

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Туев, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Некрутенко, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Лебедева
Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера
E-mail: Julia1.87@mail.ru

Фибрилляция предсердий способствует становлению и прогрессированию хронической болезни почек у пациентов с гипертонией путем укрепления тромбофилического статуса гемостаза.

Ключевые слова: кардиология, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, гемостаз.

Хроническая болезнь почек (ХБП) признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистая смертность среди больных ХБП в 10–20 раз выше, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25–100 раз выше, чем риск терминальной почечной недостаточности [1]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии (2009), доля пациентов, находящихся на программном гемодиализе вследствие гипертензивного нефросклероза, составила 6,5%. За последние годы число таких больных увеличилось на 2,9%, опередив рост числа пациентов с диабетической нефропатией [2]. Значительно больше больных с гипертонической болезнью (ГБ) имеют ХБП, сопряженную с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, без терминальной почечной недостаточности.

За последние годы накоплен значительный объем данных о структурно-функциональном состоянии почек у пациентов с ГБ и острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью, нарушением липидного обмена и сахарным диабетом. Реже среди сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих формированию и прогрессированию ХБП, упоминают фибрилляцию предсердий (ФП), однако в ряде исследований подчеркнута ассоциация мерцательной аритмии со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, исследование NIGATA, включившее 235 518 жителей Японии, показало, что при наличии ФП в 1,77 раза увеличивается вероятность понижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [3]. Другая проблема состоит в том, что наличие ФП определяет необходимость назначения противоаритмических препаратов, безопасность и режим дозирования которых при стойком снижении функции почек детально не уточнены [1]. В связи с этим изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ, осложненной ФП, позволяет глубже понять подходы к ведению данной категории больных.

Сегодня не вызывает сомнений, что артериальная гипертония является облигатной тромбофилией, триггером

которой служит генетически детерминированный распространенный дефект клеточных мембран, в том числе мембран эндотелиального монослоя [4]. Участие хронической гемодинамической травмы сосуда умножает дисфункцию эндотелия. Вследствие «стратегического» расположения (между стенкой сосуда и током крови), а также благодаря продукции ряда факторов роль эндотелия в циркуляции становится центральной, определяя целостность работы системы кровообращения. Патогенез тромботических осложнений, связанных с ГБ, представляет каскад изменений в работе основных звеньев гемостаза [5]. Изложенное подтверждает актуальность изучения вклада ФП в состояние гемостаза у больных ГБ. Целью исследования было оценить вклад ФП на разных ее этапах в развитие и прогрессирование дисфункции почек у больных ГБ, а также определить роль системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений у изучаемой категории больных.

Проведено открытое выборочное клиническое исследование с участием 80 пациентов с ГБ II стадии, объединенных в 3 группы: 1-я – больные (n=30) с синусовым ритмом (СР) сердца, 2-я и 3-я – пациенты с ФП – персистирующей (2-я группа; 30 больных) и постоянной (3-я группа; 20 больных). В группу сравнения вошли 20 практически здоровых обследованных того же возраста. Критериями исключения являлись наличие ассоциированных клинических состояний и первичных нефропатий, приводящих к возникновению ХБП.

Программа обследования включала общеклинические и инструментальные методы (ЭКГ, длительное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию). Биохимическое исследование сыворотки проводили с определением концентрации креатинина (фотометрически-колориметрический метод оценки кинетики реакции с пикриновой кислотой по Jaffe). СКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI [1].

Состояние системы гемостаза включало оценку внутрисосудистого и внешнего коагуляционных каскадов: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), состояние базального (Хагеман-зависимого) фибринолиза (ХЗФ), а также сосудисто-тромбоцитарного звена по ристомидинкофакторной активности фактора фон Виллебранда, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровню растворимых комплексов фибрин-мономера.

Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для несвязанных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Связь между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Связь считали сильной при $R > \pm 0,7$, средней силы – при R от $\pm 0,3$ до $\pm 0,7$, слабой при $R < \pm 0,3$. Обработку материала проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

При анализе состава групп обследованных (табл. 1) установлено, что пациенты с постоянной формой ФП были более старшего возраста, что согласуется с представлением о ФП как проблеме преимущественно старших возрастных групп [6].

При сравнительной характеристике показателей работы основных звеньев системы гемостаза (табл. 2) выявлен повышенный тромбофилический потенциал сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при ГБ. У обследованных с ГБ наблюдалось достоверное увеличение активности фактора Виллебранда, выполняющего роль «реологического клея», способного удерживать тромбоциты у поверхности поврежденного сосуда. Поскольку основным ме-

стом синтеза фактора Виллебранда является эндотелий, многие авторы считают его маркером дисфункции эндотелиального монослоя. Достоверное увеличение уровня растворимых комплексов фибрин-мономера у пациентов с ГБ отражает наличие хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) вследствие повышенной генерации тромбина с участием обоих коагуляционных каскадов [7]. До момента включения в исследование все пациенты амбулаторно получали терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75 мг/сут. Статистически значимое уменьшение активности аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов при ГБ, видимо, является результатом предшествующей антиагрегантной терапии. Гиперфибриногенемия при ГБ объясняется компенсаторным увеличением синтеза I фактора свертывания крови вследствие его удержания в фибрин-мономерных ловушках при активации внутрисосудистого свертывания [5].

Наличие ФП у больных ГБ демонстрирует достоверное возрастание тромбофилического потенциала крови, чему способствуют низкий сердечный выброс и турбулентный ток крови в полостях сердца при мерцательной аритмии. При постоянной форме ФП наблюдается истощение системы фибринолиза с удлинением времени ХЗФ по сравнению с по-

казателями у больных ГБ без нарушений ритма сердца, что обуславливает еще большее увеличение тромбофилического статуса у пациентов с ФП.

Отметим, что пациенты с ФП до включения в исследование по разным причинам не получали должную антикоагулянтную терапию, а в качестве профилактики тромботических осложнений каждый из них принимал только АСК. Результаты исследования еще раз подтверждают незащищенность пациента с мерцательной аритмией от тромбогенных катастроф на фоне приема только антиагрегантов.

При оценке структурно-функциональных изменений почек и сердца у обследуемых было установлено, что показатель СКФ понижен уже у пациентов с ГБ без ФП ($80,70 \pm 21,05$ мл/мин) и продолжает снижаться при прогрессировании ФП: у больных 2-й группы СКФ составила $69,6 \pm 17,78$ мл/мин ($p_1=0,031$), 3-й группы – $57,49 \pm 16,37$ мл/мин ($p_1=0,001$; $p_2=0,016$), позволяя установить диагноз ХБП (<60 мл/мин) у пациентов с хронической формой мерцательной аритмии.

Сердечная фракция выброса (ФВ) также демонстрировала негативную эволюцию при наличии ФП. Так, у больных ГБ без нарушения ритма сердца она составила $58,26 \pm 11,56$ мл/мин, что сопоставимо с показателями у практически здоровых ($p=0,642$). Во 2-й группе ФВ несколько понижалась ($56,33 \pm 5,5$ мл/мин; $p_1=0,412$), а в 3-й была самой низкой ($51,57 \pm 7,14$ мл/мин; $p_1=0,025$, $p_2=0,011$).

При корреляционном анализе установлена обратная связь между СКФ и возрастом больных ($R=-0,58$). Кроме того, СКФ снижалась при уменьшении ФВ ($R=0,32$) и увеличении размеров левого предсердия ($R=-0,31$), что можно расценить как единый фактор, предрасполагающий к росту как ФП, так и ХБП.

С позиций кардиоренальной медицины СКФ представляется критерием поражения, в первую очередь, микрососудистого русла почек [8], что подтверждают и наши данные: СКФ тем ниже, чем выше значения активности фактора Виллебранда – маркера повреждения эндотелиального монослоя ($R=-0,46$). Снижение фильтрационной способности почки ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, преимущественно за счет ускоренного образования тромбина по внешнему пути ($R=0,58$).

Таким образом, тромбофилическое состояние системы гемостаза, выявленное при ГБ и возрастающее при наличии ФП, приводит в конечном итоге к снижению фильтрационной функции почек вследствие эндотелиальной дисфункции и блокады микроциркуляции в ренальном кровотоке при хроническом ДВС-синдроме. Пациенты с ГБ и ФП должны рассматриваться как группа высокого риска сердечно-сосудистых катастроф при II и III стадиях ХБП, что требует мониторинга СКФ, актуальных показателей системы гемостаза, адекватной коррекции выявленных нарушений, а также достижения целевого уровня АД.

Таблица 1

Характеристика пациентов			
Параметр	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Пол:			
мужчины	14 (46)	12 (40)	8 (40)
женщины	16 (54)	18 (60)	12 (60)
Возраст, годы	$57,69 \pm 11,23$	$62,48 \pm 9,07$ $p_1=0,074$	$68,86 \pm 7,34$ $p_1=0,000$ $p_2=0,012$

Примечание. p_1 – различия с показателями в 1-й группе; p_2 – с показателями во 2-й группе; в скобках – %.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей гемостаза у обследованных				
Звено гемостаза	Лабораторный показатель	Группа		
		контрольная	1-я	3-я
Сосудисто-тромбоцитарное	Ристомицин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда, %	$85,8 \pm 3,0$	$140,40 \pm 67,83$	$186,40 \pm 43,65$ $p_2=0,015$
	Индукцированная агрегация с АДФ, %	$99,7 \pm 0,9$	$25,05 \pm 9,29$	$49,17 \pm 17,23$
	Растворимые комплексы фибрин-мономера, мг/100 мл	$3,07 \pm 0,25$	$3,40 \pm 0,55$	$6,96 \pm 2,60$
Коагуляционное	ПВТ, с	$18,5 \pm 0,2$	$13,91 \pm 1,95$	$16,13 \pm 11,78$ $p_1=0,155$ $p_2=0,410$
	АПТВ, с	$43,3 \pm 0,7$	$37,33 \pm 4,16$	$32,78 \pm 4,14$
	Фибриноген, г/л	$2,94 \pm 0,10$	$3,55 \pm 0,57$	$4,33 \pm 0,81$
Фибринолитическое	ХЗФ, мин	$9,63 \pm 0,42$	$9,50 \pm 4,54$ $p_1=0,840$	$14,65 \pm 4,22$

Примечание. Указаны достоверность различий с показателями в контрольной группе (p_1) и с показателями у больных 1-й группы (p_2); в остальных случаях $p < 0,001$.

Литература

1. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российские рекомендации // Рос. кардиол. журн. – 2014; 8 (112): 7–37.

2. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 1998–2009 гг. Российское диализное общество // Нефрология и диализ. – 2011; 13 (3): 150–264.

3. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the NIIGATA preventive medicine study // Am. Heart J. – 2009; 158 (4): 629–36.

4. Постнов Ю.В., Орлов С.М. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / М.: Медицина, 1987; 192 с.

5. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения / Пермь: Здравствуй, 2001; 255 с.

6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyaciya_predserdii_2012.pdf

7. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / М.: Ньюдиамед, 2008; 289 с.

8. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремцева М.А. Основы кардиоренальной медицины / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 256 с.

THE CARDIORENAL CONTINUUM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*Professor A. Tuev, MD; Professor L. Nekrutenko, MD; Yu. Lebedeva
Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University*

Atrial fibrillation promotes the development and progression of chronic kidney disease in hypertensive patients, by enhancing the thrombophilic status of hemostasis.

Key words: cardiology, atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemostasis.