \pm 0,2$  с,  $p = 0,374$ ). Увеличение уровня фибриногена у больных ГБ с ФП ( $4,33 \pm 0,81$  г/л,  $2,94 \pm 0,1$  г/л – результат группы сравнения,  $p = 0,000$ ) объясняется компенсаторным увеличением синтеза 1-го фактора свертывания крови вследствие его потребления в фибринмономерные «ловушки» при активации внутрисосудистого свертывания.

При персистирующей форме ФП наблюдается истощение фибринолитического звена гемостаза, т.е. удлиняется время Хагеман-зависимого фибринолиза ( $14,65 \pm 4,22$  и  $9,63 \pm 0,42$  мин соответственно,  $p_1 = 0,000$ ).

Стоит отметить, что пациенты с ФП до включения в исследование по различным причинам не получали должную антикоагулянтную терапию, а в качестве профилактики тромботических осложнений каждый из них принимал только аспирин. Результаты исследования еще раз свидетельствуют о незащищенности пациента с мерцательной аритмией от тромбогенных катастроф на фоне приема только антиагрегантов.

При оценке функционального состояния почек установлено, что СКФ снижена у больных ГБ с ФП относительно группы сравнения ( $69,6 \pm 17,47$  и  $94,2 \pm 25,41$  мл/мин/1,73 соответственно,  $p_1 = 0,031$ ).

Следующей задачей нашего исследования стал поиск взаимосвязей между уровнем СКФ и другими актуальными параметрами больных ГБ с ФП. Закономерно наблюдалось снижение уровня СКФ при увеличении возраста обследуемых ( $R = -0,49$ ,  $p = 0,0006$ ). Методом корреляционного анализа установлено наличие достоверных связей СКФ с некоторыми показателями гемостаза и ЭхоКГ. Обнаружена корреляция средней силы для сердечной ФВ ( $R = 0,44$ ,  $p = 0,0163$ ) и размера ЛП ( $R = -0,66$ ,  $p = 0,0001$ ). Уменьшение ФВ и увеличение ЛП являются общим predisposing фактором развития как ХБП, так и ФП. С позиций кардиоренальной медицины уровень СКФ отражает состояние микрососудистого русла почек [1]. Наши данные демонстрируют эту взаимосвязь: СКФ тем ниже, чем выше значения активности фактора Виллебранда – маркера

повреждения эндотелиального монослоя ( $R = -0,40$ ,  $p = 0,0286$ ). Снижение фильтрационной способности почки ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, преимущественно за счет ускоренного образования тромбина по внешнему пути свертывания крови ( $R = 0,54$ ,  $p = 0,0023$ ).

Следующим этапом работы стало построение математической модели для определения СКФ у больных ГБ и ФП с использованием параметров гемостаза и эхокардиографии. При этом в качестве прогнозируемой переменной выступила СКФ, рассчитанная по формуле СКD-EPI. В качестве предикторов указаны параметры, от которых максимально зависит уровень СКФ, полученный при применении формулы СКD-EPI: активность фактора Виллебранда, величина ПТВ, фракция выброса, размер левого предсердия и возраст больного. Методом множественной регрессии было получено уравнение

$$Y = -3,1558 - 0,5619 \cdot X_1 - 0,0229 \cdot X_2 + 11,2980 \cdot X_3 + 0,4123 \cdot X_4 - 1,5806 \cdot X_5,$$

где  $Y$  – прогнозируемый уровень СКФ;  $-3,1558$  – константа;  $0,5619$ ,  $0,0229$ ,  $11,2980$ ,  $0,4123$ ,  $1,5806$  – коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии;  $X_1$  – возраст, лет;  $X_2$  – активность фактора Виллебранда, %;  $X_3$  – протромбиновое время, с;  $X_4$  – сердечная фракция выброса, %;  $X_5$  – размер левого предсердия, мм.

Для оценки диагностической точности модели мы сопоставили полученные результаты с расчетными значениями СКФ по формуле СКD-EPI. Распределение ряда показателей СКФ по нашей модели при уровне значимости  $p < 0,05$  статистически достоверно не отличается от ряда значений СКФ по СКD-EPI ( $\chi^2 = 6,924$ ,  $p = 0,074$ ). Средняя СКФ у больных ГБ с персистирующей фор-

мой ФП, рассчитанная по формуле СКD-EPI, составила  $69,6 \pm 17,47$  мл/мин/1,73. Средняя СКФ, полученная при применении нашей модели, статистически не отличалась от результата по СКD-EPI ( $68,72 \pm 14,79$ ,  $p = 0,165$ ). Коэффициент корреляции показателей СКФ по формуле СКD-EPI и нашей модели был достаточно высоким ( $R = 0,8628$ ,  $p = 0,0000$ ). Установлено, что у больных ГБ с ФП в среднем СКФ, рассчитанная по полученному уравнению множественной регрессии, отличалась от СКФ по СКD-EPI на 6,46 единицы. Таким образом, точность предложенной нами модели определения уровня СКФ у больных артериальной гипертензией в сочетании с ФП оказалась весьма высокой.

## Выводы

1. Активность фактора Виллебранда, протромбиновое время, сердечная фракция выброса, размер левого предсердия и возраст больного представляют предикторную значимость в оценке уровня СКФ у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.

2. Для оценки СКФ у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий может быть использована математическая модель, построенная с помощью метода множественной регрессии, применение которой особенно уместно в случаях, когда высока вероятность погрешности результата при расчете СКФ по формулам, основанным на количественном содержании креатинина в сыворотке крови (нестандартные размеры тела, метаболический синдром, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параличи и тетрапараличи, вегетарианская диета, беременность и др.).

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремцева М.А. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 256.

2. Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий. Клиническая нефрология 2010; 6: 34–38.

3. Шутков А.М., Тармонова Л.Ю. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив 2007; 79 (12): 47–51.

4. Atar I., Kona D., Azikel S. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. Int J Cardiol 2006; 106 (1): 47–51.

5. Bukowska A., Lendeckel U., Krohn A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney. Europace 2008; 10 (10): 1212–1217.

6. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74 (3): 236–241.

7. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285 (18): 2370–2375.

8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M. 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). Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159–2219.

9. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. Chronic renal insufficiency cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). Am Heart J 2010; 159 (6): 1102–1107.

10. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Am Heart J 2009; 158 (4): 629–636.

Материал поступил в редакцию 16.12.2016