

*На правах рукописи*

Лебедева Юлия Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С  
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Пермь, 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Некрутенко**

**Людмила Александровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

кафедры госпитальной терапии им.В.Г. Вогралика

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная

медицинская академия» Минздрава России

**Боровкова**

**Наталья Юрьевна**

кандидат медицинских наук,

врач кардиолог — аритмолог

ГБУЗ ПК «Клинический

кардиологический диспансер»

**Кривая**

**Анна Анатольевна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России» (г. Ижевск).

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу г.Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru) и [www.pmsa.ru](http://www.pmsa.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Минаева**

**Наталья Витальевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** История изучения кардиоренальных взаимоотношений продолжается уже не одно столетие. Итогом эволюции представлений о «кардиоренальном синдроме» стало его современное определение как патофизиологического расстройства сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. С. Ronco et al. в 2008 г. в Венеции на конференции ADQI представили актуальную классификацию, выделяющую пять типов кардиоренальных синдромов (КРС) [Ronco S. et al., 2008]. Появление отдельной медицинской специальности — кардионефрологии обоснованно необходимостью раннего выявления патологии почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и предупреждением сердечно-сосудистых осложнений, высокий риск которых связан с почечной дисфункцией [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2011]. Хроническая болезнь почек (ХБП) сопряжена с ростом сердечно-сосудистой смертности в 10-20 раз. Частота сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП до 100 раз выше, чем вероятность развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [Сердечно-сосудистый риск и ХБП: стратегии кардио-нефропротекции. Российские рекомендации, 2014].

Наличие прямой взаимосвязи между артериальной гипертензией (АГ) и ХБП широко освещено в современной литературе [Mancia, G. et al., 2013]. В России доля лиц, находящихся на программном гемодиализе вследствие гипертензивного нефросклероза, составляет не менее 6,5% и ежегодно продолжает расти [Российское диализное общество, 2011]. Следует понимать, что число лиц с АГ, имеющих высокий риск сердечно — сосудистых осложнений на фоне ХБП без клинических признаков ТПН, значительно выше. Зачастую больные гипертонической болезнью (ГБ) попадают в поле зрения нефролога только на конечных стадиях ХБП, когда появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма и гиперволемией. Однако, на этом этапе радикально помочь пациенту не всегда возможно [Мухин Н.Н. и соавт., 2009].

**Степень разработанности темы исследования.** Изучению состояния почек при ГБ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), остром коронарном синдроме (ОКС) и сахарном диабете (СД) посвящено большое количество исследований [Смирнов А.В. и соавт., 2008, Шилов Е.М. и соавт., 2012, Bongartz L.G. et al., 2005, Klein L. et al., 2008]. Среди облигатных вкладчиков в становление и прогрессирование ХБП значительно реже упоминают фибрилляцию предсердий (ФП). Однако, в литературе встречаются данные

исследований, демонстрирующих ассоциацию мерцательной аритмии с развитием почечной дисфункции. Так, исследование Niigata, включившее более 200 тысяч жителей Японии, показало, что при ФП вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> возрастает в 1,77 раза, а риск развития альбуминурии (АУ) увеличивается вдвое [Watanabe H. et al., 2009]. Вероятно, это объясняется ухудшением внутривисочечной гемодинамики при ФП, чему могут способствовать эмболия внутривисочечных артерий тромбами из ушка левого предсердия, а так же активация почечного фиброгенеза [Фомин В.В., Киякбаев Г.Г., 2010]. Отдельную проблему представляет необходимость приема при ФП антиаритмических препаратов, так как их безопасность и дозирование при стойком снижении СКФ детально не уточнены. Актуальность изучения особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ, осложненной ФП, не вызывает сомнений.

В настоящее время известно, что ГБ является облигатной тромбофилией, триггером которой служит генетически детерминированный распространенный дефект клеточных мембран, в том числе, эндотелия [Постнов Ю.В., Орлов С.М., 1987]. Патогенез тромботических осложнений, связанных с ГБ, представлен каскадом изменений в работе основных звеньев гемостаза [Туев А.В., Некрутенко Л.А., 2001]. В доступной нам литературе сведения о роли этой системы в формировании кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ с ФП немногочисленны и противоречивы.

Изложенные выше данные послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

**Цель исследования** - оценить вклад фибрилляции предсердий в развитие и прогрессирование дисфункции почек у больных гипертонической болезнью, обозначив роль системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений в изучаемой когорте больных.

**Задачи исследования:**

1. Изучить структурно-функциональное состояние миокарда у больных гипертонической болезнью и при ее сочетании с хроническими формами фибрилляции предсердий.
2. Оценить структурно-функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью с синусным ритмом сердца и при хронических формах фибрилляции предсердий.

3. Определить особенности работы основных звеньев системы гемостаза у больных гипертонической болезнью без нарушения ритма сердца и при сочетании артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий.
4. Обозначить предикторы формирования хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.

**Научная новизна.** Расширено представления о патогенезе формирования ХБП у больных ГБ с ФП с определением значимости системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений.

Впервые продемонстрирована эволюция показателей эхокардиографии, динамики уровня СКФ и альбуминурии при движении больных ГБ по этапам развития ФП.

Доказана диагностическая ценность активности фактора Виллебранда, уровня протромбинового времени, фракции выброса и размера левого предсердия при оценке уровня СКФ у больных артериальной гипертензией в сочетании с ФП.

Впервые создана математическая модель для верификации стадии ХБП у пациентов с мерцательной аритмией на фоне ГБ, включающая актуальные показатели гемостаза и эхокардиографии, применение которой не требует уточнения уровня креатинина.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Больных гипертонической болезнью с хронической формой фибрилляции предсердий следует рассматривать как группу высокого риска развития ХБП, сопряженной с возрастающей вероятностью сердечно-сосудистых осложнений. Обоснована необходимость тщательного мониторинга СКФ и адекватной нефропротекции у больных ГБ с ФП.

Такие показатели гемостаза, как активность фактора Виллебранда и протромбиновое время, а так же параметры эхокардиографии — сердечная фракция выброса и размер левого предсердия могут быть использованы в практической кардиологии и нефрологии как предикторы ХБП у больных ГБ с ФП.

Альтернативным методом определения стадии ХБП при сочетании ГБ с ФП предложена математическая модель расчета уровня СКФ, применение которой особенно уместно в случаях, когда высока вероятность погрешности результата при расчете СКФ по формулам, основанным на количественном содержании креатинина в сыворотке крови. К таким состояниям относятся: нестандартные размеры тела, метаболический синдром, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, пара- и тетраплегии, вегетарианская диета, беременность и др.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. У больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий, по сравнению с больными артериальной гипертензией с синусным ритмом сердца, выявлено снижение уровня СКФ, фракции сердечного выброса, большие размеры левого предсердия, а также наличие облигатной тромбофилии вследствие изменений активности всех звеньев системы гемостаза.
2. У больных гипертонической болезнью с хронической фибрилляцией предсердий уровень СКФ взаимосвязан с рядом показателей гемостаза и структурно-функционального ремоделирования миокарда, что указывает на их предикторную роль в развитии ХБП.
3. Математическая модель, построенная методом множественной регрессии, может быть использована как способ определения уровня СКФ у больных ГБ с ФП с высокой диагностической точностью.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практику кардиологической клиники ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница г.Перми. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный, корреляционный и регрессионный анализы, а также оценка мощности исследования.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Российской конференции с международным участием, посвященной 90-летию Пермской педиатрической школы IV Пичугинские чтения (Пермь, 2012), XI Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014), Международной научно-практической конференции «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Москва, 2014), XVIII Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (Нетания, Израиль, 2014), XIX Международной научной конференции «Здоровье семьи – XXI век» (Сочи, 2015г), XII Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2016), научно-

практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова (Казань, 2016), Международном научном конгрессе, посвященном 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины – 21 век» (Пермь, 2016).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедр госпитальной терапии и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (содержание пунктов 5, 7, 13 из Паспорта специальности).

**Личный вклад автора в исследование.** На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором была сформулирована гипотеза о возможном влиянии фибрилляции предсердий у больных ГБ на функциональное состояние почек, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методики для решения поставленных задач. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 80%. Наблюдение за пациентами, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, и ее написание выполнены автором лично.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 121 машинописных страницы и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2-х глав, посвященных результатам собственного исследования, и заключения, включившего обсуждение, выводы

и практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 179 источников, из которых 75 – отечественных и 104 – зарубежных. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 17 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в период с 2013 по 2016 гг. в кардиологической клинике ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера» МЗ РФ на проведение научного исследования с участием человека (от 22 сентября 2015 года). Согласно п. 5.6.1. приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ работа велась на основе информированного добровольного согласия пациентов с соблюдением принципов биомедицинской этики согласно дизайну исследования (рисунок 1).

Работа представляет собой простое одномоментное открытое выборочное исследование, в котором приняли участие 80 больных ГБ и 20 практически здоровых лиц. Критериями включения в исследование были достоверно установленный диагноз ГБ II стадии у больных с синусным ритмом сердца или ФП, возраст от 18 лет. Критерии исключения: наличие ассоциированных клинических состояний, в т.ч. ишемический/геморрагический инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация и/или хирургическая кардиоверсия в анамнезе, расслаивающая аневризма аорты, хроническая сердечная недостаточности выше I стадии. В исследование не включались лица с патологией, приводящей к возникновению ХБП: заболевания почек, стеноз почечных артерий, сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, новообразования. Так же исключалось участие лиц с сопутствующей соматической патологией, беременных.



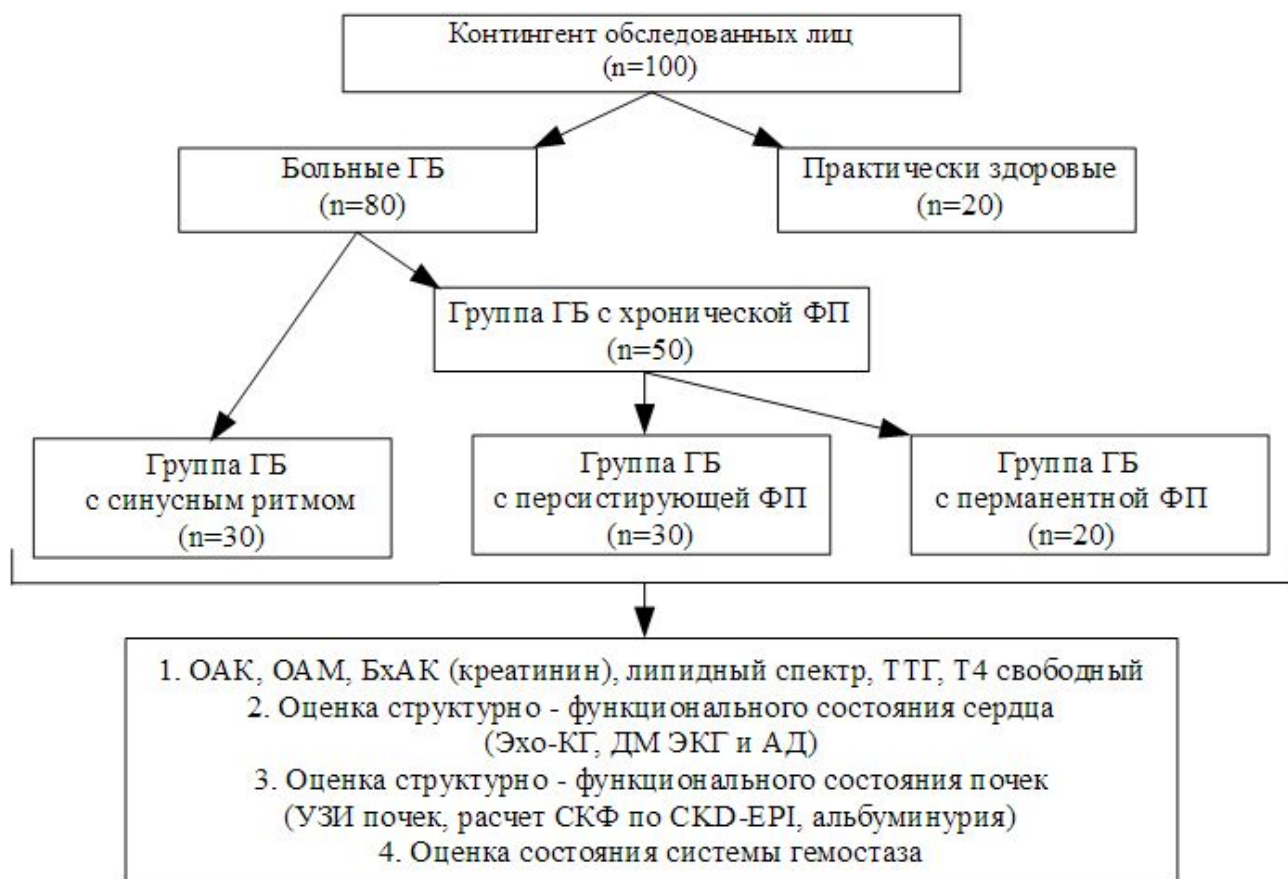


Рисунок 1 — Дизайн исследования

По типу сердечного ритма пациенты сформированы в 3 группы. Первая группа представлена больными ГБ с синусным ритмом сердца (n=30). Среди них 14 мужчин (46%) и 16 женщин (54%), средний возраст составил  $57,69 \pm 11,23$  лет. Во вторую группу включены больные с персистирующей формой ФП (n=30), среди которых 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%), средний возраст -  $62,48 \pm 9,07$  лет. В третью группу вошли пациенты с постоянной формой ФП (n=20). Из них в исследовании приняли участие 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%), средний возраст  $68,86 \pm 7,34$  лет. Группу сравнения составили 20 практически здоровых сверстников. У всех обследуемых лиц проводилось детальное изучение жалоб и анамнеза заболевания, в том числе длительности болезни, факторов риска и предшествующего лечения. Дана оценка параметров общеклинических анализов крови и мочи, уровня креатинина в сыворотке крови. Из инструментальных методов обследования всем пациентам выполнялись ЭКГ, длительное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование почек. Для оценки функции почек у исследуемых лиц была рассчитана СКФ по формуле СКD-EPI и определен уровень альбуминурии. Описание состояния системы гемостаза включало оценку сосудисто-

тромбоцитарного звена по ристомицин-кофакторной активности фактора фон Виллебранда, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровню растворимых комплексов фибрин-мономера, а также активности внутреннего (АПТВ) и внешнего (ПТВ) коагуляционных каскадов, уровня фибриногена, базального фибринолиза (ХЗФ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ состава исследованных групп (таблица 1) представил более старший возрастной ценз у пациентов с постоянной формой ФП. Так, средний возраст больных артериальной гипертонией без нарушения ритма сердца составил  $57,69 \pm 11,23$  лет, с персистирующей формой фибрилляции предсердий -  $62,48 \pm 9,07$  ( $p=0,074$ ), а при становлении перманентной формы аритмии -  $68,86 \pm 7,34$  лет ( $p_1=0,001$ ,  $p_2=0,012$ ). Полученные данные согласуются с представлением о ФП как проблеме преимущественно старших возрастных групп.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Параметры	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20
Пол м/ж, (%)	46/54	40/60	40/60	50/50
Возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )	$57,69 \pm 11,23$	$62,48 \pm 9,07$	$68,86 \pm 7,34$	$60,7 \pm 9,55$

Примечание: p – t-критерий; p' – F-критерий; \* – статистически значимый результат

В рамках обследования выполнялись общеклинические лабораторные исследования. При исследовании ОАМ оценивали ее удельный вес и микроскопию осадка. Значения удельного веса у всех пациентов находились в диапазоне 1,010-1,028, что свидетельствует о сохранности концентрационной функции почек у исследуемых больных. Отсутствие лейкоцитурии в мочевом осадке пациентов всех групп исключало наличие воспалительного процесса мочеполовой системы. Количество эритроцитов в поле зрения не превышало 1-2. Все пациенты характеризовались отсутствием в моче зернистых и восковидных цилиндров, маркирующих осаждения белка в просвете канальцев при ряде патологических состояний. У 3% больных ГБ обнаружены единичные гиалиновые цилиндры, не имеющие большого диагностического значения.

При оценке результатов ОАК отсутствие лейкоцитоза и уровень СОЭ, не превышающий 10 мм/час у мужчин и 15 мм/час у женщин, свидетельствовали о вероятном

отсутствии воспалительного процесса в организме обследуемых. При сопоставлении показателей гемоглобина в исследуемых группах наблюдалась тенденция к уменьшению уровня последнего при появлении у больных ГБ фибрилляции предсердий, однако достоверных различий не выявлено. Так, средний уровень гемоглобина у лиц с ГБ составил  $138,45 \pm 29,87$  г/л, в группе ГБ с персистирующей ФП —  $131,43 \pm 27,56$  г/л ( $p=0,348$ ), а при постоянной ФП —  $126,73 \pm 29,16$  г/л ( $p_1=0,176$ ,  $p_2=0,566$ ).

Результаты БхАК с определением уровня креатинина представили сопоставимые значения у больных ГБ с синусным ритмом сердца и при ФП на фоне ГБ. Среднее значение креатинина в группе ГБ без НРС —  $87,76 \pm 20,59$  мкмоль/л, в группе ГБ с персистирующей ФП —  $88,35 \pm 17,81$  мкмоль/л ( $p=0,905$ ), при ГБ и перманентной ФП —  $95,4 \pm 31,38$  мкмоль/л ( $p_1=0,303$ ,  $p_2=0,316$ ).

Исследование липидного спектра сыворотки отражало наличие дислипотеидемии ПА типа у 25% пациентов, ПБ типа у 17,5% исследуемых больных (Fredrickson D., 1970).

С целью исключения патологии щитовидной железы выполнялось исследование уровня гормонов ТТГ и свободного Т4. У всех пациентов, включенных в исследование, значения этих показателей не выходили за рамки референсных значений (0,4-4,0 мМЕ/л для ТТГ и 9,0-19,1 пмоль/л для свободного Т4).

Первой задачей исследования явилась оценка структурно — функционального состояния сердца и почек у изучаемых больных методом Эхо-КГ (таблица 2).

Сердечная ФВ представляла негативную эволюцию при наличии ФП. Так, у больных ГБ без НРС она составила  $58,26 \pm 11,56$  мл/мин, что сопоставимо с показателями практически здоровых -  $63,4 \pm 7,22$  мл/мин ( $p=0,063$ ). В группе с персистирующей формой аритмии ФВ несколько снижалась в сравнении с таковой у больных ГБ с синусным ритмом сердца -  $56,33 \pm 5,5$  мл/мин ( $p_1=0,412$ ). При постоянной форме ФП достоверно наблюдалась самая низкая ФВ —  $51,57 \pm 7,14$  мл/мин ( $p_1=0,025$ ,  $p_2=0,011$ ).

Размер ЛП имел тенденцию к увеличению при ГБ и ее сочетании с ФП. Выявленное различие достигало статистического уровня значимости при сопоставлении результата практически здоровых лиц ( $39,1 \pm 4,23$  мм) с группами ГБ с персистирующей ( $43,87 \pm 6,33$  мм,  $p=0,005$ ) и с постоянной ФП ( $44,29 \pm 6,34$  мм,  $p=0,004$ ). У больных ГБ без НРС размер ЛП составил  $41,09 \pm 6,67$  мм ( $p=0,243$ ).

Таблица 2 - Эхокардиографические параметры пациентов с ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых ( $M \pm \sigma$ )

Параметр	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20	p
ФВ, %	58,26±11,56	56,33±5,5	51,57±7,14	63,4±7,22	p <sub>1-2</sub> =0,412 p <sub>1-3</sub> =0,025* p <sub>1-4</sub> =0,063 p <sub>2-3</sub> =0,011* p <sub>2-4</sub> =0,000 * p <sub>3-4</sub> =0,000 *
ЛП, мм	41,09±6,67	43,87±6,33	44,29±6,34	39,1±4,23	p <sub>1-2</sub> =0,103 p <sub>1-3</sub> =0,097 p <sub>1-4</sub> =0,243 p <sub>2-3</sub> =0,619 p <sub>2-4</sub> =0,005 p <sub>3-4</sub> =0,004*
ЗСЛЖ, мм	11,37±0,41	11,22±0,56	11,67±0,78	10,7±0,86	p <sub>1-2</sub> =0,241 p <sub>1-3</sub> =0,082 p <sub>1-4</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,052 p <sub>2-4</sub> =0,013* p <sub>3-4</sub> =0,000*
ИММЛЖ, г/м2	128,4±9,43	133,76±10,3	134,24±11,6	104,6±12,3	p <sub>1-2</sub> =0,886 p <sub>1-3</sub> =0,056 p <sub>1-4</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,679 p <sub>2-4</sub> =0,000* p <sub>3-4</sub> =0,000*

Примечание: p – t-критерий; \* – статистически значимый результат

Толщина задней стенки левого желудочка достоверно отличалась у больных ГБ от практически здоровых, результат которой составил  $10,7 \pm 0,86$  мм. Так, в группе ГБ с синусным ритмом ЗСЛЖ —  $11,37 \pm 0,41$  мм ( $p=0,000$ ), в группе больных ГБ с персистирующей ФП —  $11,22 \pm 0,56$  мм ( $p=0,013$ ), а при наличии постоянной формы ФП —  $11,67 \pm 0,78$  мм ( $p=0,000$ ). В то же время, наличие ФП на фоне ГБ не влияло на увеличение размера ЗСЛЖ, так как при сравнении трех групп пациентов с ГБ между собой по этому признаку достоверных различий не выявлено.

Закономерно наблюдалось увеличение индекса миокарда левого желудочка у больных ГБ по сравнению с группой сравнения ( $104,6 \pm 12,3$  г/м<sup>2</sup>). ИММЛЖ у больных ГБ без НРС составил  $128,4 \pm 9,43$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ), при ГБ и персистирующей ФП —  $133,76 \pm 10,3$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ), при перманентной форме ФП —  $134,24 \pm 11,6$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ). Аналогично толщине ЗСЛЖ значения ИММЛЖ в подгруппах пациентов с ГБ не имели статистически значимого различия между собой.

Анализ остальных морфометрических эхокардиографических показателей не продемонстрировал достоверных различий у исследуемых лиц.

Следующим этапом работы стала оценка функционального состояния почек у изучаемых групп больных (рисунок 2).



Рисунок 2 - Уровень СКФ у больных ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых

Установлено, что СКФ уже снижена у больных ГБ без ФП относительно результата группы сравнения ( $80,7 \pm 21,05$  мл/мин/1,73 и  $94,2 \pm 25,41$  мл/мин/1,73 соответственно,  $p=0,046$ ). Основной показатель функционального состояния почек продолжает снижаться



при движении пациента по этапам развития ФП. У больных ГБ с персистирующей формой ФП СКФ составила  $69,6 \pm 17,47$  мл/мин/1,73 ( $p_1=0,031$ ), а в группе с постоянной ФП достоверно ниже -  $57,49 \pm 16,37$  мл/мин/1,73 ( $p_1=0,000$ ,  $p_2=0,016$ ).

Таким образом, больные ГБ с постоянной формой ФП уже имеют диагностический критерий ХБП - СКФ менее 60 мл/мин/1,73, в то время как морфологические маркеры повреждения почки и клинические симптомы почечной дисфункции еще отсутствуют. Полученные результаты представляют мерцательную аритмию как фактор риска становления и прогрессирования ХБП.

В настоящее время установлено, что риск общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, ОПП и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличается в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой [Gottlieb S.S. et al., 2002]. В нашем исследовании состояние почек оценивалось, в том числе, по уровню альбуминурии (рисунок 3).

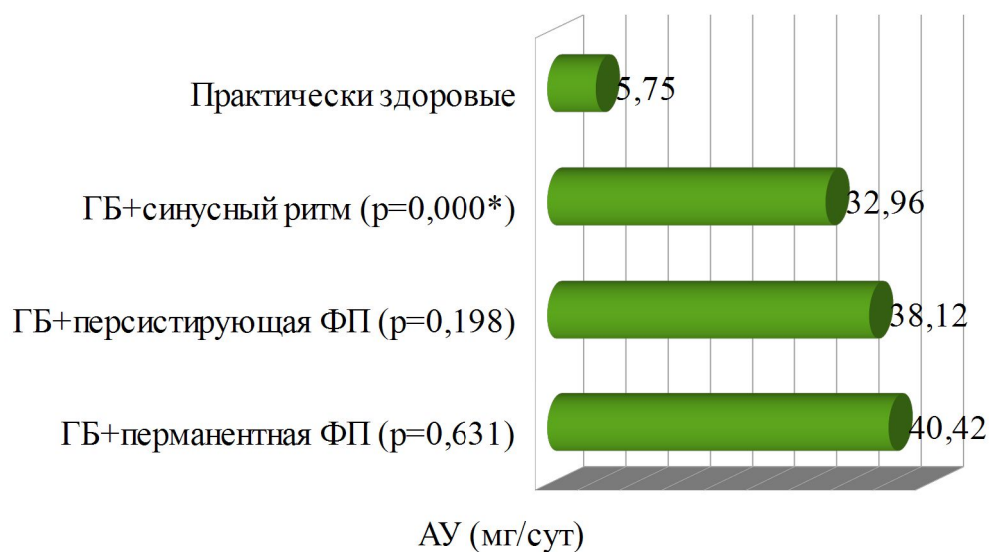


Рисунок 3 - Уровень альбуминурии у больных ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых

Установлено, что среднее значение альбуминурии при ГБ достоверно выше, чем в группе сравнения ( $32,96 \pm 13,19$  мг/сут и  $5,75 \pm 3,28$  мг/сут соответственно,  $p_{1-4}=0,000$ ). При сопоставлении результатов у пациентов с персистирующей ( $38,12 \pm 17,23$  мг/сут) и постоянной формами ФП ( $40,42 \pm 15,29$  мг/сут) с показателем практически здоровых, разница также была статистически значима ( $p_{2-4}=0,000$ ,  $p_{3-4}=0,000$ ). Однако, при

наблюдающейся тенденции к увеличению уровня альбуминурии при становлении у больных ГБ фибрилляции предсердий и переходе ее персистирующей формы в перманентную, достоверных различий в исследуемых группах не выявлено ( $p_{1-2}= 0,198$ ,  $p_{1-3}= 0,072$ ,  $p_{2-3}= 0,631$ ). Таким образом, в нашем исследовании не обнаружено различия в показателях альбуминурии у больных ГБ с ФП на различных этапах эволюции мерцательной аритмии.

При индексации уровня альбуминурии установлено, что в группе ГБ с синусным ритмом сердца в большинстве случаев регистрировался высокий уровень АУ (30-299 мг/сут, А2) — 73,4%. У 23,3% больных ГБ без НРС альбуминурия находилась в пределах высоконормальных значений (10-29 мг/сут, А1). Оптимальный уровень АУ (до 10 мг/сут, А0) зарегистрирован лишь у одного пациента с ГБ (3,3%). При появлении ФП на фоне артериальной гипертензии отмечено уменьшение количества пациентов с альбуминурией А1 в пользу больных, чьи показатели соответствуют урону экскреции альбумина А2 — 83,3%.

Следует обозначить, что результаты корреляционного анализа между показателями альбуминурии и уровнем СКФ не выявили достоверной взаимосвязи этих параметров у больных ГБ с ФП ( $R=-0,22$ ,  $p=0,151$ ). Тем не менее, согласно современным представлениям, пациенты с ХБП стадии С3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73) относятся к группе высокого риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний независимо от уровня АУ [Jose P. et al., 2006]. Таким образом, больные ГБ с постоянной формой ФП, средний уровень СКФ которых по нашим данным составил 57,49 мл/мин/1,73 представляют группу высокого риска сердечно-сосудистых катастроф.

Методом ультразвукового исследования у всех пациентов исключены очаговые патологические процессы (опухоли, кисты, поликистоз, абсцессы, туберкулезное поражение) и наличие конкрементов в почках. Во всех случаях продольный размер почек находился в диапазоне 90-120 мм. Толщина паренхимы не выходила за пределы 15-22 мм.

В рамках исследования изучено состояние системы гемостаза у больных АГ и при ее сочетании с ФП (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели гемостаза у больных ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых ( $M \pm \sigma$ )

Звено гемостаза	Параметр	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	Практич. здоровые n=20	p
Сосудисто-тромбоцитарное	FW, %	140,4±67,83	186,4±43,65	85,8±3,0	p <sub>1-2</sub> =0,003* p <sub>1-3</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,000*
	АДФ-агрегация, %	25,05±9,29	49,17±17,23	99,7±0,9	p <sub>1-2</sub> =0,000* p <sub>1-3</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,000*
	РФМК, мг/100мл	3,4±0,55	6,96±2,6	3,07±0,25	p <sub>1-2</sub> =0,000* p <sub>1-3</sub> =0,016* p <sub>2-3</sub> =0,000*
Коагуляционное	ПТВ, сек	13,91±1,95	16,13±11,78	18,5±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,313 p <sub>1-3</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,374
	АПТВ, сек	37,33±4,16	32,78±4,14	43,3±0,7	p <sub>1-2</sub> =0,000* p <sub>1-3</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,000*
	Фибриноген, г/л	3,55±0,57	4,33±0,81	2,94±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,000* p <sub>1-3</sub> =0,000* p <sub>2-3</sub> =0,000*
Фибринолитическое	ХЗФ, мин	9,5±4,54	14,65±4,22	9,63±0,42	p <sub>1-2</sub> =0,000* p <sub>1-3</sub> =0,899 p <sub>2-3</sub> =0,000*

Примечание: p – t-критерий; \* – статистически значимый результат

Сравнительная характеристика показателей работы основных звеньев системы свертывания крови отражает повышенный тромбоцитический потенциал при ГБ. Существенные сдвиги наблюдались в сосудисто - тромбоцитарном звене гемостаза. Так, у больных ГБ имело место достоверное увеличение активности фактора Виллебранда



относительно группы сравнения ( $140,4 \pm 67,83$  % и  $85,8 \pm 3$  % соответственно,  $p < 0,001$ ). WF выполняет роль «реологического клея», способного поставить «на якорь» тромбоциты у поверхности поврежденного сосуда. Поскольку основным местом синтеза WF является эндотелий, его справедливо считают маркером повреждения эндотелиального слоя.

Достоверное увеличение РФМК при ГБ по сравнению с группой сравнения ( $3,4 \pm 0,55$  мг/100мл и  $3,07 \pm 0,25$  мг/100мл соответственно,  $p < 0,001$ ) является следствием повышенной генерации тромбина при артериальной гипертензии, маркируя наличие хронического латентного ДВС - синдрома в микроциркуляторном русле.

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 в группе ГБ относительно группы сравнения ( $25,05 \pm 9,29$  % и  $99,7 \pm 0,9$  % соответственно,  $p < 0,001$ ), вероятно, является результатом предшествующей антиагрегантной терапии.

У больных АГ наблюдается достоверное увеличение скорости образования тромбина. ПТВ обследуемых составило  $13,91 \pm 1,95$  сек, в группе сравнения -  $18,5 \pm 0,2$  сек ( $p < 0,001$ ), АПТВ  $37,33 \pm 4,16$  сек и  $43,3 \pm 0,7$  сек соответственно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, коагуляционный гемостаз при ГБ скомпрометирован как по внешнему, так и по внутреннему каскаду.

Увеличение уровня фибриногена при ГБ ( $3,55 \pm 0,57$  г/л в группе ГБ и  $2,94 \pm 0,1$  г/л в группе сравнения,  $p < 0,001$ ) объясняется компенсаторным увеличением синтеза 1 фактора свертывания крови вследствие его потребления в фибрин-многомерные «ловушки» при активации внутрисосудистого свертывания.

При оценке работы системы фибринолиза статистически значимого отличия в группах ГБ и сравнения не выявлено ( $9,5 \pm 4,54$  мин и  $9,63 \pm 0,42$  мин соответственно,  $p = 0,840$ ), что свидетельствует о сохранной работе этого звена гемостаза при ГБ II стадии.

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 появлении ФП у больных АГ наблюдаются существенные изменения показателей работы всех звеньев системы гемостаза.

Так, оценивая работу сосудисто - тромбоцитарного звена, установлено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда ( $186,4 \pm 43,65$  % в

группе ГБ+ФП и  $140,4 \pm 67,83$  % при ГБ,  $p=0,015$ ). Индуцированная агрегация с АДФ при наличии ФП составила  $49,17 \pm 17,23$  % у больных ГБ+ФП, а в группе ГБ -  $25,05 \pm 9,29$  % ( $p=0,001$ ). У пациентов с ФП существенно возросло количество РФМК -  $6,96 \pm 2,6$  мг/100мл против  $3,4 \pm 0,55$  мг/100мл у больных ГБ,  $p=0,001$ .

Показатели работы коагуляционного звена гемостаза также имели негативную эволюцию при наличии у больных ГБ фибрилляции предсердий. АПТВ в группе ГБ+ФП составило  $32,78 \pm 4,14$  сек, а при ГБ -  $37,33 \pm 4,16$  сек ( $p < 0,001$ ). Достоверной разницы в скорости образования тромбина по внешнему пути коагуляционного каскада не выявлено (ПТВ в группе ГБ+ФП  $16,13 \pm 11,78$  сек, при ГБ -  $13,91 \pm 1,95$  сек,  $p=0,410$ ).

При персистирующей форме ФП у больных ГБ наблюдается истощение системы фибринолиза с удлинением времени ХЗФ по сравнению с больными АГ без нарушения ритма сердца ( $14,65 \pm 4,22$  мин и  $9,5 \pm 4,54$  мин соответственно,  $p < 0,001$ ), что представляет еще большее увеличение тромбофилического статуса при ФП.

Следует 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 представляют незащищенность пациента с мерцательной аритмией от тромбогенных катастроф на фоне приема антиагрегантов.

Следующей задачей нашего исследования стал поиск взаимосвязей между уровнем СКФ и другими актуальными параметрами больных ГБ с ФП (рисунок 4).

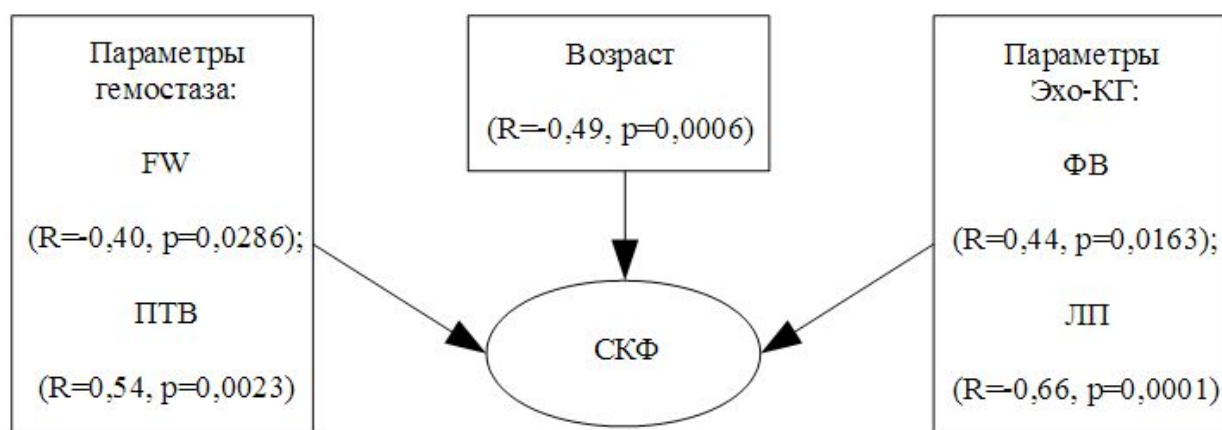


Рисунок 4 - Взаимосвязь уровня СКФ с показателями гемостаза, параметрами Эхо-КГ и возрастом у больных ГБ с ФП

Методом корреляционного анализа установлено наличие достоверных связей СКФ с некоторыми показателями гемостаза и Эхо-КГ. Обнаружена корреляция средней силы для сердечной ФВ ( $R=0,44$ ,  $p=0,0163$ ) и размера ЛП ( $R=-0,66$ ,  $p=0,0001$ ), что представляют общий предрасполагающий фактор развития как ХБП, так и ФП.

С позиций кардиоренальной медицины уровень СКФ отражает состояние микрососудистого русла почек [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2011]. Наши данные демонстрируют эту взаимосвязь: СКФ тем ниже, чем выше значения активности фактора Виллебранда - маркера повреждения эндотелия ( $R=-0,40$ ,  $p=0,0286$ ). Снижение фильтрационной способности почки ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, преимущественно за счет ускоренного образования тромбина по внешнему пути (ПТВ) свертывания крови ( $R=0,54$ ,  $p=0,0023$ ).

Закономерно наблюдалось снижение уровня СКФ при увеличении возраста обследуемых ( $R=-0,49$ ,  $p=0,0006$ ).

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 СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73). В качестве предикторов указаны параметры, от которых максимально зависел уровень СКФ, полученный при применении формулы СКД-ЕРІ: активность FW (%), величина ПТВ (сек), ФВ (%), размер ЛП (мм) и возраст больного (годы). Методом множественной регрессии было получено уравнение:

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

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 (годы),

$X_2$  - FW (%),

$X_3$  - ПТВ (сек),

$X_4$  - ФВ (%),

$X_5$  - ЛП (мм).

Для оценки диагностической точности модели мы сопоставили полученные результаты с расчетными значениями СКФ по формулам СКД-ЕРІ и MDRD (рисунок 5).

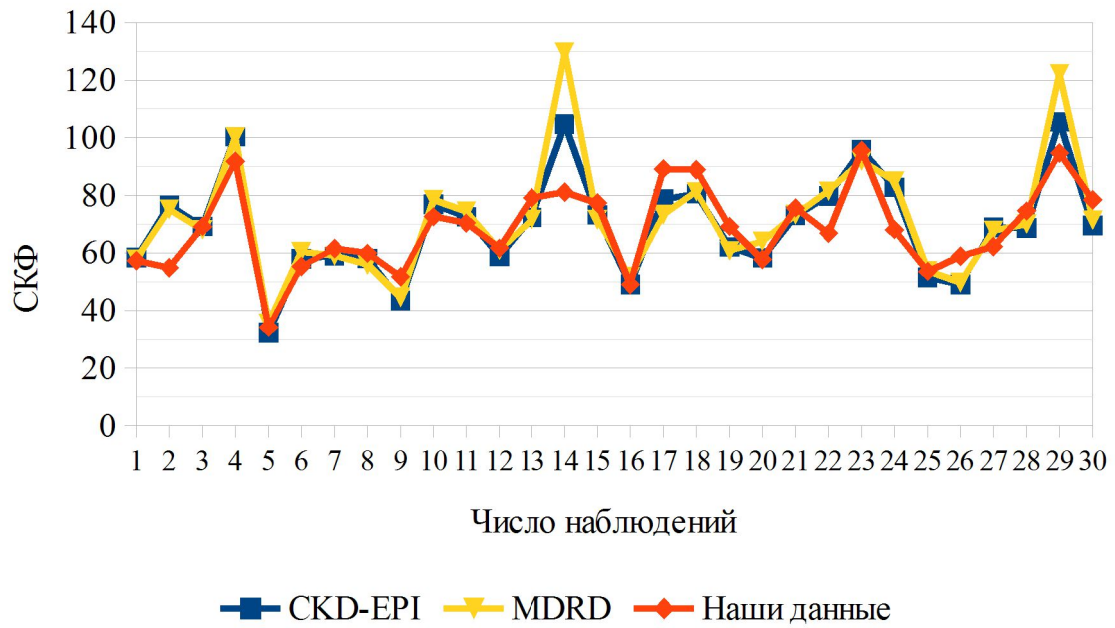


Рисунок 5 - Результаты расчета СКФ по формулам СКД-ЕПИ, MDRD и наши данные по уравнению множественной регрессии

Результаты расчетов сопоставлены с помощью критерия согласия  $\chi^2$ . Распределение ряда показателей СКФ по нашей модели при уровне значимости  $p < 0,05$  статистически достоверно не отличается от ряда значений СКФ по СКД-ЕПИ ( $\chi^2=6,924$ ,  $p=0,074$ ). Средняя СКФ у больных ГБ и персистирующей формой ФП, рассчитанная по формуле СКД-ЕПИ -  $69,6 \pm 17,47$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что сопоставимо с результатом по MDRD —  $71,41 \pm 20,27$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ( $p=0,288$ ). Средняя СКФ, полученная при применении нашей модели -  $68,72 \pm 14,79$  также статистически не отличались от данных по СКД-ЕПИ ( $p=0,165$ ) (рисунок 6).

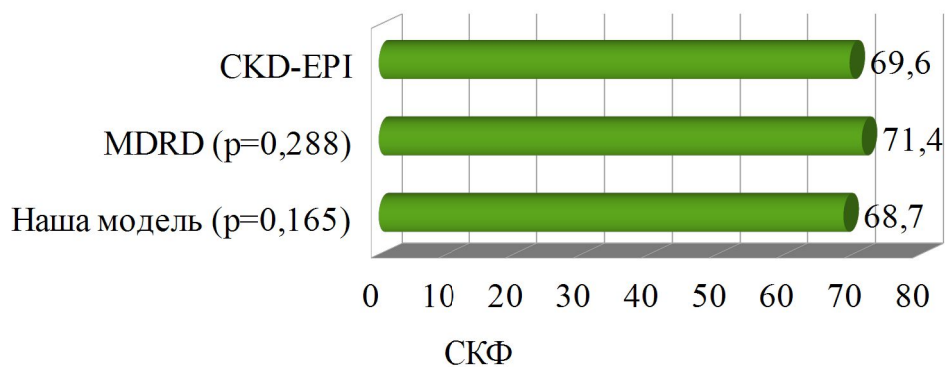


Рисунок 6 - Среднее значение СКФ по СКД-ЕПИ, MDRD и нашей модели

Коэффициент корреляции показателей СКФ по формулам СКD-EPI и MDRD составил 0,9649 ( $p=0,0000$ ), что отражает тесную функциональную связь этих явлений. Корреляция СКФ по СКD-EPI и нашей модели так же была достаточно высока ( $R=0,8628$ ,  $p=0,0000$ ). Установлено, что у больных ГБ с ФП скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, отличалась от СКФ по СКD-EPI на 3,09 единицы. Отличие результата, полученного при использовании нашей модели от данных по СКD-EPI, в среднем, не превышает 6,46.

Таким образом, тромбофилическое состояние 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.

По нашему мнению выявленные особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий могут иметь большое практическое значение в своевременной диагностике ХБП у данной когорты пациентов, что позволит в ранние сроки выбрать наиболее оптимальную программу кардионепропротекции.

## **ВЫВОДЫ**

1. Больные гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий по эхокардиографическим параметрам характеризуются достоверным снижением фракции сердечного выброса и значимым увеличением размера левого предсердия относительно больных артериальной гипертензией с синусным ритмом сердца. Снижение фракции выброса и увеличение левого предсердия представляют общий фактор риска развития как фибрилляции предсердий, так и хронической болезни почек.
2. СКФ снижается у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий, достигая диагностического критерия ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73) у пациентов с перманентной формой мерцательной аритмии при отсутствии маркеров повреждения почек и клиники почечной недостаточности.
3. Гипертоническая болезнь II стадии является облигатной тромбофилией вследствие активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Мерцательная аритмия, возникшая на фоне артериальной гипертензии, увеличивает тромбогенный потенциал депрессией системы базального фибринолиза.

4. 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.
5. Для оценки СКФ у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий может быть использована математическая модель, построенная с помощью метода множественной регрессии, с использованием предикторных эхокардиографических и гемостазиологических показателей.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больные гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий должны рассматриваться как группа высокого риска сердечно-сосудистых катастроф на фоне хронической болезни почек, что требует тщательного мониторинга СКФ и адекватной нефропротекции.
2. У пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий целесообразна оценка актуальных показателей гемостаза и эхокардиографии, включающая активность фактора Виллебранда, протромбиновое время, сердечную фракцию выброса и размер левого предсердия.
3. Альтернативным методом верификации стадии ХБП у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий является математическая модель, обладающая высокой диагностической точностью, применение которой особенно уместно в случаях, когда высока вероятность погрешности 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, параплегии и тетраплегии, вегетарианская диета, беременность и др.).

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Важным направлением является изучение предикторов снижения СКФ на большей популяции пациентов, что позволит повысить диагностическую точность разработанной модели по определению уровня СКФ у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий. Научный интерес представляет оценка динамики уровня СКФ у изучаемой категории больных на фоне нефропротективной терапии и адекватного лечения антикоагулянтами.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ:**

1. Лебедева, Ю.И. Кардиоренальный континуум у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий / Ю.И. Лебедева, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко // Врач. - 2016. - №3. - С. 43-44.
2. Лебедева, Ю.И. Вклад фибрилляции предсердий в формирование кардиоренальных взаимоотношений у больных гипертонией / Ю.И. Лебедева // Пермский медицинский журнал. - 2016. - №2. - С. 13-16.
3. Лебедева, Ю.И. Роль фибрилляции предсердий в развитии хронической болезни почек у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Здоровье семьи — XXI век: материалы XIX Международной научной конференции. - Сочи, 2015. - С. 211-215. - URL: <http://fh-21.perm.ru/>.

**Публикации в других изданиях:**

4. Лебедева, Ю.И. Эволюция гемостаза у больных гипертонической болезнью при наличии фибрилляции предсердий / Ю.И. Лебедева, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко // «Актуальные вопросы медицины – 21 век»: материалы межрегионального научного конгресса с международным участием, посвященного 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. - Пермь, 2016. - С. 192-195.
5. Лебедева, Ю.И. Фибрилляция предсердий способствует формированию хронической болезни почек у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Кардиостим 2016: сборник тезисов XII международного конгресса «Кардиостим». - СПб. 2016. - С. 27.
6. Lebedeva, Y.I. The hemostatic system in patients with hypertension and atrial fibrillation in actual clinical practice / Y.I. Lebedeva, L.A. Nekrutenko, A.V. Tuev // «Медицинская наука: достижения и перспективы»: сборник трудов участников международной научно-практической конференции. - М. 2014. - С. 205-207.
7. Лебедева, Ю.И. Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий на фоне терапии антиагрегантами / Ю.И. Лебедева, Д.Д. Подвинцев, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Кардиостим 2014: сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиостим». - СПб. 2014. - С. 10.
8. Лебедева, Ю.И. Состояние системы гемостаза у сельских жителей Пермского края

больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Здоровье семьи — XXI век: материалы XVIII Международной научной конференции. - Израиль, 2014. - С. 95-96.

9. Лебедева, Ю.И. Значимость факторов риска в становлении и прогрессировании хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом типа 2, а так же сочетанием данных заболеваний / Ю.И. Лебедева, Л.А. Некрутенко, О.Н. Гудименко // IV Пичугинские чтения: сборник материалов Российской конференции с международным участием, посвященной 90-летию Пермской педиатрической школы. - Пермь, 2012. - С. 314-317.
10. Лебедева, Ю.И. Оценка системы гемостаза у больных гипертонической болезнью / Ю.И. Лебедева, В.В. Зырянова, М.М. Черанева // 84-я итоговая студенческая научная конференция: сборник материалов. - Пермь, 2011. - С. 219-220.

#### **Список сокращений**

**АГ** — артериальная гипертензия; **АД** — артериальное давление; **АПТВ** — активированное парциальное тромбопластиновое время; **АУ** — альбуминурия; **БхАК** — биохимический анализ крови; **ГН** — гипертонический нефросклероз; **ИАПФ** — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; **ИБС** — ишемическая болезнь сердца; **КСР** — кардиоренальный синдром; **ОАК** — общий анализ крови; **ОАМ** — общий анализ мочи; **ОКС** — острый коронарный синдром; **ОПП** — острое повреждение почек; **ОСН** — острая сердечная недостаточность; **ПТВ** — протромбиновое время; **РААС** — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; **РФМК** — растворимы фибрин-мономерные комплексы; **СД** — сахарный диабет; **ТПН** — терминальная почечная недостаточность; **УЗИ** — ультразвуковое исследование; **ХБП** — хроническая болезнь почек; **ХЗФ** — Хагеман-зависимый фибринолиз; **ХСН** — хроническая сердечная недостаточность; **ЭКГ** — электрокардиография; **Эхо-КГ** — эхокардиография; **СКФ** — скорость клубочковой фильтрации; **FW** – фактор Виллебранда.