

*На правах рукописи*

**КИЯКБАЕВ  
ГАЙРАТ ГАЙРАТОВИЧ**

**Клинико-патогенетические особенности фибрилляции предсердий у  
больных хронической болезнью почек II-IV стадий**

14.01.04 –внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Москва, 2016

Работа выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры внутренних,  
профессиональных болезней и пульмонологии  
медико-профилактического факультета **Фомин Виктор Викторович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующего кафедрой внутренних  
болезней ИУВ ФГБУ «НМЦХ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
**Тюрин Владимир Петрович**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних  
болезней ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»  
**Федосеев Анатолий Николаевич**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «26» мая 2016 года в 13:00 на заседании диссертационного  
совета Д212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая  
больница № 64).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке  
Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-  
Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «    »           2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### *Актуальность проблемы*

Хроническая болезнь почек (ХБП) и фибрилляция предсердий (ФП) широко распространенные состояния в общей популяции. Частота встречаемости ХБП, по данным экспертных сообществ различных стран, достигает 15% (Мухин Н.А., Моисеев В.С. с соавт., 2014 г., Vart P. et al., 2013), в том числе продвинутых ее стадий 18,7% (Matsuo S. et al., 2009). В свою очередь, ФП является наиболее распространенным стойким нарушением ритма сердца, повышающим риск развития инсульта и смерти (Stewart S. Et al, 2001, Savelieva I. Et al., 2011). При этом у 7-25% пациентов с ХБП имеется ФП, частота регистрации которой прямо связана с возрастом больных и тяжестью ХБП. В то же время частота выявления ХБП среди пациентов с ФП в три раза выше, чем в общей популяции и составляет 10-15% (Nimmo C. et al., 2013)

Сбалансированность кардиоренальных взаимоотношений обеспечивает эффективное поддержание гомеостаза и гемодинамики. Сочетание же ХБП и ФП привлекает внимание с позиции нарушений этих взаимоотношений, приводящих к возрастанию риска как почечных, так и сердечнососудистых осложнений, ассоциирующихся с ними, в частности ишемического инсульта. (Мухин Н.А. и соавт. 2004, Моисеев В.С. и соавт., 2011, Ronco C. et al. 2010)

Связь развития и тяжести ФП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) была отмечена в крупных популяционных исследованиях (Iguchi Y., et al 2008). Снижение СКФ приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы с изменением геометрических и функциональных характеристик (Ananthapanyasut W. et al., 2010), что в совокупности с метаболическими изменениями, в т.ч. анемией, электролитными нарушениями может создавать условия для возникновения и прогрессирования ФП. В свою очередь наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности прогрессирования ХБП (Watanabe H. et al. 2009).

Фибрилляция предсердий может возникать уже на ранних этапах формирования ХБП. Ее распространенность увеличивается с дальнейшим снижением СКФ независимо от других факторов риска (Deo R. et al., 2010, McManus D. et al., 2009). Расстройства гемодинамики во время пароксизма ФП могут сопровождаться острым почечным повреждением. Постоянная форма ФП ассоциирована с повышением риска развития сердечной недостаточности, которая в свою очередь может способствовать прогрессированию почечной недостаточности (Iguchi Y. et al., 2008).

Сопряженность ФП и ХБП может быть обусловлена и наличием артериальной гипертензии (АГ), играющей важную роль в их патогенезе и широко распространенной в общей популяции (Zati M. et al., 2002).

Данные о независимом характере ассоциации ФП и ХБП немногочисленны и противоречивы (Iguchi Y. et al., 2008, Watanabe H. et al. 2009, Camm A. et al, 2010). В этой связи представляется важным углубленное изучение патогенетических основ ассоциаций для уточнения вклада снижения СКФ в формирование риска тромбоэмболических осложнений при ФП.

### ***Цель исследования***

Изучить клинико-патогенетические механизмы развития неклапанной фибрилляции предсердий у больных ХБП II-IV стадий.

### ***Задачи исследования***

- 1) Определить взаимосвязь гемодинамических нарушений у пациентов с ХБП с возникновением фибрилляции предсердий
- 2) Определить взаимосвязь метаболических нарушений у пациентов с ХБП с развития фибрилляции предсердий
- 3) Выявить наиболее значимые предикторы развития фибрилляции предсердий у больных ХБП
- 4) Изучить риск развития тромбозомболических осложнений фибрилляции предсердий у больных ХБП

### ***Научная новизна***

Впервые в отечественной практике при изучении клинико-патогенетических ассоциаций между неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) показано, что с тяжестью последней независимо от выраженности АГ и сократительной способности левого желудочка связаны более высокие значения NT-проBNP и размеров ЛП, а также более высокая частота постоянной формы аритмии.

При анализе тяжести течения ФП у больных с ХБП в зависимости от гемодинамических и метаболических нарушений доказано, что среди нескольких статистически значимых ассоциаций независимый характер имели только степень снижения СКФ и уровень гемоглобина.

Оценка риска развития ишемического инсульта, как осложнения ФП, в зависимости от стадии ХБП позволила установить, что как величина индекса риска тромботических осложнений, так и реальная частота ишемического инсульта при продвинутых стадиях ХБП достоверно выше, чем при ее начальных проявлениях и не зависит от формы ФП.

### ***Практическая значимость***

У пациентов с ФП и ХБП выделены гемодинамические и метаболические факторы, влияющие на персистенцию аритмии и прогрессирование почечной недостаточности, контроль за которыми позволит оптимизировать подходы к ведению данной категории больных.

Так концентрация NT-проBNP и/или уровень СКФ наряду с размерами левого предсердия могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров вероятности удержания синусового ритма при выборе тактики ведения пациентов с ФП.

Полученные данные о связи повышенной частоты ишемического инсульта с выраженностью ХБП свидетельствуют о возможности использования уровня СКФ как дополнительного аргумента в принятии решения о назначении антитромботической терапии.

### ***Положения, выносимые на защиту***

1. Тяжесть ХБП ассоциирована с гемодинамической перегрузкой сердца, в том числе субклинической, проявляющейся ремоделированием левого

- предсердия и, как следствие, повышает риск ФП в варианте постоянной формы.
2. Маркерами тяжести течения ФП являются снижение СКФ и уровня гемоглобина, повышение уровней NT-proBNP, калия и мочевой кислоты крови, увеличение размера левого предсердия.
  3. К метаболическим факторам, ассоциированными с ХБП и способствующим ФП, относятся снижение уровня гемоглобина, гиперкалиемия и гиперурикемия.
  4. Наличие ХБП, начиная с IIIa стадии, ассоциируется с более высоким индексом риска развития тромбоэмболических осложнений независимо от формы ФП.

#### ***Апробация работы***

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета и кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; а также кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова.

Также результаты исследования доложены на VIII съезде Научного общества нефрологов России.

#### ***Внедрение в практику***

Результаты настоящего исследования используются в практической работе как на амбулаторном, так и на стационарном этапе ведения пациентов с ХБП врачами Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы полученные в результате проведенного исследования используются в качестве лекционного материала и при проведении семинаров со студентами и клиническими ординаторами, проходящих обучение на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А.Мухин), и кафедре внутренних болезней ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А.Мухин).

#### ***Объем и структура диссертации***

Диссертация изложена на 114 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 28 рисунков и 10 таблиц. Список литературы содержит 171 источник, из них 28 отечественных.

#### ***База проведения***

Клиническое исследование проводилось на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

#### ***Личный вклад автора***

Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, проводил отбор и обследование пациентов, согласно первоначально

принятому протоколу. Самостоятельно анализировал, систематизировал и интерпретировал результаты, используя соответствующие статистические инструменты. При формировании окончательных результатов мнение автора было решающим.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### *Материалы и методы*

Работа выполнялась с 2012 по 2015 годы на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, на кафедре внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой и директор клиники – академик РАН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Согласно поставленным задачам проводилось ретроспективное точечное исследование.

*Критерии включения:* пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и ХБП II-IV стадий.

*Критерии исключения:* возраст старше 85 лет, ХБП V стадии (терминальная почечная недостаточность), хронические гломерулонефриты, протеинурия более 0,3 г/л, поражение почек в рамках системных заболеваний; обструктивные заболевания мочевыводящей системы, хронический пиелонефрит, заболевания печени; сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, злоупотребление алкоголем, врожденные пороки сердца, ХСН 3-4 ФК по NYHA, ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); радиочастотная абляция ФП или хирургическое лечение ФП в анамнезе; геморрагический инсульт в анамнезе, хроническая кровопотеря, большие кровотечения в предшествующие 6 месяцев.

Всего в исследование было включено 46 пациентов (21 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 52 до 84 лет (средний возраст  $69 \pm 9$  лет). У всех пациентов было сочетание ФП (пароксизмальная/постоянная форма) и ХБП (II-IV стадии). На момент включения в исследование у 30 (65,2%) пациентов имелась пароксизмальная форма ФП, у остальных 16 (34,8%) была постоянная форма ФП. Форма ФП определялась на основании данных выписных эпикризов из историй болезни и при регистрации ЭКГ. При включении в исследование все пациенты с пароксизмальной формой ФП имели синусовый ритм. Длительность ФП на момент исследования варьировала от 6 месяцев до 13 лет, в среднем составила 5,3 лет (1,1; 7,6) (табл. 1).

Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливался в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО,

2013). При этом у всех больных ХСН протекала с сохранной фракцией выброса (ФВ) и проявлялась легко-умеренным ограничением физической активности (I-II классом по NYHA).

**Таблица 1**

**Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Средний возраст, годы	69±9
Мужчины, n (%)	21 (45,7)
Курящие, n (%)	12 (26,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	46 (100)
Документированная длительность ФП, лет	5,3 [1,1; 7,6]
ХБП II-IV стадий, n (%)	46 (100)
Документированная длительность ХБП, лет	4,7 [1,7; 7,4]
АГ, n (%)	41 (89,1)
1 степени, n (%)	1 (2,4)
2 степени, n (%)	11 (26,8)
3 степени, n(%)	29 (70,7)
ХСН (1-2 ФК по NYHA), n (%)	46 (100)
ИБС: стенокардия напряжения 1-2 ФК, n (%)	21 (45,65)
Ишемический инсульт, n (%)	6 (13)
Прием ИАПФ, n (%)	23 (50,0)
Прием АРА, n (%)	13 (28,3)
Прием бета-адреноблокаторов, n (%)	16 (34,8)
Прием дигидропиридиновых кальциевых блокаторов, n (%)	10 (21,7)
Прием антикоагулянтов, n (%)	20 (43,5)

Пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование, включавшее сбор анамнеза. При сборе анамнеза особое внимание уделяли наличию у пациентов факторов риска развития тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий в соответствии со шкалой стратификации риска (CHA2DS2-VASc), указаниям, документированным на основании выписных эпикризов о перенесенных ишемических инсультах и данных протоколов магнитно-резонансной томографии. Все случаи выявленных ишемических инсультов развились у пациентов после возникновения ФП, несмотря на проводимую профилактику тромбоэмболических осложнений. На момент возникновения нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу проводилась антитромботическая терапия в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП (ЕОК, 2010). Профилактическая терапия оральными антикоагулянтами (ОАК), как антагонистами витамина К (Варфарин), так и новыми ОАК с корректировкой дозы в зависимости от уровня СКФ проводилась у 20 (43,5%). Все пациенты, которым проводилась терапия Варфарином, на момент исследования имели целевые значения МНО (2,0-3,0). Всем пациентам с пароксизмальной формой ФП проводилась противорецидивная терапия антиаритмическими препаратами (амиодарон, соталол), а пациентам с постоянной формой ФП- терапия, направленная на контроль ЧСС согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП (РКО, 2012). В качестве антигипертензивной и нефропротективной терапии 36 пациентов (78,3%) получали модуляторы РААС –

23 (50%) ИАПФ и 13 (28,3%) АРА, а остальные 10 (21,7%) – дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов по причине отмены ИАПФ/АРА в связи со снижением у них уровня СКФ и увеличением концентрации креатинина крови на этапе до включения в исследование. Кроме того у 16 (34,8%) пациентов в комплекс терапии были включены бета-адреноблокаторы.

Артериальная гипертония имела место у 41 пациента (89,1%). С целью оценки степени контроля АГ проводилось офисное измерение артериального давления и анализ данных медицинской документации. Степень тяжести АГ определяли, ориентируясь на данные о наибольшем уровне артериального давления, указанные в медицинской документации до начала проведения антигипертензивной терапии в соответствии с национальными рекомендациями (РКО, 2010). Все пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию также согласно национальным рекомендациям. Целевые значения уровня АД были достигнуты у всех пациентов: средний уровень систолического АД на момент исследования составил  $129 \pm 7$  мм рт.ст., а уровень диастолического АД –  $81 \pm 8$  мм рт.ст.

## 2.2 Лабораторные методы исследования

Анемию диагностировали при снижении уровня гемоглобина на момент обследования менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин (ВОЗ, 2001). При этом никто из пациентов не получал препараты эритропоэтина.

Всем пациентам проводился общий анализ мочи с определением уровня протеинурии, анализ суточной мочи для определения степени альбуминурии (АУ). Биохимический анализ крови включал в себя оценку концентрации мочевой кислоты (норма < 415 мкмоль/л), уровня сывороточного креатинина, электролитного состава (концентрация калия и натрия крови), уровня NT-proBNP (медиана 3,4 пмоль/л у лиц моложе 75 лет и 20,3 пмоль/л – старше 75 лет).

Скорость клубочковой фильтрации определялась по расчетным формулам СКФ, рассчитывали по сокращенной формуле MDRD и СКD-EPI для креатинина. Стадии ХБП определяли в соответствии с классификацией Национального Почечного Фонда США (NKF K/DOQI, 2006) в зависимости от величины СКФ. Все пациенты имели ХБП II-IV стадий. Длительность существования ХБП варьировала от 10 месяцев до 12 лет и в среднем составила 4,7 лет (1,7;7,4).

## 2.3 Эхокардиографическое исследование

Всем пациентам проводилась эхокардиография. Исследование выполнялось в соответствии со стандартным протоколом. Для проведения эхокардиографии использовали аппарат ACUSON Sequoia-512 (Simens Medical Solution, USA) при помощи секторного фазированного датчика с частотой сканирования 3,5 МГц. Эхокардиографическое исследование осуществлялось как в одномерном, так и двухмерном режиме сканирования в том числе с использованием доплерографии в непрерывном и импульсном режимах. Основной целью данного диагностического метода было определение признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), выявление наличия диастолической дисфункции (ДД) миокарда левого желудочка, оценка систолической функции ЛЖ путем измерения фракции выброса (ФВ), измерение размеров ЛП. Фактическая масса миокарда ЛЖ определялась путем расчета по формуле Devereux R., Alonso D. (1986) –  $MMЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗС + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ , г), в которой ММЛЖ – масса

миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Проводилась индексация результатов к площади поверхности тела (м<sup>2</sup>). При индексе ММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> у женщин диагностировали ГЛЖ.

#### 2.4. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием статистической программы SPSS Statistics (IBM Corp.), версии 22.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для показателей интервального типа с нормальным характером распределения приведены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$ SD), данные же со значимо отличным от нормального характером распределения – в виде медианы с верхним и нижним квартилями-Me [LQ;UQ]. Результаты для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы отображены как абсолютные частоты и доли в группе в процентах. Значимость различий в группах для переменных с интервальным типом шкалы оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (при наличии отклонений от нормального распределения). Значимость различий в группах для переменных с номинальным типом шкалы оценивалась с помощью точного критерия Фишера. При сравнении групп использовали одномерный дисперсионный анализ (ANOVA). При определении связи между показателями применяли корреляционный анализ (непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена), определяли коэффициент корреляции (r) и уровень его значимости (p). Для определения многомерных зависимостей между различными признаками применяли процедуру многофакторного регрессионного анализа. Статистически значимыми считались различия средних величин и корреляционные связи при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных проводился в два этапа. Сначала все пациенты были разделены на 2 группы по стадиям ХБП: 1-ю группу составили 22 пациента с ХБП II стадии; 2-ю группу — 24 пациента с ХБП III и IV стадий. На втором этапе сравнивались пациенты, разделенные по форме ФП: 1-ю группу составили 30 человек с пароксизмальной формой ФП; 2-ю группу составили 16 человек с постоянной формой ФП. (табл. 2 и 3).

Для выявления факторов, определяющих характер течения ФП, сопоставлены клиничко-лабораторные особенности пациентов, разделенных по стадиям ХБП (табл. 2). При этом во 2-й группе 13 пациентов (54,2%) имели IIIa стадию, 6 пациентов (25,0%) – IIIb стадию и 5 пациентов (20,8%) – IV стадию ХБП (табл. 2).

Таблица 2

**Клиничко-демографические характеристики пациентов в зависимости от стадии хронической болезни почек**

Показатель	1-ая группа (ХБП II) n=22	2-ая группа (ХБП III-IV) n=24
Средний возраст, годы	64 $\pm$ 9*	72 $\pm$ 8
Мужчины, n (%)	10 (45,5)	11 (45,8)

Продолжение таблицы №2

Курящие, n (%)	5 (22,3)	7 (29,2)
Ишемический инсульт, n (%)	0 (0) *	6 (25)
Фибрилляция предсердий, n (%)	22 (100)	24 (100)
АГ, n (%)	19 (86,3)	22 (91,7)
1 степени, n (%)	1 (4,5)	0 (0)
2 степени, n (%)	6 (27,3)	5 (21,7)
3 степени, n(%)	12 (54,5)	17 (73,9)
Калий, мэкв/л	4,7±0,50	4,9±0,80
Натрий, мэкв/л	142±3,06	142±3,60
Мочевая кислота, мкмоль/л	334±88***	443±100
Уровень гемоглобина, г/л	139±16	138±24
Гематокрит, %	41,79±5,15	39,77±6,87
Креатинин крови, мг/дл	0,90[0,79;1,01]***	1,38[1,13;2,04]
Альбуминурия, мг/сут	5,47[3,5;7,9]	8,2[5,0;11,7]
ГЛЖ, n (%)	14 (63,6)	16 (76,2)
ЛП, см	3,9±0,5**	4,4±0,7
ДД, n (%)	17 (77,3)*	24 (100)
ФВ, %	59[57;61] *	56[52;59]
NT-proBNP, пмоль/л (log10)	1,32±0,58*	2,10±0,75
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	77,5±7,0***	49,6±14,2
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	76,3±8,4***	46,6±14,1
СНА2DS2-VASc, баллы	3±1**	5±1
Прием ИАПФ, n (%)	13 (59,1)	10 (41,7)
Прием АРА, n (%)	5 (22,7)	8 (33,3)
Прием дигидропиридиновых кальциевых блокаторов, n (%)	4 (18,2)	6 (25,0)
Прием антикоагулянтов, n (%)	6 (27,3)*	14 (60,9)

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 в сравнении с группой с ХБП III-IV стадий.

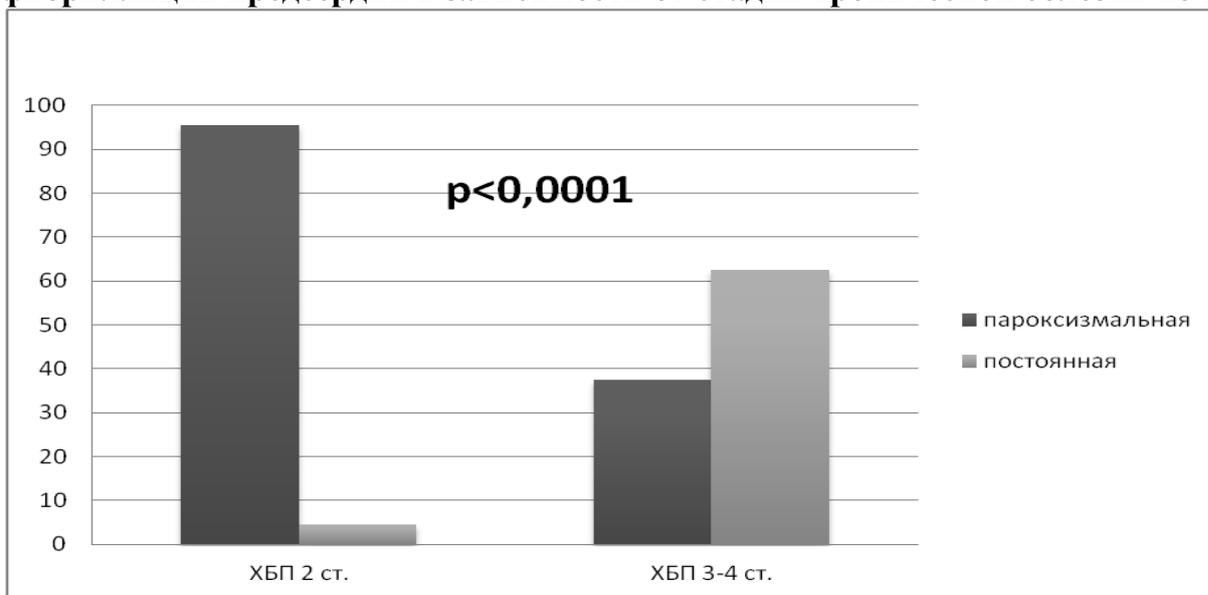
Пациенты обеих групп не различались по гендерному признаку, частоте курильщиков и липидному профилю. Вместе с тем пациенты второй группы были старше (64±9 vs 72±8), что в целом отражает популяционные тенденции. В обеих группах преобладали 2 и 3 степень тяжести АГ, при этом по представительству пациентов с различной степенью АГ группы были сопоставимы (p=0,09). Несмотря на это, во второй группе отмечены значимо большие размеры левого предсердия (3,9±0,5 vs 4,4±0,7см, p<0,01) и чаще регистрировалась диастолическая дисфункция ЛЖ (77,3 % vs 100,0 %, p<0,05). При этом частота встречаемости гипертрофии ЛЖ и уровень ФВ левого желудочка были сопоставимы в обеих группах (p>0,05). Уровень NT-proBNP был также достоверно выше среди пациентов второй группы (1,32±0,58 vs 2,10±0,75 пмоль/л (log10), p<0,05), при этом концентрация натрия в сыворотке крови пациентов обеих групп была сопоставима. Последнее косвенно свидетельствует об аддитивной роли снижения СКФ, помимо задержки натрия, в формировании объемной перегрузки в т.ч. левого предсердия при ХБП.

Во второй группе значимо выше был уровень мочевой кислоты (334±88 vs 443±100 мкмоль/л, p<0,001). Данное обстоятельство подчеркивает важное значение концентрации мочевой кислоты и как маркера тяжести почечного повреждения, и

как маркера повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Концентрации калия и гемоглобина в сравниваемых группах достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). Группы были сопоставимы по степени альбуминурии и проводимой нефропротективной терапии ( $p > 0,05$ ).

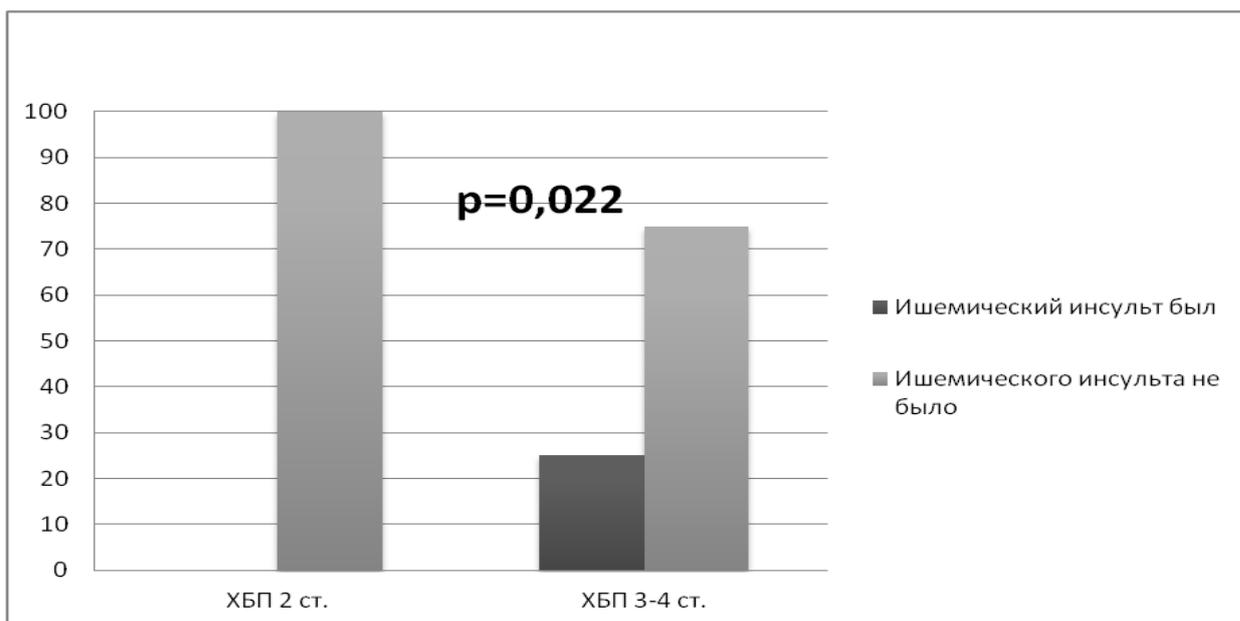
В результате проведенного сравнительного анализа частота постоянной формы ФП была достоверно выше среди пациентов второй группы (62,5%;  $n=15$ ;  $p < 0,0001$ ). В первой группе постоянную форму ФП имел лишь один пациент (4,5%). (рис. 1).

**Рисунок 1. Частота встречаемости пароксизмальной и постоянной формы фибрилляции предсердий в зависимости от стадии хронической болезни почек**

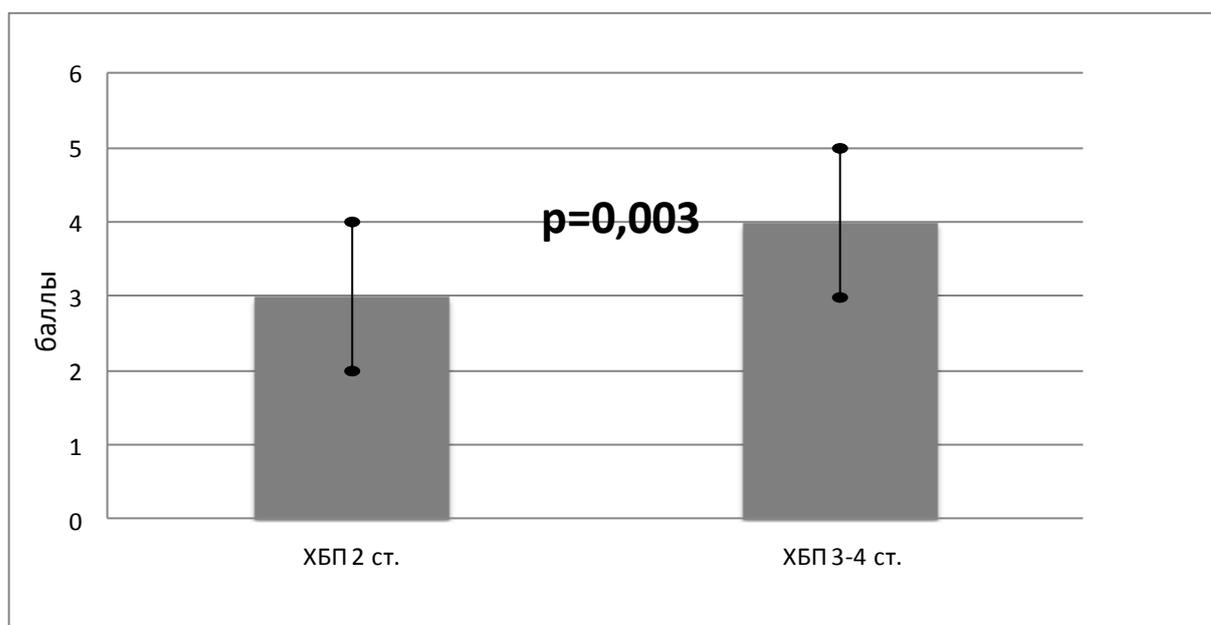


Ишемические инсульты были отмечены только во второй группе (рис. 2) при достоверно более чем в два раза частом применении ОАК. В этой же группе индекс риска развития тромбозэмболических осложнений ФП был значимо больше чем в группе сравнения (рис. 3).

**Рисунок 2. Частота ишемического инсульта в зависимости от стадии хронической болезни почек**



**Рисунок 3. Индекс риск развития тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA2DS2VASc**



Таким образом, у пациентов второй группы, с III-IV стадиями ХБП, отмечаются более тяжелые структурные и функциональные изменения ЛП при сопоставимом профиле степени тяжести АГ, что с одной стороны, очевидно, и объясняет большую частоту постоянных форм ФП, с другой - может свидетельствовать об АГ-независимой роли выраженности нарушения почечной функции в формировании ремоделирования ЛП.

Для уточнения ассоциаций между тяжестью ФП и стадиями ХБП, выявленных при проведении сравнительного анализа групп в зависимости от стадии ХБП, проведено сопоставление пациентов с пароксизмальной (n=30, 65,2%) и постоянной (n=16, 34,8%) формами ФП. (табл. 3).

**Таблица 3**

**Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий**

Показатель	1-ая группа (пароксизмальная форма ФП) n=30	2-ая группа (постоянная форма ФП) n=16
Средний возраст, годы	66±8	72±9
Мужчины, n (%)	13 (43,3)	8 (50,0)
Курящие, n (%)	7 (23,3)	5 (31,25)
Ишемический инсульт, n (%)	2 (6,7)	4 (25,0)
ХБП 2 ст., n (%)	21 (70,0)***	1 (6,3)
ХБП 3а ст., n (%)	7 (23,3)***	6 (37,5)
ХБП 3б ст., n (%)	1 (3,3)***	5 (31,3)
ХБП 4 ст., n (%)	1 (3,3)***	4 (25,0)
АГ, n (%)	26 (86,6)	15 (93,8)
1 степени, n (%)	1 (3,3)	0 (0)

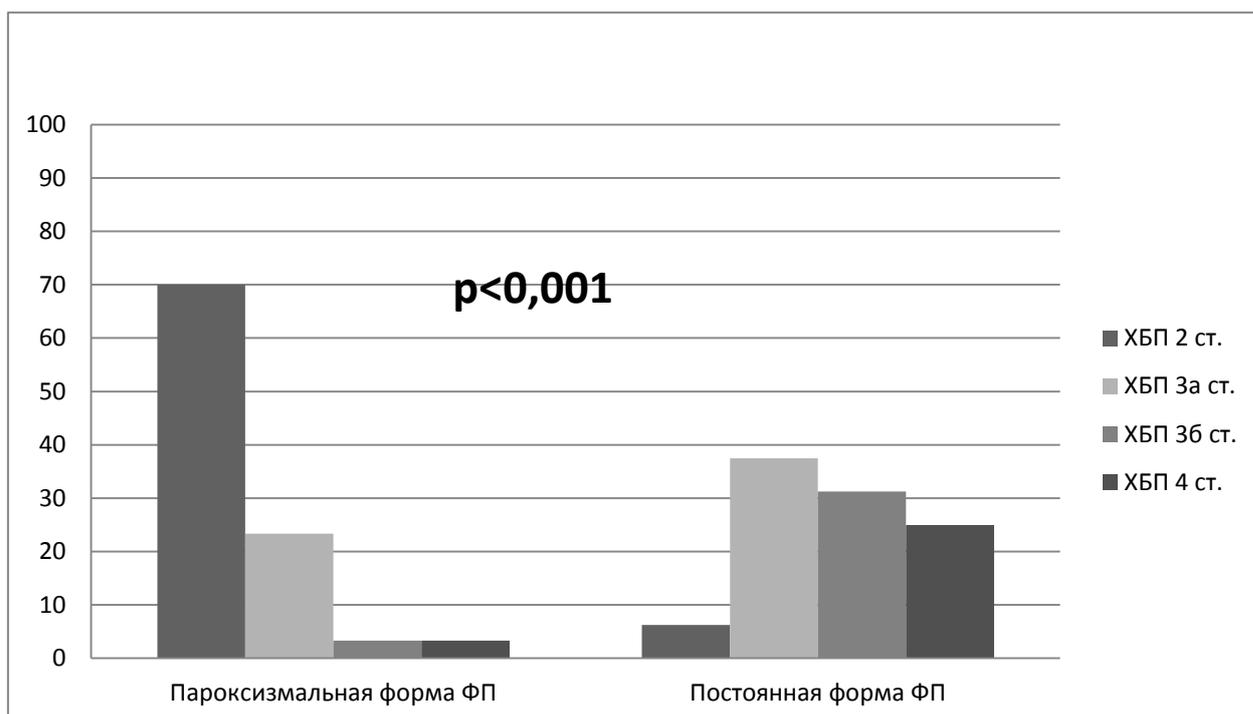
Продолжение таблицы №3

2 степени, n (%)	9 (30,0)	2 (12,5)
3 степени, n(%)	16 (53,3)	13 (81,3)
Общий холестерин, ммоль/л	5,27[4,08;6,20]	4,53[4,09;4,66]
Триглицериды, моль/л	1,51±0,87	1,72±0,72
Калий, мэкв/л	4,7±0,60*	5,1±0,80
Натрий, мэкв/л	142[141;145]	143[142;145]
Мочевая кислота, мкмоль/л	352±91**	483±106
Уровень гемоглобина, г/л	139[131;146]	135[105;154]
Гематокрит, %	40,85[38,14;43,89]	39,98[31,0;44,97]
Креатинин крови, мг/дл	0,99[0,84;1,13]***	1,40[1,20;2,43]
Альбуминурия, мг/сут	6,0[4,0;8,0] *	10,4[4,8;13,4]
ГЛЖ, n (%)	20 (66,7)	10 (76,9)
ЛП, см	4,1[3,8;4,4]**	4,8[4,2;5,6]
ДД, n (%)	25 (83,3)	16 (100)
ФВ, %	59[56;60]	56[51;59]
NT-proBNP, пмоль/л (log10)	1,34±0,58***	2,37±0,66
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	69,7[56,3;79,8]***	42,7[28,1;54,6]
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	68,3±16,9***	39,8±17,1
СНА2DS2-VASc, баллы	3±1	5±1
Прием антикоагулянтов, n (%)	11 (36,70)	9 (56,25)
Прием ИАПФ, n (%)	17 (56,7)	6 (40,0)
Прием АРА, n (%)	8 (29,6)	5 (35,7)

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 в сравнении с группой с постоянной формы ФП.

Установлено, что пациенты с постоянной формой ФП имели более продвинутые стадии поражения почек (табл. 2, рис. 14).

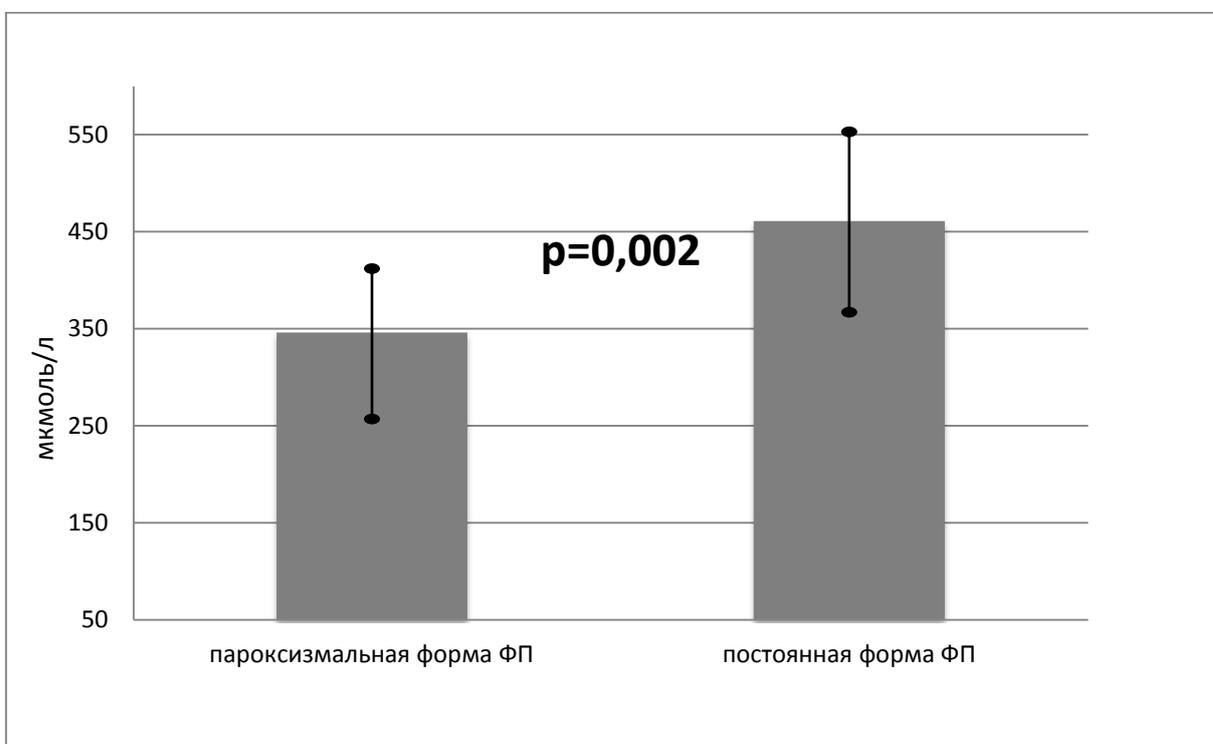
**Рисунок 4. Распределение стадий хронической болезни почек в зависимости от формы фибрилляции предсердий**



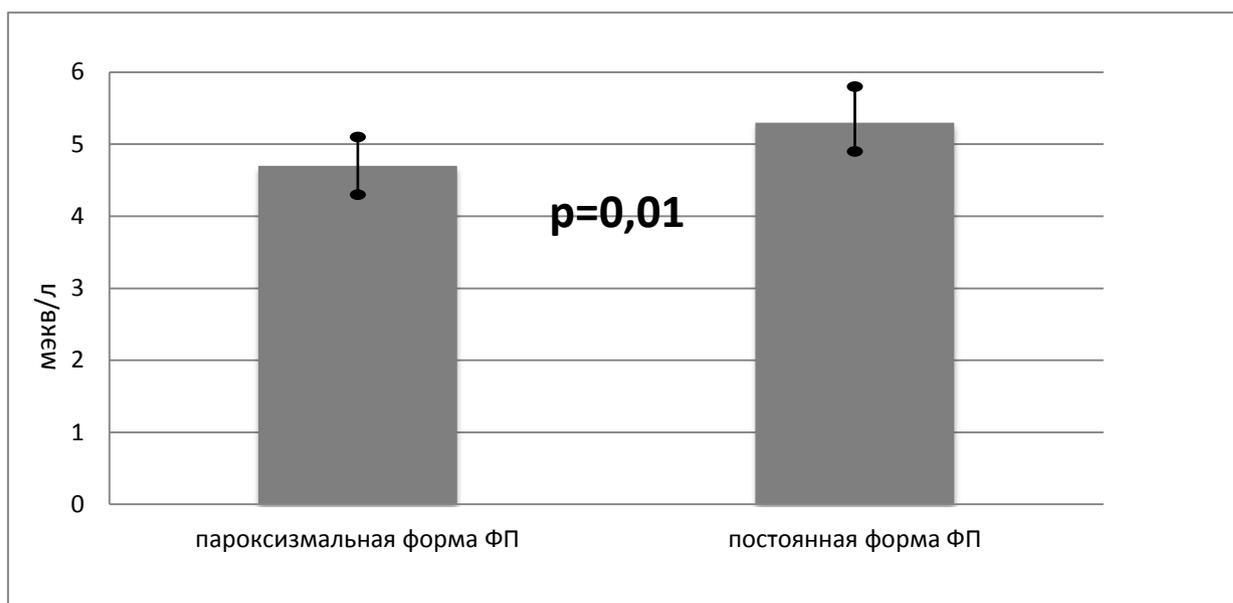
Пациенты с постоянной формой ФП были несколько старше, чем пациенты группы сравнения, при отсутствии гендерных различий. При постоянной форме ФП преобладали более тяжелые формы артериальной гипертонии (АГ 3 степени 81,3% vs 53,3%), но статистически значимых межгрупповых различий по профилю степени АГ не было (табл. 2).

В среднем по этой группе значимо больше были размеры ЛП ( $4,8[4,2;5,6]$  vs  $4,1[3,8;4,4]$  см,  $p<0,01$ ) и несколько чаще встречалась ГЛЖ (76,9% vs 66,7%,  $p>0,05$ ). Хотя наличие ДД отмечено у всех пациентов постоянной формой ФП, статистически значимых различий в выраженности ДД между группами не выявлено ( $p>0,05$ ). Уровень фракции выброса ЛЖ был сопоставим между пациентами обеих групп ( $p>0,05$ ). О более выраженной гемодинамической перегрузке у пациентов с постоянной формой ФП свидетельствует значимо более высокий уровень NT-proBNP ( $2,37\pm 0,66$  vs  $1,34\pm 0,58$  пмоль/л ( $\log_{10}$ ),  $p<0,001$ ) при сопоставимых концентрациях натрия в обеих группах. Сопоставимые концентрации натрия свидетельствуют о натрий-независимой перегрузке объемом вследствие более выраженного нарушения почечной функции в группе пациентов с постоянной формой ФП. Среди метаболических факторов, изменения которых могли быть связаны с ХБП, у пациентов постоянной формой ФП отмечался значимо более высокий уровень мочевой кислоты (рис. 5), а также более высокие концентрации калия (рис. 6) и несколько более низкий уровень гемоглобина ( $135[105;154]$  vs  $139[131;146]$  г/л,  $p>0,05$ ).

**Рисунок 5. Уровень мочевой кислоты в зависимости от формы фибрилляции предсердий**



**Рисунок 6. Уровень калия в зависимости от формы фибрилляции предсердий**



Кроме этого при постоянной форме ФП среднее значение креатинина крови было в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Был значимо выше и уровень альбуминурии, хотя и находящейся в пределах референсных значений, что также косвенно свидетельствует о более тяжелом поражении почек у пациентов этой группы.

Ишемический инсульт при постоянной форме ФП встречался в 3,7 раза чаще, чем у пациентов с пароксизмальной формой аритмии, но эти различия не носили статистически значимого характера. При этом обращало на себя внимание то, что все случаи инсульта имели место только у больных с ХБП III-IV стадий при практически одинаковой частоте у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП – 2 (22,2%) из 9 и 4 (26,7%) из 15 случаев соответственно.

Полученные данные свидетельствуют об определенном вкладе снижения СКФ в формирование риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с неклапанной ФП, вероятно, даже более значимом, чем тяжесть последней, что должно учитываться при дальнейшем совершенствовании риск-стратификации подобных осложнений. С учетом наметившейся в последнее время тенденции отклонения парадигмы профилактики ТЭО от постулата равенства различных форм ФП при выборе противотромботической терапии к пониманию более значимых негативных последствий постоянной формы ФП и необходимости более «агрессивных» профилактических мероприятий при ней (Ganesan A.N. et al. 2016) для персонализации этих мероприятий могут быть использованы данные о наиболее высоком риске ТЭО у пациентов с сочетанием постоянной формы ФП и ХБП III-IV стадий.

Для подтверждения выявленных ассоциаций между ФП и ХБП было предпринято два регрессионных анализа, где последовательно в качестве постоянной переменной были СКФ и форма ФП.

Среди изученных показателей, для прогрессирования снижения уровня СКФ наиболее значимыми были постоянная форма ФП ( $\beta$  -26,760, 95% ДИ [-38,603; -14,918],  $p < 0,001$ ) и уровень гемоглобина (в г/л) ( $\beta$  0,238, 95% ДИ [0,077; 0,578],  $p = 0,012$ ). Связь уровня СКФ с концентрацией NT-proBNP, калия, натрия, мочевой кислоты, размерами ЛП, фракцией выброса ЛЖ, приемом антикоагулянтов, АРА

и/или ИАПФ оказалась незначимой (табл. 5). Полученные данные демонстрируют независимый характер связи между выраженностью ХБП и тяжестью ФП. Ожидаемый параллелизм между снижением СКФ и уровня гемоглобина может гипотетически рассматриваться в качестве одного из патогенетических звеньев, обуславливающих подобный вариант кардиоренальных отношений, когда в условиях ХБП миокард может оказаться особенно чувствительным к снижению уровня гемоглобина, даже в пределах референсных значений (Милованов Ю.С. и соавт. 2010; Фомин В.В. и соавт. 2011).

**Таблица 5**

**Многофакторная регрессия: переменная отклика – скорость клубочковой фильтрации**

Независимая переменная	Коэффициент бета	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Форма ФП	-26,760	-38,603	-14,918	<0,001
Уровень гемоглобина	0,238	0,077	0,578	0,012

В свою очередь, для развития постоянной формы ФП, в ходе пошагового регрессионного анализа, оказались значимыми предикторами только СКФ: ( $\beta$  -0,139 95% ДИ [0,776; 0,976],  $p=0,018$ ) и размер ЛП (в см) ( $\beta$  3,051, 95% ДИ [2,061; 216,808],  $p=0,01$ ). Влияние остальных изученных параметров, таких как концентрация NT-proBNP, калия, натрия, гемоглобина, мочевой кислоты, размеры ЛП, фракция изгнания ЛЖ; прием антикоагулянтов; прием АРА и ИАПФ было менее значимым (табл. 6).

**Таблица 6**

**Многофакторная регрессия: переменная отклика - форма фибрилляции предсердий**

Независимая переменная	ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
СКФ	0,87	0,776	0,976	0,018
Размер ЛП	21,139	2,061	216,808	0,01

Таким образом, результаты многофакторной регрессии показывают, что имеется достоверная взаимосвязь между снижением СКФ, формой фибрилляции предсердий и уровнем гемоглобина, а персистенция фибрилляции предсердий тесно связано с уровнем СКФ и размером левого предсердия (табл. 5).

**ВЫВОДЫ**

1. С тяжестью ХБП прямо связаны более высокая вероятность постоянной ФП, высокий уровень NT-proBNP и более выраженное ремоделирование левого предсердия при сопоставимых частоте и выраженности АГ, степени морфофункциональных нарушений левого желудочка
2. Тяжесть течения ФП у больных с ХБП ассоциирована со снижением СКФ, уровня гемоглобина, а также с повышением уровня NT-proBNP, калия, мочевой кислоты и увеличением размеров левого предсердия. При этом, по

данным многофакторного анализа, независимый характер эта связь имеет только в отношении СКФ ( $\beta -0,139$ ,  $p=0,018$ ) и уровня гемоглобина ( $\beta 0,238$ ,  $p=0,012$ )

3. Индекс риска тромботических осложнений фибрилляции предсердий у пациентов с 3-4 стадиями ХБП почти в 1,5 раза выше, чем у больных со второй стадией ( $p=0,003$ )
4. Частота перенесенного ишемического инсульта при ХБП 3-4 стадии достоверно выше, чем у больных с менее выраженным снижением СКФ ( $p=0,022$ ) и не зависит от формы фибрилляции предсердий

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В качестве биомаркера и предиктора развития ФП у больных ХБП можно использовать уровень NT-proBNP.
2. При ХБП оценка уровня СКФ может иметь предикторное значение при восстановлении синусового ритма.
3. Снижение СКФ до уровня, соответствующего 3 стадии ХБП, может служить дополнительным фактором в принятии решения о назначении антитромботической терапии.
4. Пациентам с ХБП, начиная со 2 стадии, целесообразна динамическая оценка структурно-функциональных показателей сердца.
5. С целью дополнительной профилактики развития ФП у пациентов с ХБП следует контролировать уровень гемоглобина, концентрацию калия и мочевой кислоты в сыворотке крови.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий // Клиническая Нефрология. – 2010. – №6. – С. 34 – 38.
2. Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Биомаркеры стратификации риска у больных фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Клиническая Нефрология. – 2015. – №1. – С. 48-54
3. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – 24 (3). – С. 1-7
4. Киякбаев Г.Г., Фомин В.В., Краснова Т.Н. Клинико-патогенетические ассоциации при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек // Клиническая Нефрология. – 2015. – №5-6. – С. 23-28.

#### **Киякбаев Гайрат Гайратович (Российская Федерация)**

#### **Клинико-патогенетические особенности фибрилляции предсердий у больных хронической болезнью почек II-IV стадий.**

В исследование включено 46 пациент с хронической болезнью почек (ХБП) II-IV стадий в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). Изучены клинико-патогенетические ассоциации при сочетании ФП и ХБП. Среди всех обследованных больных частота постоянной формы ФП была достоверно выше среди пациентов III-IV стадий ХБП (15 vs 1,  $p<0,05$ ). У пациентов с ХБП III-IV стадий по сравнению с больными ХБП II стадий достоверно выше были уровни креатинина (0,90[0,79;1,01] vs 1,38[1,13;2,04] мг/дл,  $p<0,001$ ), мочевой кислоты (334±88 vs 443±100 мкмоль/л,

$p < 0,001$ ). Уровень NT-proBNP также был выше в группе ХБП III-IV стадий ( $1,32 \pm 0,58$  vs  $2,10 \pm 0,75$  пмоль/л ( $\log_{10}$ ),  $p < 0,05$ ). Ишемические инсульты были отмечены только в группе ХБП III-IV стадий ( $n=6$ ,  $p < 0,05$ ). Пациенты этой группы чаще принимали антикоагулянты (14 (60,9%) vs 6 (27,3%),  $p < 0,05$ ) и имели более высокий стратификационный риск тромбоэмболических осложнений ФП ( $5 \pm 1$  vs  $3 \pm 1$ ,  $p < 0,01$ ). Пациенты с ХБП III-IV стадий имели достоверно больший размер левого предсердия (ЛП) ( $3,9 \pm 0,5$  vs  $4,4 \pm 0,7$  см,  $p < 0,01$ ), кроме того, все пациенты этой группы имели диастолическую дисфункцию ЛЖ ( $p < 0,05$ ). При постоянной форме ФП среднее значение креатинина крови было в 1,4 раза выше, чем в группе с пароксизмальной формой ( $p < 0,001$ ). У пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП также достоверно выше были уровни мочевины ( $483 \pm 106$  vs  $352 \pm 91$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) и калия крови ( $5,1 \pm 0,80$  vs  $4,7 \pm 0,60$  мэкв/л,  $p < 0,05$ ). Уровень NT-proBNP также был выше в группе пациентов с постоянной формой ФП ( $2,37 \pm 0,66$  vs  $1,34 \pm 0,58$  пмоль/л ( $\log_{10}$ ),  $p < 0,001$ ). Размер ЛП статистически значимо был больше у пациентов с постоянной формой ФП ( $4,8[4,2;5,6]$  vs  $4,1[3,8;4,4]$  см,  $p < 0,01$ ).

Среди изученных показателей, для прогрессирования снижения уровня СКФ наиболее значимыми были постоянная форма ФП ( $\beta -26,760$ , 95% ДИ  $[-38,603; -14,918]$ ,  $p < 0,001$ ) и уровень гемоглобина (в г/л) ( $\beta 0,238$ , 95% ДИ  $[0,077; 0,578]$ ,  $p = 0,012$ ). В свою очередь, для развития постоянной формы ФП, в ходе пошагового регрессионного анализа, оказались значимыми предикторами только СКФ: ( $\beta -0,139$  95% ДИ  $[0,776; 0,976]$ ,  $p = 0,018$ ) и размер ЛП (в см) ( $\beta 3,051$ , 95% ДИ  $[2,061; 216,808]$ ,  $p = 0,01$ ).

**Kiyakbaev Gayrat Gayratovich (Russian Federation)**

### **Clinical features and pathogenesis of atrial fibrillation in patients with stage II-IV chronic kidney disease.**

The study included 46 patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) II-IV stages. Studied possible clinical and pathogenic associations of combination of atrial fibrillation and chronic kidney disease stages II-IV. Among all patients enrolled into the study the prevalence of persistent AF was significantly higher in patients with III-IV stages of CKD (15 vs 1,  $p < 0,05$ ). Patients with III-IV stage CKD had significantly higher levels of creatinine ( $0,90[0,79;1,01]$  vs  $1,38[1,13;2,04]$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), uric acid ( $334 \pm 88$  vs  $443 \pm 100$  mmol/l,  $p < 0,001$ ) as compared with the patients with stage II CKD. The level of NT-proBNP was also higher in group of CKD III-IV stages ( $1,32 \pm 0,58$  vs  $2,10 \pm 0,75$  pmol/l ( $\log_{10}$ ),  $p < 0,05$ ). All patients with a history of ischemic stroke were referred to stage III-IV CKD group ( $n=6$ ,  $p < 0,05$ ). Patients of this group were taking anticoagulants more often (14 (60,9%) vs 6 (27,3%),  $p < 0,05$ ) and had a higher stratification risk of thromboembolic complications of AF ( $5 \pm 1$  vs  $3 \pm 1$ ,  $p < 0,01$ ). Patients with III-IV stage CKD had significantly larger size of left atrium LA ( $3,9 \pm 0,5$  vs  $4,4 \pm 0,7$  cm,  $p < 0,01$ ), moreover, all patients in this group had left ventricular diastolic dysfunction ( $p < 0,05$ ). In persistent AF the mean value of serum creatinine was 1.4 times higher than in the group with paroxysmal ( $p < 0,001$ ). Patients with persistent AF had significantly higher levels of uric acid ( $483 \pm 106$  vs  $352 \pm 91$  mmol/l,  $p < 0,01$ ) and potassium levels ( $5,1 \pm 0,80$  vs  $4,7 \pm 0,60$  mEq/l,  $p < 0,05$ ) as compared with the patients with paroxysmal AF. The level of NT-proBNP was also higher in the group of patients with persistent AF ( $2,37 \pm 0,66$  vs  $1,34 \pm 0,58$  pmol/l ( $\log_{10}$ ),  $p < 0,001$ ). They also had significantly larger size of LA ( $4,8[4,2;5,6]$  vs  $4,1[3,8;4,4]$  cm,  $p < 0,01$ ).

Among the studied parameters for the progression of decline in GFR level of the most significant were persistent AF ( $\beta -26,760$ , 95% CI  $[-38.603, -14.918]$ ,  $p < 0,001$ ) and the level of hemoglobin (in g/l) ( $\beta 0,238$ , 95% CI  $[0.077; 0.578]$ ,  $p = 0,012$ ). In turn, the development of persistent AF in stepwise regression analysis were significant predictors of GFR only: ( $\beta -$

0,139 95% CI [0,776; 0,976], p=0,018) and the LA size (cm) ( $\beta$  3,051, 95% CI [2,061; 216,808], p=0,01).

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДД – диастолическая дисфункция

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭХО–КГ – эхокардиография

BNP – brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

NT-proBNP – N-terminal pro brain natriuretic peptide, N-концевой домен предшественника мозгового натрийуретического пептида