

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Лебедева Юлия Игоревна**

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ  
КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
профессор Л.А. Некрутенко

Пермь, 2017

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Кардиоренальный синдром. Современное состояние проблемы.....	12
1.2. Кардиоренальный континуум у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.....	16
1.2.1. Особенности патогенеза гипертензивной нефропатии.....	16
1.2.2. Вклад фибрилляции предсердий в развитие хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией.....	21
1.3. Методы диагностики хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией.....	24
1.4. Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объем наблюдения и дизайн исследования.....	38
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	39
2.3. Методы исследования.....	52
2.3.1. Общеклинические исследования.....	52
2.3.2. Длительное мониторирование ЭКГ и АД.....	53
2.3.3. Эхокардиографическое исследование.....	54
2.3.4. Расчет скорости клубочковой фильтрации.....	56
2.3.5. Оценка уровня альбуминурии.....	57
2.3.6. Ультразвуковое исследование почек.....	57
2.3.7. Оценка состояния системы гемостаза.....	58
2.4. Статистическая обработка материала.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1. Характеристика общеклинических лабораторных данных.....	62

3.2. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния миокарда у больных гипертонической болезнью без нарушения ритма сердца и при сочетании артериальной гипертензии с хроническими формами фибрилляции предсердий.....	64
3.3. Структурно-функциональное состояние почек у больных гипертонической болезнью и при сочетании артериальной гипертензии с хроническими формами фибрилляции предсердий.....	70
3.3.1. Оценка скорости клубочковой фильтрации.....	70
3.3.2. Анализ экскреции альбумина с мочой.....	72
3.3.3. Результаты ультразвукового исследования почек.....	74
3.4. Состояние основных звеньев системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с синусным ритмом сердца и при сочетании артериальной гипертензии с фибрилляцией предсердий.....	75
<b>ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....</b>	<b>78</b>
4.1. Характеристика взаимоотношений функционального состояния почек с эхокардиографическими показателями миокарда и основными параметрами системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий....	78
4.2. Параметры системы гемостаза и показатели эхокардиографии как предикторы почечной дисфункции у больных гипертонической болезнью с хронической фибрилляцией предсердий.....	80
<b>ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>87</b>
5.1. Обсуждение результатов.....	87
5.2. Выводы.....	99
5.3. Практические рекомендации.....	100
5.4. Перспективы дальнейшей разработки темы.....	100
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>101</b>

**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

## ВВЕДЕНИЕ

### 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) [165]. 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 [63]. 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) [53].

Наличие прямой взаимосвязи между артериальной гипертензией (АГ) и ХБП широко освещено в современной литературе. В России, доля лиц, причиной нахождения которых на программном гемодиализе стал гипертензивный нефросклероз, составляет не менее 6,5% и ежегодно продолжает расти [59]. 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 [39].

**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 [57, 70, 87, 126]. Среди обязательных 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 [175]. 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 [62]. Отдельную проблему представляет необходимость приема при ФП антиаритмических препаратов, так как их безопасность и дозирование при стойком снижении СКФ детально не уточнены [62]. 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 [47]. Патогенез тромботических осложнений, связанных с ГБ, представлен каскадом изменений в работе основных звеньев гемостаза [61].

Современные публикации о влиянии мерцательной аритмии на кардиоренальный континуум при ГБ немногочисленны и противоречивы. В доступной нам литературе не обнаружено сведений о роли системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ с ФП.

Изложенные выше позиции 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.

## **Основные 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 исследования**

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 в практику**

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 «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

### **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 методы 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.

## **Апробация работы**

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

на XII Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2016), на научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова (Казань, 2016), на 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.

### **Структура и объем 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.

Получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол от 22 сентября 2015 года).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Кардиоренальный синдром. Современное состояние проблемы

Уже не одно столетие ученые и клиницисты уделяют внимание кардиоренальным взаимоотношениям. R. Bright еще в 1836 г., изучая нефриты, обнаружил связь поражения почек с АГ и гипертрофией левого желудочка сердца. В середине прошлого века в монографиях «Гипертоническая болезнь» и «Нефриты» Е.М. Тареевым обсуждался патогенез АГ на фоне почечной дисфункции. Обоснованием для появления терминов «кардиоренальный синдром» (P. Ledoux, 1951), «кардиоренометаболический синдром» (L. Palaniappan et al., 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau et al., 2005) [132, 157, 101], стала необходимость ранней диагностики патологии почек для выбора адекватной тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом и СД. Логичным стало появление новой медицинской специальности – кардинефрологии [63].

Термин «кардиоренальный синдром» обычно подразумевал нарушение функции первично интактной почки под влиянием кардиальной дисфункции. При этом считалось, что в условиях адекватной работы кардиального звена функция той же почки была бы в полной мере сохранна [139]. На сегодняшний день эта концепция пересмотрена. Согласно классификации С. Ronco et al. (2008), в настоящее время выделяют пять типов КРС [165]. По современным представлениям КРС – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, как сердце, так и почка может быть первичным органом, вовлеченным в патологический процесс, при КРС.

Для острого КРС (КСР1-го типа) характерно внезапное ухудшение сердечной деятельности, влекущее за собой острое повреждение почек. При ОКС

1 тип КСР развивается в 9–19 % случаев [130, 121], при острой сердечной недостаточности (ОСН) и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) - у 24–45 % больных [110, 128, 96, 168]. Кардиогенный шок сопровождается КСР 1-го типа в 70 % [84].

При хроническом КРС (КСР 2-го типа) хроническая кардиальная патология приводит к прогрессированию ХБП. Так, почечная дисфункция широко распространена среди больных ХСН (45–63,6 %) [76, 91]. АГ – частая причина развития ХБП. Развитию гипертонического нефросклероза в значительной мере способствует наличие обменных нарушений, таких как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия [99, 131].

Первичным звеном в патогенезе острого ренокардиального синдрома (КСР 3-го типа) является внезапное нарушение функции почек с развитием к острой кардиальной дисфункции. Примером КРС 3-го типа является развитие ОСН, аритмии или ишемии на фоне острых гломерулонефрита, пиелонефрита, канальцевом некрозе или острой обструкции мочевыводящих путей. Острое повреждение почек (ОПП) чаще наблюдается в период госпитализации (9%) и при нахождении пациента в отделении интенсивной терапии (35%). При коронарографии и кардиохирургических вмешательствах частота развития ОПП по разным данным составляет от 0,3 до 29,7 % [163, 129] и ассоциируется с высокой смертностью. Стеноз почечных артерий представляет особую форму КРС 3-го типа [115].

Кардиальная дисфункция, гипертрофия желудочков, диастолическая сердечная недостаточность и повышение риска сердечно-сосудистых осложнений являются следствием первичной хронической патологией почек при хроническом ренокардиальном синдроме (КРС 4-го типа). Хронические нефропатии, число которых ежегодно растет во всем мире, приобретают характер эпидемии. В США, Европе и Японии частота патология почек составляет 10–13%, а в группах высокого риска — 20% [94, 149]. Основные причины нефропатий: СД 2 типа и ГБ. Весомый вклад в становление ХБП вносят ХСН, атеросклероз и метаболический

синдром, т. е. заболевания, число которых неуклонно возрастает за последние годы.

Вторичный КСР (КРС 5-го типа) представлен сочетанной кардиоренальной патологией вследствие острых или хронических системных расстройств. При этом происходит взаимное влияние дисфункции одного органа на работу другого. Примерами КСР 5 типа являются диабет, системная красная волчанка, амилоидоз, саркоидоз, сепсис. Ввиду большого количества как острых так и хронических предрасполагающих состояний, эпидемиология КРС 5-го типа не уточнена. Сепсис - частое и тяжелое состояние, оказывающее влияние на кардиоренальный континуум. Частота ОПП при сепсисе по разным данным составляет 11-64%, а повышенный уровень тропонина регистрируется в 30–80% случаев. В то же время, сочетание этих условий коррелирует с увеличением смертности по сравнению с наличием только одного признаков [83, 156].

Предложенная я С. Ronco et al. классификация КРС имеет свои недостатки. В реальной клинической практике бывает крайне затруднительно определить хронологический порядок вовлечения сердца и почек в патогенез кардиоренальных взаимоотношений, особенно при хронических синдромах. На сегодняшний день место АГ в системе кардиоренальных взаимоотношений остается неоднозначным. В зависимости от ситуации, возникающая дисфункция сердца и почек, можно отнесена к пятому варианту при эссенциальной АГ, четвертому — при олигонефронии или второму типам КРС при наличии хронической патологии сердца, способствующей прогрессированию ХБП [28].

А. Guyton в 1990 году представил кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы в виде гемодинамической модели, где почки ответственны за объем внеклеточной жидкости, регулируя экскрецию и реабсорбцию ионов натрия, а работа сердца обеспечивает системную гемодинамику [87]. Ключевые звенья это модели - ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), каллекреин-кининовая система, эндотелийзависимые факторы и натрийуретические пептиды. Поражение одного

из органов активирует РААС и симпатическую нервную систему, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление.

Кардиоренальная дисфункция через нейрогормональные механизмы обратной связи укрепляет функциональные нарушения каждого из органов, способствует ремоделированию миокарда, повреждению сосудистой стенки и почечной ткани, увеличивая вероятность неблагоприятного прогноза [89].

На современном этапе знания о клинике, патофизиологии и особенностях лечения КСР недостаточны, так как пациенты, имеющие почечную дисфункцию, как правило, не включаются в крупные исследования, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям. Клинические симптомы КРС, как правило, появляются лишь на поздних стадиях органических изменений. Поэтому на сегодняшний день актуальной проблемой остается диагностика КРС на доклинической стадии, с целью предотвращения или замедления прогрессирования ренокардиальной дисфункции [164]. Очевидна необходимость проведения масштабных клинических исследований для объяснения механизмов развития КРС, способных оценить чувствительность и специфичность ранних диагностических методик и разработать принципы эффективной нефропротекции при КРС.

## **1.2. Кардиоренальный континуум у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий**

### **1.2.1. Особенности патогенеза гипертензивной нефропатии**

Гипертоническая болезнь является важной проблемой мирового здравоохранения, сохраняя свою актуальность несмотря на многолетний опыт ее изучения. В целом, в разных странах распространенность ГБ в общей популяции составляет 35-40 %, резко возрастающая по мере старения населения. ГБ всегда ассоциируется с возрастанием риска мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности [159, 64].

Многочисленные наблюдательные исследования неоспоримо свидетельствуют о прямой взаимосвязи между ГБ и ХБП [145]. Однако, сведения о распространенности гипертонической нефропатии (ГН) разноречивы. Так, в России ГН занимает пятое место среди причин ТПН, а в США – второе. Такие различия, вероятно, связаны с неодинаковыми критериями диагностики ГН. К тому же, в России учет пациентов по МКБ-10, как правило, ведется по шифру ГБ, как основного заболевания. По данным Российского диализного общества за 2009 г., доля пациентов, находящихся на программном гемодиализе вследствие ГН составила в среднем 6,5% [59]. Число таких больных за последние годы возросло почти на 3%, опережая рост больных с диабетической нефропатией [10]. Но даже эти цифры представляют лишь верхушку айсберга, ведь значительно большая часть больных ГБ имеют ХБП, ассоциированную с высоким риском неблагоприятных сердечно — сосудистых событий, без признаков ТПН. По результатам исследований ARIC, в которых приняло участие 22634 пациентов, установлено, что у больных с ХБП (средний возраст  $68,1 \pm 11,4$  лет) АГ встречается в 62,1% случаев, а при отсутствии клинических признаков поражения почек (средний возраст  $56,2 \pm 11,2$  лет) АГ регистрируется у 38% пациентов [176].

Поражение почек при ГБ долго может оставаться незамеченным, поскольку

развивается постепенно и длительное время не вызывает клинических проявлений. Только на конечных стадиях ХБП у пациента появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма и гиперволемией [39].

В процессе многолетнего изучения патогенеза ГН установлено, что увеличение длительности и частоты эпизодов АГ способствует нарастанию структурных изменений стенки почечных сосудов, что повышает сопротивление избыточному кровотоку. В артериолах и междольковых артериях при морфологическом исследовании определяется умеренная гипертрофия меди. При длительной неконтролируемой АГ изменения меди становятся более выраженными, вызывая ригидность артериол. Это способствует беспрепятственной передаче высокого артериального давления (АД) на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление. Интраглобулярная гипертензия повреждает поверхность эндотелиоцитов за счет избыточной механической нагрузки и повышения проницаемости гломерулярных базальных мембран для липидов и различных белковых компонентов плазмы. Итог этих изменений - нарушение ультрафильтрации, нарастание транскапиллярного градиента и появление альбуминурии. Протеинурия обладает нефротоксичными свойствами, вызывая повреждение почечного интерстиция. Гиперфильтрация белка через базальную мембрану приводит к его увеличенной реабсорбции в проксимальных канальцах, клетки которых активизируют вазоактивные и воспалительные механизмы. Происходит освобождение провоспалительных и вазоконстрикторных факторов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, ангиотензин и др.), вызывающих трансдифференциацию клеток клубочков, пролиферацию фибробластов, фиброгенез и сморщивание почек. Степень выраженности протеинурии коррелирует со скоростью ухудшения структурно - функционального состояния почек. Важную роль в прогрессировании нефропатии играет активация внутрипочечной РААС. Ангиотензин II (АТ II) является ее основным эффекторным пептидом. Повышенное образование АТ II сопровождается гипертрофией, пролиферацией

мезангиальных и интерстициальных клеток, усилением миграции макрофагов/моноцитов. Под влиянием АГ II повышается синтез коллагена и фибронектина в почках. Все это ведет к нефросклерозу. Развитие окклюзии клубочков и атрофия канальцев происходят по мере прогрессирования склеротических изменений, а гиперфльтрация, наблюдаемая в начале, сменяется гипофльтрацией. Эти процессы сопровождаются повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови и появлением симптомов ХБП [138, 151].

Кроме клубочкового аппарата, при ГН происходит поражение и почечный тубулоинтерстиция. Еще в 1960-х гг. было обращено внимание на то, что снижение клубочковой фильтрации коррелирует, прежде всего, со степенью тубулоинтерстициальных, а не клубочковых повреждений. Отмечено, что большая часть патологических изменений, определяющих исход заболеваний почек, наблюдается именно в почечном интерстиции [32]. Установлено, что 50% пациентов с ГБ имеют гломерулярные нарушения, в то время как канальцевая дисфункция при АГ наблюдается у 16% больных [65]. Тубулоинтерстициальное повреждение, условно, развивается в три взаимосвязанных этапа – индукцию фиброгенеза, воспалительный и поствоспалительный матричный синтез. Каждый из этих этапов является результатом сложных межклеточных взаимодействий, осуществляемых массой вазоактивных, про- и противовоспалительных цитокинов, а также факторов роста. Поражение тубулоинтерстициального аппарата почки при ГБ вносит вклад в прогрессирование почечной дисфункции и формирование ХБП [3, 122]. Для протеинурического вариант ГН характерно прогрессирующее нарушение проницаемости почечной мембраны. Непротеинурический вариант - результат поражения интерстиция. Как, правило, альбуминурия в этом случае на предшествует снижению СКФ. Непротеинурическая форма почечной дисфункции преобладает при ГБ, тогда как при СД частота встречаемости обеих форм приблизительно одинакова [52].

ГН формируется параллельно с вовлечением других органов-мишеней. Так,

появление симптомов почечной недостаточности ассоциируется с повышением риска развития гипертрофии левого желудочка и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43%. Особенно неблагоприятны сочетания АГ с дисметаболическими расстройствами (СД, ожирение, гиперурикемия и др.), при которых темпы прогрессирования ХБП наиболее высоки. При ГН учащается риск ретинопатии, транзиторной ишемической атаки и мозгового инсульта, ОКС, ХСН [67].

По данным литературы в среднем через 13 лет у 32% пациентов с гистологически подтвержденной ГН, не достигающих нормотензии, развивается ТПН [174]. В то же нормализация АД приводит к замедлению прогрессирования почечной недостаточности [15]. Целевой уровень АД у пациентов с ХБП однозначно не определен. Еще в 90-е годы XX века звучал тезис: «чем ниже АД, тем меньше риск ТПН». Однако, исследования следующих лет не подтвердили необходимость контроля АД при ХБП на уровне менее чем 125-130/75-80 мм рт.ст. На сегодняшний день обосновано достижение уровня систолического АД <140 мм рт.ст у пациентов с ХБП как диабетической, так и недиабетической природы. При выявлении протеинурии или альбуминурии АЗ целесообразно снижение систолического АД <130 мм рт.ст. на фоне динамического контроля СКФ. Оптимальный уровень диастолического АД при ХБП в меньшей степени изучен в современных исследованиях, где в качестве целевого показателя в основном обсуждалось значение систолического АД. С позиций доказательной медицины целевой уровень диастолического АД у больных ХБП составляет менее 90 мм рт.ст. для всех пациентов. При СД оптимальный уровень диастолического АД находится в диапазоне 80-85 мм рт.ст. [102].

Препаратами выбора у больных ГБ и ГН являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [63]. Однако, значительное число пациентов с ХБП не получают адекватной нефропротективной терапии, что связано как с осторожностью врачей при назначении блокаторов РААС, так и с применением их без учета функционального состояния почек [116, 127].

Таким образом, АГ является важнейшим фактором риска становления и прогрессирования ХБП. Развитие ХБП у пациентов с ГБ связано с нарушением почечной ауторегуляции. Адекватная антигипертензивная терапия при достижении целевых значений АД способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции и улучшению кардиоваскулярного прогноза.

### **1.2.2. Вклад фибрилляции предсердий в развитие хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией**

В исследованиях последних лет широко обсуждалась коморбидность почечной дисфункции с ГБ и ОКС, ХСН, нарушением липидного обмена и СД [40, 58, 56, 57, 66, 150, 138, 33]. Среди облигатных вкладчиков в становление и прогрессирование ХБП значительно реже упоминают ФП. Однако, в литературе описано ее отрицательное влияние на долгосрочный прогноз больных ХБП. Актуальная проблема связана с необходимостью приема при ФП антиаритмических препаратов, так как их безопасность и дозирование при лечении больных со стойким снижением СКФ не являются детально уточненными [62].

Заболеваемость ФП в общей популяции глубоко изучена и по разным данным составляет 0,4-1% [108, 104], достигая 8% у лиц старше 80 лет [107]. В то же время, частота встречаемости ХБП увеличивается с возрастом [73]. Таким образом, ФП и ХБП это проблема преимущественно старших возрастных групп.

Данные о распространенности ФП среди больных с ХБП не так многочисленны. В исследование CRIC, [169] включившем 3267 пациента с ХБП (средняя СКФ  $43,6 \pm 13,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ФП наблюдалась у 18 % больных, в т. ч. у 25 % представителей возрастной группы  $\geq 70$  лет. I. Atar и соавт. [80] диагностировали ФП у 11% больных, находящихся на хроническом гемодиализе. С другой стороны, результаты японского исследования Niigata демонстрируют рост вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,77 раза и появления протеинурии в 2,2 раза при наличии ФП [175]. Можно судить о том, что ХБП сопряжена с высоким риском развития ФП. В свою очередь, наличие ФП предрасполагает к становлению и прогрессированию ХБП.

Опыт наблюдения за реципиентами почечного трансплантата подтверждает неблагоприятное влияние ФП на почечный прогноз [134]. Возраст, мужской пол, белая раса, АГ, как причина развития ТПН, ИБС, а так же продолжительность

периода нахождения на диализе, предшествующего трансплантации почки, посттрансплантационный СД и недостаточность функции почечного трансплантата являются факторами риска мерцательной аритмии у этих больных. При наличии ФП вероятность потери почечного трансплантата возрастает в 1,9 раз, а смертность его реципиентов увеличивается в 3,2 раза.

Увеличение вероятности снижения СКФ и нарастания альбуминурии при мерцательной аритмии объясняется облигатным ухудшением почечной гемодинамики при ФП, в том числе при ее пароксизмальной форме. Эмболия внутрипочечных артерий тромбами, источником которых, как правило, является левое предсердие, способствует дальнейшему угнетению перфузии почек [62].

У больных ФП при морфологическом исследовании частой находкой является фиброз предсердий [79]. Триггером развития фиброза предсердий может быть их дилатация [133] в результате индукции образования фактора роста соединительной ткани (СТGF) [160]. Ряд исследований последних лет демонстрирует взаимосвязь между развитием ФП и дисбалансом плазменных продуктов синтеза и деградации коллагена экстрацеллюлярного матрикса (ММП-9, ТИМП-1, РСР и др.) [11, 19, 17 48, 18, 13]. Доказано, что все биохимические маркеры фиброза повышены при ФП, а показатель РСР является предиктором трансформации рецидивирующей формы МА в хроническую у больных ГБ [19, 17, 18]. Дисбаланс продуктов синтеза и деградации коллагена может участвовать в перестройке миокарда предсердий на ультраструктурном уровне, способствуя развитию и хронизации мерцательной аритмии [17, 18]. ФП также сопряжена с почечным фиброгенезом. А. Bukowska et al. (2008), экспериментальным путем воспроизведя ФП у животных, обнаружили достоверное увеличение в почечной ткани трансформирующего фактора роста-бета 1, который является важным медиатором фиброгенеза [90].

Активация РААС характерна как для больных с ФП [109], так и при ХБП, а блокада этой является основополагающей современной нефропротекции [88].

Известно, что оксидативный стресс и воспалительный процесс

способствуют развитию ФП [81, 93, 12]. Дисфункция почек влечет за собой оксидативный стресс, активацию воспаления с увеличением циркулирующих цитокинов, дислипидемию, патогенетически объединяя нефропатию и сердечно-сосудистые заболевания [167, 55].

Более детальное представление о патогенезе ФП на фоне ХБП, а именно уточнение механизмов фиброгенеза миокарда и почечной ткани, а также выявление биомаркеров высокого риска развития мерцательной аритмии может стать предпосылкой для разработки новых подходов к ведению пациентов с кардиоренальным синдромом [62].

Современные публикации о вкладе ФП в развитие и прогрессирование ХБП у больных ГБ немногочисленны и противоречивы. В связи с этим, изучение кардиоренального континуума у больных ГБ, осложненной ФП, представляет особый интерес с позиции более глубокого понимания подходов к ведению данной когорты больных.

### 1.3. Методы диагностики хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией

В последние годы понятие «хроническая почечная недостаточность» обоснованно заменено термином «хроническая болезнь почек», концепция которой была разработана под эгидой NKF (National Kidney Foundation, USA) в 2002 году [152]. ХБП определяется наличием любых маркеров повреждения почек и/или снижением их функции, сохраняющиеся в течение 3-х и более месяцев. Для подтверждения диагноза ХБП у больных с незначительным снижением СКФ (60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а так же при сохранной или повышенной СКФ, необходимо наличие признаков почечного повреждения. К ним относятся следующие состояния: альбуминурия  $\geq 30$  мг/сут или отношение Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль)), патологический осадок мочи, электролитные нарушения, изменения структуры и морфологии почек, трансплантация почки в анамнезе. При СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> диагноз ХБП правомочен вне зависимости от наличия признаков почечного повреждения [53].

Существенной коррекции подвергся почечный раздел в Европейских рекомендациях 2013 г. по диагностике и лечению ГБ. [102]. Уровень креатинина утратил диагностическую ценность в разделах «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния». Введена категория ХБП, заменившая собой критерии по СКФ. При этом ХБП рубрифицирована по уровню СКФ: ХБП 3 стадии (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рассматривается как поражение органов-мишеней, а ХБП 4-5 стадий (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) представляет ассоциированное клиническое состояние.

На современном этапе доказанным является факт, что величина СКФ и уровень альбуминурии имеют независимое друг от друга диагностическое и прогностическое значение. Согласно актуальным международным рекомендациям классификация ХБП проводится с учетом как уровня СКФ, так и экскреции альбумина с мочой.

### **Оценка уровня СКФ.**

СКФ можно измерить клиренсовыми методами, а также рассчитать, применяя специальные формулы, которые учитывают концентрацию креатинина в сыворотке крови или других веществ, фильтруемых клубочками. Расчетная методика определения СКФ, как более простая и доступная, предпочтительна для широкой практики. С введением автоматического расчета СКФ в лабораториях, наряду с определением уровня креатинина, первичное обращения к нефрологу пациентов с ХБП увеличилось на 68% [114].

Метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, таких как [ $^{51}\text{Cr}$ ]-EDTA (этилендиамин тетрауксусная кислота), [ $^{125}\text{I}$ ]-иоталамат, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-ДТРА (диэтилентриамин пентауксусная кислота), является наиболее точным для определения уровня СКФ. Безусловным преимуществом радиоизотопного клиренсового метода является возможность его применения при односторонних поражениях, позволяя исследовать функцию каждой почки по отдельности.

В процессе самообновления мышечной ткани с примерно постоянной скоростью в кровь естественным образом поступает креатинин. Оценка СКФ по уровню креатинина сыворотки более удобна, чем по клиренсу экзогенных веществ, но уступает ему в точности.

24-часовая проба Реберга-Тареева, основанная на оценке СКФ по клиренсу креатинина, обладает высокой точностью, но требует определенных условий проведения, в том числе достаточного объема мочи (не менее 1000мл) и точного его измерения. Применение пробы Реберга-Тареева целесообразно в условиях специализированного стационарного обследования. При ряде состояний, когда применение расчетных формул для оценки СКФ связано с высокой вероятностью погрешности, клиренсовый метод является единственно возможным. К таким ситуациям относятся: нестандартные размеры тела, заболевания скелетных мышц, пара- и тетраплегии, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, вегетарианская диета, беременность.

Клиренсовые методы определения СКФ должны применяться при решении

вопроса о начале заместительной почечной терапии, а также в ситуациях связанных с приемом нефротоксичных лекарственных средств больными с почечной дисфункцией, когда требуется особо точная оценка уровня СКФ для определения безопасной дозы препарата.

Цистатин С превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции. Его уровень коррелирует с тяжестью острого повреждения почек, потребностью в заместительной почечной терапии и госпитальной летальностью при операциях на сердце. По данным литературы определение уровня цистатина С после кардиохирургических вмешательств позволяет спрогнозировать ОПП за 12 часов до повышения сывороточного креатинина [173]. Определение уровня цистатина С ограничено в широкой практике ввиду высокой стоимости исследования.

Попытки разработать формулу для расчета СКФ, результат который был бы максимально приближен к значению СКФ, измеренному клиренсовым методом, ведутся с начала 70-х годов прошлого века. Формулы СКD-EPI, MDRD и Кокрофта–Гаулта для расчета СКФ на сегодняшний день широко применимы в реальной медицинской практике. Однако, опыт их применения демонстрирует неоднозначность результатов при определенных клинических ситуациях. Точность расчета зависит от пола и возраста пациента, его этнической принадлежности, массы тела, уровня креатинина и др. [2, 1, 53, 43]. В литературе описаны данные, свидетельствующие о занижении истинных значений СКФ при использовании формулы MDRD, что особенно выражено при высоких значениях СКФ [117, 111, 147]. Таким образом, причиной гипердиагностики ХБП может стать оценка функции почек с применением формулы MDRD. Использование формулы MDRD ограничено у представителей различных рас или этносов [147], что актуально для мононациональной России. Разница в показателях СКФ, рассчитанных с помощью формул Кокрофта-Голта, MDRD и СКD-EPI по мере утяжеления стадии ХБП возрастает от 25 до 58% [23].

Формула СКD-EPI для расчета СКФ у взрослых на сегодняшний день является наиболее совершенной. Помимо креатинина сыворотки крови, она

учитывает расу, пол и возраст пациента. Уровень СКФ, рассчитанный по СКД-ЕРІ, наиболее сопоставим с данными, полученными при оценке СКФ по клиренсу экзогенных веществ, в том числе у лиц без нарушения функции почек [137]. Точность формулы подтверждают ряд работ, посвященных сравнению расчетных методов оценки СКФ при различных нозологиях [72]. Преимуществом формулы является ее стандартизация по площади поверхности тела. СКФ по СКД-ЕРІ представлена в мл/мин/1,73/м<sup>2</sup>.

Формула представлена в нескольких вариантах, зависящих от расы, пола и уровня креатинина сыворотки. Такая дифференцировка устраняет влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола. Кроме того, на поздних стадиях ХБП активируется канальцевая секреция креатинина, которая может составлять до 40% от его общего количества, выводимого с мочой. Правильно подобранный вариант формулы устраняет ошибку, связанную с этим явлением.

СКФ по СКД-ЕРІ можно рассчитать с помощью электронных калькуляторов:

([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm),

[http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm));

специальных приложений для мобильных устройств (QxMDCalculator);

номограмм [http://medpro.ru/groups/khronicheskaya\\_bolezn\\_pochek\\_prilozhenie](http://medpro.ru/groups/khronicheskaya_bolezn_pochek_prilozhenie).

Классификация ХБП по уровню СКФ представлена в таблице 1.3.1. [53].

Таблица 1.3.1. – Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)

Примечание: \* - в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

### **Оценка уровня альбуминурии.**

Введение классификации ХБП по уровню альбуминурии обосновано убедительными данными о том, что высокий уровень экскреции альбумина с мочой ассоциирован с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, ОПШ и прогрессирования ХБП. Причем, эта связь сохраняет силу в любом диапазоне СКФ [148]. Степень альбуминурии считается достоверным предиктором развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений, а ее снижение признается терапевтической целью кардио-нефропротекции [64].

Альбуминурия - наиболее известный ранний маркер повреждения почек [82]. В условиях отсутствия других признаков хронического почечного повреждения, повышение уровня АУ может являться единственным показателем субклинического течения ХБП. В первую очередь, это актуально для таких медленно развивающихся почечных процессов, как диабетическая нефропатия и гипертензивный нефросклероз. Согласно результатам исследования i-SEARCH (2007), АУ имеется у 53-71% больных ГБ. Отмечено, что наиболее высокий уровень экскреции белка с мочой встречается преимущественно при неконтролируемой АГ [85]. При стойком повышении АД нарастают структурные изменения стенки вовлеченных сосудов, что приводит к повышению сопротивления избыточному кровотоку [178]. Морфологически в артериолах и междольковых артериях определяется умеренная гипертрофия меди. При длительном течении АГ гипертрофия меди становится более выраженной и приводит к ригидности артериол. Это способствует беспрепятственной передаче высокого АД на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление, недостаточно контролируемое реакцией афферентных артериол. Поверхность эндотелиоцитов повреждается при повышенной механической нагрузке вследствие высокого внутриклубочкового давления. Базальная мембрана капилляров клубочков становится легкопроницаемой для липидов и различных белковых компонентов плазмы. Итогом такой трансформации является нарушение ультрафильтрации и нарастание трансапиллярного градиента, что является

условием возникновения АУ [135].

Альбуминурия в концепции KDIGO представляется маркером ренальной дисфункции. Однако, физиологическое и клиническое значение уровня экскреции альбумин с мочой более широкое. Уровень АУ отражает повышение проницаемости клеточных мембран, изменение транспортных процессов в проксимальных канальцах, повышение гемодинамической нагрузки на клубочек, наличие эндотелиальной дисфункции. Таким образом, АУ является кардинальной интегральной характеристикой ХБП, а не только ее маркером [54].

Длительное время нормальным уровнем АУ считали  $< 30$  мг/сут. По современным представлениям уровень экскреции альбумина почками 10 мг/сутки считают верхней границей нормы, поскольку повышенный риск общей и сердечно-сосудистой смертности коррелирует с уровнем АУ в диапазоне 10-29 мг/сутки [69].

В таблице 1.3.2 представлена индексация ХБП по уровню альбуминурии. [53]

Таблица 1.3.2. – Индексация ХБП по уровню альбуминурии

Показатель, метод оценки	Индексация по степени	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
Альбумин в моче				
СЭА (мг/сут)		$<30$	30-300	$>300$
Ал/Кр мочи (мг/г)		$<30$	30-300	$>300$
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)		$<3$	3-30	$>30$
Общий белок в моче				
СЭБ (мг/сут)		$<150$	150-500	$>500$
Об/Кр мочи (мг/г)		$<150$	150-500	$>500$
Об/Кр мочи (мг/ммоль)		$<15$	15-50	$>50$

Стратификация больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТПН) и других неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) стала возможной благодаря использованию категорий СКФ и альбуминурии (таблица 1.3.3.) [125].

Таблица 1.3.3. – Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от СКФ и АУ

				Альбуминурия**		
				А1	А2	А3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	С1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С3а	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	С3б	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

### **Визуализирующие методы.**

Современные визуализирующие методы исследования позволяют оценивать структурно-функциональное состояние почек. Однако, применение рентгенконтрастных препаратов у пациентов с нефропатиями ограничено высоким риском развития ОПШ. В настоящее время мультифотонная микроскопия почек представляется наиболее перспективным неинвазивным методом исследования почек. Данный метод позволяет изучить патогенетические процессы при ОПШ на клеточном уровне и дать оценку эффективности проводимой терапии. Фазовоконтрастная магнитно-резонансная томография дает возможность оценить состояние кровотока в сосудах почек [165].

#### **1.4. Состояние системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий**

Исследованию системы гемостаза при ГБ посвящены многочисленные исследования, демонстрирующие связь степени его нарушений с выраженностью клинических проявлений болезни [22, 75]. В литературе встречаются сообщения об отклонениях в системе гемостаза и у больных с ФП [170]. Однако, исследований, посвященных комплексной оценке влияния мерцательной аритмии на состояние свертывающей системы у больных с ГБ, нами не обнаружено.

В настоящее время не вызывает сомнений, что АГ является облигатной тромбофилией, триггером которой служит генетически детерминированный распространенный дефект клеточных мембран, в том числе, и мембран эндотелиального монослоя [47, 61]. Укреплению тромбофилического статуса у больных ФП способствуют низкий сердечный выброс и турбулентный ток крови в полостях сердца. Эти условия определяют замедление скорости кровотока [6, 9, 140]. Повышение агрегационной способности тромбоцитов вследствие оксидативного стресса при ФП способствует изменению свойств крови в сторону гиперкоагуляции [6, 9, 78, 105]. Нарушение реологических свойств, в том числе, связано с нейрогормональной активацией [27, 140].

У больных ГБ сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется в условиях дисфункции эндотелия вследствие его гемодинамического повреждения [14, 41]. «Раненный» эндотелий обнажает базальную мембрану и субэндотелиальные структуры, высвобождая большое количество коллагена [7, 14, 118, 172]. Ответом на эту реакцию служит активация тромбоцитов. Посредством рецепторов GP-IV осуществляется их связь с коллагеном. Тромбоциты контактируют с субэндотелиальными структурами, в том числе, с помощью фактора Виллебранда (FW). Результатом этой связи является образование комплекса: рецептор тромбоцита GP Ib/IX–FW–коллаген. Вышеперечисленные реакции реализуют начальную адгезию тромбоцитов к месту

повреждения сосуда [7, 20 118, 142].

Плазменно-коагуляционный гемостаз по внешнему пути свертывания запускает активный комплекс, образованный в результате взаимодействия VIIa фактора с тканевым фактором, выделяемым поврежденной сосудистой стенкой. Конечным продуктом этой активации является тромбин [7, 20, 118 142], который взаимодействует с тромбоцитарным протеазо-активируемым рецептором-1, обеспечивая реакцию освобождения из плотных гранул тромбоцитов серотонина, АДФ и тромбоксана А<sub>2</sub>. Реакция освобождения биологически активных веществ активирует другие, до этого момента интактные тромбоциты, способствуя вазоконстрикции [7, 118, 172]. Рецепторы GPIIb/IIIa активированных тромбоцитов меняют свою конфигурацию, увеличивая свое сродство к фибриногену и Fw. В результате такой трансформации возрастает агрегационный потенциал тромбоцитов, приводя к образованию фибрин-тромбоцитарных агрегатов [118, 172].

Фактор Виллебранда – гликопротеин, синтезируемый в эндотелии и мегакариоцитах. Fw является носителем VIII фактора свертывания, осуществляет его стабилизацию и доставку к месту повреждения стенки сосуда. Также, Fw опосредует начальную адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу [21, 123, 142]. Основная локализация Fw - субэндотелий базальной мембраны. Логично, что повышение его концентрации в плазме маркирует эндотелиальную дисфункцию [21, 31]. Однако, существуют и дополнительные резервуары хранения Fw — гранулы тромбоцитов и эндотелиоцитов [7, 112, 142]. Таким образом, плазменный пул Fw имеет частичный тромбоцитарный генез, а не исключительно эндотелиальное происхождение. Следовательно, Fw маркирует как эндотелиальную дисфункцию, так и наличие тромботических состояний [112, 24, 142]. Повышение уровня Fw является независимым предиктором развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений [6, 92, 142]. У больных с ГБ, как и при ХСН, доказан постоянно повышенный уровень Fw [61, 8, 141]. Так же, высокие концентрации Fw регистрируются при наличии аневризмы левого

желудочка [98]. Эндотелиальная дисфункция, моделируемая в экспериментальных условиях, отражала повышение активности FW и инициировала почечную дисфункцию [153]. Отдельные авторы также сообщают, что нарушенная функция почек сопровождается повышением плазменной активности FW [38, 144].

Активация первичного тромбоцитарного гемостаза стимулирует коагуляционное звено системы. Для формирования стабильного тромба необходимо воздействие активного XII фактора на тромбоцитарно-фибриновый сгусток. Активация XII фактора происходит одновременно с реакцией превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина [7, 14, 172]. Работа коагуляционного звена гемостаза осуществляется двумя путями: внешнему и внутреннему. [7, 14, 43, 60, 172]. Однако, это разделение весьма условно, ведь оба каскада коагуляции тесно связаны между собой [26]. Внешний путь коагуляции инициируется при проникновении в кровоток тканевого фактора. Время образования тромбина при этом составляет около 15 сек. [14, 43, 42]. Для активации внутреннего каскада требуется значительное повреждение тканей, например, контакт с субэндотелиальным коллагеном [14, 20, 5]. Этот путь свертывания особенно значим при патологии стенок сосудов, например при ГБ. Постоянная активация коагуляционного гемостаза по внутреннему пути значительно увеличивает риск тромботических инцидентов [60]. Важную роль в коагуляционном каскаде играет фибриноген [20, 42, 5]. R. Targoński с соавт. (2008) выявили более высокую концентрацию фибриногена в плазме больных с постоянной формой ФП [171]. В экспериментах на мышах с пониженной концентрацией фибриногена в плазме в условиях ишемии почка повреждалась меньше, чем у особей с нормальным уровнем этого вещества [77]. У больных с мягкой почечной дисфункцией (СКФ в диапазоне 80-70 мл/мин/1,73/м<sup>2</sup>) регистрируется незначительное повышение уровня плазменного фибриногена [95], в то же время у лиц с ХБП в стадии уремии гиперфибриногенемия обнаруживалась гораздо чаще и была связана с активностью показателей

системного воспаления (ИЛ-6 и СРБ). [161, 118]. В последние годы ученые предлагают с целью стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у здоровых лиц использовать значения уровня фибриногена [124].

Не только активация свертывающего звена, но и угнетение системы фибринолиза на фоне дефицита естественных антикоагулянтов обеспечивают протромботический статус гемостаза у больных ГБ [61].

В норме процесс тромбообразования ограничен факторами антикоагуляции: антитромбином, тканевым ингибитором внешнего пути свертывания, системой протеин С/протеин S. Кроме этого, NO и простаглицлин, продуцируемые эндотелием, локально противостоят активации тромбоцитов и блокируют вазоконстрикцию [7, 5, 162, 118].

Активация фибринолиза, как и коагуляционного гемостаза, осуществляется по внешнему и по внутреннему пути. При внешнем механизме происходит выделение активаторов плазминогена из тканей. Внутренний механизм фибринолитического звена представлен Хагеман-зависимым (ХЗФ) и Хагеман-независимый фибринолизом. В стимуляции ХЗФ принимает участие FW [7].

Нарушения системы фибринолиза на фоне ГБ, как правило, затрагивают все ее звенья: плазмин, его активаторы и ингибиторы, функция которых заключается, в том числе, в регуляции процессов ангиогенеза, апоптоза и деградации коллагена [145, 115, 80]. Фибриноген и фибрин под действием плазмينا последовательно и асимметрично расщепляются на более мелкие фрагменты - продукты деградации фибрина. Часть ПДФ способна уменьшать агрегацию тромбоцитов и нарушать полимеризацию фибрин-мономеров, некоторые из них являются антикоагулянтами [20]. Д-димеры и Д-Д-Е тримеры - конечные продукты расщепления фибрина [7, 14, 20, 37, 5]. Высокая концентрация Д-димера маркирует неблагоприятный исход у больных с систолической недостаточностью. Наблюдается корреляция его уровня с ФВ ЛЖ, размером ЛП и ЛЖ, возрастом, наличием ФП и уровнем креатинина [179]. Концентрации Д-димеров возрастает при ХБП [124]. Ряд авторов наблюдали повышение уровня Д-

димеров в плазме крови по мере снижения почечной функции у больных ФП, демонстрируя связь между уровнем Д-димеров и СКФ [170].

Трансформация плазминогена в плазмин осуществляется несколькими ферментными системами, среди которых доля тканевого активатора плазминогена составляет не менее 70%. Основное место его синтеза – эндотелий [6, 7, 20, 24]. Ряд исследований обнаружил связь между активацией РААС и изменениями в системе фибринолиза. В частности, назначение ИАПФ повышало активность тканевого активатора плазминогена при ГБ и ХСН [106, 154]. У больных ХБП на фоне АГ после введения различных вазоактивных веществ отмечен более низкий уровень тканевого активатора плазминогена, поставляемого эндотелием, по сравнению со здоровыми, что отражает угнетение фибринолиза при этих состояниях [113, 155].

Инактивация плазмина происходит в основном под влиянием  $\alpha_2$ антиплазмина [20, 81], участника патогенеза венозных и артериальных тромбозов. Путем контроля секреции и расщепления фактора роста эндотелия сосудов, плазмин и  $\alpha_2$ антиплазмин влияют на реэндотелизацию поврежденной сосудистой стенки [146].

Таким образом, для больных ГБ с ФП характерны различные нарушения в системе гемостаза, связанные с высоким риском тромбообразования. При АГ облигатным является наличие латентного хронического ДВС-синдрома, который характеризуется повышенным содержанием растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), низкой активностью антитромбина III в плазме крови и развитием сладж-феномена эритроцитов в микроциркуляторном русле [61, 30, 44, 71]. В развернутых стадиях ХБП наблюдаются аналогичные изменения свертывающей системы крови. Снижение СКФ до 25 мл/мин/м<sup>2</sup> связано с наличием латентного или умеренно выраженного ДВС-синдрома [14].

В доступной нам литературе не обнаружено сведений о роли системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ с ФП. Таким образом, ограниченное количество данных об особенностях работы

системы гемостаза при ФП на фоне ГБ и необходимость уточнение влияния мерцательной аритмии на функциональное состояние свертывающей системы крови у больных ГБ побудили нас к проведению данного исследования.

### **Резюме.**

Кардиоренальные синдромы – это актуальная проблема сегодняшнего здравоохранения, для решения которой необходимо объединение усилий специалистов различного профиля. Очевидна необходимость дальнейшего проведения масштабных исследований с целью уточнения патофизиологических механизмов развития КРС, оценки чувствительности и специфичности диагностических методов и разработки принципов профилактики и лечения этих состояний.

АГ является важнейшим фактором риска становления и прогрессирования ХБП. Развитие ХБП у пациентов с ГБ связано с нарушением почечной ауторегуляции. Наличие альбуминурии и снижение СКФ являются предикторами неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых катастроф у больных ГБ. Адекватная антигипертензивная терапия при достижении целевых значений АД способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции и улучшению кардиоваскулярного прогноза.

Данные литературы о вкладе ФП в развитие и прогрессирование ХБП на фоне ГБ немногочисленны и противоречивы. Отсутствуют однозначные сведения о роли системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ, осложненной ФП. В связи с этим, актуальность изучения кардиоренального континуума у больных ГБ с ФП не вызывает сомнений.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объем наблюдения и дизайн исследования

Выполнено простое выборочное открытое одномоментное исследование. Дизайн работы представлен на рисунке 2.1.

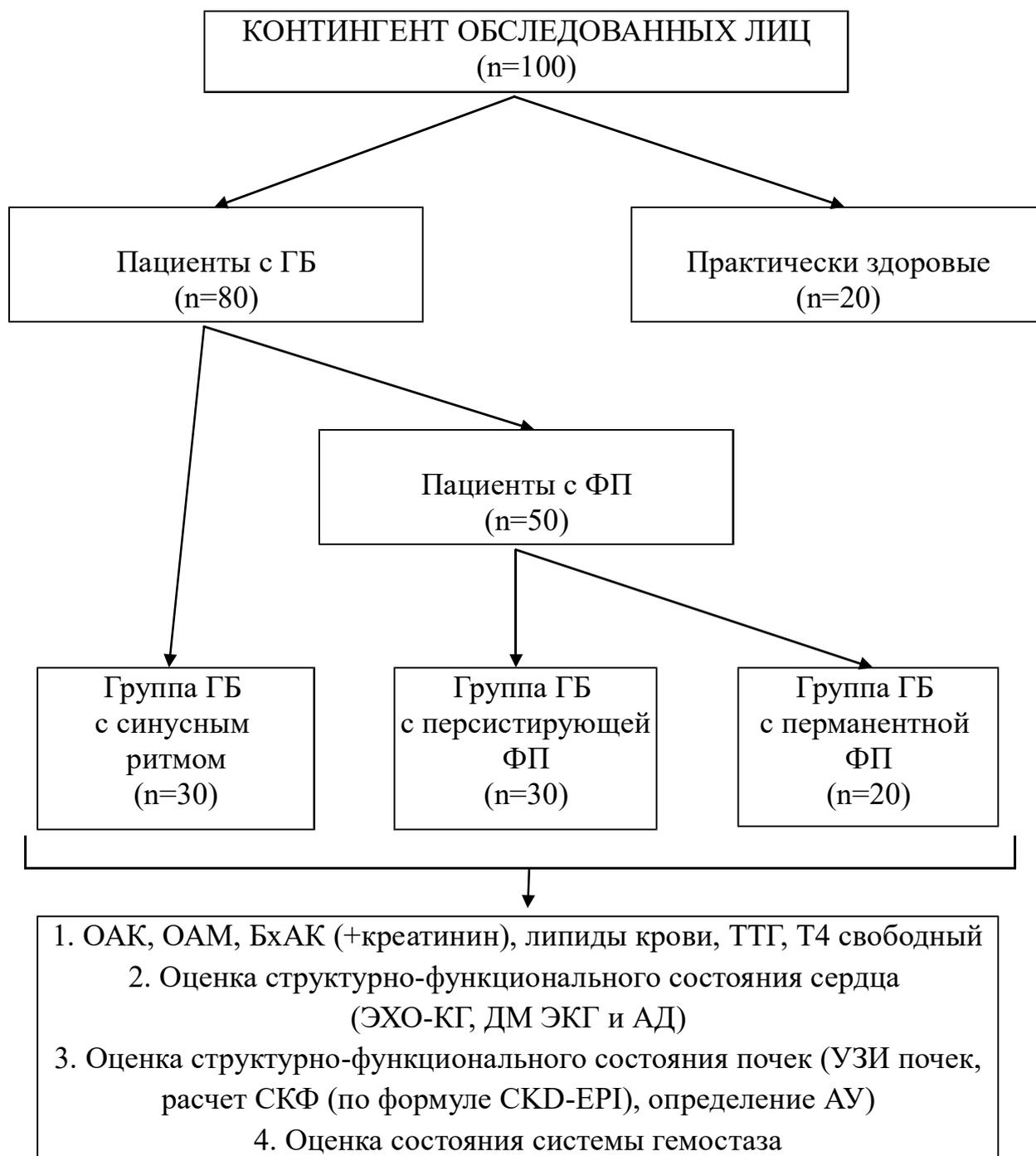


Рисунок 2.1. — Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов

Исследование проводилось в период с 2013 по 2016 гг. в кардиологической клинике ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ.

Для достижения поставленных задач определены критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

1. достоверно установленный диагноз ГБ II стадии у больных с синусным ритмом сердца или ФП (хроническая персистирующая или постоянная форма);
2. возраст от 18 лет.

При наличии следующих критериев пациенты в исследование не включались:

1. наличие следующих ассоциированных клинических состояний:
  - ишемический инсульт,
  - геморрагический инсульт,
  - преходящее нарушение мозгового кровообращения,
  - ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия)
  - коронарная реваскуляризация,
  - хирургическая кардиоверсия в анамнезе,
  - расслаивающая аневризма аорты,
  - кардиомиопатии,
  - другие нарушения ритма (кроме ФП) и проводимости сердца
  - ХСН выше I стадии (согласно классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1935) и I функционального класса по NYHA (New York Heart Association, 1964)
2. заболевания, способствующие возникновению ХБП:
  - заболевания почек,

- стеноз почечных артерий,
  - сахарный диабет,
  - диффузные заболевания соединительной ткани,
  - системные васкулиты,
  - новообразования;
3. сопутствующая патология:
- заболевания гепатобилиарной зоны,
  - заболевания щитовидной железы,
  - заболевания дыхательной системы,
  - онкологические заболевания,
  - сепсис,
  - угрожающие жизни кровотечения,
  - ВИЧ-инфекция;
4. беременность и период лактации.

Все пациенты представили письменное добровольное информированное согласие в соответствии с п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, международными этическими требованиями ВОЗ, а так же Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве объекта исследования, 1993).

В исследование включено 80 больных ГБ. В ходе исследования было сформировано 3 группы. Первая представлена больными с синусным ритмом сердца (n=30). Среди них было 14 мужчин (46%) и 16 женщин (54%), средний возраст которых составил  $57,69 \pm 11,23$  лет. Во вторую группу включены больные с хронической персистирующей формой ФП (n=30), где наблюдалось 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. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Исключение составили больные с постоянной формой ФП, которые оказались старше, что закономерно, так как ФП — проблема преимущественно старших возрастных групп.

С целью определения нормативных значений изучаемых показателей была сформирована группа сравнения, включившая 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, среди которых 10 мужчин (50%) и 10 женщин (50%). Их средний возраст составил  $60,7 \pm 9,55$  лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1. - Клиническая характеристика пациентов

Параметры	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20	p
Пол м/ж, (%)	46/54	40/60	40/60	50/50	$p'_{1-2}=0,795$ $p'_{1-3}=0,773$ $p'_{1-4}=1,000$ $p'_{2-3}=1,000$ $p'_{2-4}=0,567$ $p'_{3-4}=0,546$
Возраст, лет (M±σ)	$57,69 \pm 11,23$	$62,48 \pm 9,07$	$68,86 \pm 7,34$	$60,7 \pm 9,55$	$p_{1-2}=0,074$ <b><math>p_{1-3}=0,001^*</math></b> $p_{1-4}=0,330$ <b><math>p_{2-3}=0,012^*</math></b> $p_{2-4}=0,509$ <b><math>p_{3-4}=0,004^*</math></b>

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

Отягощенную наследственность по АГ имели 54 больных ГБ (67,5%). При анализе факторов риска абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см) встречалось у 48 человек (60%), различные варианты атерогенной дислипидемии наблюдались у 34 человек (42,5%), курили 26 человек (32,5%). Характеристика пациентов в зависимости от наличия факторов риска ГБ представлена на рисунке 2.2.1.



Рисунок 2.2.1. — Характеристика пациентов в зависимости от наличия факторов риска ГБ

Наследственный анамнез аритмии имел место у 11 пациентов с ФП (22%). В группе больных с хронической персистирующей ФП факторами, провоцирующими приступ аритмии, были: у 12 человек (40%) - психоэмоциональный стресс, у 9 (30%) - физическая нагрузка, у 2 (6,7%) - прием алкоголя. У 7 больных (23,3%) причина «срыва» ритма не выявлена. Характеристика пациентов в зависимости от факторов, провоцирующих ФП представлена на рисунке 2.2.2.

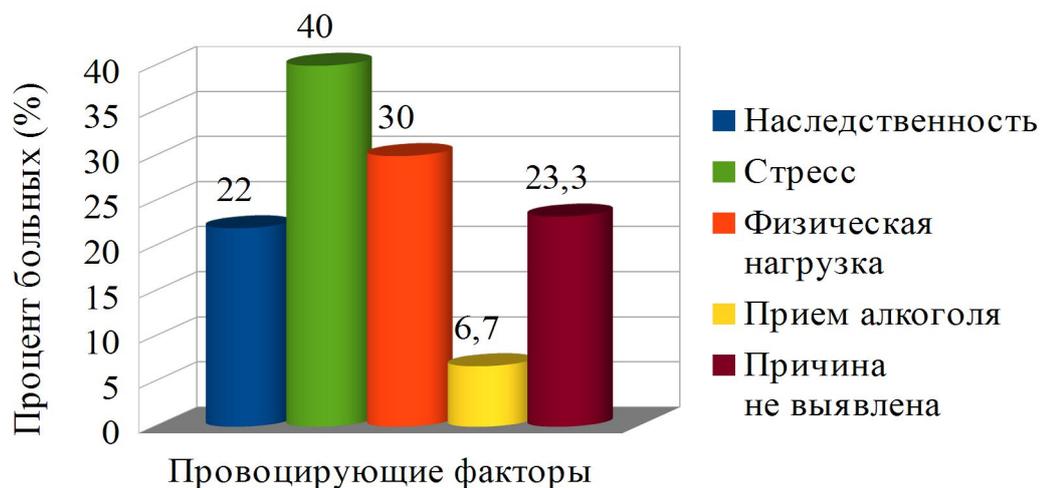


Рисунок 2.2.2. — Характеристика пациентов в зависимости от факторов, провоцирующих пароксизм ПФ

Длительность заболевания ГБ у всех обследуемых лиц в среднем составила  $7,73 \pm 4,26$  лет. У больных с синусным ритмом сердца от момента постановки диагноза ГБ прошло  $6,03 \pm 2,93$  лет, у пациентов с персистирующей формой ПФ -  $8,07 \pm 3,41$  лет. В среднем, больные с перманентной формой аритмии имели анамнез ГБ в течение  $9,1 \pm 4,61$  лет (рисунок 2.2.3.). Таким образом, пациенты в группах ГБ с ПФ были сопоставимы по продолжительности заболевания АГ ( $p=0,368$ ).

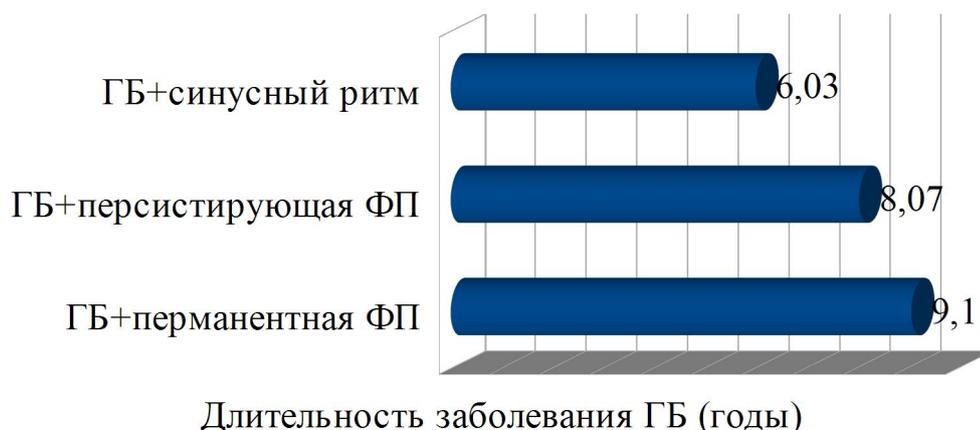


Рисунок 2.2.3. — Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания ГБ

По длительности заболевания ФП в группе с персистирующей аритмией пациенты разделились следующим образом: 8 пациентов страдали ФП менее 1 года, 18 - от 1 года до 5 лет, у 4 человек ФП диагностирована более 5 лет. В группе больных с перманентной ФП продолжительность заболевания менее года была у 2 человек, не превышала 5 лет — у 15 больных, 3 пациента страдали ФП более 5 лет. Характеристика больных в зависимости от длительности ФП представлена на рисунке 2.2.4.

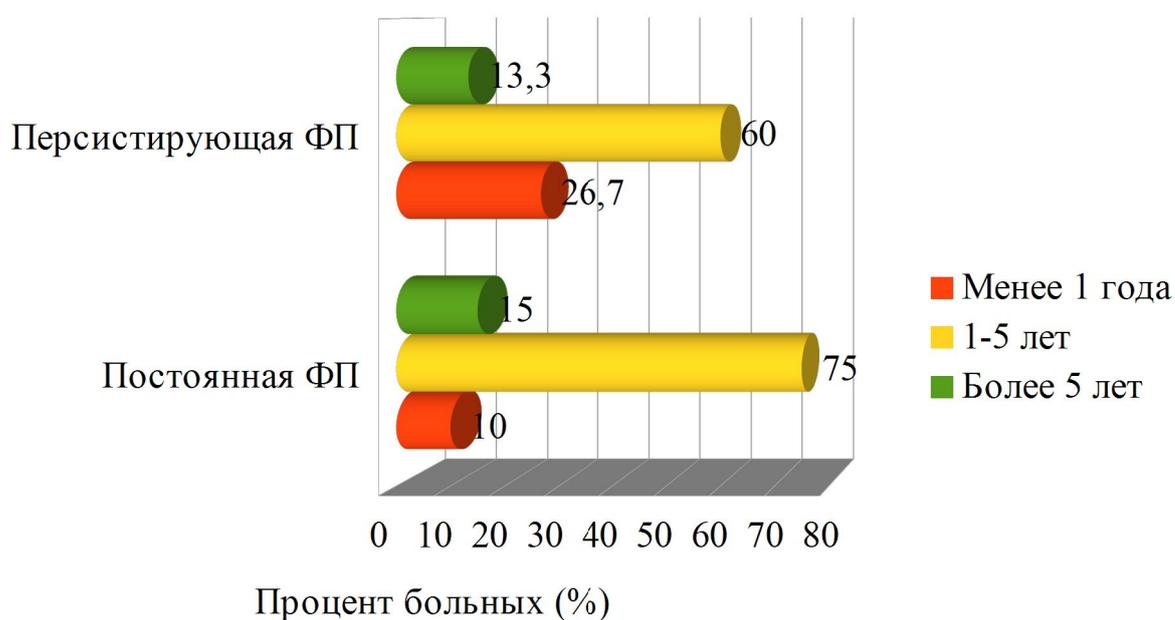


Рисунок 2.2.4. — Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания ФП

Основными жалобами пациентов на фоне повышения АД были общая слабость (n=76), головная боль (n=74), дискомфорт в области сердца (n=48), головокружение (n=44), сердцебиение (n=30), тошнота (n=20), потливость (n=14), одышка (n=8), рвота (n=4). Структура жалоб пациентов с ГБ представлена на рисунке 2.2.5.

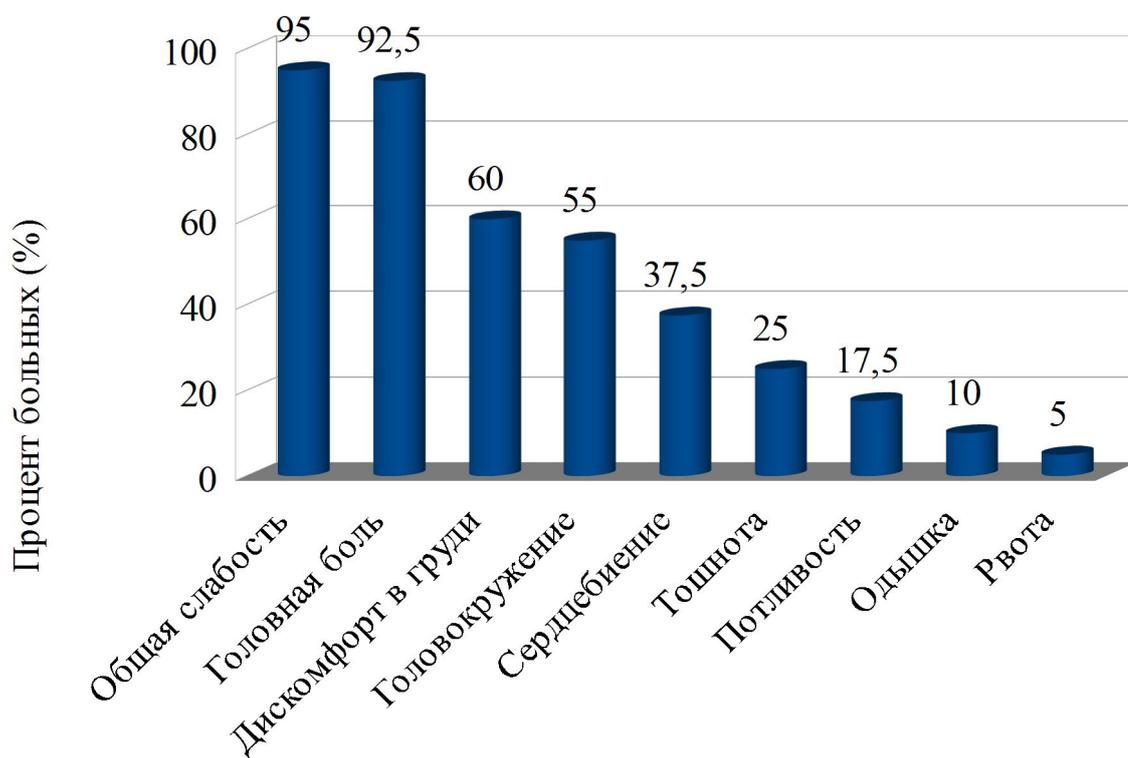


Рисунок 2.2.5. — Структура жалоб пациентов с ГБ

Клиническими проявлениями пароксизма ФП были сердцебиение (n=29), ощущение «замирания» сердца (n=22), чувство нехватки воздуха (n=17), кардиалгия (n=9), пресинкопальное состояние (n=3), синкопе (n=1). Структура жалоб пациентов с пароксизмами ФП представлена на рисунке 2.2.6.

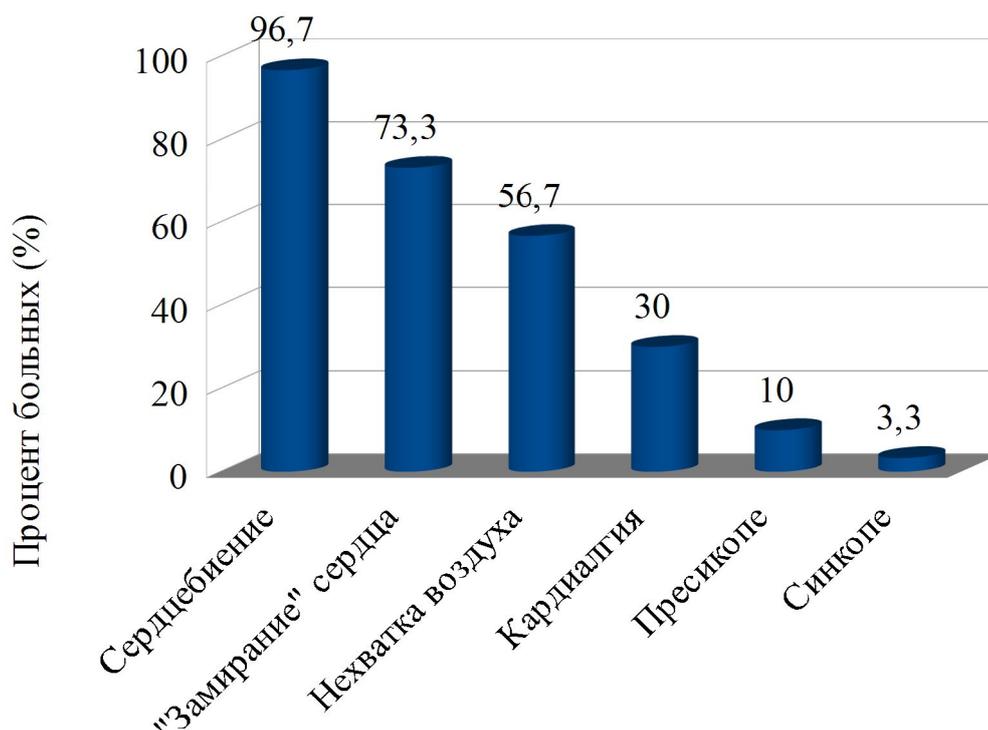


Рисунок 2.2.6. — Структура жалоб пациентов с пароксизмами ФП

При градации выраженности клинических проявлений на функциональные классы индекса European Heart Rhythm Association (EHRA) установлено, что в группе больных ГБ с перманентной ФП доминируют пациенты, у которых присутствие аритмии не нарушает повседневную активность (EHRA II а). Среди больных ГБ с персистирующей ФП преобладали симптомы, соответствующие градации II б по EHRA — на фоне клинических проявлений аритмии дневная активность оставалась сохранной.

До включения в исследование все больные ГБ амбулаторно принимали антигипертензивные препараты. Анамнестически установлено, что 26 человек находились на монотерапии, 42 пациента получали двойную комбинированную терапию, 12 больных принимали комбинацию из трех антигипертензивных средств. Лица, принимающие более трех препаратов с целью коррекции АД, в исследовании не участвовали. Характеристика пациентов в зависимости от количества принимаемых препаратов представлена на рисунке 2.2.7.



Рисунок 2.2.7. — Характеристика пациентов в зависимости от количества принимаемых антигипертензивных препаратов

Комбинации классов антигипертензивных препаратов были представлены следующим образом: монотерапию ИАПФ/БРА получали 12 человек, бета-адреноблокаторами — 5 больных, тиазидными диуретиками — 4 пациента, антагонистами кальция — 4 человека; комбинацию ИАПФ/БРА и тиазидного диуретика принимали 22 пациента, ИАПФ/БРА и бета-адреноблокатора — 12 человек, ИАПФ/БРА и антагониста кальция — 6 пациентов; тройная терапия в виде ИАПФ/БРА, тиазидного диуретика и бета-адреноблокатора была у 10 больных, 5 пациентов принимали ИАПФ/БРА в сочетании с диуретиком и бета-адреноблокатором. Характеристика пациентов в зависимости от класса принимаемых антигипертензивных препаратов представлена на рисунке 2.2.8.

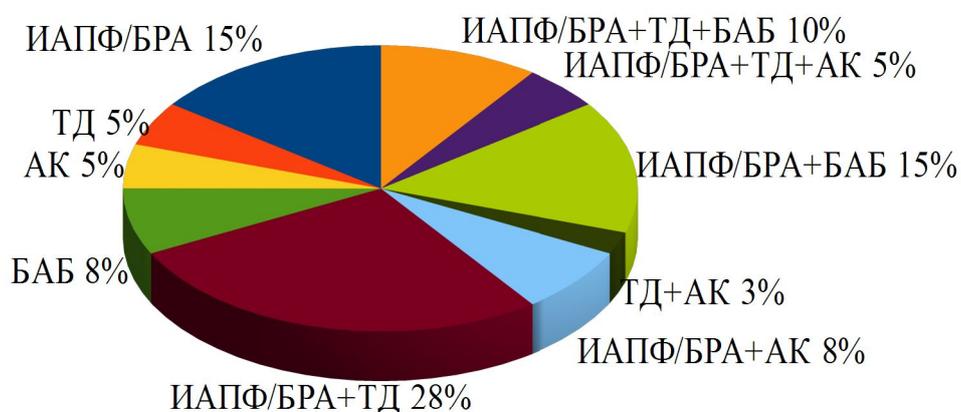


Рисунок 2.2.8. — Характеристика пациентов в зависимости от класса принимаемых антигипертензивных препаратов

На фоне лечения у 38 пациентов (47,5%) средний уровень АД достигал оптимального (менее 130/85 мм рт. ст.). Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) регистрировалось у 33 больных (41,3%). У 9 человек (11,2%) среднесуточное АД находилось на уровне 1 степени АГ (140-159/90-99 мм рт.ст.). Пациенты с уровнем АД выше 1 степени и неконтролируемой гипертензией в исследовании не участвовали. Характеристика пациентов в зависимости от уровня АД на фоне лечения представлена в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2. - Характеристика пациентов в зависимости от уровня АД

<b>АД (мм рт.ст.)</b>	<b>ГБ + синусный ритм n=30</b>	<b>ГБ + персистиру. ФП n=30</b>	<b>ГБ + постоянная ФП n=20</b>	<b>р</b>
Оптимальное (<130/85)	16 (53,3%)	12 (40%)	10 (50%)	$P_{1-2}=0,317$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,567$
Высокое нормальное (130-139/85-89)	11 (36,7%)	14 (46,7%)	8 (40%)	$P_{1-2}=0,448$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=0,773$
АГ 1-й степени (140-159/90-99)	3 (10%)	4 (13,3%)	2 (10%)	$P_{1-2}=0,712$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-3}=1,000$

Примечание: р – F-критерий

Проведен анализ антиаритмической терапии у больных с ФП, получаемой на догоспитальном этапе. Установлено, что в группе с персистирующей ФП с целью контроля ритма сердца постоянно получали лечение 24 человека (80%). Среди них препараты III класса принимали 16 больных, IC класса - 5 человек, II класса — 6 пациентов (20%) принимали антиаритмические средства (амиодарон, пропafenон) лишь для купирования эпизодов аритмии по схеме «таблетка в кармане». Структура классов базисных антиаритмических препаратов у пациентов с персистирующей ФП представлена на рисунке 2.2.9.

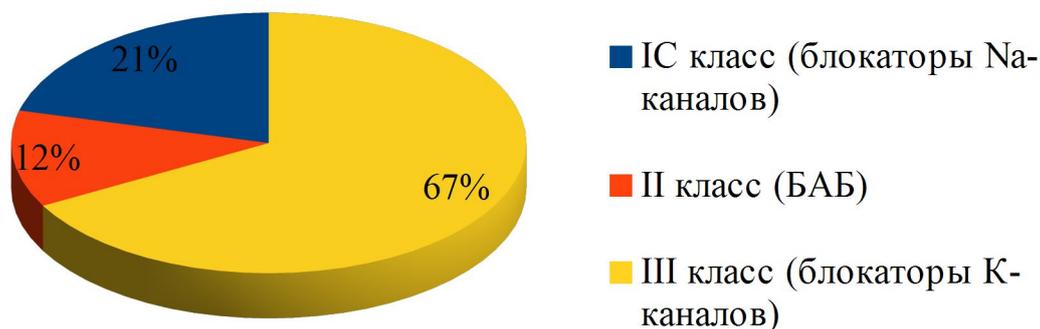


Рисунок 2.2.9. — Структура классов базисных антиаритмических препаратов у пациентов с персистирующей ФП

Для контроля частоты сердечных сокращений в группе с перманентной ФП 2 человека принимали препараты IC класса, 8 - II класса, 7 - III класса, 2 - IV класса, сердечные гликозиды получал 1 человек. Структура классов антиаритмических препаратов у пациентов с перманентной ФП представлена на рисунке 2.2.10.

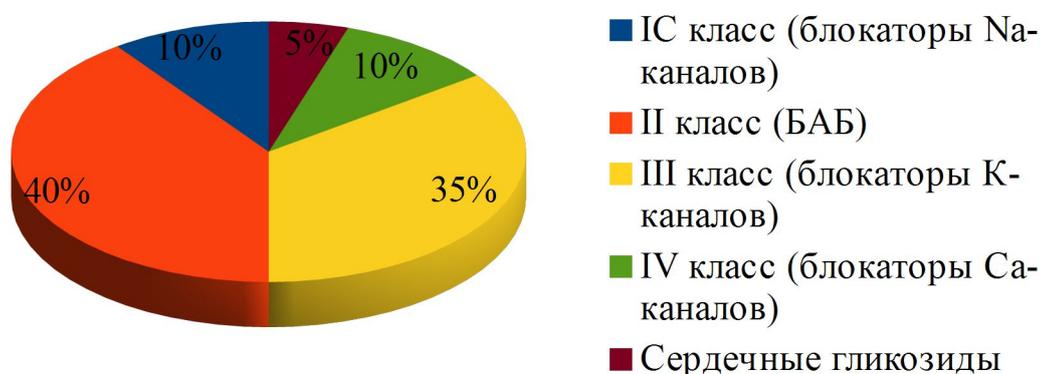


Рисунок 2.2.10. — Структура классов антиаритмических препаратов у пациентов с перманентной ФП

До включения в исследование все пациенты с ФП по различным причинам не принимали должную антикоагулянтную терапию, а в качестве профилактики тромботических осложнений получали только аспирин в дозе 75-150 мг в сутки.

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Общеклинические исследования

У всех обследуемых были изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, проведено физикальное обследование. При сборе анамнеза особое внимание уделяли выявлению сопутствующей патологии, способствующей возникновению ХБП. Учитывалась и анализировалась информация о проводимой ранее терапии и ее эффективности.

Общеклиническая лабораторная диагностика включала общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, исследование липидного спектра крови. Определение концентрации креатинина сыворотки проводилось фотометрическо-колориметрическим методом оценки кинетики реакции с пикриновой кислотой по Jaffe. Исследование липидного спектра сыворотки крови выполнялось с определением общего холестерина (ферментативно-колориметрический метод), ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, триглицеридов, расчетом индекса атерогенности (ИА). Величину ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле:  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} \times 0,46$ ;  $\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$ ;  $\text{ИА} = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$ . Референсные значения биохимических показателей крови представлены в таблице 2.3.1. [74].

Таблица 2.3.1. - Референсные значения биохимических показателей крови

Показатель	Нормальная концентрация в сыворотке
Креатинин	Мужчины 80-115 мкмоль/л Женщины – 53-97 мкмоль/л
Холестерин	3,0-5,2 ммоль/л
ЛПНП	2,1-3,4 ммоль/л
ЛПВП	1,1-2,3 ммоль/л
ЛПОНП	0,0-1,0 ммоль/л
ТГ	0,0-1,7 ммоль/л

С целью исключения патологии щитовидной железы выполнялось исследование уровня гормонов ТТГ и свободного Т4 (референсные значения 0,4-4,0 мМЕ/л и 9,0-19,1 пмоль/л соответственно).

Все исследования выполнялись согласно Номенклатуре клинических лабораторных исследований, утвержденных Министерством здравоохранения РФ (приказ №64 от 21.02.2000г.).

### **2.3.2. Длительное мониторирование ЭКГ и АД**

Для длительного мониторирования ЭКГ использовались портативные кардиорегистраторы фирмы «Astrocard Holtersystem-2F» (ЗАО «Медитек», Россия) с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ. Дальнейший анализ выполнялся автоматически на совместимом компьютере. Результаты автоматического анализа контролировали и редактировали для исключения ошибочных заключений. В рамках исследования учитывались зарегистрированные нарушения ритма и проводимости сердца с их количественной оценкой, динамические изменения сегмента ST и зубца Т для исключения ишемии миокарда, а также среднесуточные показатели ЧСС (минимальной, максимальной, средней). ЭКГ - критериями ФП являлись абсолютно нерегулярные интервалы RR, отсутствие отчетливых зубцов Р.

Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате МЭКГ-ДП-НС-01 с последующей оценкой результатов при помощи компьютерной программы. Измерения начинали между 10 и 11 часами. Манжета аппарата накладывалась на среднюю треть плеча на руке. Кратность измерения была в соответствии с Рекомендациями объединенного национального комитета по лечению повышенного АД (ОНК IV, 1997), днём - каждые 15 минут, ночью - каждые 30 минут. Перед исследованием с пациентами проводился инструктаж о правилах поведения в период мониторирования для исключения искажения результатов, обусловленных поведенческой активностью. В нашем исследовании проводился

анализ средних значений систолического и диастолического АД за сутки. Повышенным АД считалось, если его значение в среднем за сутки превышали 130/80мм рт.ст. [29].

### 2.3.3. Эхокардиографическое исследование

ЭхоКГ проводилась в модальном и двухмерном режимах на аппарате «Hewlett–Packard, Sonos-4500» (США). При обследовании использовались стандартные эхокардиографические доступы и позиции. Структурно-функциональные параметры миокарда изучались в М- и В-модальных режимах. Морфология сердечной мышцы оценивалась по стандартным показателям [50]:

ПП, мм – размер правого предсердия,

КДР ПЖ, мм – конечный диастолический размер правого желудочка,

ЛП, мм – размер левого предсердия,

объем ЛП, мл – рассчитывался по методу трехосного эллипсоида

$a \cdot b \cdot c \cdot 4/3 \pi$ , где а, в, с – длины полуосей ЛП,

ТЗСЛЖ, мм – толщина задней стенки левого желудочка,

ТМЖП, мм – толщина межжелудочковой перегородки,

КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер,

КСР ЛЖ, мм – конечный систолический размер,

КСО ЛЖ, мл – конечный систолический объем,

КДО ЛЖ, мл – конечный диастолический объем,

ФВ, % – фракция выброса или EF (ejection fraction)

$EF = EDV - ESV / EVD$ ,

где EDV – конечный диастолический объем;

ESV – конечный систолический объем,

$\%EF = EF \times 100\%$ ,

УО, % – ударный объем левого желудочка или SV (stroke volume)

$SV = EDV - ESV$ ,

ММЛЖ, гр. – масса миокарда левого желудочка (LV mass – left ventricular mass).

Расчет ММЛЖ производился по формуле R.V. Devereux, 1986 г.:

$$LV\ mass = 1,04 \times [(IVSTd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3] - 13,6 \text{ (г)},$$

где IVSTd – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

LVIDd – диаметр левого желудочка в диастолу;

PWTd – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу,

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) или ILVmass, г/м<sup>2</sup>

$$\text{ИММЛЖ} = LV\ mass / BSA \text{ (г/м}^2\text{)},$$

где BSA – площадь поверхности тела обследуемого (body surface area); BSA =

$$0,007184 \times (\text{рост в см})^0,725 + (\text{вес в кг})^0,425 \text{ (м}^2\text{)}.$$

Стандартные эхокардиографические измерения и нормативы [51] приведены в таблице 2.3.3.

Таблица 2.3.3. - Стандартные эхокардиографические измерения и нормативы

Показатель	Парастеральная позиция (норматив)	Апикальная позиция (норматив)
ЛП, мм	Не более 40	Не более 40 x 48
ТЗСЛЖ, мм	Не более 12	-
ТМЖП, мм	Не более 12	Не более 12
КДР ЛЖ, мм	Не более 56	Не более 56
КСО, мл	-	Мужчины – 33-68 Женщины – 18-65
КДО, мл	-	Мужчины – 96-157 Женщины – 59-138
ФВ, %	-	Более 60% по Teichgolz Более 50% по Simpson
УО, мл	-	70-100
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	Мужчины – не более 125; Женщины – не более 110	
ПП, мм	-	Не более 38x46
КДР ПЖ, мм	Не более 30	Не более 36

### 2.3.4. Расчет скорости клубочковой фильтрации

Расчетный метод определения СКФ в отличие от клиренсовых методов предпочтителен для широкой практики как более простой и доступный. В настоящее время наиболее совершенной формулой расчета СКФ у взрослых является СКД-ЕРІ (2009 г., в модификации 2011 г.) [53].

Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента (таблица 2.3.4.). Для удобства расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ можно воспользоваться специальными калькуляторами: ([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm), [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm)), приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator) или номограммами.

Согласно актуальным диагностическим критериям [125] диагноз ХБП устанавливался при расчетной СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вне зависимости от наличия маркеров почечного повреждения.

Таблица 2.3.4. - Формула СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.)

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,7}^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	$> 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,7}^{-1,21}$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,9}^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	$> 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,9}^{-1,21}$
Азиаты	Женский	$\leq 0,7$	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,7}^{-0,328}$
Азиаты	Женский	$> 0,7$	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,7}^{-1,21}$
Азиаты	Мужской	$\leq 0,9$	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,9}^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	$> 0,9$	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * Kp / 0,9}^{-1,21}$

### **2.3.5. Оценка уровня альбуминурии**

У всех больных определяли уровень экскреции альбумина с мочой. Исследование проводилось с использованием реактивов для количественного определения альбумина в моче (Microalbuminuria Assay «Orion Diagnostica»), материалом служила суточная моча. Результат представлен в количестве мг альбумина в сутки (мг/сут). Индексацию АУ проводили согласно рекомендациям KDIGO (2010): оптимальным (А0) считали уровень АУ <10 мг/сут, высоконормальным (А1) — 10-29 мг/сут, высоким (А2) — 30-229 мг/сут, очень высоким (А3) — 300-1999 мг/сут, нефротическому уровню АУ (А4) соответствует результат >2000 мг/сут.

### **2.3.6. Ультразвуковое исследование почек**

Ультразвуковое исследование почек выполнялось полипозиционно на аппарате Sonix OP (ULTRASONIX Medical Corporation, Канада) конвексным датчиком с частотой 2,5-5,0 мГц. Определяли линейные размеры почек (длина, ширина, толщина), толщину паренхимы. Оценивали структурные особенности почек (наличие конкрементов, кист, опухолей, дистопии) [34].

### 2.3.7. Оценка состояния системы гемостаза

В исследовании дана характеристика работы основных звеньев системы гемостаза у изучаемых больных.

Сосудисто-тромбоцитарное звено оценивали по ристомицин-кофакторной активности FW, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровню растворимых комплексов фибрин-мономера (РКФМ).

Определение активности FW (Л.П. Папаян, 1982г. [45]) основано на индуцированной ристомицином агрегации донорских тромбоцитов в исследуемой бестромбоцитарной плазме. Феномен «снежной бури» наблюдается на предметном стекле с последующим построением стандартной кривой на билогарифмической бумаге с использованием ряда разведений донорской плазмы. Референсные значения 50-160%.

Исследование АДФ-агрегации тромбоцитов (З.А. Габбасов, 1989г. [16]) проводилось на агрегометре «Биола»-230-21. Методика заключается в анализе флюктуации светопропускания, в результате случайного изменения числа частиц в оптическом канале прибора. Динатриевая соль АДФ в концентрации 0,5 мкМ служит индуктором реакции. Референсные значения 25-75%.

Для определения уровня РФМК (В.А. Елыкомов, А.П. Момот, З.С. Баркаган, 1996г. [36]) использовался диагностикум «РФМК тест». Если при визуальной оценке плазмы в первые 150 с. после добавления к ней ортофенантролина наблюдаются хорошо видимые в проходящем свете зерна паракоагулята, тест оценивают как положительный. Количество РФМК определяется по калибровочной таблице с учетом времени появления зерен паракоагулята, указанного в секундах. Референсный уровень 0 - 4 мг/100 мл.

Коагуляционный гемостаз представлен показателями активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и протромбинового времени (ПТВ), а так же уровнем фибриногена [25].

АПТВ отражает активность внутреннего коагуляционного каскада. В основе

теста лежит добавление к бедной тромбоцитами цитратной плазме оптимального количества кальция в условиях стандартизации контактной (каолином) и фосфолипидной (эритрофосфатидом) фазы процесса свертывания (J/Caen et al., 1968г.). Время свертывания определяется в секундах.

Внешний коагуляционный каскад характеризует ПТВ. Исследование заключается в определении времени свертывания цитратной плазмы при контакте с тромбопластином с хлористым кальцием, активность которого тестируется на смешанном образце нормальной плазмы и не должна превышать 18 секунд (A. Quik, 1966г.).

Определение уровня фибриногена проводилось хронометрическим методом (A. Clauss, 1957г.). Исследовали время свертывания разведенной цитратной плазмы избытком активного тромбина. Референсные значения 2-4 г/л.

Состояние фибринолитического звена гемостаза демонстрирует активация плазминогена по внутреннему механизму - XIIa - калликреин-зависимого фибринолиза (ХЗФ, Г. И. Еремина и А. Г. Архипова, 1980г. [4]). Метод основан на контактной активации XII фактора каолином. Степень активации регистрируют по ускорению лизиса эуглобулинов. Референсные значения 8-12 мин.

## 2.4. Статистическая обработка материала

Данные, полученные в результате исследования, обработаны статистически на персональном компьютере с операционной системой Windows (Microsoft, США), с использованием программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Excel 2007». Для описания использовались параметрические методы оценки, т. к. по критерию Шапиро-Уилка в нашем исследовании распределение учетных признаков не отличалось от нормального (при значении  $p$  более 0,05 нулевая гипотеза не отклонялась). Описательные данные для количественных признаков представлены как среднее арифметическое и стандартное квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), для качественных признаков – частота проявления признака в процентах (%). При анализе выборки менее 30 наблюдений применялась поправка Ван дер Вардена.

Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществляли с применением параметрического  $t$ -критерия. Для сравнения независимых выборок по качественным признакам применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$  [49].

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $R$ ). Взаимосвязь признаков оценивалась как сильная при значении  $R > 0,7$ , умеренную корреляцию отражало значение  $R$  от 0,3 до 0,7, при  $R < 0,3$  связь признаков считали слабой.

Зависимости одной переменной от нескольких других независимых переменных определяли методом множественного регрессионного анализа. Сила взаимосвязи между изучаемыми переменными оценивалась по величине коэффициентов множественной корреляции ( $R$ ) и множественной детерминации ( $R^2$ ). При этом, чем ближе коэффициент множественной детерминации  $R^2$  к единице, тем сильнее зависимость между зависимой переменной и предикторами. Для оценки статистической значимости уравнения множественной регрессии применяли критерий Фишера ( $F$ -критерий). Результаты расчета СКФ по разным формулам сопоставлялись с помощью критерия согласия  $\chi^2$ .

Результаты исследования параметров гемостаза и эхокардиографии у первых 15 обследуемых, а так же предварительный множественный регрессионный анализ выявили предикторную ценность фактора Виллебранда, протромбинового времени, размера ЛП и фракции выброса в развитии ХБП у больных ГБ с ФП. Необходимое количество наблюдений, позволяющее достичь должного уровня мощности критерия, определяется путем выявления связи между мощностью и объемом выборки. С этой целью выполнен анализ статистической мощности множественной регрессионной модели для перечисленных показателей (рисунок 2.4.)

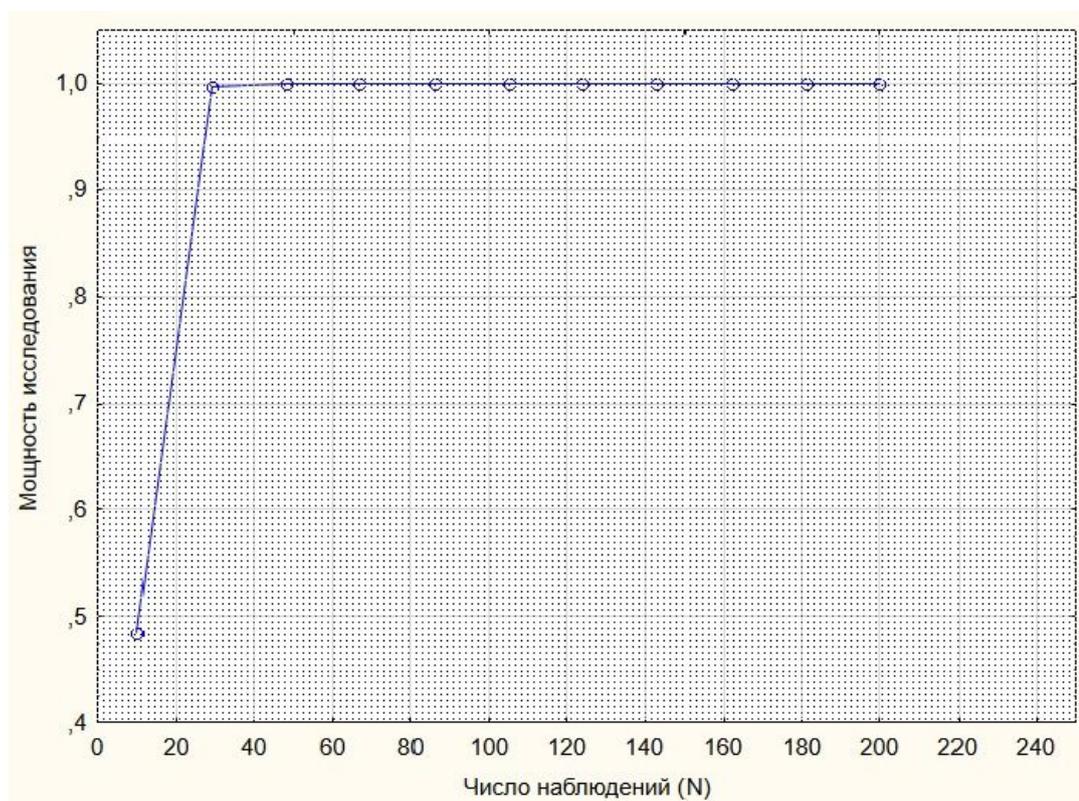


Рисунок 2.4.- Графический анализ мощности исследования

В результате проведенного анализа определен минимальный объем выборки, необходимый для получения удовлетворительной мощности исследования (0,81) – 21 человек. Таким образом, при 30 пациентах, вошедших в основную группу, достигается максимальная мощность исследования – 0,99.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика общеклинических лабораторных данных

В программу общеклинического лабораторного обследования входили общий анализ мочи (ОАМ), общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БхАК) с определением уровня креатинина и исследование липидного спектра крови.

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 креатина 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 дислипидемии ПА типа у 25% пациентов, ПБ типа у 17,5% исследуемых больных (D. Fredrickson, 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).

### 3.2. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния миокарда у больных гипертонической болезнью без нарушения ритма сердца и при сочетании гипертонии с хроническими формами фибрилляции предсердий

В рамках проводимого нами исследования изучались показатели структурного и функционального состояния миокарда. Сравнительная характеристика результатов эхокардиографии представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Эхокардиографические параметры больных 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	$p_{1-2}=0,412$ $p_{1-3}=0,025^*$ $p_{1-4}=0,063$ $p_{2-3}=0,011^*$ $p_{2-4}=0,000^*$ $p_{3-4}=0,000^*$
ЛП, мм	41,09±6,67	43,87±6,33	44,29±6,34	39,1±4,23	$p_{1-2}=0,103$ $p_{1-3}=0,097$ $p_{1-4}=0,243$ $p_{2-3}=0,619$ $p_{2-4}=0,005^*$ $p_{3-4}=0,004^*$

Продолжение таблицы 3.2.

Параметр	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20	p
КДР, мм	50,38±6,11	50,4±3,9	48±8,05	47,9±4,6	p <sub>1-2</sub> =0,963 p <sub>1-3</sub> =0,146 p <sub>1-4</sub> =0,129 p <sub>2-3</sub> =0,165 p <sub>2-4</sub> =0,054 p <sub>3-4</sub> =0,962
КСР, мм	34,08±5,67	35,4±3,24	35,05±7,57	33,1±2,7	p <sub>1-2</sub> =0,273 p <sub>1-3</sub> =0,607 p <sub>1-4</sub> =0,476 p <sub>2-3</sub> =0,823 p <sub>2-4</sub> =0,112 p <sub>3-4</sub> =0,265
КСО, мл	50,41±21,15	52,1±12,9	53,64±33,16	46,31±7,32	p <sub>1-2</sub> =0,710 p <sub>1-3</sub> =0,675 p <sub>1-4</sub> =0,410 p <sub>2-3</sub> =0,619 p <sub>2-4</sub> =0,075 p <sub>3-4</sub> =0,340
КДО, мл	106,94±31,1	118,35±40,1	124,9±21,17	108,4±27,47	p <sub>1-2</sub> =0,223 p <sub>1-3</sub> =0,059 p <sub>1-4</sub> =0,866 p <sub>2-3</sub> =0,507 p <sub>2-4</sub> =0,338 p <sub>3-4</sub> =0,052

Продолжение таблицы 3.2.

Параметр	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20	p
УО, мл	88,76±7,71	86,32±6,4	85,41±8,52	89,32±4,07	p <sub>1-2</sub> =0,167 p <sub>1-3</sub> =0,155 p <sub>1-4</sub> =0,767 p <sub>2-3</sub> =0,668 p <sub>2-4</sub> =0,069 p <sub>3-4</sub> =0,072
МЖП, мм	11,2±0,73	11,4±1,0	11,1±0,92	10,8±1,1	p <sub>1-2</sub> =0,360 p <sub>1-3</sub> =0,671 p <sub>1-4</sub> =0,128 p <sub>2-3</sub> =0,269 p <sub>2-4</sub> =0,051 p <sub>3-4</sub> =0,355
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 <b>p<sub>1-4</sub>=0,000*</b> p <sub>2-3</sub> =0,052 <b>p<sub>2-4</sub>=0,013*</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,000*</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	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 <b>p<sub>1-4</sub>=0,000*</b> p <sub>2-3</sub> =0,679 <b>p<sub>2-4</sub>=0,000*</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,000*</b>

Продолжение таблицы 3.2.

Параметр	ГБ + синусный ритм n=30	ГБ + персистир. ФП n=30	ГБ + постоянная ФП n=20	Практич. здоровые n=20	p
ПП, мм	40,43±5,81	41,07±6,27	42,23±6,21	40,0±5,1	p <sub>1-2</sub> =0,683 p <sub>1-3</sub> =0,302 p <sub>1-4</sub> =0,789 p <sub>2-3</sub> =0,523 p <sub>2-4</sub> =0,528 p <sub>3-4</sub> =0,222
ПЖ, мм	24,43±6,68	26,24±4,9	25,29±5,94	25,1±1,9	p <sub>1-2</sub> =0,236 p <sub>1-3</sub> =0,644 p <sub>1-4</sub> =0,665 p <sub>2-3</sub> =0,540 p <sub>2-4</sub> =0,327 p <sub>3-4</sub> =0,892

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

При сравнительном анализе данных эхокардиографии у изучаемых групп пациентов были выявлены некоторые отличия.

Размер левого предсердия имел тенденцию к увеличению у больных ГБ и при ее сочетании с различными формами ФП. Так, размер ЛП в группе ГБ составил 41,09±6,67 мм, в группе ГБ+персистирующая ФП - 43,87±6,33 мм (p=0,103), а при перманентной форме мерцательной аритмии - 44,29±6,34 мм (p<sub>1</sub>=0,097, p<sub>2</sub>=0,619). Статистически значимое отличие размера ЛП от результата практически здоровых лиц (39,1±4,23 мм) наблюдалось в группах ГБ как с персистирующей (p=0,005), так и с постоянной формой ФП (p=0,004). Толщина

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

Закономерно увеличивался и индекс миокарда левого желудочка у больных ГБ по сравнению с результатом группы сравнения ( $104,6 \pm 12,3$  г/м<sup>2</sup>). ИММЛЖ у лиц с 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 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 отличий у исследуемых лиц. Конечный диастолический размер левого желудочка в группе ГБ был  $50,38 \pm 6,11$  мм, при персистирующей ФП -  $50,4 \pm 3,9$  мм ( $p=0,963$ ), в группе больных с постоянной ФП -  $48 \pm 8,05$  мм ( $p_1=0,146$ ,  $p_2=0,165$ ). Конечный систолический размер левого желудочка в группе ГБ —  $34,08 \pm 5,67$  мм, в группе ГБ+персистирующая ФП  $35,4 \pm 3,23$  мм ( $p=0,273$ ), а при наличии постоянной ФП  $35,05 \pm 7,57$  мм ( $p_1=0,607$ ,  $p_2=0,823$ ). Расчетные показатели объема ЛЖ в систолу (КСО) и в диастолу (КДО), выполненные по формуле Teichholz, так же не имели значимых различий у изучаемых групп больных. КСО группе ГБ составил  $50,41 \pm 21,15$  мл, в группе ГБ+персистирующая ФП  $52,1 \pm 12,9$  мл ( $p=0,710$ ), а в группе ГБ+постоянная ФП  $53,64 \pm 33,16$  мл ( $p_1=0,675$ ,  $p_2=0,619$ ). КДО у пациентов с ГБ был  $106,94 \pm 31,07$  мл, при персистирующей ФП  $118,35 \pm 40,12$  мл ( $p=0,223$ ), а при постоянной ФП  $124,9 \pm 21,17$  мл ( $p_1=0,059$ ,  $p_2=0,507$ ). Ударный объем ЛЖ при ГБ без НРС составил  $88,76 \pm 7,71$  мл, при ГБ и персистирующей ФП  $86,32 \pm 6,4$  мл ( $p=0,167$ ), при перманентной аритмии —  $89,32 \pm 4,07$  ( $p_1=0,155$ ,  $p_2=0,668$ ). Толщина МЖП у

лиц с ГБ и синусным ритмом представляла значение  $11,2 \pm 0,73$  мм, с персистирующей аритмией —  $11,4 \pm 1,0$  мм ( $p=0,360$ ), с постоянной —  $11,1 \pm 0,92$  ( $p_1=0,671$ ,  $p_2=0,269$ ). Размеры правых камер сердца в исследуемых группах так же оказались сопоставимы. Размер правого предсердия при ГБ без аритмии составил  $40,43 \pm 5,81$  мм, при наличии пресистирующей ФП —  $41,07 \pm 6,27$  мм ( $p=0,683$ ), постоянной —  $42,23 \pm 6,21$  мм ( $p_1=0,302$ ,  $p_2=0,523$ ). Размер правого желудочка в группе ГБ с синусным ритмом сердца -  $24,43 \pm 6,68$  мм, у лиц с персистирующей аритмией —  $26,24 \pm 4,9$  мм ( $p=0,236$ ), с перманентной —  $25,29 \pm 5,94$  мм ( $p_1=0,644$ ,  $p_2=0,540$ ).

Однако, сердечная фракция выброса представляла 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 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, представляя значения  $56,33 \pm 5,5$  мл/мин ( $p_1=0,412$ ). При постоянной форме ФП достоверно наблюдалась самая низкая ФВ -  $51,57 \pm 7,14$  мл/мин ( $p_1=0,025$ ,  $p_2=0,011$ ).

### 3.3. Структурно-функциональное состояние почек у пациентов с гипертонической болезнью и при сочетании гипертензии с хроническими формами фибрилляции предсердий

#### 3.3.1. Оценка скорости клубочковой фильтрации

В нашем исследовании методом оценки функционального состояние почек у изучаемых больных явился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Сравнительная характеристика результатов расчета скорости СКФ в исследуемых группах представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1. - Результаты расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ у больных 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	р
СКФ, мл/мин/1,73	80,7±21,05	69,6±17,47	57,49±16,37	94,2±25,41	<p><math>p_{1-2} = 0,031^*</math></p> <p><math>p_{1-3} = 0,001^*</math></p> <p><math>p_{1-4} = 0,046^*</math></p> <p><math>p_{2-3} = 0,016^*</math></p> <p><math>p_{2-4} = 0,000^*</math></p> <p><math>p_{3-4} = 0,000^*</math></p>

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

В исследовании установлено, что СКФ достоверно снижена у пациентов с ГБ относительно практически здоровых сверстников ( $80,7 \pm 21,05$  мл/мин/1,73 и  $94,2 \pm 25,41$  мл/мин/1,73 соответственно,  $p_{1-4}=0,046$ ). Более того, мы наблюдаем продолжающееся снижение основного показателя функционального состояния почек при движении пациента по этапам развития ФП. При наличии персистирующей формы аритмии у пациентов с гипертензией СКФ составила  $69,6 \pm 17,47$  мл/мин/1,73 ( $p_{1-2}=0,031$ ). В группе больных с постоянной фибрилляцией СКФ достигла значения  $57,49 \pm 16,37$  мл/мин/1,73 ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,016$ ).

Полученные результаты наглядно демонстрируют снижение СКФ на фоне развития ФП у пациентов с ГБ (рис. 3.3.1.), представляя мерцательную аритмию как предрасполагающий фактор к становлению и прогрессированию ХБП. Пациенты с постоянной формой ФП имеют диагностический критерий ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73), даже в условиях отсутствия маркеров повреждения почек и клинических симптомов почечной недостаточности.

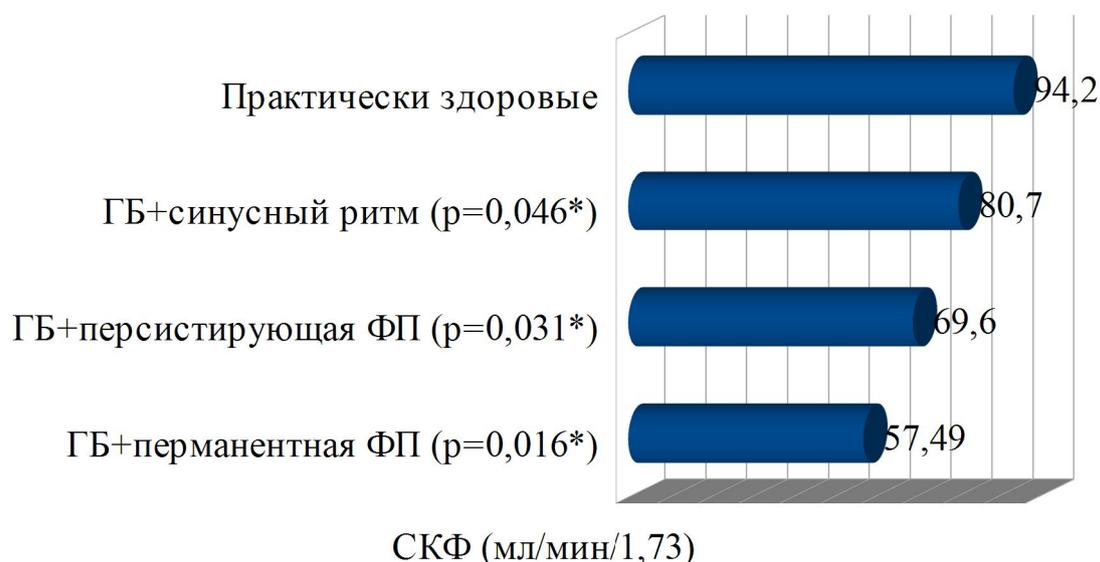


Рисунок 3.3.1. - Уровень СКФ у больных ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых

### 3.3.2. Анализ экскреции альбумина с мочой

В рамках нашего исследования состояние почек оценивалось, в том числе, по уровню альбуминурии. Сравнительная характеристика АУ в исследуемых группах представлена в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2. - Уровень альбуминурии у больных 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	р
АУ, мг/сут	32,96±13,19	38,12±17,23	40,42±15,29	5,75±3,28	$p_{1-2} = 0,198$ $p_{1-3} = 0,072$ $p_{1-4} = 0,000^*$ $p_{2-3} = 0,631$ $p_{2-4} = 0,000^*$ $p_{3-4} = 0,000^*$

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

Установлено, что среднее значение альбуминурии при ГБ достоверно выше, чем в группе сравнения (32,96±13,19 мг/сут и 5,75±3,28 мг/сут соответственно,  $p_{1-4} = 0,000$ ). При сопоставлении результата пациентов с персистирующей (38,12±17,23 мг/сут) и постоянной формами ФП (40,42±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 АУ при становлении у больных ГБ мерцательной аритмии и переходе ее персистирующей формы в перманентную, достоверных различий в исследуемых группах не выявлено ( $p_{1-2} = 0,198$ ,  $p_{1-3} = 0,072$ ,  $p_{2-3} = 0,631$ ) (рисунок 3.3.2.).



Рисунок 3.3.2. - Уровень альбуминурии у больных ГБ без нарушения ритма сердца, при сочетании ГБ с ФП и практически здоровых

При индексации уровня альбуминурии у обследуемых лиц 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 высококонормальных 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%. Очень высокий (300-1999 мг/сут, А3) и нефротический (>2000 мг/сут, А4) уровни альбуминурии в нашем исследовании не выявлены ни у одного больного.

Результат корреляционного анализа не выявил достоверной взаимосвязи между показателями альбуминурии и уровнем СКФ у больных ГБ с ФП ( $R=-0,22$ ,  $p=0,151$ ).

### **3.3.3. Результаты ультразвукового исследования почек**

Согласно программе обследования всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование почек. Методом УЗИ исключены очаговые патологические процессы (опухоли, кисты, поликистоз, абсцессы, туберкулезное поражение) и наличие конкрементов в почках у исследуемых больных. Во всех случаях продольный размер почек находился в диапазоне 90-120 мм. Толщина паренхимы не выходила за пределы 15-22 мм.

### **3.4. Состояние основных звеньев системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с синусным ритмом сердца и при сочетании артериальной гипертензии с фибрилляцией предсердий**

В исследовании дана сравнительная характеристика показателей основных звеньев системы гемостаза у больных ГБ как без нарушения ритма сердца, так и при наличии ФП. Результаты представлены в таблице 3.4.

Показатели свертывающей системы крови в группе больных ГБ демонстрируют достоверные отличия от таковых у практически здоровых. Изменения обнаружены в сосудисто - тромбоцитарном звене гемостаза у больных ГБ. Так, при артериальной гипертензии мы наблюдаем достоверное увеличение активности фактора Виллебранда относительно группы сравнения ( $140,4 \pm 67,83$  % и  $85,8 \pm 3,0$  % соответственно,  $p < 0,001$ ). При ГБ статистически значимо возрастает количество растворимых комплексов фибрин-мономера по сравнению с группой контроля ( $3,4 \pm 0,55$  мг/100мл и  $3,07 \pm 0,25$  мг/100мл соответственно,  $p < 0,016$ ). Достоверное уменьшение активности АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов в группе ГБ относительно группы сравнения ( $25,05 \pm 9,29$  % и  $99,7 \pm 0,9$  % соответственно,  $p < 0,001$ ) является результатом предшествующей антиагрегантной терапии у больных ГБ.

Анализ работы коагуляционного звена гемостаза при ГБ выявил значимые изменения. У лиц с гипертензией достоверно увеличена скорость образования тромбина по обоим коагуляционным каскадам. ПТВ при ГБ 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 ( $p < 0,001$ ). Увеличение количества фибриногена ( $3,55 \pm 0,57$  г/л в группе ГБ и  $2,94 \pm 0,1$  г/л в группе сравнения  $p < 0,001$ ) также имело место при ГБ.

Оценивая работу фибринолитического звена, статистически значимого различия в группах гипертензии и контроля ( $9,5 \pm 4,54$  мин и  $9,63 \pm 0,42$  мин соответственно,  $p = 0,899$ ) не выявлено.

Таблица 3.4. - 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	$p_{1-2}=0,003^*$ $p_{1-3}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
	АДФ-агрегация, %	25,05±9,29	49,17±17,23	99,7±0,9	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
	РФМК, мг/100мл	3,4±0,55	6,96±2,6	3,07±0,25	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,016^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
Коагуляционное	ПТВ, сек	13,91±1,95	16,13±11,78	18,5±0,2	$p_{1-2}=0,313$ $p_{1-3}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,374$
	АПТВ, сек	37,33±4,16	32,78±4,14	43,3±0,7	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
	Фибриноген, г/л	3,55±0,57	4,33±0,81	2,94±0,1	$p_{1-2}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,000^*$ $p_{2-3}=0,000^*$
Фибринолитическое	ХЗФ, мин	9,5±4,54	14,65±4,22	9,63±0,42	$P_{1-2}=0,000^*$ $p_{1-3}=0,899$ $p_{2-3}=0,000^*$

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

Усиление тромбофилического потенциала крови при становлении ФП на фоне ГБ отражены в результатах нашего исследования. При оценке работы сосудисто - тромбоцитарного звена у пациентов с аритмией выявлено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда ( $186,4 \pm 43,65$  % в группе ГБ+ФП,  $140,4 \pm 67,83$  % в группе ГБ,  $p=0,003$ ). Индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ при наличии ФП составила  $49,17 \pm 17,23$  % в группе ГБ+ФП, в группе ГБ  $25,05 \pm 9,29$  % ( $p=0,001$ ). У лиц с ФП возросло количество растворимых комплексов фибрин-мономера ( $6,96 \pm 2,6$  мг/100мл в группе ГБ+ФП,  $3,4 \pm 0,55$  мг/100мл в группе ГБ,  $p=0,001$ ).

Изменения выявлены и в работе коагуляционного звена гемостаза при ФП. Так, АПТВ в группе ГБ+ФП составило  $32,78 \pm 4,14$  сек, в группе ГБ  $37,33 \pm 4,16$  сек ( $p < 0,001$ ). В то же время, разница в скорости образования тромбина по внешнему пути коагуляции была недостоверной (ПТВ в группе ГБ+ФП  $16,13 \pm 11,78$  сек, в группе ГБ  $13,91 \pm 1,95$  сек,  $p=0,313$ ).

Время ХЗФ, характеризующее состояние базального фибринолиза, при персистирующей форме ФП существенно удлинено по сравнению с больными ГБ без НРС ( $14,65 \pm 4,22$  мин и  $9,5 \pm 4,54$  мин соответственно,  $p < 0,001$ ).

## ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

### 4.1. Характеристика взаимоотношений функционального состояния почек с эхокардиографическими показателями миокарда и основными параметрами системы гемостаза у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий

Следующим этапом нашей работы стал поиск взаимосвязей между уровнем СКФ и другими актуальными параметрами больных ГБ с ФП.

Взаимосвязь уровня СКФ и эхокардиографических параметров больных ГБ с ФП представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1. - Результаты корреляционного анализа уровня СКФ и эхокардиографических параметров у больных ГБ с ФП

Параметр	СКФ, мл/мин/1,73	
	R	p
Эхо-КГ		
ФВ, %	<b>0,44*</b>	<b>0,0163*</b>
ЛП, мм	<b>-0,66*</b>	<b>0,0001*</b>
КДР, мм	0,09	0,467
КСР, мм	-0,06	0,640
КСО, мл	-0,02	0,893
КДО, мл	0,11	0,349
УО, мл	0,07	0,654
МЖП, мм	-0,02	0,238
ЗСЛЖ, мм	-0,05	0,142
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,08	0,091
ПП, мм	-0,06	0,312
ПЖ, мм	0,04	0,252

Примечание: p – критерий и коэффициент корреляции Пирсона

Обнаружена корреляция уровня СКФ с сердечной фракцией выброса и размером левого предсердия. СКФ снижается при уменьшении ФВ ( $R=0,44$ ,  $p=0,0163$ ) и увеличении ЛП ( $R=-0,66$ ,  $p=0,0001$ ), представляя общий предрасполагающий фактор развития как ХБП, так и ФП.

В ходе исследования изучена связь СКФ и показателей гемостаза у больных ГБ с ФП (таблица 4.1.2.).

Таблица 4.1.2. - Корреляция СКФ и показателей гемостаза у больных ГБ с ФП

Параметр гемостаза	СКФ, мл/мин/1,73	
	R	p
Сосудисто - тромбоцитарное звено		
FW, %	<b>-0,40*</b>	<b>0,0286*</b>
АДФ-агрегация, %	-0,02	0,892
РФМК, мг/100мл	-0,07	0,599
Коагуляционное звено		
ПТВ, сек	<b>0,54*</b>	<b>0,0023*</b>
АПТВ, сек	0,03	0,798
Фибриноген, г/л	-0,07	0,574
Фибринолитическое звено		
ХЗФ, мин	0,07	0,778

Примечание: p – критерий и коэффициент корреляции Пирсона;

С позиций кардиоренальной медицины уровень СКФ отражает состояние микрососудистого русла почек. Полученные нами данные демонстрируют эту взаимосвязь: СКФ тем ниже, чем выше значения активности FW - маркера повреждения эндотелия ( $R=-0,40$ ,  $p=0,0286$ ). Снижение СКФ ассоциируется с нарушениями коагуляционного гемостаза, преимущественно за счет ускоренного образования тромбина по внешнему пути свертывания ( $R=0,54$ ,  $p=0,0023$ ).

Установлена обратная связь средней силы между уровнем СКФ и возрастом больных ( $R=-0,49$ ,  $p=0,0006$ ).

## 4.2. Параметры системы гемостаза и показатели эхокардиографии как предикторы почечной дисфункции у больных гипертонической болезнью с хронической фибрилляцией предсердий

Выполненный ранее корреляционный анализ установил наличие достоверных связей СКФ с некоторыми показателями гемостаза и эхокардиографическими параметрами. Коэффициент линейной корреляции Пирсона отражает связь средней силы для фактора Виллебранда ( $R=-0,40$ ,  $p=0,0286$ ), протромбинового времени ( $R=0,54$ ,  $p=0,0023$ ), сердечной фракции выброса ( $R=0,44$ ,  $p=0,0163$ ), размера левого предсердия ( $R=-0,66$ ,  $p=0,0001$ ). Также продемонстрировано снижение уровня СКФ при увеличении возраста ( $R=-0,49$ ,  $p=0,0006$ ). Взаимосвязь СКФ с перечисленными параметрами представлена на рисунке 4.2.1.

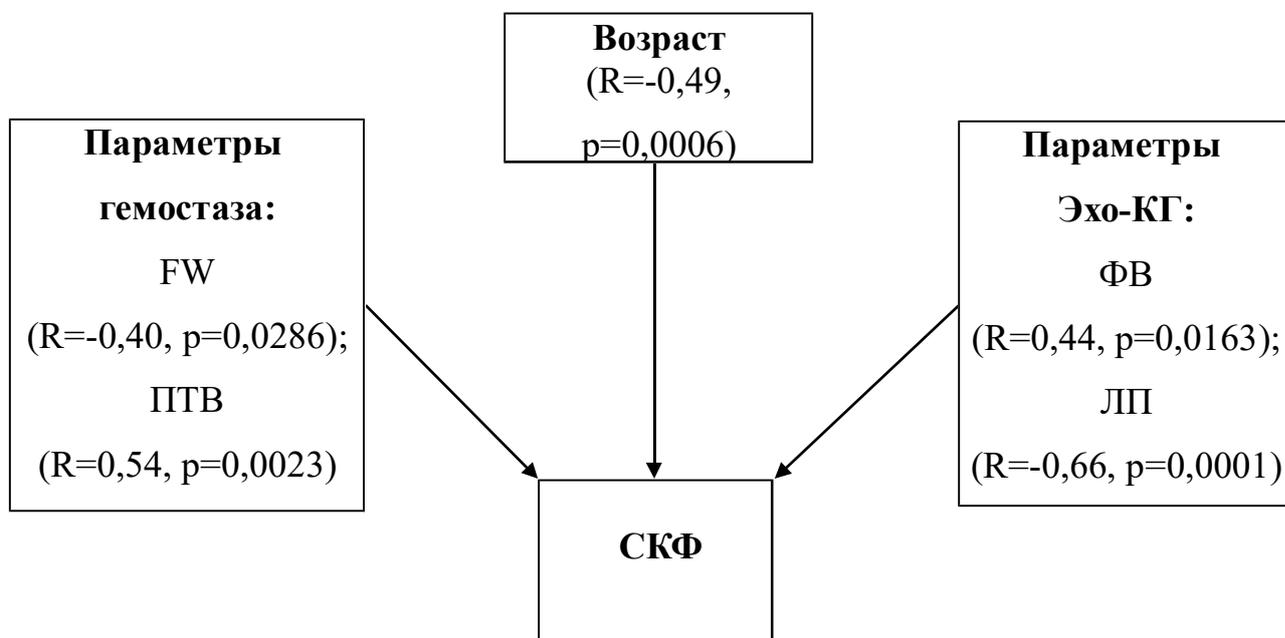


Рисунок 4.2.1. - Взаимосвязь уровня СКФ с показателями гемостаза, параметрами Эхо-КГ и возрастом у больных ГБ с ФП

Следующим этапом работы стало построение математической (прогностической) модели для определения СКФ у больных ГБ с ФП методом множественной регрессии. При этом в качестве зависимой (прогнозируемой) переменной выступила СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕПІ (мл/мин/1,73), а в качестве предикторов - активность FW (%), величина ПТВ (сек), ФВ (%), размер ЛП (мм) и возраст больного (годы).

Построенное нами уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

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

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).

Полученная зависимость является выраженной (множественный  $R=0,834$ ,  $R^2=0,633$ ) и статистически достоверной (критерий Фишера  $F=10,9886$ ,  $p=0,00001$ ).

Для оценки диагностической точности модели мы сопоставили полученные результаты с расчетными значениями СКФ по формулам СКД-ЕПІ и MDRD.

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-ЕПІ ( $\chi^2=6,924$ ,  $p=0,074$ ). Точность полученной модели оказалась весьма высокой.

Графически результаты расчетов представлены на рисунке 4.2.2. В таблице 4.2.1. отражены показатели СКФ по формулам СКД-ЕПІ, MDRD и наши данные, а так же представлен анализ абсолютных отклонений результатов полученных по формуле MDRD и при применении нашей модели от результатов по СКД-ЕПІ.

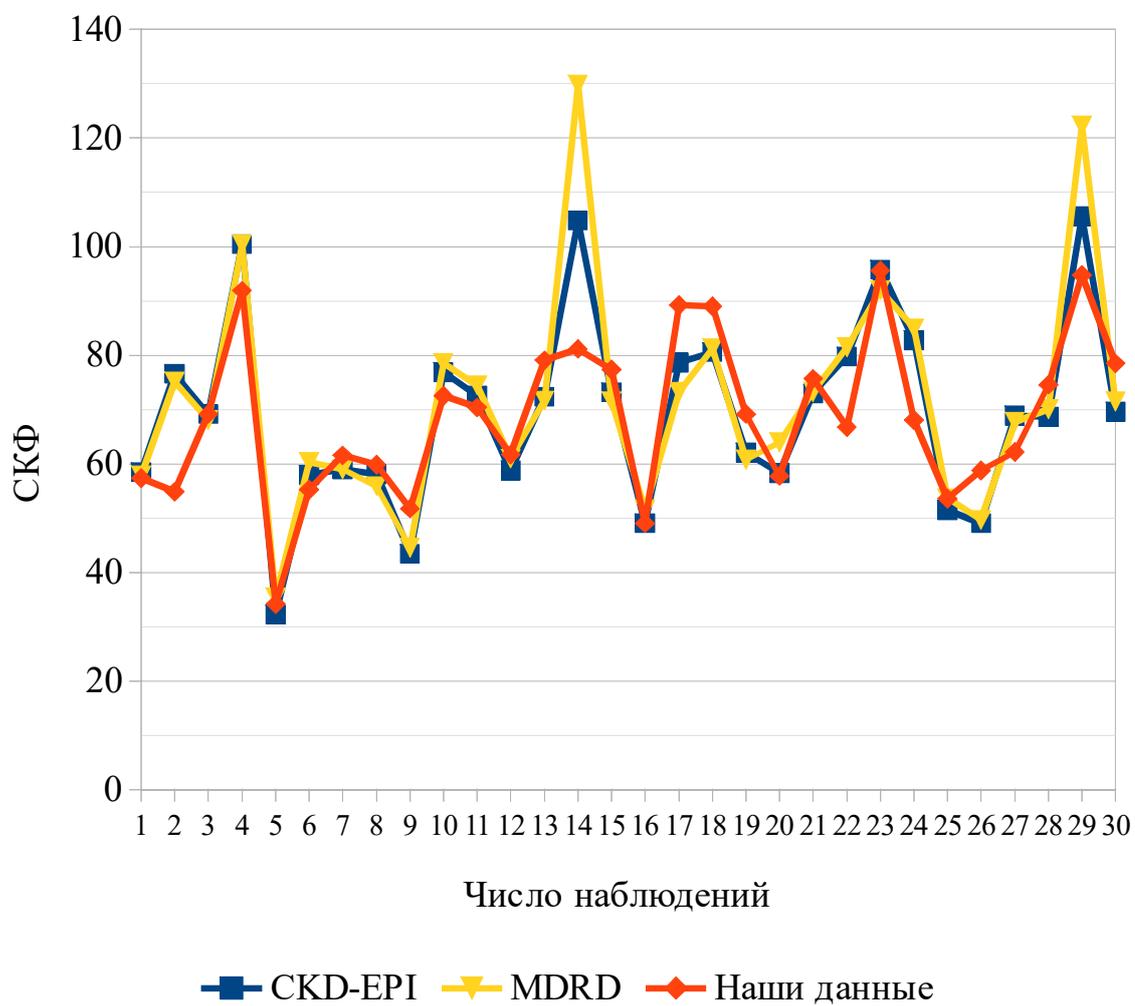


Рисунок 4.2.2. - Результаты расчета СКФ по формулам СКД-EPI, MDRD и наши данные по уравнению множественной регрессии

Таблица 4.2.1. - СКФ по формулам СКD-EPI, MDRD и наши данные; анализ абсолютных отклонений результатов по MDRD и нашей модели от СКD-EPI

<b>Номер наблюдения</b>	<b>СКФ по СКD-EPI</b>	<b>СКФ по MDRD</b>	<b>СКФ по нашей модели</b>	<b>абс.отклон. MDRD</b>	<b>абс.отклон. модели</b>
1	58,5	57,9	57,7	0,6	1,1
2	76,6	75,2	54,9	1,4	21,7
3	69,2	68,1	69,2	1,1	0
4	100,5	100,4	91,9	0,1	8,6
5	32,3	35,4	34,2	3,1	1,9
6	58	60,4	55,3	2,4	2,7
7	59	59	61,6	0	2,6
8	58,1	55,9	59,9	2,2	1,8
9	43,5	44,6	51,8	1,1	8,3
10	76,9	78,6	72,6	1,7	4,3
11	72,6	74,5	70,4	1,9	2,2
12	58,8	61	61,7	2,2	2,9
13	72,4	71,7	79,1	0,7	6,7
14	104,8	129,8	81,2	25	23,6
15	73,2	71,6	77,4	1,6	4,2
16	49,1	51,7	49,1	2,6	0
17	78,7	73,3	89,3	5,4	10,6
18	80,6	81,3	89	0,7	8,4
19	62,1	60,8	69,2	1,3	7,1
20	58,3	64	57,8	5,7	0,5
21	73	73,5	75,7	0,5	2,7
22	79,8	81,5	66,8	1,7	13
23	95,8	92	95,6	3,8	0,2
24	82,8	85	68,1	2,2	14,7
25	51,5	53,7	53,6	2,2	2,1
26	49,1	49,7	58,8	0,6	9,7
27	68,9	67,8	62,2	1,1	6,7

Продолжение таблицы 4.2.1.

Номер наблюдения	СКФ по СКД-ЕПІ	СКФ по MDRD	СКФ по нашей модели	абс.отклон. MDRD	абс.отклон. модели
28	68,7	70,1	74,6	1,6	5,9
29	105,6	122,3	94,8	16,7	10,8
30	69,6	71,5	78,5	1,9	8,9
<b>Средняя</b>	69,6±17,47	71,41±20,27 (p=0,288)	68,72±14,79 (p=0,165)	3,09	6,46

Примечание: p – достоверность отличий с результатом по СКД-ЕПІ; абсолютное отклонение представлено модулем разницы СКФ по MDRD или разработанной нами модели с результатом по СКД-ЕПІ

Средняя СКФ у пациентов с ГБ и персистирующей формой ФП, рассчитанная по формуле СКД-ЕПІ составила 69,6±17,47, что сопоставимо с результатом по MDRD (71,41±20,27, p=0,288). Значения СКФ, полученные при применении нашей модели так же статистически не отличались от данных по СКД-ЕПІ (68,72±14,79, p=0,165) (рисунок 4.2.3.).

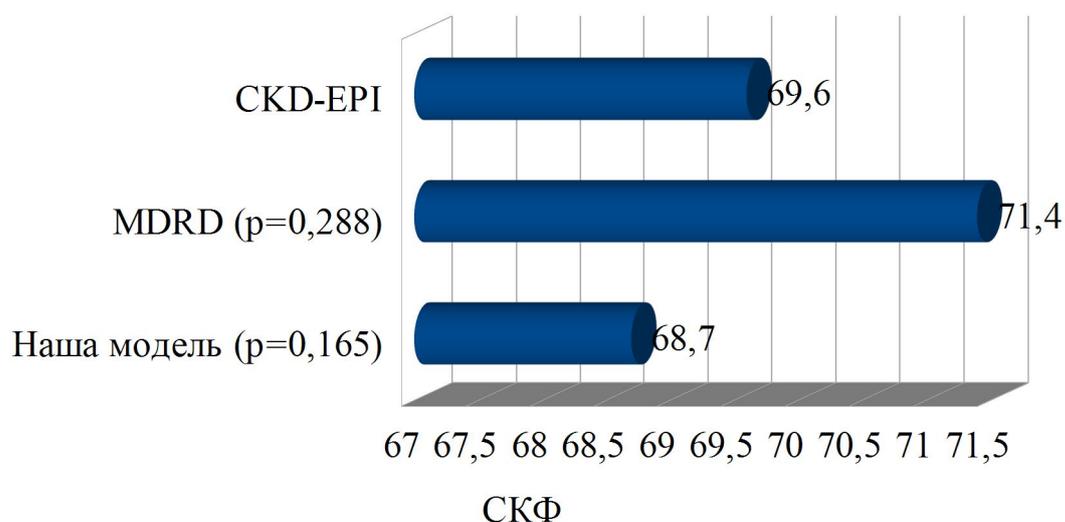


Рисунок 4.2.3. - Среднее значение СКФ по СКД-ЕПІ, MDRD и нашей модели

Оценка взаимосвязей уровней СКФ, полученных разными расчетными методами, так же свидетельствует в пользу диагностической ценности предлагаемого нами уравнения расчета СКФ у лиц с ГБ и ФП. Так, коэффициент корреляции показателей СКФ по формулам СКD-EPI и MDRD составил 0,9649 ( $p=0,0000$ ), что отражает тесную функциональную связь этих явлений. В то же время корреляция СКФ по СКD-EPI и нашей модели так же была достаточно высока ( $R=0,8628$ ,  $p=0,0000$ ).

В среднем СКФ по формуле MDRD отличается 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, в нашем исследовании показана предикторная роль фактора Виллебранда, протромбинового времени, сердечной фракции выброса, размера левого предсердия и возраста в отношении уровня СКФ у пациентов с ГБ и ФП. Предложенная нами модель расчета СКФ с использованием этих параметров обладает высокой диагностической ценностью у лиц с ГБ и мерцательной аритмией.

### **Клинический пример**

Пациент Н, 54 года. Диагноз ГБ установлен 3 года назад. В течение года отмечает эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения, провоцируемые чрезмерной психоэмоциональной нагрузкой. Наблюдается у аритмолога с диагнозом НРС по типу фибрилляция предсердий, персистирующая форма, EHRA II. Госпитализация в кардиологическую клинику плановая.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, чистые. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Пульс 84 в минуту, ритм правильный. Частота дыхания 16 в минуту. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени в пределах нормы. Селезенка не увеличена. Стул, диурез без особенностей.

Лабораторные данные: общий анализ крови и мочи без патологических изменений; активность фактора Виллебранда 133%, ПТВ 12 секунд.

Данные Эхо-КГ: фракция выброса 60%, размер левого предсердия 42 мм.

Расчет СКФ по уравнению множественной регрессии:

$$-3,1558-0,5619*54-0,0229*133+11,2980*12+0,4123*60-1,5806*42=57,4.$$

СКФ, рассчитанная по СКД-ЕPI — 58,5 мл/мин/1,73 (абсолютное отклонение 1,1).

Результаты СКФ, рассчитанные обоими методами сопоставимы и соответствуют стадии ХБП С3а.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 5.1. Обсуждение результатов

Уже не одно столетие ученые и клиницисты уделяют внимание кардиоренальным взаимоотношениям. R. Bright еще в 1836 г., изучая нефриты, обнаружил связь поражения почек с АГ и гипертрофией левого желудочка сердца. В середине прошлого века в монографиях «Гипертоническая болезнь» и «Нефриты» Е.М. Тареевым обсуждался патогенез АГ на фоне почечной дисфункции. Необходимость раннего выявления патологии почек для стратификации риска и выработки тактики ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обосновала появление новой медицинской специальности – кардинефрологии/нефрокардиологии [63]. Термин «кардиоренальный синдром» (P. Ledoux, 1951) обычно подразумевал нарушение функции первично интактной почки под влиянием кардиальной дисфункции. При этом считалось, что в условиях адекватной работы кардиального звена функция той же почки была бы в полной мере сохранна [139]. На сегодняшний день эта концепция пересмотрена. Согласно классификации С. Ronco et al. (2008), в настоящее время выделяют пять типов КРС, учитывающих хронологию вовлечения органов в патологический процесс и характер течения заболевания [165].

В настоящее время место АГ в системе кардиоренальных отношений остается неоднозначным. Развивающаяся дисфункция сердца и почек, в зависимости от ситуации, может быть отнесена к пятому варианту при эссенциальной АГ, четвертому — при олигонефронии или второму типам КРС при наличии хронической патологии сердца, способствующей прогрессированию ХБП.

На современном этапе знаний о клинике, патофизиологии и особенностях лечения кардиоренальных синдромов недостаточно, так как пациенты, имеющие

почечную дисфункцию, как правило, исключаются из крупных исследований, посвященных сердечно-сосудистым заболеваниям.

ХБП - независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эквивалент ишемической болезни сердца по риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. 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 ТПН [53].

Современные сведения о распространенности гипертонической нефропатии разноречивы. Так, в России ГН занимает пятое место среди причин ТПН, а в США – второе. Такие различия, вероятно, связаны с неодинаковыми критериями диагностики ГН. К тому же, в России учет пациентов по МКБ-10, как правило, ведется по шифру ГБ, как основного заболевания. По данным Российского диализного общества за 2009 г., доля пациентов, находящихся на программном гемодиализе вследствие ГН составила в среднем 6,5%. Число таких больных за последние годы возросло почти на 3%, опережая рост больных с диабетической нефропатией [59]. Но даже эти цифры представляют лишь верхушку айсберга, так как значительно большая часть больных ГБ имеют ХБП, ассоциированную с высоким риском неблагоприятных сердечно — сосудистых событий, без признаков ТПН. Поражение почек при ГБ долго может оставаться незамеченным, поскольку развивается постепенно и длительное время не вызывает клинических проявлений. Только на конечных стадиях ХБП у пациента появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма и гиперволемией. Однако, на этом этапе радикально помочь больному не всегда возможно [39].

За последние годы накоплен значительный объем данных о структурно-функциональном состоянии почек у больных ГБ и ОКС, ХСН нарушением липидного обмена и СД. Среди вкладчиков в становление и прогрессирование ХБП, значительно реже упоминают ФП. Однако, в литературе встречаются данные исследований, демонстрирующие ассоциацию мерцательной аритмии с

развитием почечной дисфункции. Так, исследование Niigata, включившее более 200 тысяч жителей Японии, показало, что при ФП вероятность снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> возрастает в 1,77 раза, а риск развития АУ увеличивается более чем вдвое [175]. Отдельную проблему представляет необходимость приема при ФП антиаритмических препаратов, так как их безопасность и дозирование не являются детально уточненными при лечении больных со стойким снижением СКФ [62]. В связи с этим, изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных ГБ, осложненной ФП, представляет особый интерес с позиции более глубокого понимания подходов к ведению данной когорты больных.

В настоящее время не вызывает сомнений, что артериальная гипертензия является облигатной тромбофилией, триггером которой служит генетически детерминированный распространенный дефект клеточных мембран, в том числе, и мембран эндотелиального монослоя [53]. Участие хронической гемодинамической травмы сосуда умножает дисфункцию эндотелия. Благодаря своему «стратегическому» расположению между стенкой сосуда и кровью, а также продукции ряда факторов, эндотелий предстает в роли «маэстро» циркуляции, определяя целостность работы системы кровообращения. Патогенез тромботических осложнений, связанных с ГБ, представляет также каскад изменений в работе основных звеньев гемостаза [61]. Современные публикации о вкладе ФП в состояние системы гемостаза у больных артериальной гипертензией немногочисленны. Выводы о степени влияния аритмии на работу кардиоренального континуума неоднозначны и противоречивы. Изложенное выше послужило основой для формирования цели и задач данного исследования.

Цель исследования: оценить вклад ФП в развитие и прогрессирование дисфункции почек у больных ГБ, обозначив роль системы гемостаза в формировании кардиоренальных взаимоотношений в изучаемой когорте больных.

Работа представляет собой простое одномоментное открытое выборочное исследование, в котором приняли участие 80 больных ГБ и 20 практически здоровых лиц. 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. 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 (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.

По типу сердечного ритма пациенты сформированы в 3 группы. Первая группа представлена больными с синусным ритмом сердца ( $n=30$ ). Среди них 14 мужчин (46%) и 16 женщин (54%), их средний возраст составил  $57,69 \pm 11,23$  лет. Во вторую группу включены больные с персистирующей формой ФП ( $n=30$ ), среди которых было 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 контроля составили 20 практически здоровых сверстников.

Для оценки функции почек у исследуемых лиц была рассчитана СКФ по формуле СКД-ЕРІ и определен уровень альбуминурии [159]. Описание состояния системы гемостаза включало оценку внутреннего (АПТВ) и внешнего (ПТВ)

коагуляционных каскадов, уровень фибриногена, базального фибринолиза (ХЗФ), а также сосудисто-тромбоцитарного звена по ристомицин-кофакторной активности фактора фон Виллебранда, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уровню растворимых комплексов фибрин-мономера.

Анализ состава исследованных групп 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 аритмией -  $62,48 \pm 9,07$  ( $p=0,074$ ), а при становлении постоянной формы фибрилляции предсердий -  $68,86 \pm 7,34$  лет ( $p_1=0,001$ ,  $p_2=0,012$ ). Полученные данные согласуются с представлением о ФП как проблеме преимущественно старших возрастных групп [132].

Первой задачей нашего исследования явилась оценка структурно — функционального состояния сердца и почек у изучаемых больных. При сравнительном анализе данных эхокардиографии были выявлены различия в структуре сердечной мышцы у больных артериальной гипертонией и при ее сочетании с ФП. Размер левого предсердия имел тенденцию к увеличению при наличии ГБ и при 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 ФП ( $43,87 \pm 6,33$  мм,  $p=0,005$ ) и с постоянной ФП ( $44,29 \pm 6,34$  мм,  $p=0,004$ ). У больных ГБ с синусным ритмом размер ЛП составил  $41,09 \pm 6,67$  мм ( $p=0,243$ ).

Толщина задней стенки левого желудочка достоверно отличалась у больных ГБ от практически здоровых, результат которых 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 аритмии —  $11,67 \pm 0,78$  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 результатом группы сравнения ( $104,6 \pm 12,3$  г/м<sup>2</sup>). ИММЛЖ в группе 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 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. Однако, сердечная фракция выброса представляла 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 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, представляя значения  $56,33 \pm 5,5$  мл/мин ( $p_1=0,412$ ). При постоянной форме ФП достоверно наблюдалась самая низкая ФВ —  $51,57 \pm 7,14$  мл/мин ( $p_1=0,025$ ,  $p_2=0,011$ ).

Следующим этапом работы стала оценка функционального состояние почек у изучаемых групп больных. 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.

На сегодняшний день 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 [110]. Поэтому в рамках нашего исследования состояние почек оценивалось, в том числе, по уровню альбуминурии. 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 результата 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 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 высококонормальных 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 уровню экскреции альбумина А2 — 83,3%.

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа между показателями альбуминурии и уровнем СКФ. Нами не выявлено 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. 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 [121].

Нами изучено состояние системы гемостаза у больных АГ и при ее сочетании с ФП. Сравнительная характеристика показателей работы основных звеньев системы свертывания крови отражает повышенный тромботический 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 контроля ( $3,4 \pm 0,55$  мг/100мл и  $3,07 \pm 0,25$  мг/100мл соответственно,  $p < 0,001$ ) является следствием повышенной генерации тромбина при гипертонии, 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 контроля  $18,5 \pm 0,2$  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 контроля,  $p < 0,001$ ) объясняется компенсаторным увеличением синтеза 1 фактора свертывания крови вследствие его потребления в фибрин-многомерные «ловушки» при активации внутрисосудистого свертывания [145].

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.

Полученные результаты подтверждают данные литературы, представляя гипертоническую болезнь как облигатную тромбофилию.

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

Показатели работы коагуляционного звена гемостаза также имели негативную эволюцию при наличии у больных ГБ аритмии. АПТВ в группе ГБ+ФП составило  $32,78 \pm 4,14$  сек, в группе 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, в

группе 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.

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

Следующей задачей нашего исследования стал поиск взаимосвязей между уровнем СКФ и другими актуальными параметрами больных ГБ с ФП. Закономерно наблюдалось снижение уровня СКФ при увеличении возраста обследуемых ( $R=-0,49$ ,  $p=0,0006$ ).

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

С позиций кардиоренальной медицины уровень СКФ отражает состояние микрососудистого русла почек [101]. 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 свертывания крови ( $R=0,54$ ,  $p=0,0023$ ).

Следующим этапом работы стало построение математической модели для

определения СКФ у больных ГБ и ФП с использованием параметров гемостаза и эхокардиографии. При этом в качестве прогнозируемой переменной выступила СКФ, рассчитанная по формуле 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:

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

где Y – прогнозируемый уровень СКФ,

-3,1558 — константа; 0,5619, 0,0229, 11,2980, 0,4123, 1,5806 — коэффициенты, вычисленные методом множественной регрессии,

X<sub>1</sub> - возраст (годы),

X<sub>2</sub> - FW (%),

X<sub>3</sub> - ПТВ (сек),

X<sub>4</sub> - ФВ (%),

X<sub>5</sub> - ЛП (мм).

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

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-ЕРІ ( $\chi^2 = 6,924$ ,  $p = 0,074$ ). Средняя СКФ у больных ГБ и персистирующей формой ФП, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составила  $69,6 \pm 17,47$ , что сопоставимо с результатом по MDRD ( $71,41 \pm 20,27$ ,  $p = 0,288$ ). Значения СКФ, полученные при применении нашей модели, также статистически не отличались от данных по СКД-ЕРІ ( $68,72 \pm 14,79$ ,  $p = 0,165$ ). Коэффициент корреляции показателей СКФ по формулам СКД-ЕРІ и MDRD составил  $0,9649$  ( $p = 0,0000$ ), что отражает тесную функциональную связь этих явлений. В то же время корреляция СКФ по СКД-ЕРІ и нашей модели так же была достаточно высока ( $R = 0,8628$ ,  $p = 0,0000$ ).

Установлено, что у больных ГБ с ФП в среднем СКФ, 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. Точность предложенной нами модели определения уровня СКФ у больных артериальной гипертонией в сочетании с ФП оказалась весьма высокой.

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 гипертонией с ФП могут иметь большое практическое значение в своевременной диагностике ХБП у больных мерцательной аритмией на фоне ГБ, что позволит в ранние сроки выбрать наиболее оптимальную программу кардионефропротекции.

## 5.2. 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.

### 5.3. 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.).

### 5.4. 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Арутюнов, Г.П. Гиперфльтрация и метаболический синдром / Г.П.Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Системные гипертензии. – 2009. – № 1. – С. 67–71.
2. Арутюнов, Г.П. Гиперфльтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Сердце. – 2009. – № 3. – С. 131–137.
3. Арутюнов, Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова, Л.Г. Оганезова // Нефрология. – 2011. – № 2. – С. 75–78.
4. Архипов, А.Г. Об исследовании и клиническом значении зависящего от фактора XII-а звена фибринолиза / А.Г. Архипов, Г.Ф. Еремин // Лаб. дело. - 1985. - №11. - С. 648-651.
5. Балуда, В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепшуков. - М., 1995. - 243 с.
6. Балуда, В.П. Претромботические состояния. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, А.П. Гольдберг. - М.: «Зеркало-М», 1999. - 297 с.
7. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2008. – 289 с.
8. Беленков, Ю.Н. Влияние терапии  $\beta$ -блокаторами на клинико-гемодинамические показатели, маркеры воспаления и уровень фактора Виллебранда у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2009. - Т. 2, № 6. - С. 58-64.
9. Беловол, А.Н. Антитромботическая терапия при хронической сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Практическая ангиология. – URL: <http://angiology.com.ua/article/368.html>.
10. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной

- недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 11–127.
11. Василец, Л.М. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/108-9118>.
12. Василец, Л.М. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии / Л.М. Василец [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 642-646.
13. Василец, Л.М. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: роль фиброза и ФНО-альфа в развитии аритмии / Л.М. Василец [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2012. - №5. - Т.2. - С. 61-66.
14. Воробьев, П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – М.: «Ньюдиамед», 2004. - 140 с.
15. Выдрыч, А.Н. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у мужчин с диабетической нефропатией / А.Н. Выдрыч, С.Б. Шустов // Вестн. Рос. Воен. мед. акад. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 12–15.
16. Габбасов, З.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов, Е.Г. Попов, И.Ю. Гаврилов [и др.] // Лабораторное дело. – 1989. - № 10. – С. 15-18.
17. Григориади, Н.Е. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Н.Е. Григориади [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – №11. – С. 26-29.
18. Григориади, Н.Е. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии / Н.Е. Григориади [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С. 34-37.

19. Григориади, Н.Е. Прогнозирование трансформации рецидивирующей формы фибрилляции предсердий в хроническую у пациентов с артериальной гипертонией / Н.Е. Григориади [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 2 (16). – С. 18-22.
20. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – М.; Тверь, «Триада», 2005. – 227 с.
21. Ельчанинова, С.А. Актуальность, перспективы и проблемы лабораторной оценки эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях системы кровообращения / С.А. Ельчанинова, В.В. Макаренко // Клиниколабораторный консилиум. - 2009. - № 2. - С. 39-46.
22. Задионченко, В.С. Тромбоцитарно - сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении тенололом больных гипертонической болезнью / В.С. Задионченко, К.М. Багатырова, Т.В. Станкевич // Кардиология. - 1993.- №3.- С. 40-42.
23. Зуева, Т.В. Сравнительный анализ расчета скорости клубочковой фильтрации у нефрологических больных / Т.В. Зуева, Т.В. Жданова, А.В. Верхотурова, А.И. Базите, К.А. Молодых // Уральский медицинский журнал. - 2013. - №8(113). - С. 83-86.
24. Иванов, С.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова, Т.Г. Волкова // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - Т. 22, № 1. - С. 99-104.
25. Идельсон, Л.И., Макаров В.А., Жердева Л.В. и др. Методы исследования гемостаза: Метод.разработки. -М., 1989.
26. Караваева, А.Ж. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у больных с хронической болезнью почек, получающих консервативную терапию и лечение программным гемодиализом / А.Ж. Караваева, А.М. Есян, И.Г. Каюков, М.И. Кадинская // Нефрология и диализ. - 2007. - Т. 9, № 3. - С. 258-258.

27. Киричук, В.Ф. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза / В.Ф. Киричук, Е.В. Андронов, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2007. - № 4. - С. 14-21.
28. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде // Клиническая нефрология. - 2011. - №6. - С. 9-15.
29. Кобалава, Ж.Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М., 1999. – 234 с.
30. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. - М.: «Медицина», 1993. – 159 с.
31. Мартынов, А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2005. - № 4. - С. 94-98.
32. Мационис, А.Э. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии / А.Э. Мационис // Нефрология. – 2007. – Т.11, № 3. – С.53–56.
33. Мирзаева, Б. М. Хроническая болезнь почек, предрасполагающая к митральной регургитации и фибрилляции предсердий у больных хронической сердечной недостаточностью / Б.М. Мирзаева, Х.С. Саломов // Молодой ученый. — 2017. — №3. — С. 249-252.
34. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. – М.: Видар, 1998. - Т. 1. – С. 185-219.
35. Моисеев, В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции/ В.С. Моисеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 112, №8. – С. 7–37.
36. Момот, А.П. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста / А.П. Момот, В.А. Елыкомов, З.С. Баркаган //

- Клиническая лабораторная диагностика. - 1996. - № 4. – С. 17-20.
37. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиниколабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: Форма Т, 2006. - 208 с.
38. Муравлева, Л.Е. Гемостаз при хронической болезни почек / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев // Современные проблемы науки и образования. – 2010. - № 4. – С. 36-42.
39. Мухин, Н.А. Нефрология: национальное руководство / Н.А. Мухин. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 720 с.
40. Мухин, Н.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, В.С. Моисеев и др. // Тер. арх. – 2004. – Т. 76, № 9. – С. 5-10.
41. Панина, И.Ю. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина [и др.] // Нефрология. - 2007. - Т. 11, № 4. - С. 28-46.
42. Пантелеев, М.А. Пространственная динамика гемостаза и тромбоза: теория и практика / М.А. Пантелеев, А.Н. Баландина, Н.П. Сошитова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - № 4. - С. 48-60.
43. Пантелеев, М.А. Свертывание крови: биохимические основы. Клиническая онкогематология / М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов // Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2008. - Т. 1, № 1. - С. 50-62.
44. Панченко, Е.П. Особенности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных с ишемической болезнью сердца с застойной недостаточностью кровообращения / Е.П. Панченко // Кардиология. - 1981. - № 8. – С. 50-55.
45. Папаян, Л.П. Метод определения активности фактора Виллебранда / Л.П. Папаян // Лаб. дело. - 1982. - С. 19-22.
46. Попова, И.Р. Оценка функционального состояния почек у пациентов с

- избыточной массой тела и ожирением / И.Р. Попова, Н.В. Торчинский, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Клиницист. – 2012. – № 2. – С. 36–40.
47. Постнов, Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю.В. Постнов, С.М. Орлов. - М.: Медицина, 1987. - 192 с.
48. Ратанова, Е.А. Особенности показателей фиброза при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Е.А. Ратанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/108-9123>.
49. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
50. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, № 3(95). – С. 1-28, Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, Алехин М.Н., Митьков В.В. // изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 544 с.
51. Рыбаков, М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбаков, В.В. Митьков // 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с.
52. Саубанова, Э.И. Клинико-функциональное состояние и особенности структуры почек у больных гипертонической болезнью при протеинурическом и непротеинурическом вариантах гипертонической нефропатии / Э.И. Саубанова, О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов, А.Р. Богданова // Практическая медицина. – 2013. – Т.69, №1-2. – С.105–109.
53. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014. - №8(112). - С. 7-37.

54. Смирнов, А.В. Проблема модификации классификации хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2010. - Т.5, №2. - С. 7-15.
55. Смирнов, А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2008. - №12(1). - С. 7-13.
56. Смирнов, А.В. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есяян и др. // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 714.
57. Смирнов, А.В. Рекомендации научно – исследовательского института нефрологии Санкт – Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков и др. // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 75-93.
58. Смирнов, А.В. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, М.М. Мнускина // Нефрология. – 2002. – № 7. – С. 7-13.
59. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в РФ в 1998–2009 гг. Российское диализное общество. Нефрология и диализ. 2011. - №13(3). - С. 150-264.
60. Торшин, И.Ю. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: Роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Трудный пациент. – 2008. - № 4. – С. 5-11.
61. Туев, А.В. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения / А.В. Туев, Л.Н. Некрутенко. - Пермь: РИЦ «Здравствуй», 2001. - 255 с.

62. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий / В.В. Фомин, Г.Г. Киякбаев // Клиническая нефрология. - 2010. - № 6. - С. 34-38.
63. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. В: Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова.-3-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2010. - С. 558–584.
64. Чазов, Е.И. Руководство по артериальной гипертонии / Е.И. Чазов, И.Е. Чазова. – М: Медиа Медика, 2005. – 784 с.
65. Шатинова, С.А. Функциональные нарушения почек у больных гипертонической болезнью: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – М., 2005. – 20 с.
66. Швецов, М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии / М.Ю. Швецов // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 7. – С. 51-63.
67. Шелухин, В.А. Актуальные вопросы практической нефрологии / В.А. Шелухин. – СПб, 2014. – 176 с.
68. Шилов, Е.М. Нефрология. Клинические рекомендации / Е.М.Шилов, А.В.Смирнов, Н.Л.Козловская. - М.:Гэотар-Медиа, 2016.- 816 с.
69. Шилов, Е.М. Нефрология / Е.М. Шилов . – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 712 с.
70. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков и др. // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. - С. 426.
71. Шойхет, Я.Н. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - № 3. - С. 4-12.
72. Шулькина, С.Г. Сравнение расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у больных с метаболическим синдромом / С.Г. Шулькина, В.В. Щёкотов, А.А. Антипова, Н.Ю. Коломеец, Е.А. Наговицина

- // Фундаментальные исследования. - 2014. - №4. - С. 615-618.
73. Шутов, А.М. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью / А.М. Шутов, Л.Ю. Тармонова // Тер. Архив. - 2007. - №9(12). - С. 47-51.
74. Щекотов, В.В. Дополнительные методы исследования в практике врача-терапевта: Учебное пособие / Под редакцией профессора В.В. Щекотова. – Пермь: ООО «Пермское книжное издательство», 2009. – 210 с.
75. Щепоткин, Б.М. Клинико — гемореологические аспекты течения гипертонической болезни / Б.М. Щепоткин, Я.М. Ена, В.Н. Зарицкая // Кардиология. - 1989. - №3. - С. 18-21.
76. Ahmed, A. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study / Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. // Am J Cardiol. - 2007. - №99/ - P. 393–398.
77. Ajay, A.K. Heterozygosity for Fibrinogen Results in Efficient Resolution of Kidney Ischemia Reperfusion Injury / A.K. Ajay, J. Saikumar<sup>1</sup>, V. Bijol [et al.] // PloS one. – 2012. – Vol. 7, № 9. – URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0045628>.
78. Alehagen, U. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure / U. Alehagen, U. Dahlstrom, T.L. Lindahl // Throm. Hemost. – 2004. – Vol. 92, № 6. – P. 1250-1258.
79. Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / Allessie M, Ausma J, Schotten U. // Cardiovasc Res. - 2002. - №54(2). - P. 230–234.
80. Atar, I. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients / Atar I, Kona D, Azikel S et al. // Int J Cardiol. - 2006. - №106(1). - P. 47-51.
81. Aviles, R. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R.J. Aviles, D.O. Martin, C. AppersonHansen et al. // Circulation. - 2003. - №108(24). - P. 3006–

- 3010.
82. Badiger, S. Microalbuminuria in Essential Hypertension / S. Badiger, P. T. Akkasaligar, H. M. Sandeep // International Science Index. – 2011. – Vol. 15 (12). – p. 1928-1932.
83. Bagshaw, S.M. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy / S.M. Bagshaw, S. Lapinsky, S. Dial et al // Intensive Care Med. - 2009. - P. 871–881.
84. Berl, T. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich W. // Clin J Am Soc Nephrol. - 2006. - №1. - P. 8–18.
85. Bohm, M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the iSEARCH global study / M. Bohm, M. Thoenes, N. Danchin [et al.] // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 2317-2324.
86. Bongartz, L.G. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited» / L.G. Bongartz, M.J. Cramer, P.A. Doevendans et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 11-17.
87. Bongartz, L.G. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited’ / L.G. Bongartz, M.J. Cramer, P.A. Doevendans et al. // Eur Heart J. - 2005/ - №26. - P. 11–17.
88. Brenner, B.M. AMGEN International Prize: the history and future renoprotection / B.M. Brenner // Kidney Int. - 2003. - № 64(4). - P. 1163-1168.
89. Brewster, U.C. The renin-angiotensinaldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states / U.C. Brewster, J.F. Setaro, M.A. Perazella // Am J Med Sci. - 2003. - P. 15–24.
90. Bukowska, A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney / A. Bukowska, U. Lendeckel, A. Krohn et al. // Europace. - 2008. - №10(10). - P. 1212–1217.
91. Campbell, R.C. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / R.C. Campbell, S. Sui, G. Filippatos et

- al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2009. - №24. - P. 186–193.
92. Chong, A.Y. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes / A.Y. Chong, B. Freestone, J. Patel [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 671-675.
93. Chung, M.K., Martin D.O., Sprecher D. et al. Creactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M.K. Chung., D.O. Marti, D. Sprecher et al.// *Circulation.* - 2001. - №104(24). - P. 2886–2891.
94. Coresh1, J. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / J. Coresh1, L. Stevens, A. Levey // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - №23(8). - P. 1122–1125.
95. Correa Leite, M. Fibrinogen, Hematocrit, and Platelets in Mild Kidney Dysfunction and the Role of Uric Acid: An Italian Male Population Study / M. Correa Leite // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2012. – Vol. 18. – P. 113-114.
96. Cowie, M.R. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) / M.R. Cowie, M. Komajda, T. Murray-Thomas et al. // *EJH.* - 2006. - №27. - P. 1216–22.
97. Dahlöf, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / Dahlöf, B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9489. – P. 895–906.
98. De Jong, P.E. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? / P.E. de Jong, M. van der Velde, R.T. Gansevoort [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 3. – P. 616-623.

99. Despres, J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk / J.P. Despres // *Eur Heart J.* - 2006. - №8 (suppl. B). - P. B4–B12.
100. Douglas, K. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria/ K. Douglas, P.G. O'Malley, J.L. Jackson // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145, № 2. – P. 117–124.
101. Dzau, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade / V. Dzau // *Hypertens.* - 2005. - №23(suppl 1). - P. 9–17.
102. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / *Eur Heart J.* - 2013. - №34. - P. 2159-2219.
103. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / *Eur Heart J.* - 2012. - №33. - P. 1635-701.
104. Feinberg, W.M. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications / W.M. Feinberg, J.L. Blackshear, A. Laupacis et al. // *Arch Intern Med.* - 1995. - 155(5). - P. 469– 473.
105. Feletou, M. The endothelium. Part 1: Multiple Function of the Endothelium-Derived Vasoactive Mediators / M. Feletou // *Morgan Calipol Life Sciences.* - 2011. – URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57149/>.
106. Fogari, R. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function / R. Fogari, A. Zoppi // *Am. J. Hypertens.* - 2006. – Vol. 19, № 12. – P. 1293-1299.
107. Furberg, C.D. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) / C.D. Furberg, B.M. Psaty, T.A. Manolio et al. // *Am J Cardiol.* - 1994. - №74(3). - P. 236–241.
108. Go, A.S. 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 / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // JAMA. - 2001. - № 285(18). - P. 2370–2375.
109. Goette, A. Increased expression of extracellular signalregulated kinase and angiotensin converting enzyme in human atria during atrial fibrillation / A. Goette, T. Staack, C. Rocken C et al. // J Am Coll Cardiol. - 2000. - №35(6). - P. 1669–1677.
110. Gottlieb, S.S. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / S.S. Gottlieb, W. Abraham, J. Butler et al. // J Card Fail. - 2002. - №8. - P. 136–141.
111. Hallan, S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay / S. Hallan, A. Asberg, M. Lindberg., H. Johnsen // Am J Kidney Dis. - 2004. - №44(1). - P. 84—93.
112. Hampton, J.R. Achieving appropriate endpoints in heart failure trials: the PRIME-II protocol. The Second Perspective Randomised study of Ibopamine on Mortality and Efficacy / J.R. Hampton, D.J. Van Veldhuisen, A.J. Cowley [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 89-93.
113. Hrafnkelsdottir, T. Impaired endothelial release of tissue-type plasminogen activator in patients with chronic kidney disease and hypertension / T. Hrafnkelsdottir, P. Ottosson, T. Gudnason [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 300–304.
114. Hemmelgarn, B.R. Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration/ A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Canada / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, M. Tonelli // Am J Kidney Dis. - 2012. - №60(5). - P. 723-724.
115. Hirsch, A.T. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular

- Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2006. - P. 1–192.
116. House, A.A. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes / A.A. House, M. Haapio, J. Lassus et al.// *Am J Kidney Dis.* - 2010. - №56. - P. 759–773.
117. Ibrahim, S. Modification of diet in renal disease equation underestimates glomerular filtration rate in Egyptian kidney donors / S. Ibrahim, L. Rashid, M. Darai // *Exp Clin Transplant.* - 2008. - №6(2). - P. 144-148.
118. Jalal, D.I. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease / D.I. Jalal, M. Chonchol, G. Targher // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 34-40.
119. Jamerson, K. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupte J., Gatlin M., Velazquez E.J. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 23. – P. 2417–2428.
120. Jennings, D.L. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis / D.L. Jennings, J.S. Kalus, C.I. Coleman, C. Manierski, J. Yee // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24, № 5. – P. 486–493.
121. Jose, P. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction / P. Jose, H. Skali, N. Anavekar et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2006. - №17. - P. 2886–2891.
122. Kairaitis, L.K. Tubular-interstitial interactions in proteinuric renal diseases / L.K. Kairaitis, D.C. Harris // *Nephrology.* – 2001. – № 6. – P. 198–207.

123. Kamath, S. Platelet activation: assessment and quantification / S. Kamath, A.D. Blann, G.Y.H. Lip // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1561–1571.
124. Kaptoge, S. C-reactiv protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2012. – Vol. 367, № 14. – P. 1310-20.
125. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)*. - 2013. - №3. - P. 1-150.
126. Klein, L. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict post-discharge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME - CHF) / L. Klein, B.M. Massie, J.D. Leimberger et al. // *Circ. Heart Fail.* - 2008. - Vol.1, № 1. - P. 25-33.
127. Ko, D.T. Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a populationbased study / D.T. Ko, D.N. Juurlink, M.M. Mamdani et al. // *J Card Fail.* - 2006. - ;№12. - P. 205–210.
128. Krumholz, H.M. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure / Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarin. V. et al. // *Am J Card.* - 2000. - №85. — P. 1110–1113.
129. Lassnigg, A. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? / A. Lassnigg, E.R. Schmid, M. Hiesmayr et al. // *Crit Care Med.* - 2008. - №36. - P. 1129–1137.
130. Latchamsetty, R. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome / R. Latchamsetty, J. Fang, E. Kline-Rogers et al. // *Am J Cardiol.* - 2007. - №99(7). - P. 939–942.
131. Lea, J.P. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition / J.P. Lea,

- E.L. Greene, S.B. Nicholas et al. // *Ethn Dis.* - 2009. - №19(Suppl 2). - P. 11–14.
132. Ledoux P. Cardiorenal syndrome / P. Ledoux // *Avenir Med.* - 1951. - №48(8). - P. 149–153.
133. Lee ,Y.A. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac reninangiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog / Lee Y.A., Liang C.S., Lee M.A., Lindpaintner K. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1996. - №93(20). - P. 11035–11040.
134. Lentine, K.L. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation / Lentine K.L., Schnitzler M.A., Abbott K.C. et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - №1(2). - P. 288–296.
135. Leoncini, G. Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Arterial Hypertension / G. Leoncini, F. Viazzi, R. Pontremoli // *Current Hypertension Reports.* – 2010. – Vol. 12(5). – p. 335-341.
136. Levey, A. Chronic kidney disease / A. Levey, J. Coresh // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9811. – P. 165–180.
137. Levey, A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, et al. // *Ann Intern Med.* - 2009. - P. 604-12.
138. Levin, A. Guidelines for the management of chronic kidney disease. Clinical guidelines of Canadian Society of Nephrology / A. Levin et al. // *Can. Med. Assoc. J.* - 2008. - Vol. 179, № 11. - P. 1154-1162.
139. Liang, K.V. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome / K.V. Liang, A.W. Williams, E.L. Greene, M.M. Redfield // *Crit Care Med.* - 2008. - №36. - P. 75–88.
140. Lip, G.Y. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis / G.Y. Lip, P. Ponikowski, F. Andreotti [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 681-695.
141. Lip, G.Y. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function

- in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy / G.Y. Lip, C.R. Gibbs, A.D. Blann [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 13. – P. 1746-1751.
142. Lip, G.Y.H. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? / G.Y.H. Lip, A. Blann // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 34, № 2. – P. 255-265.
143. Ma, Y.C. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease / Y.C. Ma, L. Zuo, J.H. Chen et al. // *J Am Soc Nephrol*. - 2006. - №17(10). - P. 2937-2944.
144. Maliszko, J. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis / J. Maliszko, J.S. Maliszko, M. Myliwiec // *Kidney Blood Press. Res.* - 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 71-77.
145. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.
146. Matsuno, H. Alpha2-antiplasmin on cardiovascular diseases / H. Matsuno // *Curr. Pharm. Des.* - 2006. – Vol. 12, № 7. – P. 841-847.
147. Matsuo, S.. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan / S. Matsuo, E. Imai, M. Horio et al. // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - №53(6). - P. 982–992.
148. Matsushita, K. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. van der Velde, B.C. Astor et al. // *Lancet.* - 2010. -

- №375(9731). - P. 2073-81.
149. McClellan, W. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? / W. McClellan // *Nephrol Dial Transplant.* - 2006. - №21(6). - P. 1461–1464.
150. McClellan, W.M. Risk factors for progressive chronic kidney disease / W.M. McClellan // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 865-870.
151. Murea, M. Essential hypertension and risk nephropathy: a reappraisal / M. Murea, B.I. Freedman // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* – 2010. – №19. – P. 235–241.
152. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am J Kidney Dis.* - 2002. - №39(2 suppl 1). - :P. 1–266.
153. Nakayama, T. Endothelial von Willebrand factor release due to eNOS deficiency predisposes to thrombotic microangiopathy in mouse aging kidney / T. Nakayama, W. Sato, A. Yoshimura [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176, № 5. – P. 2198-2208.
154. Newby, D.E. The renin angiotensin system and endothelial dysfunction in chronic heart failure: role of endogenous fibrinolysis / D.E. Newby // *Congest Heart Fail.* – 1999. – Vol. 5, № 6. – P. 254-259.
155. Nonaka-Sarukawa, M. Increased urinary 15-F2t-isoprostane concentrations in patients with nonischaemic congestive heart failure: a marker of oxidative stress / M. Nonaka-Sarukawa, K. Yamamoto, H. Aoki [et al.] // *Heart.* - 2003. – Vol. 89, № 8. – P. 871–874.
156. Oppert, M. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study / M. Oppert, C. Engel, F.M. Brunkhorst et al. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - №23. - P. 904–909.
157. Palaniappan, L. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III / L. Palaniappan, M. Carnethon, S.P. Formann / *Am J*

- Hypertens. - 2003. - №16(11). - 952–958.
158. Parving, H.H. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes / H.H. Parving, B.M.Brenner, J.J. McMurray, D. de Zeeuw et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2204–2213.
159. Pereira, M. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo, H. Barros // *J hypertens.* - 2009. - №27. - P. 963–975.
160. Pokharel, S. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown / S. Pokharel, P.P. van Geel, U.C. Sharma et al. // *Circulation.* - 2004. - №110(19). - P. 3129–3152.
161. Prinsen, B.H. Increased albumin and fibrinogen synthesis rate in patients with chronic renal failure / B.H. Prinsen, T.J. Rabelink, J.J. Beutler [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64, № 4. – P. 1495-1504.
162. Radomski, M.W. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets / M.W. Radomski, R.M.J. Palmer, S. Moncada // *Br. J. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 92, № 1. – P. 181–187.
163. Roghi, A. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality / A. Roghi, S. Savonitto, C. Cavallini et al. // *J Cardiovasc Med.* - 2008. - №9. - P. 375–381.
164. Ronco, C. Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna) / C. Ronco, D.N. Cruz // *Altri Contributi LigandAssay.* - 2009. - P. 340–349.
165. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. Anker et al. // *Eur Heart J.* - 2010. - №31. - P. 703–711.
166. Roy, P. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients / P. Roy, J. Bouchard, R. Amyot, F. Madore // *Am J Kidney Dis.* - 2006. - P. 645–51.
167. Sarnak, M.J. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new

- paradigm / Sarnak M.J., Levey A.S. // *Am J Kidney Dis.* - 2000. - P. 117-131.
168. Smith, G.L. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? / Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. // *J Card Fail.* - 2003. - P. 13–25.
169. Soliman, E.Z. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) / E.Z. Soliman, R.J. Prineas, A.S. Go et al. // *Am. Heart J.*- 2010. - №159(6). - P. 1102–1107.
170. Tanaka, H. Impact of decreased renal function on coagulation and fibrinolysis in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Tanaka, M. Sonoda, K. Kashima // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 5. – P. 846-50.
171. Targoński, R. Relationship between inflammatory markers and clinical patterns of atrial fibrillation in patients with congestive heart failure / R. Targoński, D. Salczyńska, J. Sadowski [et al.] // *Kardiol. Pol.* - 2008. – Vol. 66, № 7. – P. 729-736.
172. Triplett, D.A. Coagulation and Bleeding Disorders: Review and Update / D.A. Triplett // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46, № 8. – P. 1260-1269.
173. VandeVoorde, R.G. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury / R.G. VandeVoorde, T.I. Katlman, Q. Ma et al. // *J Am Soc Nephrol.* - 2006. - №17.- P. 40-44.
174. Vikse, B.E. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis / B.E. Vikse, K. Aasarod, L. Bostad, B.M. Iversen // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, №3. – P. 517–523.
175. Watanabe, H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki et al. // *Am Heart J.* - 2009. - P. 629–636.
176. Weiner, D.E. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies / D.E. Weiner, H. Tighiouart, M.G. Amin, P.C. Stark, B. MacLeod, J.L. Griffith, D.N.

- Salem, A.S. Levey, M.J. Sarnak // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 1307–1315.
177. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K. Teo, J. Pogue, L. Dyal., I. Copland, H. Schumacher, G. Dagenais, P. Sleight, C. Anderson // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 15. – P. 1547–1559.
178. Zhang, A. Progress in Pathogenesis of Proteinuria / A. Zhang, S. Huang // *Int. J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 12. – p. 314-251.
179. Zorlu, A. Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure / A. Zorlu, M.B. Yilmaz, H. Yucel [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 322-328.