

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-81-88>
УДК 616.12-008.46-036.12-02:616.12-008.313.2-06

Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции

Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,
614990, Российская Федерация, Пермский край, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Аннотация

Цель: изучить особенности формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции.

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с персистирующей формой ФП и ХСН. Для диагностики ХСН проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови. Фильтрационную функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации СКФ, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С; нарушения функции канальцев – по концентрации NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) в плазме. Были выделены три фенотипа почечного повреждения. В 1-ю группу вошли 14 (23,3%) человек с изолированной канальцевой дисфункцией, оцененной по NGAL, во 2-ю группу – 14 (23,3%) пациентов с изолированной клубочковой дисфункцией, оцененной по СКФ (CKD-EPI_{cre}), в 3-ю группу – 32 (53,3%) больных с сочетанием канальцевой и клубочковой дисфункции.

Результаты. У 36,7% больных во 2-й и 3-й группах значение СКФ (CKD-EPI_{cre}) было ниже 60 мл/мин/1,73 м². Концентрация цистатина С статистически значимо отличалась между группами и была максимальной в 3-й группе. СКФ (CKD-EPI_{cre}) ниже 60 мл/мин/1,73 м² была выявлена у 76,7% больных всех групп. СКФ (CKD-EPI_{cre}) статистически значимо отличалась между группами и была минимальной в 3-й группе. При сравнении сывороточного креатинина и цистатина С в 1-й группе у 8 (57,1%) больных выявлена «скрытая» клубочковая дисфункция, которая определяется только по концентрации цистатина С. Отмечена взаимосвязь между уровнем диастолического артериального давления (ДАД) и NGAL ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Установлены корреляции между показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и показателями фильтрационной функции и канальцевого аппарата почек: между E/e' и концентрацией NGAL ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и E/e' и концентрацией цистатина С ($r = 0,30$; $p < 0,05$); между E/A и концентрацией NGAL ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и septal e' и концентрацией цистатина С ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь между концентрацией NGAL и sST2 ($r = 0,44$; $p < 0,05$), а также между концентрацией цистатина С и TIMP-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Заключение. Использование цистатина С в крови для оценки фильтрационной функции почек позволяет выявить «скрытую» клубочковую дисфункцию, неопределяемую по СКФ (CKD-EPI_{cre}), в 57,1% случаев у больных ХСН и персистирующей формой ФП. У больных персистирующей формой ФП формируется ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) независимо от фенотипа почечной дисфункции. Степень тяжести как нарушений клубочковой фильтрации, так и канальцевого аппарата почек взаимосвязана с выраженностью диастолической дисфункции. В отличие от клинических показателей и концентрации NT-proBNP в крови sST2 позволяет выявить различия по степени тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции: минимальная выраженность – при клубочковой, максимальная – при сочетанной дисфункции. Клубочковая дисфункция у больных ХСН и персистирующей формой ФП ассоциирована с нарушениями процесса коллагенообразования и активацией TIMP-1.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, клубочковая дисфункция, канальцевая дисфункция, фибрилляция предсердий.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование финансировалось из собственных средств авторов.

✉ Полянская Елена Александровна, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 13 от 21.12.2016 г.).
Для цитирования:	Полянская Е.А., Козиолова Н.А. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(2):81–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-81-88 .

Peculiarities of chronic heart failure formation in patients with persistent atrial fibrillation depending on the renal dysfunction phenotype

Elena A. Polyanskaya, Natalya A. Koziolova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner,
26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the features of chronic heart failure (CHF) formation in patients with persistent atrial fibrillation (AF) depending on the phenotype of renal dysfunction.

Material and Methods. The study included 60 patients with persistent AF and CHF. To diagnose CHF, echocardiography study was performed and the concentrations of NT-proBNP and sST2 in the blood serum were determined. Renal filtration function was assessed by glomerular filtration rate (GFR) calculated based on creatinine and cystatin C. Plasma NGAL concentration was determined to assess tubular dysfunction. Three phenotypes of renal damage were identified. Group 1 included 14 individuals (23.3%) with isolated tubular dysfunction assessed by NGAL; group 2 included 14 patients (23.3%) with isolated glomerular dysfunction assessed by GFR (CKD-EPI_{cre}); group 3 comprised 32 patients (53.3%) with a combination of tubular and glomerular dysfunction.

Results. The GFR value (CKD-EPI_{cre}) below 60 mL/min/1.73 m² was found in 36.7% of patients from groups 2 and 3. The concentration of cystatin C significantly differed between groups and was the highest in group 3. The value of GFR (CKD-EPI_{cre}) below 60 mL/min/1.73 m² was detected in 76.7% of patients from all groups. The value of GFR (CKD-EPI_{cre}) significantly differed between groups and was the lowest in group 3. When comparing serum creatinine and cystatin C in group 1, eight patients (57.1%) showed latent glomerular dysfunction, which manifested only in the concentration of cystatin C. A relationship was found between the level of DBP and NGAL ($r = 0.44$; $p < 0.05$). The correlations were identified between the parameters of left ventricular (LV) diastolic function and indicators of filtration function and tubular apparatus of the kidneys, namely: between E/e' and NGAL concentration ($r = 0.31$; $p < 0.05$); between E/e' and cystatin C concentration ($r = 0.30$; $p < 0.05$); between E/A and NGAL concentration ($r = -0.36$; $p < 0.05$); and between septal e' and cystatin C concentration ($r = -0.30$; $p < 0.05$). Relationships were found between the concentrations of NGAL and sST2 ($r = 0.44$; $p < 0.05$) and between the concentrations of cystatin C and TIMP-1 ($r = 0.39$; $p < 0.05$).

Conclusion. The use of blood cystatin C to assess kidney filtration function allowed to detect latent glomerular dysfunction in 57.1% of patients with heart failure and persistent AF, which could not be determined by GFR (CKD-EPI_{cre}). Patients with persistent AF developed CHF with preserved LV EF regardless of the phenotype of renal dysfunction. The severities of glomerular filtration and kidney tubular apparatus abnormalities correlated with the severity of diastolic dysfunction. Unlike clinical indicators and blood concentration of NT-proBNP, sST2 levels allowed to detect the differences in heart failure severity in patients with persistent AF depending on the phenotype of renal dysfunction: the lowest severity was observed in the presence of glomerular dysfunction; the highest severity was found in the presence of combined dysfunction. Glomerular dysfunction in patients with CHF and persistent AF was associated with the impaired collagen formation and TIMP-1 activation.

Keywords:	chronic heart failure, glomerular dysfunction, tubular dysfunction, atrial fibrillation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest. The study was funded from the authors own funds.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" (protocol No. 13 from 21.12.2016).
For citation:	Polyanskaya E.A., Koziołova N.A. Peculiarities of chronic heart failure formation in patients with persistent atrial fibrillation depending on the renal dysfunction phenotype. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(2):81–88. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-81-88 .

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют распространенную клиническую ассоциацию в современной кардиологической практике. Многочисленные клинические исследования и регистры декларируют частоту встречаемости этой триады до 50% у пациентов с ХСН [1]. Взаимное неблагоприятное влияние этих патологий на течение ХСН и прогноз не вызывает сомнений.

Одним из дискуссионных вопросов при такой полиморбидности остается корректность диагностики ХСН. Ряд авторов отмечают, что не N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а N-терминальный фрагмент предшественника предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) значительно повышается у больных ФП за счет значительного миокардиального стресса в предсердиях [2]. Более того, исследователи продемонстрировали, что концентрация NT-proANP повышается не у всех больных с ФП, а нарастает от одного фенотипа к другому: минимальная – у больных с пароксизмальной формой ФП без увеличения диаметра левого предсердия (ЛП), далее – при персистирующей форме ФП без увеличения размера ЛП, затем – при пароксизмальной и персистирующей формах ФП с увеличением размера ЛП. Следовательно, натрийуретические пептиды показывают различную чувствительность в зависимости от фенотипа ФП [2].

Известно также, что при персистирующей форме ФП у большинства больных будет регистрироваться ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), при которой концентрация NT-proBNP может не превышать референсных значений [3]. Поэтому для более точного определения наличия ХСН в условиях полиморбидности в ряде исследований предлагается оценивать концентрацию растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2). Его основными преимуществами являются независимость от фильтрационной способности почек, а также повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [4].

Взаимосвязь ХСН с развитием или прогрессированием ХБП доказана и не вызывает сомнений. Так, быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), составляющее более 5 мл/мин/1,73 м² в течение года, у пациентов с ХСН происходит в три раза чаще, чем у больных без признаков недостаточности кровообращения [5]. Отмечается, что у 60% пациентов, госпитализированных по поводу ФП, СКФ находится в пределах нормальных значений (>60 мл/мин/1,73 м²). При этом почти у 30% таких больных к повторному эпизоду госпитализации по поводу ФП СКФ снижается ниже 60 мл/мин/1,73 м² [6]. ХБП, в свою очередь, является сильным и независимым предиктором рецидивов пароксизмов ФП даже после проведения катетерных абляций у пациентов с пароксиз-

мальной и персистирующей формами ФП [7]. В условиях полиморбидности в ряде исследований для оценки фильтрационной функции почек показана целесообразность применения не сывороточного креатинина, а цистатина С, в том числе для расчета СКФ с его включением [8]. Преимуществом цистатина С является независимость его концентрации от индекса массы тела, возраста больного, наличия коморбидной патологии и других факторов.

Нарушение функций канальцевого аппарата почек не является диагностическим критерием ХБП, методы их определения требуют валидации. В качестве маркеров канальцевых нарушений в исследованиях использовали NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2), KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1), β 2-микроглобулин и другие. Увеличение концентрации NGAL в крови как ранний маркер повреждения канальцев описано в литературе и при декомпенсации ХСН [9] и стабильной ХСН [10]. Исследование О. Argan и соавт. показало, что наличие постоянной формы ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ характеризуется почечной дисфункцией с увеличением концентрации NGAL в крови и является независимым фактором неблагоприятного клинического исхода [11]. Более того, NGAL в сочетании с повышенной концентрацией матричных металлопротеиназ в крови является предиктором рецидивов пароксизмов ФП после электрической кардиоверсии у тучных больных [12].

Приведенные выше аргументы определили цель настоящего исследования: изучить особенности формирования ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В течение года в кардиологическом отделении обследованы 165 пациентов, госпитализированных с пароксизмом ФП. Всем пациентам проводилось одномоментное клиническое обследование на следующие сутки после восстановления синусного ритма медикаментозной кардиоверсией. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование были отобраны 60 пациентов с персистирующей формой ФП и ХСН. Критериями включения являлись: неклапанный генез персистирующей ФП, выявленной по данным анамнеза, записям в амбулаторной карте и подтвержденной по электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или по суточному мониторингированию ЭКГ длительностью более 30 с, при длительности пароксизма более 7 дней, купирующегося медикаментозной

кардиоверсией. Критериями не включения в исследование были: наличие острых сердечно-сосудистых событий давностью менее 3 мес.; впервые выявленная пароксизмальная, длительно персистирующая и перманентная формы ФП; синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного водителя ритма; выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; протезы клапанов; тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию пациентом информированного согласия.

Для диагностики ХСН и ее функционального класса (ФК) рассчитывали баллы шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева), проводили тест 6-минутной ходьбы и эхокардиографию (ЭхоКГ), определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови.

ЭхоКГ выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского обществ ЭхоКГ. Сохраненной считали ФВ ЛЖ, рассчитанную по методу Simpson, при показателе 50% и более. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индексированный объем левого предсердия (ИОЛП). Критериями гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин, либо $>50 \text{ г/м}$ у мужчин и $>47 \text{ г/м}$ у женщин. ИОЛП, превышающий 34 мл/м^2 , рассматривали как структурное изменение сердца.

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов Biomedica Group (Австрия). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке более $125,0 \text{ пг/мл}$ рассматривали как диагностический критерий ХСН.

Концентрацию sST2 определяли в сыворотке крови с использованием реактива Critical Diagnostics (США) методом ИФА. Референсные значения sST2 составили $1,75\text{--}34,3 \text{ нг/мл}$.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли сывороточный креатинин с расчетом СКФ по формуле CKD-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови оценивали методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ (CKD-EPIcys). Референсные значения цистатина С составили $1043,1 \pm 107,5 \text{ нг/мл}$. За клубочковую дисфункцию было принято увеличение концентрации цистатина С выше референсных значений и/или снижение СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Для определения нарушения функции канальцев определяли концентрацию NGAL в плазме крови методом ИФА с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL считали $0,9\text{--}4,5 \text{ нг/мл}$. За канальцевую дисфункцию было принято увеличение концентрации NGAL выше референсных значений.

Для оценки состояния коллагенового матрикса и выработки процессов коллагенообразования в тканях выполнено определение концентрации тканевого инги-

битора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактива Aviscera Bioscience (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли $111\text{--}138 \text{ нг/мл}$.

В соответствии с целью исследования были выделены три фенотипа почечного повреждения у больных ХСН и ФП. В 1-ю группу вошли 14 (23,3%) человек с изолированной канальцевой дисфункцией, оцененной по NGAL, во 2-ю группу – 14 (23,3%) пациентов с изолированной клубочковой дисфункцией, оцененной по СКФ (CKD-EPIcre), в 3-ю группу – 32 (53,3%) больных с сочетанием канальцевой и клубочковой дисфункции.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения признаков в группах проводили с использованием критериев Шапиро – Уилка. Большинство показателей в работе не имели нормального распределения. Для количественных признаков производили расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения рассчитывали медианные значения с интерквартильным размахом – $Me [Q_1; Q_3]$. Для качественных признаков рассчитывали абсолютную частоту проявления признака (количество обследованных) и частоту проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей трех групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. Качественные показатели сравнивали с применением критерия χ^2 . Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень значимости в исследовании принимали уровень $p = 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил $67,3 \pm 11,4$ лет; среди обследованных было 39 женщин (65,0%) и 21 мужчина (35,0%). Длительность ФП в среднем составила $1,75 [0,10; 5,0]$ лет, частота пароксизмов в год – $3,0 [1,0; 6,0]$. Средняя длительность ХСН на момент обследования составляла $10,0 [5,0; 17,5]$ лет, средний ФК ХСН – $2,7 [2,0; 3,0]$, средний балл ШОКС – $7,0 \pm 1,8$. У всех больных была сохраненная ФВ ЛЖ – $60,5 [57,5; 65,0]\%$. Средняя концентрация NT-proBNP у пациентов, включенных в исследование, составила $192,2 [128,5; 267,4] \text{ пг/мл}$, sST2 – $44,0 [34,0; 60,0] \text{ нг/мл}$, TIMP-1 – $165,5 [154,5; 176,0] \text{ нг/мл}$. У всех больных была гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика исследуемой когорты пациентов.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, структуре и частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии и медикаментозной терапии, выполненным чрескожным коронарным вмешательствам и коронарным шунтированиям.

Состояние функции почек по группам обследуемых представлено в таблице 2.

Концентрация сывороточного креатинина, СКФ (CKD-EPIcre) статистически значимо не отличалась между группами. Лишь у 36,7% больных во 2-й и 3-й группах значение СКФ (CKD-EPIcre) было ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

При этом концентрация цистатина С была выше ре-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции ($n = 60$)

Table 1. Clinical and demographic characteristics depending on the renal dysfunction phenotype ($n = 60$)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) $n = 14$	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) $n = 14$	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) $n = 32$	p
Возраст, лет Age, years	67,6 ± 15,8	66,5 ± 6,2	67,7 ± 11,3	0,597
Женщины, абс./% Female, abs/%	8/57,1	6/42,9	20/62,5	0,493
Мужчины, абс./% Male, abs/%	6/42,9	8/57,1	12/37,5	0,420
Антиагреганты, абс./% Antiaggregants, abs/%	6/42,9	4/28,6	15/46,9	0,508
Антикоагулянты, абс./% Anticoagulants, abs/%	2/14,3	0/0	8/25,0	0,107
иАПФ/сартаны, абс./% ACEi/ARA, abs/%	14/100	14/100	32/100	0,404
БАБ, абс./% BB, abs/%	6/42,9	5/35,7	18/56,3	0,394
Статины, абс./% Statins, abs/%	0/0	0/0	3/9,4	0,251
АМКР, абс./% MCRA, abs/%	0/0	0/0	2/6,3	0,404
БКК, абс./% CCB, abs/%	0/0	3/21,4	4/12,5	0,205
Нитраты, абс./% Nitrates, abs/%	4/28,6	2/14,3	4/12,5	0,390
Петлевые диуретики, абс./% Loop diuretics, abs/%	0/0	0/0	4/12,5	0,153
Антиаритмики, абс./% Antiarrhythmic agents, abs/%	4/28,6	2/14,3	7/21,9	0,656
Сердечные гликозиды, абс./% Cardiac glycosides, abs/%	0/0	0/0	2/6,3	0,404

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Abbreviations: ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARA – angiotensin receptors antagonists, BB – beta-blockers, MCRA – mineral corticoid receptor antagonists, CCB – calcium channel blockers.

Таблица 2. Характеристика функционального состояния почек в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции ($n = 60$)

Table 2. Characteristics of kidney functional state depending on the renal dysfunction phenotype ($n = 60$)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) $n = 14$	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) $n = 14$	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) $n = 32$	p
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, umol/L	92,0 [69,9; 96,0]	95,3 [70,9; 97,8]	77,2 [62,7; 98,7]	0,333
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73 м ² GFR(CKD_EPIcre), mL/min/1.73 sq.m	73,0 [41,7; 68,2]	78,0 [53,5; 92,2]	74,6 [49,5; 89,9]	0,635
Цистатин С, нг/мл CystatinC, ng/mL	1236,0 [1075,0; 1420,0]	1963,0 [1279,0; 2201,0]	2761,5 [1878,0; 2920,0]	< 0,001
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73 м ² GFR(CKD_EPIcys), mL/min/1.73 sq.m	60,0 [60,0; 66,0]	47,0 [29,9; 58,0]	33,5 [29,0; 40,0]	< 0,001
NGAL, нг/мл NGAL, ng/mL	10,0 [9,0; 11,0]	4,0 [4,0; 4,0]	11,0 [9,0; 18,0]	< 0,001

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPIcre – креатинин-содержащая формула, CKD-EPIcys – цистатин С-содержащая формула, NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPIcre – creatinine-based GFR, CKD-EPIcys – cystatin C-based GFR, NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin.

ференсных значений у 93,3% больных из всех групп и составила 1915,0 [1032,0; 2716,0] нг/мл. Концентрация цистатина С статистически значимо отличалась между группами и была максимальной в 3-й группе. СКФ (СКД-EPICys) ниже 60 мл/мин/1,73 м² была рассчитана у 76,7% больных всех групп и составила в среднем 39,5 [30,0; 58,0] мл/мин/1,73 м². СКФ (СКД-EPICys) статистически значимо отличалась между группами и была минимальной в 3-й группе. При сравнении сывороточного креатинина и цистатина С в 1-й группе у 8 (57,1%) больных выявлена «скрытая» клубочковая дисфункция,

которая определялась только по концентрации цистатина С. Средняя концентрация NGAL составила 10,0 [7,0; 11,0] нг/мл.

В таблице 3 представлена сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и тяжесть ХСН, по группам обследуемых.

Выявлены статистически значимые различия между группами по частоте сердечных сокращений (ЧСС) и ДАД во время пароксизма, показателям диастолической функции ЛЖ (Е/А, septal e', E/e'), sST2 и TIMP-1.

При проведении корреляционного анализа определе-

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и тяжесть хронической сердечной недостаточности, в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции по группам обследуемых (n = 60)

Table 3. Comparative assessment of parameters characterizing the presence and severity of heart failure depending on the renal dysfunction phenotype in groups of subjects (n = 60)

Показатели Parameters	1-я группа (канальцевая дисфункция) Group 1 (tubular dysfunction) n = 14	2-я группа (клубочковая дисфункция) Group 2 (glomerular dysfunction) n = 14	3-я группа (сочетание клубочковой и канальцевой дисфункции) Group 3 (combination of tubular and glomerular dysfunction) n = 32	p
ХСН ФК FC CHF	3,1 [2,2; 3,4]	3,2 [2,4; 3,2]	3,2 [2,5; 3,3]	0,659
ШОКС, баллы RSCS, score	7,3 ± 1,2	7,5 ± 1,8	7,8 ± 2,0	0,345
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-min walking test, m	308,5 ± 47,2	322,6 ± 36,1	297,4 ± 52,0	0,278
ЧСС во время пароксизма, уд./мин HR at time of paroxysm, bpm	120 [108; 155]	100 [55; 124]	118 [94; 127]	0,008
САД во время пароксизма, мм рт. ст. SBP at time of paroxysm, mmHg	140 [100; 160]	125 [110; 130]	130 [120; 140]	0,107
ДАД во время пароксизма, мм рт. ст. DBP at time of paroxysm, mmHg	90 [80; 95]	75 [70; 80]	80 [80; 80]	0,004
ИММЛЖ, г/м ² LV MMI, g/m ²	105 [90; 178]	117 [100; 128]	119 [100; 136]	0,597
ММЛЖ, г/м LV MM, g/L	49 [42; 64]	53 [39; 71]	57 [44; 75]	0,234
ИОЛП, мл/м ² LA VI, mL/m ²	36 [30; 44]	37 [27; 48]	38 [33; 52]	0,302
ФВ ЛЖ, % LV EF, %	59,3 [54,8; 63,2]	60,5 [59,1; 69,4]	63,0 [56,5; 65,1]	0,225
Е/А septale e', м/с septal e', m/sec	0,9 [0,6; 1,1]	1,1 [1,0; 1,5]	0,7 [0,6; 1,1]	0,016
laterale e', м/с lateral e', m/sec	8,2 [6,1; 9,3]	6,5 [5,2; 7,4]	7,3 [5,0; 7,1]	0,012
Е/е' laterale e', м/с lateral e', m/sec	9,1 [7,2; 10,4]	8,4 [7,1; 8,2]	9,0 [7,5; 10,3]	0,195
Е/е' E/e'	15,0 [9,1; 15,6]	15,1 [15,0; 16,1]	15,5 [9,2; 15,2]	0,007
sST-2, нг/мл sST2, ng/mL	43,4 [33,8; 45,3]	36,4 [30,1; 42,6]	49,2 [33,0; 142,5]	0,016
NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL	192,2 [128,6; 319,0]	223,0 [178,6; 267,4]	192,2 [122,8; 238,3]	0,437
TIMP-1, нг/мл TIMP-1, ng/mL	153,8 [131,2; 158,4]	163,5 [153,2; 170,7]	172,4 [168,5; 179,1]	<0,001

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, TIMP-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ.

Abbreviations: CHF – chronic heart failure, FC – functional class, HR – heart rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LV MMI – left ventricle myocardial mass index, LA VI – left atrial volume index, LV EF – left ventricular ejection fraction, sST2 – soluble interleukin-33 receptor, NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases.

на статистически значимая прямая средней силы взаимосвязь между уровнем ДАД и NGAL ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Установлены корреляции между показателями диастолической функции ЛЖ и показателями, характеризующими

состояние фильтрационной функции и канальцевого аппарата почек: прямые умеренной силы взаимосвязи между Е/е' и концентрацией NGAL ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и Е/е' и концентрацией цистатина С ($r = 0,30$; $p < 0,05$), обратные

умеренной силы взаимосвязи между E/A и концентрацией NGAL ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и septal e' и концентрацией цистатина С ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена прямая сильная взаимосвязь между концентрацией NGAL и sST2 ($r = 0,44$; $p < 0,05$), а также прямая умеренной силы взаимосвязь между концентрацией цистатина С и TIMP-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Доля пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ в сочетании с персистирующей ФП без снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в данном исследовании составила менее 25%, что существенно ниже частоты встречаемости СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в других научных работах, в которых данный показатель составляет 55–60% [7]. В представленном исследовании это связано с тем, что для оценки фильтрационной функции почек использовались не только сывороточный креатинин и рассчитывалась СКФ, основанная на его определении, но и более ранний маркер клубочковой дисфункции – цистатин С в крови, а также на его основе рассчитывалась СКФ. Обращает на себя внимание тот факт, что при оценке СКФ, рассчитанной по формуле с включением концентрации креатинина, доля пациентов без снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² превысила 60%. Данное расхождение иллюстрирует необходимость пересмотра традиционных подходов к выбору методов оценки фильтрационной функции почек, особенно в условиях кардио-ренальной коморбидности. Использование цистатина С у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет ряд преимуществ. Цистатин С – ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируется и поступает в кровь с относительно постоянной скоростью, на 99% фильтруется клубочками, не секретировается и не реабсорбируется канальцами. Данная белковая субстанция участвует в процессе коллагенообразования и ремоделирования сердечно-сосудистого контура. Так, А. Huerta и соавт. продемонстрировали, что концентрация TIMP-1 увеличивалась в супернатанте фибробластов, подвергшихся воздействию цистатина С [13]. Было доказано, что избыток цистатина С может способствовать развитию и прогрессированию диастолической дисфункции у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, стимулируя фиброз миокарда через накопление TIMP-1. При этом отмечается, что цистатин С оказывает влияние на неблагоприятное ремоделирование миокарда независимо от СКФ [13]. Ряд исследований подтверждают гипотезу о том, что цистатин С вносит вклад в развитие ФП у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в основном за счет влияния на геометрию ЛП [14]. По некоторым данным этот эффект ассоциирован с женским полом [15], что косвенно подтверждается и нашим исследованием, включившим 65% женщин.

Результаты нашего исследования доказывают целесообразность определения функции тубулярного аппарата нефрона при ХСН и ФП даже при отсутствии нарушения клубочковой функции. В настоящее время в литературе представлены единичные исследования с включением большого числа пациентов, которые бы убедительно продемонстрировали влияние NGAL на развитие и прогрессирование ХСН. Однако в эксперименте роль NGAL в нейрогуморальном каскаде ХСН определена довольно точно. Так, F.Z. Marques и соавт.

продемонстрировали *in vitro* и *in vivo* роль NGAL в патогенезе развития концентрической ГЛЖ, характеризующейся провоспалительной экспрессией и экспрессией геномных детерминант, обозначив прямое воздействие липокалина-2 на гипертрофию и гиперплазию миокардиоцитов и подтвердив важное значение NGAL в онтогенезе гипертрофии миокарда и развитии сердечной недостаточности [16]. Позднее эти данные были подтверждены I.Y. Kim и соавт., заключившими, что концентрация NGAL в плазме была независимым предиктором ГЛЖ и диастолической дисфункции у пациентов с ХБП высоких градаций [17].

В настоящем исследовании нами были получены результаты, подтверждающие взаимосвязь диастолической дисфункции ЛЖ с концентрацией NGAL и цистатина С в крови.

Большой интерес представляет выявленная взаимосвязь NGAL и sST2, маркера, дополнительно использованного нами в качестве раннего и более точного диагностического признака ХСН. sST2 в ряде литературных источников рассматривается как независимый от функционального состояния почек маркер сердечной недостаточности, причем его диагностическая ценность велика как в отношении ХСН с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ [18]. Описана его независимая, ввиду экстракардиального происхождения, роль в активации провоспалительного механизма при формировании эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в условиях коморбидности [19]. Имеются данные о том, что концентрация sST2 коррелирует с выраженностью ГЛЖ и геометрией ЛП [20]. Результаты нашего исследования, продемонстрировавшие наличие взаимосвязи между sST2 и NGAL, могут свидетельствовать о том, что концентрация sST2 не зависит только от клубочковой функции нефрона, но взаимосвязана с тубулярными изменениями. Данных для интерпретации этой находки в настоящее время недостаточно. В ряде исследований выявлена ассоциация NGAL и провоспалительного цитокинового комплекса [21], что, вероятно, и объединяет sST2 и NGAL в единый патогенетический механизм.

Заключение

Использование цистатина С в крови для оценки фильтрационной функции почек позволяет выявить «скрытую» клубочковую дисфункцию, неопределяемую по СКФ (CKD-EPIcre), в 57,1% случаев у больных ХСН и персистирующей формой ФП. У больных персистирующей формой ФП формируется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ независимо от фенотипа почечной дисфункции. Степень тяжести как нарушений клубочковой фильтрации, так и канальцевого аппарата почек взаимосвязана с выраженностью диастолической дисфункции. В отличие от клинических показателей и концентрации NT-proBNP в крови sST2 позволяет выявить различия по степени тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от фенотипа ренальной дисфункции: минимальная выраженность при клубочковой, максимальная – при сочетанной дисфункции. Клубочковая дисфункция у больных ХСН и персистирующей формой ФП ассоциирована с нарушениями процесса коллагенообразования и активацией TIMP-1.

Литература / References

1. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Curr. Opin. Cardiol.* 2016;31(2):209–216. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000257.
2. Buttner P., Schumacher K., Dinov B., Zeynalova S., Sommer P., Bollmann A. et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1132–1137. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.03.021.
3. Kang S.H., Park J.J., Choi D.J., Yoon C.H., Ohl Y., Kang S.M. et al.; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015;101(23):1881–1888. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307782.
4. Villacorta H., Maisel A.S. Soluble ST2 testing: A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(2):145–152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
5. George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z., Thomas F., Lu J.L., Kallantar-Zadeh K. et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(8):e003825. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825.
6. Hu L., Xiong Q., Chen Z., Fu L., Hu J., Chen Q. et al. Factors associated with a large decline in renal function or progression to renal insufficiency in hospitalized atrial fibrillation patients with early-stage CKD. *Int. Heart J.* 2020;61(2):239–248. DOI: 10.1536/ihj.19-205.
7. Мелехов А.В., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты. *Кардиология.* 2018;58(1):4–11. DOI: 10.18087/cardio.2427.
8. Melekhov A.V., Dadashova E.F., Nikitin I.G. Impaired kidney function in patients with atrial fibrillation: Practical aspects. *Kardiologiya.* 2018;58(1):4–11 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2427.
9. Hart L.A., Anderson G.D. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57(8):943–976. DOI: 10.1007/s40262-018-0628-7.
10. Насонова С.Н., Жиров И.В., Лебякова М.В., Шарф Т.В., Босых Е.Г., Масенко В.П. и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2019;91(4):67–73.
11. Nasonova S.N., Zhiron I.V., Ledyakhova M.V., Sharf T.V., Bosykh E.G., Masenko V.P. et al. Early diagnosis of acute renal injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Therapeutic Archive.* 2019;91(4):67–73 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000168.
12. Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M., Matic M., Simic D., Radovanovic S., Simic T. et al. Novel biomarkers of heart failure. *Adv. Clin. Chem.* 2016;79:93–152. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
13. Argan O., Ural D., Kozdag G., Sahin T., Bozyel S., Aktas M. et al. Associations between neutrophil gelatinase associated lipocalin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, atrial fibrillation and renal dysfunction in chronic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:4765–4772. DOI: 10.12659/msm.898608.
14. Mlodawska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Lopatowska P., Waszkiewicz E., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J. et al. Matrix metalloproteinase neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex predicts atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in obese patients. *Cardiorenal. Med.* 2017;7(1):11–20. DOI: 10.1159/000448225.
15. Huerta A., Lopez B., Ravassa S., San Jose G., Querejeta R., Belouquia O. 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):130–138. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000757.
16. Sakuragi S., Ichikawa K., Yamada M., Tanimoto M., Miki T., Otsuka H. 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;190:287–292.
17. Peters S.A.E., Woodward M. Established and novel risk factors for atrial fibrillation in women compared with men. *Heart.* 2019;105(3):226–234. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313630.
18. Marques F.Z., Prestes P.R., Byars S.G., Ritchie S.C., Würtz P., Patel S.K. et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(6):e005971. DOI: 10.1161/JAHA.117.005971.
19. Kim I.Y., Kim J.H., Kim M.J., Lee D.W., Hwang C.G., Han M. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205848. DOI: 10.1371/journal.pone.0205848.
20. Najjar E., Faxén U.L., Hage C., Donal E., Daubert J.C., Linde C. et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2019;53(1):21–27. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363.
21. AbouEzzeddine O.F., McKie P.M., Dunlay S.M., Stevens S.R., Felker M.G., Borlaug B.A. et al. Soluble ST2 in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e004382. DOI: 10.1161/JAHA.116.004382.
22. Plawewski M., Morena M., Kuster N., Chenine L., Leray-Moragues H., Jover B. et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: Impact on risk prediction. *Mediators of Inflammation.* 2018;2018:3952526. DOI: 10.1155/2018/3952526.
23. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:2852398. DOI: 10.1155/2018/2852398.

Информация о вкладе авторов

Полянская Е.А., Козиолова Н.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов, анализировали и интерпретировали данные, написали рукопись.

Козиолова Н.А. провела оценку уровня NT-proBNP, sST2 и участвовала в обсуждении результатов.

Полянская Е.А. проводила исследование клинического статуса пациентов и оценку почечной дисфункции.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругая за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Полянская Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3694-3647.

E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Полянская Елена Александровна, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Information on author contributions

Polyanskaya E.A. and Koziołova N.A. proposed a research concept, developed study protocol, and organized data collection.

Koziołova N.A. performed the assessment of NT-proBNP and sST2 levels and contributed to the discussion of results.

Polyanskaya E.A. evaluated clinical status of patients and assessed renal dysfunction.

Polyanskaya E.A. and Koziołova N.A. formed a sample of patients, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Elena A. Polyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 2, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University. ORCID 0000-0002-3694-3647. E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Natalya A. Koziołova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases No. 2, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University. ORCID 0000-0001-7003-5186.

E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Elena A. Polyanskaya, e-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Received April 16, 2020

Поступила 16.04.2020