

© А.М.Шутов, В.А.Серов, А.М.Гердт, Е.В.Курзина, Д.В.Серова, 2008
УДК 616.12-005.3:616.125-008.313.2/.3]-02:616.61-036.12

А.М. Шутов¹, В.А. Серов¹, А.М. Гердт¹, Е.В. Курзина¹, Д.В. Серова¹

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРЕДРАСПОЛАГАЕТ К ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.M. Shutov, V.A. Serov, A.M. Gerdt, E.V. Kurzina, D.V. Serova

CHRONIC KIDNEY DISEASE PREDISPOSES TO ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось уточнение связи между снижением функции почек и фибрилляцией предсердий (ФП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 340 больных с ХСН (200 – мужчин, 140 – женщин, средний возраст – 58 ± 13 лет). Причиной ХСН у 44 (13%) была артериальная гипертензия, у 112 (33%) – ИБС, у 184 (54%) – их сочетание. У 66 (19%) больных был сахарный диабет и 180 (53%) больных перенесли инфаркт миокарда. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. 30 больных имели пароксизмальную/персистирующую ФП и 27 – постоянную фибрилляцию предсердий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ составляла $68,8 \pm 20,9$ мл/мин/1,73 м² ($19,2 - 149,7$ мл/мин/1,73 м²) и у 114 (34%) больных была < 60 мл/мин/1,73 м². У большинства больных – 250 (74%) фракция выброса левого желудочка была сохранена (ФВ $> 50\%$). Больные со сниженной функцией почек имели больше диаметр левого предсердия. СКФ была меньше у больных с ФП, чем без ФП ($58,8 \pm 14,2$ против $69,1 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м², соотв., $p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что ХБП (Относительный риск: 2,3; доверительный интервал: 95%; 1,2-4,3), функциональный класс ХСН (ОР: 1,8; ДИ: 95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек – больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to certain the interrelation between the decrease of kidney function and atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** 340 patients with CHF (200 – male, 140 – female, mean age 58 ± 13 years) were evaluated. The cause of CHF in 44 (13%) patients was arterial hyperpressure, in 122 (33%) – IHD, in 184 (54%) their combination. 66 (19%) had diabetes and 180 (53%) had myocardial infarction. The speed of glomerular filtration (SGF) was counted by MDRD formulae. 30 patients had paroxysmal/ persisting AF and 27 – persistent atrial fibrillation. **RESULTS.** SGF was $68,8 \pm 20,9$ ml/min/1,73 cm² ($19,2 - 149,7$ ml/min/1,73 m²) and in 114 (34%) patients it was < 60 ml/min/1,73 m². In most patients – 250 (74%) of the left ventricular ejection fraction stayed the same (EF $> 50\%$). Patients with decreased kidney function had higher diameter of the left ventricular. SGF was lower in patients with AF, than without AF ($58,8 \pm 14,2$ against $69,1 \pm 18,8$ ml/min/1,73m², accordingly, $p < 0.001$). Logistical regression analysis showed that CKD (relative risk: 2,3; reliable interval: 95%; 1,2 – 4,3), functional class CHF (OR: 1,8; RI: 95%; 1,0-3,1) were independently associated with atrial fibrillation. **CONCLUSION.** So the presence of atrium fibrillation in patients with CHF is associated with decrease of the functional state of the kidneys – the patients with CKD should be perceived as patients at risk for the atrial fibrillation development.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, atrium fibrillation.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет от 0,4 до 1% [1,2], достигая 8% у людей старше 80 лет [3]. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) распространенность ФП существенно выше и колеблется от 4% при I функциональ-

ном классе ХСН [4], до 50% при IV ФК ХСН [5].

Данные о распространенности ФП у больных с хронической болезнью почек (ХБП) немногочисленны. Так, I. Atar и соавт. [6], из 275 больных на хроническом гемодиализе ФП диагностировали у 30(11%). S. Genovesi и соавт. [7], наблюдали ФП у 132(27%) из 488 больных, получающих лечение гемодиализом.

Причины ФП разнообразны и освещены в ряде обзоров, касающихся, в том числе больных, полу-

Шутов А.М. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595. Тел.: (8422) 55-27-08 (раб), факс: (8422) 56-00-82, E-mail: amshu@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметры	Значение
Больные с ХСН	340
Мужчины	200 (59%)
Женщины	140 (41%)
Возраст	58±13 лет
Причина ХСН:	
Артериальная гипертензия	44 (13%)
Ишемическая болезнь сердца	112 (33%)
Сочетание АГ и ИБС	184 (54%)
Функциональный класс ХСН	
I ФК	112 (33%)
II ФК	177(52%)
III ФК	34 (10%)
IV ФК	17 (5%)
Сахарный диабет	66(19%)
Перенесли инфаркт миокарда	180(53%)
Фибрилляция предсердий	57(17%)
Пароксизмальная/персистирующая	30
Постоянная	27

чающих почечную заместительную терапию [8,9]. Большинство исследователей к факторам, предрасполагающим к ФП, относят увеличение левого предсердия [7] и изменения миокарда левого предсердия [10]. Известно, что одной из причин увеличения левого предсердия является диастолическая дисфункция левого желудочка [11], между тем, в основе ХСН у больных с ХБП в большинстве случаев лежит диастолическая дисфункция [12,13]. Частой находкой при ФП является фиброз предсердий [14]. Известно, что формирование фиброза в миокарде является также характерной особенностью изменений сердца у больных с ХБП [15].

В этой связи представляет интерес проанализировать, влияет ли умеренное снижение функции почек на частоту фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 340 больных (200 – мужчин, 140 – женщин) с ХСН в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – 58±13 лет). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006 [16]. Характеристика больных представлена в табл. 1. Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. У большинства больных -250 (74%) ФВ была больше 50%. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [17]. Скорость клубочковой фильтрации составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м². В зависимости от СКФ больных разделили на 2 группы: первую составили 114 больных, у которых СКФ была < 60 мл/мин/1,73м², вторую – 226 больных, у которых СКФ была ≥ 60 мл/мин/1,73м².

Всем больным проведена эхокардиография в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле Teichholz. Определяли фракцию выброса (ФВ). Систолическую функцию считали сохранной при ФВ больше 50% [16].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для несвязанных переменных, или Манна-Уитни, если распре-

деление отличалось от нормального, проводился однофакторный корреляционный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ. Кроме того, достоверность различия определяли по критерию χ^2 . Использовали компьютерную программу SPSS 13. Показатели представлены как $X \pm SD$ или Медиана (Me) и интерквартильный размах (25-75%), рассчитывали относительный риск (ОР) и доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимым при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

СКФ составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м² (от 19,2 до 149,7 мл/мин/1,73м²), при этом, у 114 (34%) больных СКФ была <60 мл/мин/1,73м². Фибрилляция предсердий наблюдалась у 57 (16,8%) больных. В табл. 2, представлена характеристика основных клинических проявлений у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП. Больные с ХБП были старше по возрасту, преобладали женщины, среди них было больше больных СД и чаще встречалась ФП. Кроме того у больных с ХБП был ниже уровень гемоглобина. В то же время уровень гемоглобина у больных ХСН с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом достоверно не различался (139,4±16,9 г/л и 136,8±17,2 г/л, соответственно, $p=0,6$).

Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. Большинство больных – 250 (74%) имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Фракция выброса была меньше у больных с ХБП (52,8±11,9% и 55,7±9,9%, соотв., $p=0,03$). У больных с ХБП был больше диаметр левого предсердия (39,4±4,2 мм и 38,3±3,9 мм, соотв., $p=0,02$). СКФ была ниже у больные с ХСН с фибрилляцией пред-

Клинические параметры у больных с ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек

Таблица 2

Параметр	ХБП, n=114	Без ХБП, n=226	P
Возраст, годы	61,1±0,47	55,5±10,9	<0,001
Женщины/Мужчины	n=76/n=37	n=81/n=145	$\chi^2=9,77$; p=0,002
Число больных с фибрилляцией предсердий	n=30	n=27	$\chi^2=7,97$; p=0,005
Число больных сахарным диабетом	n=25	n=32	$\chi^2=2,43$; p=0,1
Гемоглобин, г/л	135,5±18,7	143,0±14,0	<0,001
САД, мм рт.ст.	152,0±24,6	150,5±25,3	0,6
ДАД, мм рт.ст.	91,7±11,4	91,1±12,7	0,7

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

сердий (рис.1). В то же время не наблюдалось достоверной разницы в величине СКФ в группах больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами ФП ($58,0 \pm 13,2$ мл/мин/1,73м² и $61,3 \pm 14,5$ мл/мин/1,73м², соотв., p=0,6).

Наблюдалась обратная связь между СКФ и возрастом больных ($r=-0,34$; p<0,001), а также функциональным классом ХСН ($r=-0,34$; p<0,001). Вариационный ряд СКФ был разделен на квартили, функциональный класс ХСН был выше у пациентов с низкой СКФ (рис.2), частота ФП увеличивалась с уменьшением СКФ (рис.3). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что наличие ХБП (ОР:2,3; ДИ:95%; 1,2-4,3) и функциональный класс ХСН (ОР:1,8; ДИ:95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами ХСН у обследованных больных были ИБС или артериальная гипертензия, а также их сочетание. Нами не обнаружено разницы в частоте ФП у больных артериальной гипертензией или

ИБС. Скорость клубочковой фильтрации была значительно ниже у больных с ХСН, имевших ФП. Наличие ХБП и тяжесть ХСН (ФК ХСН) независимо от пола и возраста больных были ассоциированы с ФП.

Распространенность ХБП увеличивается с возрастом, ранее нами было показано, что 36% больных с ХСН в возрасте 65 лет и старше имеют ХБП [18]. Фибрилляция предсердий и ХБП это прежде всего проблемы старших возрастных групп.

У больных с ФП при морфологическом исследовании часто находят фиброз предсердий [14]. Пусковым механизмом развития фиброза предсердий может быть его дилатация [19] за счет индукции образования фактора роста соединительной ткани (CTGF) [20]. У обследованных нами больных с ХСН диаметр левого предсердия был больше при наличии ХБП. Увеличение диаметра левого предсердия и изменения миокарда левого желудочка часто наблюдаются у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, что способствует развитию фибрилляции предсердий [11]. Следует учесть, что именно диастолическая дисфункция лежит в основе большинства случаев ХСН у больных с ХБП [21].

Кальциноз митрального клапана и околоклапанных структур часто наблюдается у больных, по-

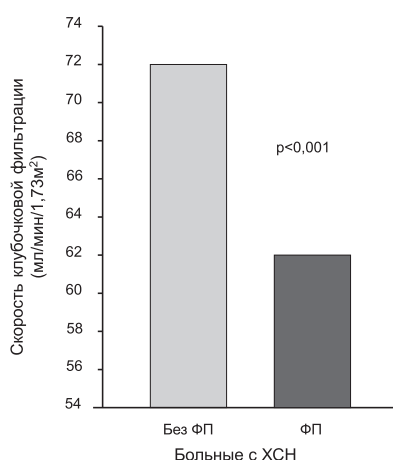


Рис.1. Скорость клубочковой фильтрации у больных с хронической сердечной недостаточностью.

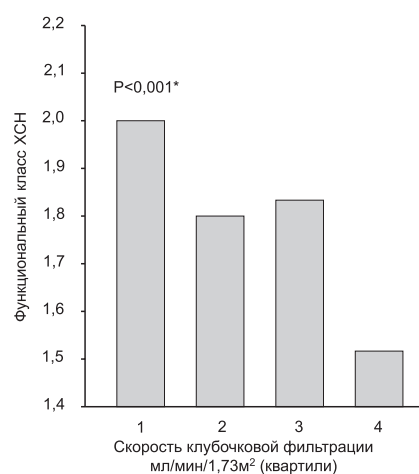


Рис.2. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и функциональный класс хронической сердечной недостаточности. * - при сравнении 1 и 4 квартилей.

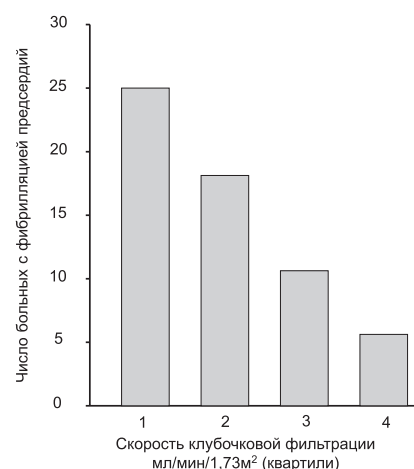


Рис.3. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и частота фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

лучающих почечную заместительную терапию, и нередко наблюдается у больных с умеренно сниженной функцией почек, являясь одной из причин увеличения левого предсердия [22]. Увеличение левого предсердия является независимым предиктором фибрилляции предсердий у больных, получающих лечение гемодиализом [7].

У больных с ХСН, имеющих ХБП, чаще наблюдается митральная регургитация [23], последняя, как известно, за счет объемной перегрузки ведет к ремоделированию левого предсердия. В пожилом и старческом возрасте дегенеративные изменения клапанов сердца являются одной из причин ремоделирования сердца, в частности, увеличения левого предсердия [24]. Обследованные нами больные с ХСН и ХБП были старше по возрасту, чем пациенты без ХБП, однако, результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют о наличии независимой от возраста связи между фибрилляцией предсердий и ХБП, а также, как было показано нами ранее, между митральной регургитацией и ХБП [23].

Наличие ХБП и увеличение диаметра левого предсердия являются независимыми предикторами летального исхода у больных ХСН с систолической дисфункцией [25], но даже у этих больных предиктором неблагоприятного исхода является тяжесть диастолической дисфункции [26,27]. Большинство обследованных нами больных имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Ряд авторов считают, что плохой прогноз у больных с сочетанием ХСН и ХБП связан с большей выраженностью у этой группы диастолической дисфункции [28]. Снижение функции почек неблагоприятно влияет на прогноз больных с ХСН, так относительный риск смерти составляет 2,85 при сравнении больных, относящихся к нижнему и верхнему квартилям СКФ (СКФ <44 мл/мин и СКФ >76 мл/мин, соотв.) [29].

Для больных с ФП характерна активация системы ренин-ангиотензин [30], между тем активация системы ренин-ангиотензин характерна и для больных ХБП, а блокада этой системы составляет основу современной нефропротективной терапии [31].

Установлено, что оксидативный стресс и наличие воспаления способствуют развитию фибрилляции предсердий [32,33]. Почечная дисфункция ведет к оксидативному стрессу, повышению содержания ADMA, активации воспаления с увеличением циркулирующих цитокинов, дислипидемии, что обуславливает связь между снижением функции почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями [34,35].

Больные с ХБП нередко имеют анемию, что подтверждает и наше исследование, однако, содержание гемоглобина существенно не различалось у больных ХСН с ФП и без ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек – больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. 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
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469–473
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74(3):236–241
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685–691
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429–1435
6. Atar I, Kona D, Azikel S et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 2006;106(1):47–51
7. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):897–902
8. Grandea A. Atrial Fibrillation and Dialysis. A Convergence of Risk Factors. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(8):766–769
9. Kocheril AG. Arrhythmia issues in patients with renal disease. *Semin Nephrol* 2001;21(1):57–65.
10. Schneider C, Malisius R, Krause K et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1397–1409
11. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1636–1644
12. Шытов АМ, Машина ТВ, Мардер НЯ и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005;7(2):140–144
13. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):125–132
14. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230–234
15. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (Suppl 7):6–11
16. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007;39(1):4–41
17. National Kidney Foundation KD: Clinical practice

guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-S266

18. Шутов АМ, Тармонова ЛЮ. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 2007; 79(12): 47-51

19. Lee YA, Liang CS, Lee MA, Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(20): 11035-11040

20. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110(19):3129-135

21. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА, Машина ТВ. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):35-40

22. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтярева ОА и др. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):46-52

23. Шутов АМ, Курзина ЕВ, Серов ВА, Ивашкина ТН. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 19-23

24. Горохова СГ. Оценка влияния дегенеративных изменений клапанов сердца на структуру и функцию левого желудочка у больных сердечной недостаточностью пожилого возраста. *Клин геронтол* 2000;11-12:18-25

25. Bruch C, Reinecke H, Rothenburger M et al. Transmittal flow patterns and the presence of chronic kidney disease provide independent and incremental prognostic information in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Soc*

Echocardiogr 2007; 20(8):989-997

26. Acil T, Wichter T, Stypmann J et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103(2):175-181

27. Bruch C, Klem I, Breithardt G et al. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2007;100(5):860-865

28. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure-impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007;118(3):375-380

29. Hillege HL, Girbes AR, De Cam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210

30. Goette A, Staack T, Rocken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-1677

31. Brenner BM. AMGEN International Prize: the history and future renoprotection. *Kidney Int* 2003;64(4):1163-1168

32. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006-3010

33. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(24):2886-2891

34. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 1):S117-S131

35. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):7-13

Поступила в редакцию 23.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.