

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи



Сизова Ольга Анатольевна

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЖИЗНЕОПАСНЫХ АРИТМИЙ ПРИ
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Е.В. Гончарова

ЧИТА-2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Хроническая болезнь почек: определение, этиология, распространенность.....	15
1.2. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с хронической болезнью почек. Нарушения ритма сердца, длительность интервала QT, дисперсия интервала QT и поздние потенциалы желудочков при хронической почечной недостаточности.....	19
1.3. Значение изменений жирнокислотного состава крови в развитии нарушений ритма сердца у больных с хронической почечной недостаточностью.....	27
1.4. Особенности variability ритма сердца у больных с хронической почечной недостаточностью.....	34
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИИ.....	41
2.1. Клиническая характеристика собственного материала.....	41
2.2. Методы исследования.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1. Особенности нарушений ритма сердца, длительности интервала QT, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков у пациентов с хронической почечной недостаточностью.....	60
3.2. Особенности variability ритма сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью	71
3.3. Содержание НЭЖК и глицерина в плазме крови и жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных с хронической почечной недостаточностью.....	76
3.4. Предиоры фатальных нарушений ритма сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.....	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

Большое количество научных исследований во всем мире посвящено изучению хронической болезни почек (ХБП) [1, 8, 9, 15, 27, 53, 54, 55, 80, 88, 127, 134, 155, 159, 161, 172, 184, 185, 197, 205, 207, 208, 214, 216]. Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью данной патологии в популяции, необходимостью проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациентам с терминальной стадией ХБП, большой частотой осложнений как самой ХБП, так и проводимой ЗПТ, а также выраженным снижением качества жизни у данной категории больных [3, 10, 26, 42, 43, 44, 64, 67, 81, 84, 94, 125, 151, 158, 163, 175, 176, 177, 179, 180, 188, 200, 213]. В ходе крупномасштабных научных исследований было установлено, что болезни почек охватывают более 750 млн. человек в мире [141, 143]. Наряду с такими заболеваниями, как ИБС, гипертоническая болезнь и сахарный диабет патология почек занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, а также смертности [164, 197]. В России ХБП страдают около 14 млн человек. Заболевания почек на сегодняшний день занимают 11 место в качестве причины смерти и 17 место – как причина нетрудоспособности [82, 95].

Осложнения хронической болезни почек поражают все органы и системы. Почечная недостаточность приводит к появлению широко известных симптомов уремии. Менее тяжелая ХБП представляет собой независимый фактор риска как сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и других состояний (например, инфекций или функциональных и когнитивных нарушений) [24, 42, 103, 123, 128, 212, 215]. Факторы, ассоциированные с прогрессированием ХБП и повышенным риском развития ССЗ, в значительной степени совпадают. Следовательно, ориентация на модифицируемые факторы риска позволит и снизить риск ССЗ у лиц с ХБП и

затормозить прогрессирование ХБП до терминальной почечной недостаточности (ТХПН) [53, 216]. Известно, что заместительная почечная терапия (гемодиализ или перитонеальный диализ) или трансплантация почки для лечения хронической почечной недостаточности требуются только 1% пациентов с ХБП [41, 53]. Однако большинство пациентов с ХБП не доживают до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей ЗПТ, так как погибают в додиализную стадию от осложнений, преимущественно кардиоваскулярных (90%) [48]. Среди таких осложнений преобладают инфаркт миокарда, инсульт, ВСС.

У пациентов, доживших до стадии ТХПН и получающих терапию методом гемодиализа, смертность от кардиальных катастроф в несколько раз выше, чем в общей популяции [108]. Согласно литературным данным, к концу первого года программного гемодиализа умирает примерно каждый пятый пациент, в структуре летальности лидирующее место занимают ССЗ и их осложнения. Среди молодых пациентов до 45 лет преобладают сердечные аритмии и внезапная сердечная смерть. В возрастной категории старше 45 лет преобладают острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и мозговой инсульт [108].

Высокая сердечная смертность является следствием сочетания традиционных и нетрадиционных факторов риска развития ССЗ у диализной популяции больных. Нетрадиционные факторы риска представляют собой совокупность токсико-метаболических и гемодинамических воздействий на миокард, обусловленных как поражением почек, так и проводимой заместительной терапией.

В настоящее время проведено множество научных исследований, в которых показано развитие у больных с хронической почечной недостаточностью гипертрофии левого желудочка, диастолической и систолической дисфункций левого желудочка, расширение камер левых отделов сердца, кальцификация клапанного аппарата сердца, развитие эндотелиальной дисфункции, а также формирование клинических симптомов

АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности [4, 6, 16, 17, 19, 20, 21, 25, 32, 33, 34, 38, 120, 129, 130, 133, 150, 169, 170, 171, 192].

С позиции кардиолога особый интерес представляют факторы риска развития нарушений ритма сердца, особенно, фатальных желудочковых аритмий, обуславливающих высокую летальность молодых пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. На сегодняшний день достаточно подробно изучены характер и частота сердечных аритмий у пациентов с ХБП [139, 146, 154, 209]. У данной категории больных имеется склонность к развитию мерцания и трепетания предсердий, суправентрикулярной тахикардии, желудочковой экстрасистолии (политопной, аллоритмированной) и внезапной сердечной смерти [70, 71, 116, 202]. Желудочковые аритмии, по данным разных авторов, развиваются у 28-77% пациентов на программном гемодиализе [12, 105], причем нередко, они представлены желудочковой тахиаритмией типа пируэт – фатальной аритмией, приводящей к синдрому внезапной сердечной смерти [178]. В целом, летальность от нарушений сердечного ритма у пациентов с терминальной ХПН составляет 22-27%. Частота встречаемости аритмий заметно увеличивается по мере увеличения степени тяжести ХБП [116].

Высокоинформативными методами прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий являются современные инструментальные исследования – холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение ВРС, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT, отражающих функциональную нестабильность миокарда [14]. В литературе встречается немного работ, посвященных комплексному изучению электрофизиологических показателей сердца у больных с ХБП, в том числе, находящихся на лечении гемодиализом. В ряде исследований показано удлинение интервала QT у пациентов с ХБП, которое значительно выражено у больных, получающих гемодиализ, по сравнению с додиализной стадией, во время самого сеанса гемодиализа, а также в ночное время [25, 58, 85, 122].

Поздние потенциалы желудочков, характеризующие присутствие в миокарде участков с медленным проведением электроимпульса, служащих местом возникновения волны ре-энтри и причиной желудочковых аритмий [96, 189, 193, 198] также были зарегистрированы у пациентов с ХБП, находящихся на программном гемодиализе, что выражалось нарушением показателей TotQRSF, LAS40 и RMS40 [85].

С внедрением в широкую клиническую практику метода вариабельности ритма сердца у больных с ХБП были проведены исследования по изучению различных параметров ВРС: мощности спектра в диапазоне очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF), а также общей мощности спектра. Установлено увеличение указанных параметров во время проведения гемодиализа и значимое снижение после этой процедуры, что свидетельствует о патологических изменениях, протекающих в регуляторных механизмах сердечного ритма под влиянием сеанса гемодиализа [122]. В исследованиях было выявлено статистически значимое уменьшение параметров ВСР у диализных пациентов и у реципиентов трансплантата почки [11, 12, 86, 87, 147, 166].

В настоящее время по-прежнему актуальными остаются аспекты, связанные с изучением синдрома нарушения утилизации свободных жирных кислот миокардом, характеризующегося значительным повышением их уровня, наряду со снижением содержания глицерола и ростом коэффициента НЭЖК/глицерол [28, 30, 31, 36, 37, 39, 40, 45, 49, 62, 63, 75, 93, 104, 106, 107, 113]. Наличие указанного синдрома, проявляющегося нарушением соотношения ЖК за счет повышения доли насыщенных жирных кислот и уменьшения доли полиненасыщенных ЖК, таких, как арахидонат, α -линолеат и ряда других, а также возрастанием коэффициента их ненасыщенности, сопровождается повышением частоты развития сердечной недостаточности, а также ухудшением прогноза при ряде сердечно-сосудистых заболеваний: нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, гипертонической болезни с сердечной недостаточностью, и при поражениях

сердца некоронарогенного происхождения: анемической, климактерической, тиреотоксической кардиомиопатиях, поражении сердца при простатите, подагре, отравлении уксусной кислотой, остром алкогольном поражении сердца [28, 30, 37, 45, 49, 62, 63, 75, 93, 104, 106, 107, 11345, 104, 106]. При этом доказана взаимосвязь нарушений состава жирных кислот крови, обладающих кардиотоксичностью, с возникновением желудочковых аритмий [45, 104, 106]. При ХБП уровень жирных кислот в крови, фракционный состав ЖК практически не изучался. В единичных работах показано нарушение количественного и качественного состава ЖК у детей с латентной формой хронической почечной недостаточности, при этом взаимосвязь этих изменений с частотой аритмий, изменением электрофизиологических параметров сердца не изучалась [5].

В этой связи, представляет интерес комплексное исследование изменений вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков во взаимосвязи с жирнокислотным составом крови и нарушениями ритма сердца у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, с точки зрения ранней диагностики и прогнозирования фатальных желудочковых аритмий у данной категории пациентов, что открывает перспективы для поиска патогенетически обоснованных методов предупреждения и лечения указанных осложнений, увеличению продолжительности жизни, улучшению прогноза.

Цель исследования:

Изучить особенности вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала QT и жирнокислотного состава крови у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, во взаимосвязи с желудочковыми нарушениями ритма.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и характер нарушений ритма сердца, а также особенности variability ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью.
2. Исследовать содержание неэстерифицированных жирных кислот, глицерола и фракционного состава жирных кислот сыворотки крови у данной категории больных.
3. Определить прогностическую роль изученных показателей в развитии жизнеугрожающих аритмий у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые установлено наличие у пациентов с ХБП синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, что проявлялось повышением уровня НЭЖК в плазме крови, наряду со снижением содержания глицерола в сыворотке крови, и, соответственно, увеличением коэффициента НЭЖК/глицерол. Выявленные нарушения прогрессивно нарастали в зависимости от частоты желудочковой экстрасистолии и от стадии ХБП.

У пациентов с ХБП выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК липидов плазмы крови и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК за счет ω 3-ПНЖК (α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) кислоты) и арахидоновой кислоты, а также увеличение коэффициента отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω 3/ ω 6-ПНЖК. Указанные нарушения были максимально выражены у пациентов с терминальной стадией ХПН и при наличии частой желудочковой экстрасистолии.

Выявленные метаболические нарушения (количественного и качественного жирнокислотного состава крови) у больных ХБП тесно

коррелировали с изменениями электрофизиологических параметров (маркерами электрической нестабильности миокарда): снижением общей variability ритма сердца, активацией симпатического звена вегетативной нервной системы, увеличением продолжительности интервала QT, дисперсии интервала QT, выявлением поздних потенциалов желудочков, а также наличием частой желудочковой экстрасистолии.

В многофакторной регрессионной модели установлены предикторы развития желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования получены новые сведения о взаимосвязи метаболических и электрофизиологических нарушений миокарда у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе. Выявленные нарушения взаимосвязаны между собой и прогрессивно нарастают в зависимости от стадии ХБП и частоты желудочковой экстрасистолии.

Раскрыта роль синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, заключающегося в накоплении неэстерифицированных жирных кислот и нарушении соотношения насыщенных и ненасыщенных ЖК, в качестве фактора кардиотоксичности и триггера опасных желудочковых аритмий у пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

Продемонстрирована необходимость комплексного изучения электрофизиологических и метаболических показателей: variability ритма сердца, длительности и дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, а также количественного и качественного состава жирных кислот сыворотки крови у больных с терминальной ХПН, что раскрывает возможности ранней диагностики и прогнозирования опасных желудочковых аритмий у данной категории больных.

Предложены независимые предикторы возникновения фатальных желудочковых нарушений ритма у пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе, которые могут применяться в клинической практике с целью своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии для профилактики фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти у данной категории больных.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведенное нами исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов обследованных пациентов. В работе были проведены: сбор анамнеза, оценка клинической картины пациентов с ХБП, инструментальные, лабораторные исследования. Использованы следующие функциональные методики: ЭКГ на аппарате «Поли-Спектр-8/ЕХ» (Россия); холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04-3РМ» (Россия, г. С-Пб) в течение 20 ± 4 ч.; поздние потенциалы желудочков с помощью кардиокомплекса «Инкарт» по методике М. Simson с применением трех ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40-250 Гц; средний уровень шума 0,3-0,8 мкВ) [204]; вариабельность ритма сердца оценивалась следующими способами: на основании 5-минутной записи ЭКГ и анализа суточной записи ЭКГ. Во время 5-минутной записи ЭКГ с использованием системы «Нейро-Софт» (Россия) и программы «Поли-Спектр-Ритм» выполнялся автоматический анализ спектральных показателей ВРС. При суточной записи ЭКГ, выполненной с помощью монитора «Кардиотехника-04-3РМ», с использованием одноименной программы, оценивали временные параметры ВРС. Анализ дисперсии интервала QT проводился автоматически с помощью программного модуля «Поли-Спектр-QT» на аппарате «Поли-Спектр-8/ЕХ» (Россия, г. Иваново).

Лабораторные исследования были выполнены в биохимической лаборатории НИИ медицинской экологии при Читинской государственной медицинской академии. В работе была использована следующая аппаратура:

спектрофотометр СФ-256 УВМ, полианализатор ФП-901, центрифуги ОПН 3-М и ОПН 8, СМ-50, газовый хроматограф «Кристалл 2000 м» (Россия). С целью определения общего уровня НЭЖК в сыворотке крови применяли метод колориметрического определения медных солей. Методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой вычисляли уровень глицерола в сыворотке крови. Фракционный состав ВЖК в сыворотке крови определяли с использованием экстракции липидов из плазмы крови методом J. Folch et al. [162] и метилированием жирных кислот по К. М. Синяк и соавт. [102].

Использованная методология позволила установить взаимосвязь опасных желудочковых аритмий с изменением параметров, характеризующих функциональную нестабильность миокарда, у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, а также разработать ранние диагностические критерии и предикторы фатальных желудочковых аритмий у данной категории больных, что может позволить в дальнейшем разработать новые патогенетически обоснованные подходы в терапии сердечных аритмий и профилактике внезапной смерти.

Внедрение результатов работы

Результаты выполненного исследования внедрены в работу отделения гемодиализа Краевой клинической больницы г. Читы и отделения амбулаторного гемодиализа Клинического медицинского центра г. Читы. Материалы, полученные в ходе исследования, применяются в учебном процессе на кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО ЧГМА.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, имеются нарушения

электрофизиологических параметров сердца: дисбаланс показателей variability ритма сердца, проявляющийся снижением общей мощности спектра, активацией симпатического звена и снижением парасимпатической составляющей, удлинение интервала QT, повышение дисперсии интервала QT, наличие поздних потенциалов желудочков. Выявленные нарушения имеют разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между собой и зависят от стадии ХБП и наличия частой желудочковой экстрасистолии.

2. В развитии желудочковой экстрасистолии высоких градаций у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, играют роль нарушения количественного и качественного состава жирных кислот липидов крови. Выявленные нарушения жирнокислотного состава тесно взаимосвязаны с показателями электрической нестабильности миокарда и зависят от стадии ХБП. Установленные нарушения жирнокислотного состава липидов крови, наряду с изменениями электрофизиологических параметров сердца могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики желудочковых нарушений ритма высоких градаций у данной категории больных.
3. Ряд изученных показателей (увеличение общего содержания НЭЖК, увеличение отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК, гиперкалиемия, снижение содержания арахидоновой кислоты, увеличение отношения LF/HF, дисперсии интервала QT, показателя TotQRSF и показателя LAS40) могут использоваться для оценки риска возникновения фатальных желудочковых аритмий у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Степень достоверности и апробация работы

Степень разработанности темы определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных

лабораторных и инструментальных методов исследования и подтверждается адекватными методами статистической обработки материала с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0» (StatSoft, USA). Для определения эффективности показателей, имеющих прогностическую ценность, проводили изучение независимых признаков с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Результаты исследования представлены: на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2013), Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (Бухара, 2013), II съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2014), III съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2015), XVII Международной молодежной научно-практической конференции: Молодежь Забайкалья: здоровая нация - устойчивое развитие региона (Чита, 2015), V съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2017), Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018).

Личный вклад автора в исследование

Автором разработан дизайн исследования, проводился отбор пациентов для включения в исследование, с учетом клинико-anamnestических особенностей заболевания, выполнен ряд инструментальных методов исследования, а именно: ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование variability ритма сердца, продолжительности интервала QT, величины дисперсии интервала QT, определение поздних потенциалов желудочков. Исследованием было предусмотрено изучение количественного

и качественного состава жирных кислот липидов крови. Статистическая обработка результатов проведена автором. По результатам исследования опубликованы научные труды в рецензируемых журналах и материалах научно-практических конференций. Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую медицину и учебный процесс на кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО ЧГМА.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы; иллюстрирована 24 таблицами. Указатель литературы включает 125 отечественных и 88 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая болезнь почек: определение, этиология, распространенность

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это понятие, применяющееся в клинической практике, включающее в себя пациентов, имеющих признаки повреждения почек и/или снижение почечной функции, сохраняющихся при повторных исследованиях в течение трех месяцев и более [53].

Для диагностики ХБП необходимо, во-первых, выявление одного или нескольких маркеров повреждения почек: альбуминурии, изменений мочевого осадка, нарушений канальцевой функции, гистологических изменений, структурных нарушений или трансплантация почки в анамнезе; во-вторых, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня <60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение трех и более месяцев [53].

Такой временной промежуток был выбран критерием «стойкости», поскольку в указанный срок острая дисфункция почек заканчивается выздоровлением, либо, все же, развиваются явные клинические и морфологические признаки начала хронизации патологического процесса [119].

Согласно классификации National Kidney Foundation-Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI), 2002 г. [53, 216], различают пять функциональных стадий хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (табл. 1).

Необходимо отметить, что в самом начале развития ХБП в течение долгого времени функция почек остается сохраненной, несмотря на наличие значительных признаков повреждения. При нормальной или повышенной СКФ и у больных с ее легким снижением для постановки диагноза ХБП присутствие признаков повреждения почек является обязательным.

Функциональные стадии хронической болезни почек

Стадия ХБП	Описание	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м ²)
I	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
II	Повреждение почек с легким снижением СКФ	89 – 60
III	Умеренное снижение СКФ	59 – 30
IIIa	С легкой до средней степени	45–59
IIIб	Со средней до тяжелой степени	30–44
IV	Тяжелое снижение СКФ	29 – 15
V	Почечная недостаточность	≤15

Увеличение СКФ более 120 мл/мин/1,73 м² [53] тоже считается патологией, так как при сахарном диабете и ожирении указанный симптом может быть следствием феномена гиперфльтрации, при котором происходит сбой работы клубочков из-за повышенной их перфузии с формированием клубочковой гипертензии, приводящей в итоге к их склерозированию [98, 117].

Кроме того, пациентов с одинаковой стадией ХБП принято индексировать по выраженности альбуминурии (протеинурии), это позволяет по уровню СКФ и выраженности протеинурии стратифицировать больных по риску почечных исходов, а также эндокринных, сердечно-сосудистых, метаболических осложнений и смертности [48, 95, 131].

В рекомендациях KDIGO последнего пересмотра четко была сформулирована необходимость включения в диагностику ХБП первичной патологии почек и установления нозологического диагноза [53, 173], что так же соответствует и традициям отечественной медицины.

Выделяют несколько групп заболеваний почек, приводящих к их повреждению [13, 117, 118]: хронический и подострый гломерулонефрит; пиелонефрит, интерстициальный нефрит; сахарный диабет, амилоидоз, подагра, гипероксалурия; поликистоз и гипоплазия почек; обструктивные нефропатии; соединительно тканная патология; первичные заболевания сосудов; а также лекарственные и токсические нефропатии.

Кроме того, целый ряд факторов риска могут способствовать развитию ХБП: обменные заболевания, сердечно-сосудистые, аутоиммунные, хронические вирусные и бактериальные инфекции, образ жизни, вредные привычки, возраст и ряд других [117].

Изучение эпидемиологии ХБП показывает, что данная патология встречается у 10-15% населения, это подтверждено в крупномасштабных исследованиях (NHANES, PREVEND, HUNTII, EPIRCE, Beijingstudy, Kinshasastudy, AusDiab, Imai, ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESS-HF, ONTARGET, ROADMAP) [127, 159]. Наряду с такими заболеваниями, как ИБС, гипертоническая болезнь и сахарный диабет ХБП занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, а также смертности [95, 164, 197]. Признаки ХБП регистрируются у трети больных хронической сердечной недостаточностью и более, чем у третьей части людей старше 60 лет [41, 47, 123].

Известно, что при различных патологических состояниях, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, страдает функция почек, в то же время сама дисфункция почек служит сильным фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с кардиологической патологией – развивается замкнутый круг вследствие общих патофизиологических механизмов [46, 50, 52, 118, 119, 140, 149, 153, 194].

В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что в связи с высоким ежегодным притоком новых пациентов с терминальной почечной недостаточностью имеет место повышенная потребность в диализных

службах, которые, необходимо сказать, с трудом во всем мире справляются с постоянно растущим притоком больных с данной патологией [201].

По данным Российского регистра Заместительной почечной терапии 2010-2015 гг. на 31.12.2015 г. в России ЗПТ получали более 44 тысяч больных с терминальной ХПН. Темп прироста пациентов в 2015 г. составил более 11%, что определенно выше, по сравнению с общемировыми показателями и характерно для стран с недостаточной обеспеченностью ЗПТ [41]. Количество больных ХБП в России, обеспеченных ЗПТ в пересчете на 1 миллион населения, превысило 300 человек, также увеличилось число вновь прибывших пациентов с терминальной ХПН более 8,5 тысяч. При этом более 92% находятся на лечении программным гемодиализом (ГД) и только около 8% – перитонеальным диализом [41]. Не смотря на определенные успехи в сфере развития ЗПТ, Россия отстает по сравнению с другими странами в 3-10 раз [41]. Особенно имеет значение то, что при существенном приросте пациентов на ГД, имеется низкий темп прироста числа пациентов на перитонеальном гемодиализе, а также реципиентов почечных трансплантатов, при этом высокая потребность в этих видах ЗПТ по-прежнему сохраняется [41].

При этом в России на лечение одного диализного больного в течение года расходуется до 1,5 млн. рублей, что в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [121]. Средний возраст больных, получающих ЗПТ в нашей стране, составляет 47 лет, то есть страдает преимущественно молодое и трудоспособное население.

Необходимо отметить, что все существующие в настоящее время методы ЗПТ не обеспечивают адекватное восполнения утраченных функций почек, более того, ее проведение сопряжено со снижением качества жизни таких пациентов и с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений.

1.2. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с хронической болезнью почек. Нарушения ритма сердца, длительность интервала QT, дисперсия интервала QT и поздние потенциалы желудочков при хронической почечной недостаточности

Пациенты с ХБП на начальной стадии, имея стертую клиническую симптоматику заболевания, длительное время не обращаются за специализированной медицинской помощью к врачу-нефрологу, а лишь наблюдаются у врачей других специальностей по поводу сопутствующих симптомов. Это в конечном итоге приводит к запоздалой диагностике и, зачастую, неэффективности консервативного нефропротективного лечения [48].

По результатам крупных научных исследований (HOPE, PREVEND, LIFE) было установлено, что между параметрами почечной функции, такими как снижение расчетной СКФ, уровнем альбуминурии, и наличием сердечно-сосудистых заболеваний имеет место сильная прямая взаимосвязь, а именно с АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточностью [90, 181]. В додиализную стадию ХБП порядка 80% больных страдают ССЗ. Примерно каждый 2-3 пациент с ХБП, находящийся на гемодиализе, погибает от сердечно-сосудистой патологии, что в несколько раз чаще происходит по сравнению с общей популяцией [108, 186]. Многие больные с ХБП просто не доживают до стадии терминальной ХПН, когда необходимо лечение ЗПТ, а умирают от сердечно-сосудистых катастроф, это случается с порядка 90% больных в додиализную стадию. При этом необходимо отметить, что с увеличением стадии ХБП прогрессивно возрастает частота кардиальных нарушений. По мере снижения СКФ нарастает риск, как общей летальности, так и сердечно-сосудистой летальности, на основании чего можно заключить, что дисфункция почек - это мощный фактор риска осложненного течения ХБП и смертности пациентов с ССЗ [12, 51, 53, 77, 98, 108, 118, 123, 142, 168, 173, 174, 183, 195]. По данным А.М. Жусуповой (2019), у больных

терминальной почечной недостаточностью, находившихся на программном гемодиализе, в возрастной категории до 45 лет в структуре причин смерти преобладали нарушения сердечного ритма и внезапная сердечная смерть. В возрастной категории старше 45 лет превалировали острый инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность, отодвинув мозговой инсульт на третье место [108].

Известно, что у больных с ХПН гипертрофия левого желудочка является независимым предиктором неблагоприятного прогноза в плане развития нарушений коронарного кровообращения, с последующим формированием сердечных аритмий и сердечной недостаточности. Гипертрофия левого желудочка встречается у 77,4% больных с ХБП, АГ – у 80%, диастолическая дисфункция ЛЖ – у 60,9%, систолическая дисфункция – у 49,6% больных, хроническая сердечная недостаточность – у 15,6%, различные аритмии – у 84,3% пациентов, причем частота перечисленных нарушений выше, чем в общей популяции [97].

Установлено, что увеличение массы миокарда, электролитные нарушения и водный дисбаланс у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, способствуют формированию повышенной эктопической активности сердца, и, как следствие, появлению, либо увеличению опасных сердечных аритмий у данной категории больных [12, 58, 91, 105, 109, 110].

У большого количества пациентов с ХБП встречаются нарушения ритма сердца и проводимости. Распространенность аритмических осложнений нарастает по мере прогрессирования стадии ХБП. У больных с ХБП чаще всего встречаются мерцание и трепетание предсердий, суправентрикулярные тахикардии и ВСС [116].

По данным разных исследователей желудочковые аритмии зарегистрированы у 28-77% больных ХБП, получающих лечение гемодиализом [12, 105]. Доказано, что в некоторых случаях у данной категории пациентов встречается, так называемая, аритмия «пируэт»,

приводящая к внезапной сердечной смерти [178]. У диализных пациентов летальность за счет фатальных аритмий может достигать 27%.

В научной работе А.В. Суворова (2013) было установлено, что сердечные аритмии различного происхождения развиваются у большинства пациентов с ХПН [70]. Так, синусовая тахикардия в дневное и ночное время была зафиксирована у 57% пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе [70, 71]. Суправентрикулярные аритмии, такие как, частые суправентрикулярные экстрасистолы одиночные, а также парные и групповые регистрировались у 46% больных. В 11% случаев встречалось мерцание предсердий, в основном, в виде пароксизмов после процедуры гемодиализа. Желудочковые нарушения ритма высоких градаций были зафиксированы в 73% случаев у данной категории больных [70]. Наиболее часто встречались аллоритмированные, либо политопные желудочковые экстрасистолы, а также парные. Необходимо отметить, что все нарушения ритма в большей степени были зарегистрированы именно после окончания процедуры программного гемодиализа. Вероятно, это происходит в связи с усилением электролитных нарушений в этот период. Жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма в сочетании с частыми суправентрикулярными аритмиями были зарегистрированы у 28% пациентов [70]. Интересен тот факт, что до прохождения сеанса ГД отмечались более легкие формы аритмий, что свидетельствует о низкой активности эктопических очагов в этот временной промежуток. Среди нарушений ритма регистрировалась одиночные суправентрикулярные экстрасистолы – в 58% случаев, и еще реже – желудочковые аритмии низких градаций.

Высоко информативными методами прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий являются современные инструментальные исследования – холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение variability ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT. На сегодняшний день имеется немного данных по изучению variability ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и

дисперсии интервала QT у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью [20, 25, 58, 70, 122, 145, 190]. По данным А.С. Корелиной (2012) у пациентов, находящихся на терапии гемодиализом, параметры QT min и QT max повышались уже в первые 2 часа процедуры гемодиализа. Далее указанные показатели уменьшались, практически приходя к исходным к концу процедуры. Затем с 20 часов и до 4 часов утра параметры QT min и QT max снова возрастали, а на отрезке времени с 4 до 8 утра вновь уменьшались. Продолжительность скорректированного интервала QTc достоверно не изменялась. Тем не менее, через 4 часа после процедуры гемодиализа параметры QTc min и QTc max увеличивались и превышали таковые сразу после процедуры [58]. Также в этом исследовании было показано, что продолжительность интервалов QT и QTc у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом и перитонеальным диализом, превышает таковую у больных с ХБП III стадии, особенно выраженные различия имеются в ночное время [58].

В исследовании Х.Х. Шугушева (2012) показано, что у пациентов с ХПН, имеющих нарушения электролитного состава крови в виде гиперкалиемии, отмечаются изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (смещение сегмента ST и остроконечный высокий зубец T), повышение продолжительности интервала QT, развиваются нарушения внутрижелудочковой проводимости и AV-блокады, часто регистрируются нарушения ритма сердца. Наряду с гиперкалиемией у данной категории больных, могут встречаться гипокалиемия и гипокальциемия, которые также являются факторами риска в плане возникновения аритмий, либо удлинения интервала QT [122].

В работе А.Б. Сабодаш (2016) продемонстрировано, что среди случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, находящихся на гемодиализе, больные с увеличенным интервалом QTc составили 17% [25]. Продолжительность QTc была увеличена при гиперфосфатемии. При этом удлинение интервала QTc ассоциировалось с большей коморбидностью,

более высоким ИММЛЖ. Величина QTc у пациентов, находящихся на гемодиализе, имела четкую корреляционную взаимосвязь с КДО ЛЖ, а также с КСО и линейными размерами левого предсердия. В исследовании было установлено, что во время процедуры гемодиализа при повышении содержания калия более медианы 5,13 ммоль/л, происходило увеличение QTc. При исследовании в динамике у больных со стойким удлинением QTc отмечались гиперкальциемия и гиперфосфатемия. Следует сделать вывод, что продолжительность интервала QTc может служить в качестве предиктора развития фатальных аритмий у данной категории пациентов. Увеличенная продолжительность интервала QTc и еще большее его повышение во время процедуры ГД и при дальнейшем наблюдении пациентов, вероятно, вызваны различными электролитными, кардиогемодинамическими, костно-минеральными и другими факторами у больных с ХБП, которые можно предупреждать и корректировать [25].

Не менее важным методом прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий является выявление поздних потенциалов желудочков (ППЖ) [96, 189, 193, 198]. Поздние потенциалы желудочков – это сигналы, регистрирующиеся после комплекса QRS и продолжающиеся на сегменте ST, по характеру они являются низкоамплитудными и высокочастотными. Установлено, что ППЖ отражают присутствие в миокарде участков с медленным проведением электроимпульса, которые в патологических условиях (гипоксия, ишемия, электролитный дисбаланс и другие) могут служить местом возникновения круговой волны ре-энтри и источником генерации желудочковых аритмий [96, 189, 193, 198].

Регистрацию сигнал-усреднённой ЭКГ принято выполнять по популярной методике M. Simson (1981) [204]. При этом усиленные, усреднённые и отфильтрованные сигналы трёх ортогональных отведений X, Y, Z в частотном диапазоне 40-250 Гц трансформируются в векторную амплитуду $\sqrt{X^2+Y^2+Z^2}$. Далее автоматически вычисляются количественные критерии:

- 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS >114 мс;
- 2) продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS >38 мс;
- 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS < 20 мкВ.

В случае регистрации 2 или 3 положительных критериев диагностируются поздние потенциалы желудочков.

Данный метод диагностики ППЖ часто используется в ряде научных обзоров, клинических исследований в области кардиологии [35, 59, 60, 83, 96, 132]. Так, по литературным данным у 10-50% пациентов с различной сердечной патологией выявляются поздние потенциалы желудочков, а именно, у больных ИБС, дилатационной кардиомиопатией [14, 83, 191].

Особое значение в качестве прогностических критериев имеют поздние потенциалы желудочков у пациентов с инфарктом миокарда. Они регистрируются у 20-52% таких больных [83, 96]. В меньшем проценте случаев ППЖ выявляются у больных с мелкоочаговым инфарктом миокарда по сравнению с крупноочаговым. Необходимо отметить, что частота обнаружения ППЖ не коррелирует с возрастом пациента, его полом, уровнем снижения сердечного выброса, присутствия симптомов сердечной недостаточности, а также наличия ранней постинфарктной стенокардии [96].

При подробном изучении поздних потенциалов желудочков на фоне инфаркта миокарда было установлено, что критерии наличия ППЖ впервые фиксируются в самом начале болевого синдрома. В конце первой, либо второй недели от начала инфаркта миокарда регистрируется наибольшая частота ППЖ. Следует подчеркнуть, что именно в этот период прогностическое значение ППЖ в плане развития опасных аритмических осложнений превалирует по сравнению с поздним постинфарктным периодом [96].

Во многих современных исследованиях продемонстрировано, что ППЖ представляют собой высокочувствительный и достаточно специфичный независимый предиктор формирования различных опасных нарушений

ритма при коронарном инфаркте: желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и ВСС [35, 59, 60, 96, 132]. Частота развития желудочковой тахикардии в течение года после перенесенного инфаркта миокарда достигает 29% при наличии зарегистрированных положительных ППЖ, и у 4,5% больных без ППЖ. Смертность пациентов с перенесенным инфарктом миокарда при наличии поздних потенциалов желудочков составляет максимально до 10% в первый год и до 13% - во второй год [96].

В работе А.Г. Душиной и соавт. (2017) показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с частотой одиночных желудочковых экстрасистол в большей степени были связаны такие показатели фрагментированной активности желудочков, как LAS40 и RMS40. Однако наличие экстрасистол высоких градаций не было связано с увеличением частоты обнаружения ППЖ [35]. Возможно, это связано с тем, что желудочковая экстрасистолия и ППЖ отображают различные по патогенезу механизмы возникновения аритмий. Так, если ППЖ характеризуют присутствие аритмогенного субстрата в виде круговой волны ре-энтри, то ЖЭ может формироваться и по другим механизмам, например, в результате триггерной активности или вследствие повышенного автоматизма.

По данным М.А. Могуровой и соавт. (2018) показатель TotQRSF в зоне ППЖ в 45 раз чаще встречался у больных эритремией, чем в группе контроля. Общая частота выявления ППЖ, маркера электрической нестабильности миокарда и фактора риска внезапной сердечной смерти, у пациентов с эритремией значительно превосходит показатель здоровых, ППЖ у больных эритремией выявляются в 4 раза чаще, чем у здоровых [69].

В современных научных работах было показано, что у пациентов в додиализную стадию ХБП имеются начальные изменения процессов возбуждения желудочков, которые значительно усугубляются у пациентов с ХПН, находящихся на программном гемодиализе [85, 122]. Указанные нарушения заключаются в достоверном увеличении длительности

фильтрованного комплекса QRS и низкоамплитудных сигналов LAS40, а также снижении параметра RMS40 [85]. При этом необходимо отметить, что в группе больных, находящихся на программном гемодиализе, встречаемость желудочковых нарушений ритма значительно больше, чем в группе больных с додиализной стадией ХБП. Существует положительная корреляционная взаимосвязь между показателями эктопической активности миокарда и важнейшими параметрами СМАД.

Доказано, что активация симпатической ВНС, появление электролитного дисбаланса на местном уровне, появление участков локального замедления прохождения электроимпульсов вследствие склерозирования кардиомиоцитов могут вызывать возникновение такого феномена, как поздние потенциалы желудочков, которые служат причиной формирования эктопических очагов в миокарде. У пациентов ХБП, находящихся на гемодиализе, вероятно, такие изменения происходят вследствие электролитных нарушений в плазме, гемодинамической перестройки во время сеанса гемодиализа, а также симпатикотонии [85].

Таким образом, роль ППЖ в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП однозначно не определена. Ценность определения ППЖ в изолированном виде при различной патологии вызывает некоторые сомнения, но применение этих показателей наряду с кардиогемодинамическими параметрами, такими как, вариабельность ритма сердца, оценка сократительной и диастолической функций миокарда, определенно повышают предсказательную ценность ППЖ в качестве предикторов опасных сердечных аритмий. Из этого следует, что актуальными будут научные изыскания, посвященные поиску оптимального набора методик спектрального, пространственного или временного анализа для выявления ППЖ, определению наиболее предпочтительных и повышающих диагностическую ценность показателей ППЖ, что, безусловно, увеличит точность прогнозирования развития кардиальных осложнений в виде фатальных желудочковых аритмий и ВСС, и даст возможность

обозначить когорту пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти [14].

На сегодняшний день для адекватной оценки прогноза развития жизнеугрожающих аритмий при различной кардиальной патологии принято использовать комплекс параметров, включающий снижение ВРС, увеличение дисперсии интервала QT и наличие ППЖ, такое сочетание показателей обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью [14, 39, 40, 70, 92, 106]. Например, комбинация маркеров электрической нестабильности миокарда, нарушений ВНС у больных с инфарктом миокарда показала, что происхождение жизнеугрожающих аритмий в этом случае обусловлено взаимодействием ряда факторов, таких как наличие аритмогенного субстрата и некоторых пусковых механизмов, а выявление нарушений вариабельности ритма сердца, увеличения дисперсии интервала QT и положительных ППЖ отражает патогенетические звенья такого взаимодействия [14]. Маркеры электрической нестабильности миокарда могут позволить предсказывать вероятность развития фатальных желудочковых аритмий у больных с различной патологией, в том числе, с ХБП, а их совместное использование повышает надёжность клинического прогноза.

1.3. Значение изменений жирнокислотного состава крови в развитии нарушений ритма сердца у больных с хронической почечной недостаточностью

В организме человека углеводы и липиды служат основными источниками энергии [18, 111]. Среди используемых организмом углеводов большой энергетический вклад вносят глюкоза и лактат, а среди липидов - жирные кислоты. [111] Жирные кислоты являются основным источником

энергии для миокарда, обеспечивая его нормальную сократительную способность, покрывая энергетическую потребность сердечной мышцы в среднем на 70-80% [14,75,111].

Липиды крови, а именно СЖК, проникают в клетки миокарда, там они посредством работы энзима ацилКоА-синтетазы переходит в ацилКоА. Последний проникает в митохондрии за счет работы карнитинтрансферазы, в которых он подвергается бета-окислению, превращаясь в ацетилКоА, вступающий затем в цикл Кребса с последующим высвобождением АТФ [18].

Излишки накапливающихся жирных кислот отрицательно влияют на энергообмен миокарда, поскольку происходит разобщение механизмов окислительного фосфорилирования и биологического окисления ЖК, замедляется работа ферментов митохондрий, а также резко уменьшается скорость обеспечения сокращения кардиомиоцитов энергией, что неизбежно приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде [18, 111,135].

Высокое содержание СЖК влечет за собой нарушение баланса в работе мембранных ферментов клеток сердца. Далее нарушается функция калий-натриевого насоса, в результате чего увеличивается ток ионов калия внутрь клетки с последующим изменением потенциала мембраны кардиомиоцитов. Таким образом, возникают благоприятные условия для появления эктопических очагов в миокарде и нарушений ритма по механизму круговой волны [126].

В каскаде взаимосвязанных реакций накапливающиеся ЖК, являясь субстратом для процессов перекисного окисления липидов, вызывают его активацию [78]. Вследствие структурных нарушений в фосфолипидном слое мембран клеток миокарда, ионы кальция проникают внутрь клетки в избытке, что неизбежно приводит к повышению активности фосфолипазы. Все вышеуказанное влечет за собой повреждение и гибель клеток миокарда с образованием некоронарогенных участков фиброза [66]. Кроме того, свободные жирные кислоты уменьшают дезагрегантные и

вазодилатирующие свойства сосудистой стенки путем подавления синтеза простациклина [18, 78]. Накопление мононенасыщенных ЖК и насыщенных ЖК способствует увеличению агрегационных свойств тромбоцитов [111].

В связи с вышесказанным представляет определенный научный интерес изучение качественного и количественного состава жирных кислот липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов при коронарогенных и некоронарогенных поражениях миокарда [28, 29, 30, 31, 36, 37, 39, 40, 45, 49, 62, 63, 93, 104, 106, 160]. В ряде исследований было показано, что у больных инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией развивается так называемый синдром нарушения утилизации жирных кислот, в результате нарушения соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в виде повышения коэффициента ненасыщенности, что приводило к ухудшению прогноза у больных с сердечной недостаточностью [28, 29, 75]. В условиях острой гипоксии потребление кардиомиоцитами ненасыщенных жирных кислот значительно повышается, что, в свою очередь, приводит к увеличению общего содержания в крови жирных кислот, преимущественно за счет количества линолевой, линоленовой и эйкозотриеновой ЖК [75]. Таким образом, по соотношению качественного состава ЖК можно предположить характер и тяжесть течения сердечного инфаркта [75].

У пациентов с гипертонической болезнью также было выявлено накопление в сыворотке крови свободных жирных кислот, при этом уменьшалось количество полиненасыщенных ЖК [7]. Кроме того, было отмечено снижение у больных с АГ относительного содержания ненасыщенных ЖК в мембранах различных клеток, что связано с нарушением жидкостных свойств мембран клеток. Важное значение в формировании АГ, ее прогрессировании имеют структурные нарушения состава ЖК в фосфолипидном слое эритроцитарных мембран, влияющие на Na-Li протivotранспорт [7].

В работе Н.А. Соколовой (2016) было продемонстрировано развитие у пациентов с прогрессирующей стенокардией синдрома нарушения

утилизации ЖК, проявляющегося значительным повышением общего их количества с одновременным уменьшением уровня глицерола [106]. Указанные нарушения липидного обмена протекали на фоне увеличения ТБК-активных продуктов в плазме крови и уменьшения антиоксидантной защиты, при этом максимальные изменения наблюдались у пациентов с желудочковыми аритмиями.

При остром алкогольном поражении миокарда в исследовании В.В. Горбунова (2006) было изучено содержание ЖК в липидах мембран эритроцитов и в сыворотке крови [45]. Оказалось, что у больных с данной патологией наблюдается повышение количества насыщенных ЖК и мононенасыщенных, и уменьшение относительного содержания полиненасыщенных ЖК. В пуле насыщенных жирных кислот липидов плазмы крови резко увеличивалась доля миристиновой и пальмитиновой кислот, в группе полиненасыщенных ЖК - снижалось содержание линоленовой и α -линоленовой ЖК. В липидах мембран эритроцитов также было зарегистрировано увеличение относительного содержания насыщенных жирных кислот (пальмитоолеиновой, олеиновой), а также моноеновых ЖК, при одновременном уменьшении доли α -линоленовой, арахидоновой и докозапентаеновой ПНЖК.

В научном исследовании Н.В. Ларевой (2008), посвященном изучению патогенетических особенностей поражения сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе, была установлена корреляционная связь между параметрами СМАД и кардиогемодинамическими изменениями левых отделов сердца, а также с содержанием свободных жирных кислот. У пациенток с АГ, находящихся в постменопаузе, отмечается повышение доли насыщенных и мононенасыщенных ЖК, и уменьшение относительного содержания полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и α -линоленовой) [63].

У пациентов с вторичной кардиомиопатией на фоне дисфункции щитовидной железы, по данным О.В. Серебряковой (2008), также

формируется синдром нарушения утилизации ЖК миокардом, что проявляется повышением количества НЭЖК в плазме крови и снижением концентрации глицерола, а также увеличением в крови насыщенных жирных кислот и снижением общего содержания ненасыщенных жирных кислот [36]. Уровень миристиновой и пальмитиновой кислот повышается, а содержание линолевой, α -линоленовой и арахидоновой кислот снижается у пациентов при гипертиреозе. У пациентов с гипотиреозом содержания γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой увеличивается, а содержания α -линоленовой и арахидоновой кислот уменьшается.

При отравлении уксусной кислотой в работе Н.А. Соколовой (2012) развивается острое поражение миокарда с тяжелыми нарушениями ритма сердца, в основе патогенеза которых лежит, в том числе, синдром нарушения утилизации жирных кислот [107].

В исследовании Д.Н. Зайцева (2013) показано, что у пациентов с хроническим простатитом имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола, а также снижением содержания в эритроцитах АТФ и повышением АМФ [40]. Повышение уровня насыщенных жирных кислот и снижение полиненасыщенных в составе липидов мембран эритроцитов у пациентов с хроническим простатитом, вероятно, связано с повышением активности симпатического звена вегетативной нервной системы. У пациентов-симпатотоников с данной патологией часто встречаются суправентрикулярные и желудочковые аритмии, а у больных хроническим простатитом эйтоников нарушения ритма сердца фиксируются намного реже. Таким образом, доказано, что длительное повышение активности симпатической составляющей вегетативной нервной системы у пациентов с хроническим простатитом, проявляющееся уменьшением ряда показателей variability ритма сердца, вызывает развитие синдрома нарушения утилизации жирных кислот в миокарде, дефицит АТФ и повышенный распад катехоламинов, а также изменение

качественного состава свободных жирных кислот, что, в конечном итоге, может провоцировать развитие сердечных аритмий у данной категории больных [39, 40].

В работе Е.В. Гончаровой (2014) у пациентов с хронической железодефицитной анемией установлены изменения количественного состава жирных кислот липидов эритроцитарных мембран за счет повышения пальмитата и уменьшения пула ненасыщенных жирных кислот за счет арахидоната [31]. Одновременно с этими нарушениями у больных с анемической (сидеропенической) кардиомиопатией увеличивается относительное содержание миристиновой кислоты и пентадекановой, и резко снижается относительное содержание ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (α -линоленовой, эйкозапентаеновой и докозапентаеновой).

В исследовании Р.З. Ахметшина (2016) показано изменение количественного и качественного состава жирных кислот у детей с латентной формой хронической почечной недостаточности, при этом выявленные нарушения коррелируют с содержанием общего белка, эритроцитов и лейкоцитов крови, и могут иметь патогенетическое значение в развитии синдрома эндогенной интоксикации у данной категории пациентов [5].

В работе Е.В. Радаевой (2017) установлено, что у больных с хроническим вирусным гепатитом уровень НЭЖК в сыворотке крови увеличивается, что постепенно вызывает дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов, который проявляется уменьшением уровня АТФ и ростом концентрации АДФ и АМФ. Такие метаболические сдвиги, по всей видимости, являются патогенетическими звеньями в механизме формирования нарушений диастолического наполнения левого желудочка и происхождении желудочковых аритмий у данной категории больных [49].

В ходе изучения жирнокислотного состава мембран эритроцитов у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности Н.Н. Кушнаренко и соавт. (2018) было установлено, что у данной категории больных наступают изменения жирнокислотного состава крови в виде увеличения пула

насыщенных ЖК и снижения концентрации ненасыщенных ЖК. Общее содержание мононенасыщенных жирных кислот также повышается, а относительное содержание ПНЖК значительно снижается [93]. Увеличивается содержание γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой, и значительно снижается содержание арахидоновой и докозапентаеновой кислот среди полиненасыщенных ЖК. Указанные изменения тесно коррелируют со структурно-функциональными нарушениями миокарда, характером ремоделирования левого желудочка.

В исследовании Е.А. Припачкиной (2018) показано, что у беременных женщин с идиопатической желудочковой экстрасистолией выявлено повышение содержания НЭЖК и глицерола в сыворотке крови с увеличением коэффициента НЭЖК/глицерол [104]. Установлено, что указанные нарушения четко взаимосвязаны с уровнем адренореактивности организма. Выявленные изменения свидетельствуют о липолитическом эффекте катехоламинов, обусловленном активацией гормон-чувствительной липазы. Развитию желудочковых аритмий у беременных, вероятно, способствует избыточное содержание СЖК, которое приводит к снижению скорости энергообеспечения мышечного сокращения из-за торможения митохондриальных ферментов. Таким образом, в вышеперечисленных исследованиях, проведенных в течение нескольких лет, показано, что проявления синдрома нарушения утилизации жирных кислот, включающие накопление свободных жирных кислот, изменения жирнокислотного состава липидов крови, характерны для поражения миокарда, как ишемической природы, так и некоронарогенного происхождения. При этом дисбаланс в количестве и составе жирных кислот влечет за собой развитие дистрофических процессов в миокарде, нарушение диастолической функции сердца и ремоделирование левого желудочка, оказывает детергентное действие на кардиомиоциты, вызывая развитие нарушений ритма сердца.

Данные о взаимосвязи изменений жирнокислотного состава сыворотки крови с электрофизиологическими особенностями сердечного ритма, а также

с показателями вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT у пациентов с хронической болезнью почек в доступной литературе мы не обнаружили.

1.4. Особенности вариабельности ритма сердца у больных с хронической почечной недостаточностью

Понятие вариабельности подразумевает необходимую способность биологического организма приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды. Вариабельность – это изменчивость каких-либо параметров, например, ритма сердца, под воздействием различных внешних и внутренних факторов. Вариабельность сердечного ритма отражает работу сердечно-сосудистой системы, а также функционирование механизмов регуляции всего организма в целом [2].

Изучение параметров вариабельности сердечного ритма является надежным способом оценить качество взаимодействия сердечно-сосудистой системы организма с другими системами. На сегодняшний день в литературе встречается большое количество работ, в которых установлена прямая взаимосвязь между нарушениями регуляции вегетативной нервной системы и смертностью от кардиальной патологии [2].

Анализ вариабельности сердечного ритма представляет собой неинвазивный метод, в связи, с чем он пользуется особой популярностью при различной патологии. Обследование на ВРС широко проводится в области функциональной диагностики, так как оно позволяет оценить общее состояние больного, отражает важные параметры регуляции основных физиологических функций организма, раскрывает механизмы его управления, величину функционального резерва и отражает вегетативный баланс [2, 68].

Активация симпатической ВНС приводит к увеличению частоты сердечных сокращений вследствие стимуляции бета-адренорецепторов главного водителя ритма - синусового узла [2]. В отличие от этого, активация блуждающего нерва вызывает стимуляцию холинорецепторов главного водителя ритма и вызывает брадикардию. Повышение тонуса симпатической ВНС преимущественно оказывает влияние на желудочки сердца, а стимуляция блуждающего нерва действует на синусовый узел и атриовентрикулярный узел [68].

Кроме того, фазы дыхания оказывают влияние на частоту сердечных ритм сокращений. Так, во время вдоха снижается влияние блуждающего нерва, и частота сердечного ритма ускоряется. Напротив, при выдохе активируется блуждающий нерв, вследствие чего снижается ЧСС. Таким образом, характеристики сердечного ритма зависят от реакции организма на внешние и внутренние триггеры. Динамика сердечного ритма будет происходить в ответ на изменения различных факторов, регулировка ее будет совершаться в зависимости от соотношения симпатического и парасимпатического отделов ВНС [68].

В живом организме сердечно-сосудистая система устроена по принципу иерархии: каждый нижележащий уровень ее, при отсутствии патологии функционирует автономно, что служит примером незаурядной системы управления. В случае развития какой-либо патологии, сбоях в окружающей среде будут активироваться самые высшие уровни управления, для того чтобы поддержать гомеостаз. Для адекватного приспособления к меняющимся условиям окружающей среды организм нуждается в различных ресурсах: энергетических, метаболических и информационных. Всеми указанными ресурсами необходимо управлять, что осуществляется посредством эндокринных и нейрогуморальных механизмов, подразделяющихся, в свою очередь, на автономные и центральные. Исключительно при нарушениях автономных механизмов управления в

условиях какой-либо патологии, в работу будут включаться центральные механизмы регуляции [68].

Необходимо отметить, что нарушения регулирующих систем, например, ВНС, как правило, предшествуют остальным сдвигам: метаболическим, энергетическим, а также гемодинамическим, таким образом, являясь самыми ранними предикторами различных патологических процессов [68]. В исследованиях показано, что вегетативный дисбаланс играет важную роль в генезе сердечных аритмий при всевозможной кардиологической патологии [12, 22, 40, 45, 49, 104, 106].

В настоящее время в клинической практике применяется множество различных методик для изучения вариабельности ритма сердца [68]. К ним относятся методы временного анализа, включающие статистические и геометрические методы, анализ волновой структуры ритма, к которому относят спектральный анализ и оценку ритмограмм, нелинейные методы (показатели скаттерограммы, методы анализа нелинейных хаотических колебаний кардиоритма) и вариационная пульсометрия по Р.М. Баевскому [2].

В соответствии со стандартами, установленными на международном симпозиуме «Вариабельность сердечного ритма» (2003), анализ ВРС необходимо проводить методами временного и частотного анализов [167]. Необходимо уточнить, что временной анализ рекомендуется выполнять для суточной записи ЭКГ, а для коротких (5 мин) участков ЭКГ – частотный анализ. Первый вид исследования базируется на статистической обработке изменений продолжительности последовательных интервалов RR между синусовыми сокращениями [68].

При геометрическом методе строится вариационная кривая с вычислением базовых характеристик: моды, амплитуды моды и вариационного размаха [167].

Спектральный (частотный метод) анализа заключается в разбивке исходной кардиоритмограммы на несколько кривых, каждая из которых находится в своем диапазоне частот. В ходе этой методики используют какой-

либо математический метод, например, быстрое преобразование Фурье или другие, и изучаются все составляющие циклических колебаний сердечного ритма с определением мощности спектра [167].

В процессе изучения коротких записей ЭКГ (5-10 минут) анализируют спектральную мощность в следующих частотных диапазонах [167]: VLF - очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF - низких частот (0,04-0,15 Гц, маркер преимущественно симпатических механизмов регуляции), HF - высоких частот (0,15-0,4 Гц, отражает активность парасимпатического отдела ВНС), Tr - общая мощность спектра (суммарное воздействие на ритм сердца ВНС), LF/HF - показатель баланса симпатической и парасимпатической активности.

Клиническую значимость ВРС выявили в конце 80-х гг. R. Kleigler и соавт. [152]. Они подтвердили результатами многочисленных исследований, что нарушения ВРС являются независимыми предикторами летального исхода у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Изучение ВРС в клинической практике применяется весьма широко. Этот метод используется с целью анализа вегетативной реактивности сердца при ХСН, гипертрофии ЛЖ, а также у больных, перенесших трансплантацию сердца. Анализ ВРС незаменим для поиска вегетативной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом, повреждением нервных волокон на фоне хронического алкоголизма. Кроме того, вариабельность сердечного ритма активно исследуется в оценке влияния некоторых лекарственных препаратов и ряда других вмешательств на активность ВНС [61, 136, 148, 165, 182, 187, 199, 203]. Современным направлением изучения ВРС стало применение его анализа для стратификации рисков (включая ВСС), а также диагностики у пациентов с кардиологическими заболеваниями и в других различных областях медицины [61, 165, 182, 187].

На сегодняшний день в литературе встречается ряд исследований, посвященных изучению ВРС при хронической болезни почек [12, 20, 59, 60, 61, 70, 71, 122, 165, 199].

В исследованиях Х.Х. Шугушева и соавт. (2012) при изучении спектральных показателей variability ритма сердца у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, было выявлено, что в ходе процедуры ГД увеличиваются параметры общей мощности спектра, мощности в диапазоне очень низких частот (VLF), низких частот (LF) и высоких частот (HF). Величина отношения LF/HF снижается. По окончании сеанса ГД эти показатели вновь уменьшаются, а значение LF/HF увеличивается. Указанные сдвиги в параметрах ВРС, по мнению автора, отображают нарушения в механизмах вегетативной регуляции сердечного ритма во время лечения методом заместительной почечной терапии [85, 122].

В научной работе С.С. Буновой и соавт. (2012) было отмечено, что у пациентов с терминальной ХПН регистрируется статистически значимое снижение временных и частотных показателей ВСП по сравнению с контролем [20]. Было зафиксировано уменьшение мощности в высокочастотном диапазоне спектра ВРС во время ортостатической пробы, что демонстрирует факт несбалансированной реакции ВНС на функциональную пробу. Кроме того, после процедуры гемодиализа достоверно возросли временные показатели ВСП, что свидетельствует об определенном влиянии сеанса гемодиализа на variability сердечного ритма. Важным моментом исследования было появление, либо увеличение количества экстрасистол у пациентов с ТХПН после процедуры гемодиализа на фоне снижения суммарного показателя variability и уменьшения параметра суммарной мощности спектра ВСП, что демонстрирует возможность практического применения показателей ВСП в роли предикторов аритмий [20].

В научных исследованиях О.А. Билевич и соавт. (2018) было установлено, что у пациентов с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном ГД, и у реципиентов трансплантата почки обнаружены нарушения функции сердца, проявляющиеся выраженным уменьшением временных и частотных параметров variability сердечного ритма [12]. В

группе пациентов, получающих лечение гемодиализом, после процедуры ГД повышались такие показатели, как: общая мощность ВСР, VLF, SDNN и pNN50, что свидетельствует об усилении нейрогуморальных влияний на миокард и улучшении функционального состояния организма после сеанса гемодиализа [12].

В работе Е.С. Крутикова и соавт. (2018) по изучению variability ритма сердца у пациентов с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, было установлено значимое снижение временных и спектральных показателей ВСР, а также уменьшение эффектов парасимпатического отдела ВНС на показатели автоматизма синусового узла по сравнению со здоровыми лицами. При проведении пробы с физической нагрузкой было выявлено еще большее нарастание выявленных нарушений ВРС. Вероятно, это говорит об усилении дисбаланса регуляции ВНС при нагрузке. По окончании сеанса гемодиализа отмечалось повышение временных показателей спектра ВСР, что возможно, объясняется изменениями уровней электролитов крови и объема циркулирующей плазмы. Кроме того, было установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН с опасными нарушениями ритма сердца, диагностированными на основании результатов ХМ ЭКГ, регистрировалось снижение показателей variability и мощности спектра по сравнению с пациентами без аритмий. Данный факт отчетливо демонстрирует возможность использования параметров ВСР в качестве ранних предикторов появления опасных желудочковых нарушений ритма у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе [59, 60].

Таким образом, у пациентов с ХБП наиболее изученными являются изменения параметров variability ритма сердца, хотя интерпретация их у разных авторов отличается. Немногочисленны работы по изучению продолжительности и дисперсии интервала QT, единичные исследования проведены по поздним потенциалам желудочков у данной категории больных, при этом взаимосвязь изменений электрофизиологических

параметров сердца с частотой аритмий, а также с особенностями жирнокислотного состава крови у пациентов с ХБП не изучалась.

В связи с этим, проведение многопланового исследования, посвященного изучению variability ритма сердца, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, в сочетании с исследованием изменений метаболических параметров, обуславливающих электрофизиологические нарушения, является перспективным в плане прогнозирования фатальных аритмий что, возможно, позволит обосновать новые методы лечения и профилактики аритмических осложнений у данной категории больных.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика собственного материала

В настоящей работе представлены результаты обследования 88 пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении в отделениях гемодиализа и нефрологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, отделении амбулаторного гемодиализа ГАУЗ «Клинический медицинский центр г. Читы», проведенного в течение 2012-2016 гг. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964 г., 2011 г. - поправки), Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Приказом Минздрава РФ «Правила клинической практики в Российской Федерации» №266 от 19.06.2003 г., стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005), и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 44 от 09.11.2012 г.). От всех пациентов, принявших участие в исследовании, было получено информированное согласие на участие в исследовании и проведение дополнительных диагностических тестов.

Критерии включения в исследование:

- больные с терминальной почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе (срок лечения методом хронического гемодиализа составил 10 [5; 15] лет), в возрасте не старше 45 лет;
- больные с III стадией хронической болезни почек (ХБП), вошедших в группу клинического сравнения, в возрасте не старше 45 лет [53, 216].

Критерии исключения из исследования:

- заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, первичные кардиомиопатии);
- сосудистые заболевания головного мозга;
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, ожирение при ИМТ более 40,0);
- заболевания печени, хроническая печеночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- хронический алкоголизм;
- воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения, за исключением заболеваний почек);
- беременность;
- постоянная форма фибрилляции предсердий;
- врожденный синдром удлинения QT.

Нами обследованы 88 больных с хронической почечной недостаточностью, возраст которых составил от 22 до 45 лет (средний возраст $33,53 \pm 11,36$ года). Мужчин было 42 (47,7%), женщин – 46 (52,3%). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных с хронической почечной недостаточностью по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Количество	%	Количество	%
22-30	4	9,5	5	10,9
31-40	17	40,5	14	30,4
41-45	21	50	27	58,7
Всего	42	100	46	100

Как видно из таблицы, среди включенных в исследование пациентов женщин оказалось чуть больше половины. Среди пациентов женского пола преобладала группа в возрасте от 41 года до 45 лет, в нее вошло чуть более половины всех женщин (58,7%). Возрастная группа от 31 до 40 лет составила 30,4%, от 22 до 30 лет – 10,9%. Среди больных мужского пола также преобладала возрастная группа от 41 года до 45 лет (50%). Остальные возрастные группы были представлены в меньшей степени: от 22 до 30 лет – 4 пациента (9,5%), от 31 года до 40 лет – 40,5%. Таким образом, в группах мужчин и женщин распределение больных по возрасту было приблизительно одинаковым. При этом необходимо отметить, что около 90% пациентов были старше 30 лет (89,1% женщин и 90,5% мужчин). Возможно, преобладание пациентов этой возрастной категории связано с более длительным стажем заболевания почек и более продолжительным анамнезом ХПН.

В процессе сбора жалоб и изучения клинической картины заболевания у пациентов с ХПН наиболее часто встречались следующие симптомы: повышенная утомляемость, снижение работоспособности, сухость кожи, сухость во рту, ухудшение аппетита, общая слабость, увеличение артериального давления, одышка при физических нагрузках различной интенсивности, отрыжка, тошнота, головная боль, перебои в работе сердца, ноющие боли в области сердца, кожный зуд. Несколько реже выявлялись жажда, боли в костях и мышцах и диарея. Еще реже встречались ноющие боли в животе, мелкие подергивания мышц, а также рвота и стоматит. Ведущие клинические симптомы, обнаруженные у обследованных больных, представлены в таблице 3.

Таким образом, у пациентов с хронической почечной недостаточностью преобладали клинические симптомы астенического синдрома, диспепсического, симптомы поражения сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, аритмии, кардиалгии, сердечная недостаточность), а также, костно-суставного.

Клиническая симптоматика заболевания у обследованных пациентов

Симптомы	Количество больных	% больных
Повышенная утомляемость	86	97,7
Снижение работоспособности	85	96,6
Сухость кожи	80	90,9
Сухость во рту	75	85,2
Ухудшение аппетита	70	79,5
Общая слабость	68	77,2
Увеличение артериального давления	50	56,8
Одышка при физической нагрузке	42	47,7
Отрыжка	40	45,5
Тошнота	38	43,2
Головная боль	37	42,0
Перебои в работе сердца	36	40,9
Ноющие боли в области сердца	30	34,1
Кожный зуд	30	34,1
Жажда	15	17,0
Боли в костях и мышцах	14	15,9
Диарея	13	14,8
Ноющие боли в животе	12	13,6
Мелкие подергивания мышц	10	11,4
Рвота	8	9,1
Стоматит	5	5,7

При изучении причин, лежащих в основе развития хронической почечной недостаточности у обследованных больных, были установлены следующие заболевания (табл. 4):

Таблица 4

Структура заболеваний, лежащих в основе развития хронической почечной недостаточности у обследованных больных

Причина ХПН	Количество больных	% больных
Гломерулонефрит	52	59,1
Пиелонефрит	26	29,5
Поликистоз почек	5	5,7
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2	2,3
Иммуноглобулин А нефропатия	1	1,1
Двухсторонний уретерогидронефроз	1	1,1
Гипоплазия почки	1	1,1

Таким образом, наиболее частой причиной развития хронической почечной недостаточности у пациентов, участвующих в исследовании, явился хронический гломерулонефрит, который был выявлен у 59,1% больных. Хронический пиелонефрит послужил причиной развития ХПН у 29,5% больных. Значительно реже причинами хронической почечной недостаточности явились такие заболевания как: поликистоз почек – 5,7%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 2,3%, иммуноглобулин А нефропатия – 1,1%, двухсторонний уретерогидронефроз – 1,1% и гипоплазия почки – 1,1%. Необходимо отметить, что пациенты с диабетической нефропатией в нашем исследовании были критерием исключения.

Среди сопутствующей патологии у обследованных больных с ХПН встречались такие заболевания, как: хронический смешанный гастрит (33%), хронический панкреатит (27,3%), остеохондроз преимущественно шейного и грудного отделов позвоночника (21,6%), хронический простой бронхит (17%). С меньшей частотой встречались: хронический бактериальный холецистит (13,6%) и нейроциркуляторная дистония по кардиальному типу (11,4%) (табл. 5).

Таблица 5

Структура сопутствующей патологии у больных ХПН

Сопутствующая патология	Количество пациентов	% пациентов
Хронический смешанный гастрит	29	33
Хронический панкреатит	24	27,3
Остеохондроз позвоночника	19	21,6
Хронический простой бронхит	15	17
Хронический бактериальный холецистит	12	13,6
НЦД по кардиальному типу	10	11,4

Все пациенты с хронической почечной недостаточностью, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (основную) вошли 50 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на гемодиализе (срок лечения методом хронического гемодиализа составил 10 [5; 15] лет). Во вторую группу вошли 38 больных с III стадией (26 больных (68,4%) с IIIА ст., 12 пациентов (31,6%) с IIIБ ст.) – хронической болезни почек (группа клинического сравнения). Возраст пациентов первой группы составил

35,5±8,5 года, возраст больных второй группы – 32,5±10,3 года. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было примерно одинаковым.

Причинами развития хронической почечной недостаточности у больных первой группы явились такие заболевания как: гломерулонефрит (58%), пиелонефрит (36%), поликистоз почек (4%) и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (2%). В группе клинического сравнения в основе ХПН лежали: гломерулонефрит (60,5%), пиелонефрит (21,1%), поликистоз почек (7,9%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (2,6%), а также иммуноглобулин А нефропатия (2,6%), двухсторонний уретерогидронефроз (2,6%) и гипоплазия почки (2,6%).

Клиническая картина у пациентов с ТХПН была представлена симптомами астенического синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности), диспепсического, а также симптомами поражения сердечно-сосудистой системы, такими как: увеличение АД (60%), одышка при физических нагрузках различной интенсивности (56%), перебои в работе сердца (40%) и ноющие боли в области сердца (38%). Необходимо отметить, что у большинства больных имело место сочетание нескольких симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. В группе клинического сравнения также преобладали проявления, в первую очередь, астенического синдрома. В меньшей степени беспокоили симптомы диспепсического синдрома. Среди симптомов со стороны сердечно-сосудистой патологии отмечались: увеличение АД (52,6%), одышка при физических нагрузках (36,8%), перебои в работе сердца (42,1%), а также ноющие боли в области сердца (28,9%). Как и в первой группе, у многих больных имелось сочетание кардиальных симптомов. Таким образом, пациенты обеих групп примерно одинаково часто ощущали аритмии, в то время как увеличение АД, одышка и боли в сердце преобладали в группе с терминальной ХПН. Вероятно, это объясняется более длительным стажем заболевания почек в этой группе, длительностью ХПН,

более ранним развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (уремический перикардит, вторичная уремическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность).

При изучении функции почек и электролитов крови у больных с ХБП III стадией и с ТХПН были выявлены следующие лабораторные показатели (табл. 6):

Таблица 6

Характеристика лабораторных показателей у больных ХПН

Лабораторный показатель	Группа клинического сравнения(n=38)	Больные с ТХПН(n=50)
Креатинин, мкмоль/л	158±54	783±41*
Мочевина, ммоль/л	20,6±10,7	25,3±2,2*
Кальций, ммоль/л	1,16±0,8	2,02±0,5*
Фосфор, ммоль/л	2,7±0,7	7,6±1,4*
Натрий, ммоль/л	137,8±4,3	135,68±8,4
Калий, ммоль/л	5,6±1,3	5,3±1,2

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой клинического сравнения.

Таким образом, у больных с ТХПН, получающих лечение гемодиализом, были выявлены более выраженные нарушения некоторых лабораторных параметров.

При скрининговом проведении эхокардиографии гипертрофия ЛЖ была диагностирована у 15 пациентов (39,5%) группы клинического сравнения (у 7 больных только межжелудочковой перегородки (МЖП), у 8 – гипертрофия МЖП и задней стенки ЛЖ), и у 44 (88%) больных – с ТХПН (преимущественно сочетание гипертрофии МЖП и задней стенки ЛЖ). Признаки диастолической дисфункции ЛЖ были выявлены у 44% больных

группы клинического сравнения и у 98% - у пациентов с ТХПН. Систолическая функция ЛЖ была сохранена в пределах нормальных значений у всех больных. При анализе ЭКГ у 4 пациентов (10,5%) группы сравнения и у 6 больных (12%) с ТХПН были выявлены неполная блокада левой (либо правой) ножки п. Гиса, либо нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При анализе проводимой лекарственной терапии, которую получали пациенты с ТХПН, находящихся на гемодиализе, было выяснено, что все пациенты соблюдали рекомендации по приему антигипертензивных препаратов в виде комбинированной терапии. Преимущественно были использованы препараты амлодипин, фуросемид и метопролол. Из них 38 человек (76%) принимали двухкомпонентную терапию в виде амлодипина и фуросемида, 12 человек (24%) использовали трехкомпонентную терапию вышеуказанными препаратами. На фоне проводимого лечения у пациентов отмечались оптимальные целевые значения АД. Пациенты с ТХПН проходили процедуру программного гемодиализа с периодичностью 3 раза в неделю и длительностью сеанса в среднем 4 часа. Во время прохождения процедуры программного гемодиализа, периодически отмечались эпизоды кратковременного повышения артериального давления, которые купировались дополнительным приемом нифедипина или каптоприла. Пациентам, получающим амлодипин и метопролол, за 3-7 дней до проведения ХМ ЭКГ указанные препараты отменяли с целью уменьшения их влияния на исследуемые электрофизиологические параметры.

Характеристика контрольной группы.

В контрольную группу вошли здоровые лица в количестве 20 человек. Мужчин было 9, женщин – 11. Средний возраст составил $35,3 \pm 9,5$ года. У представителей контрольной группы подробно выяснялись жалобы, собирался анамнез, осуществлялись антропометрические исследования,

проводилось полное лабораторное и инструментальное обследование (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, исследование ВРС, определение дисперсии интервала QT, продолжительности интервала QT, определение поздних потенциалов желудочков, эхокардиография с доплерографией, изучение количественного и качественного состава жирных кислот липидов крови). В итоге, группу контроля составили здоровые лица, у которых при проведении клинического обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования не было обнаружено патологических отклонений от нормы.

2.2. Методы исследования

Общее клиническое обследование

Всем пациентам, принявшим участие в исследовании, было выполнено многоплановое обследование: полный сбор жалоб, анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные исследования (клинический развернутый анализ крови, клинический анализ мочи, кал на яйца глистов, мочевины, креатинин, билирубин, общий белок и его фракции, глюкоза, электролиты крови, функциональные пробы печени, липидный спектр, маркеры вирусных гепатитов, реакция Вассермана, сывороточное железо). Также были проведены инструментальные исследования (УЗИ абдоминальное и почек, ЭКГ высокого разрешения с определением дисперсии интервала QT, ВРС, поздних потенциалов желудочков, ЭхоКГ с доплерографией, рентгенография органов грудной клетки), женщинам – осмотр гинеколога. По показаниям некоторым пациентам проводилось УЗИ гинекологическое, консультация узких специалистов (гастроэнтеролога, гинеколога, проктолога), фиброколоноскопия.

Методы изучения показателей энергетического обмена

Лабораторные исследования проводились в биохимической лаборатории НИИ медицинской экологии при Читинской государственной медицинской академии. В работе использовали аппаратуру: спектрофотометр СФ-256 УВМ, биохимический полианализатор ФП-901 (Финляндия), газовый хроматограф «Кристалл 2000 м» (Россия), центрифуги ОПН 3-М, ОПН 8, СМ-50.

Кровь забирали в 8⁰⁰ часов утра из локтевой вены, натощак. Кровь набирали в стандартные пробирки Vacuette с гепарином. В сыворотке крови определяли общее содержание неэстерифицированных жирных кислот, общий уровень глицерола, а также фракционный состав высших жирных кислот. Все лабораторные исследования проводились за день до проведения сеанса гемодиализа.

Определение общего уровня неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови

Использовали колориметрический метод определения медных солей [89].

Реактивы. Экстракционная смесь (250 мл хлороформа, 250 мл гептана и 12 мл метанола), медный реактив (в день определения смешивали 10 мл раствора меди нитрата 0,5 моль/л, 10 мл раствора триэтаноламина 1 моль/л и 6 мл 1 н едкого натра; объём раствора доводили до 100 мл насыщенным раствором хлористого натрия, после чего устанавливали рН раствора, равный 8,0 путём добавления нужного количества 1 н раствора едкого натра), дифенилкарбазида спиртовой раствор, калибровочный раствор, содержащий стеариновую кислоту.

Ход определения. К 0,05 мл плазмы добавляли 3 мл экстракционной смеси и 0,9 мл медного реактива, закрывали пробирку пробкой, встряхивали в течение 3 мин, затем центрифугировали в течение 10 мин при 5000 об/мин.

Отбирали 1,8 мл верхней фазы и добавляли к ней 0,5 мл раствора дифенилкарбазида, через 15 мин фотометрировали при длине волны 550 нм против холостого опыта, в который брали 1,8 мл экстракционной смеси, к которой добавлено 0,5 мл дифенилкарбазида. Расчет проводили по калибровочной кривой, для построения которой использовали рабочие калибровочные растворы, содержащие 40-1000 мкмоль стеариновой кислоты в 1 л хлороформа (0,05 мл калибровочного раствора обрабатывали так же, как пробу).

Определение общего уровня глицерола в сыворотке крови

Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО) [196, 211].

Реактивы. Стандарт глицерола – 0,543 ммоль/л. Рабочий реактив содержит: буфер трис-HCl-буфер (рН 7,6) 100 ммоль/л, парахлорофенол – 5,4 ммоль/л, магний хлористый – 4 ммоль/л, аминоантипирин – 0,4 ммоль/л, глицерокиназа 200 Ед/л, глицерол-3-фосфатоксидаза 2000 Ед/л, пероксидаза 200 Ед/л, АТФ – 0,8 ммоль/л. Стабильность рабочего раствора: 5 дней при 20-25°C.

Ход определения. К 1 мл рабочего раствора добавляли 10 мкл пробы или стандарта, инкубировали в течение 10 минут при $t = 37^{\circ}\text{C}$. Измеряли оптическую плотность опытной пробы и стандарта против рабочего реагента при длине волны 540 нм. Стабильность интенсивности окраски – 30 минут. Линейность – 1000 мг% (114 ммоль/л).

Расчет: (Экстинкция пробы / (Экстинкция стандарта)) * концентрация стандарта.

Коэффициент для перевода мг% в ммоль/л – 0,1086.

Определение фракционного состава ВЖК в сыворотке крови

Экстракцию липидов из плазмы крови проводили методом J. Folch et al. (1957) смесью хлороформ : метанол = 2 : 1 [162]. Липидный экстракт отмывали путём добавления 0,73% водного раствора хлорида натрия в объёме, равном 0,2 от объёма липидного экстракта. Пробу энергично перемешивали и затем подвергали расслоению путём отстаивания. После этого система разделялась на две фазы без образования промежуточного слоя. Верхнюю водно-метанольную фазу тщательно декантировали вакуумным отсосом. Растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе с температурой водяной бани 40-45°C. После упаривания осуществляли метилирование жирных кислот по К. М. Синяк и соавт. (1976) [102]. Метилловые эфиры очищали в тонких слоях силикагеля в хроматографической системе гексан : диэтиловый эфир : ледяная уксусная кислота (90 : 10 : 1 по объёму), затем экстрагировали их смесью хлороформ : метанол (8 : 1) и анализировали на газовом хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. В работе использовали капиллярную колонку FFAP. Разделение выполняли в изотермическом режиме функционирования термостата колонок при температуре 176°C, температуре инжектора 250°C. Скорость потока газа-носителя (азот) – 20 мл/мин. Для калибровки прибора применяли стандартные смеси метилловых эфиров жирных кислот фирмы «Sigma» (USA). Обсчет, идентификация пиков проводились с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows» с использованием IBM Pentium IV 1800.

В липидах плазмы крови определяли содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой ($C_{14:0}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$), стеариновой ($C_{18:0}$), олеиновой ($C_{18:1}$), линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$), γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) и арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$).

Все инструментальные исследования проводились пациентам с ТХПН за день до проведения сеанса гемодиализа. Всем пациентам выполняли следующие инструментальные методики:

Электрокардиография

ЭКГ записывали с помощью прибора «Поли-Спектр-8/ЕХ» (Россия, г. Иваново) с компьютерным анализом всех зубцов и интервалов в 12 стандартных отведениях на фоне синусового ритма. Анализ ЭКГ проводился по традиционной методике с оценкой положения электрической оси сердца. Изучался характер процессов деполяризации и реполяризации желудочков, нарушения проводимости сердца. Кроме того, изучалась продолжительность интервала PQ, интервала QT с определением его максимальной (QT max) и минимальной (QT min) продолжительности в мс, а также рассчитывали его скорректированное значение автоматически с помощью формулы Базетта.

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Кардиотехника-04-3PM» (Инкарт, Россия) в течение 20 ± 4 ч с последующей обработкой полученных результатов с использованием одноименного программного обеспечения. Непрерывно записывали 3 модифицированных отведения ЭКГ (V4m, Y и V6m).

Исследование включало в себя определение ЧСС в дневное и ночное время, за сутки (максимальная, минимальная и средняя), количества эпизодов брадикардии, тахикардии, количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, эпизодов ускоренного наджелудочкового ритма, нарушений проводимости (атриовентрикулярных, синоаурикулярных блокад различной степени), а также смещение сегмента ST согласно критериям ВОЗ.

Аналізу подвергали записи ЭКГ, охватывающие не менее 20 ± 4 часов мониторирования. Оценивали следующие характеристики (почасовые и за

сутки): основной ритм; ЧСС; оценка циркадного профиля ЧСС с вычислением циркадного индекса (ЦИ); общее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, число пауз; ишемические изменения сегмента ST.

Согласно классификации Л.М. Макарова (2016) определяли циркадный профиль [65, 74]: нормальный циркадный профиль (ЦИ=1,24-1,44); ригидный (ЦИ <1,2); усиленный (ЦИ >1,44) и увеличение ЧСС ночью (ЦИ <1,0).

Зафиксированные в течение суток экстрасистолы подразделяли по происхождению на суправентрикулярные и желудочковые; по числу эктопической активности - единичные, парные и групповые. Кроме определения общего количества экстрасистол за сутки, проводили их почасовую оценку. Анализ желудочковых экстрасистол осуществляли согласно рекомендациям В.Н. Орлова [79].

Далее желудочковые экстрасистолы анализировали по частоте и морфологии на основании классификации R.J. Myerburg и соавт. (1984). Так, по частоте желудочковых экстрасистол за каждый час мониторинга ЭКГ эктопические комплексы подразделяли на:

- редкие (< 1 экстрасистолы за час);
- нечастые (от 1 до 9 экстрасистол за час);
- умеренно частые (от 10 до 30 экстрасистол за час);
- частые (от 31 до 60 экстрасистол за час);
- очень частые (> 60 экстрасистол за час).

По морфологическим особенностям ЖЭ классифицировали на:

- единичные мономорфные;
- единичные полиморфные;
- парные;
- неустойчивая ЖТ (до 30 с);
- устойчивая ЖТ (более 30 с).

Желудочковую тахикардию диагностировали при наличии последовательно трех и более эктопических комплексов с ЧСС не менее 100 сокращений в минуту.

Нарушения функции синусового узла, атриовентрикулярные блокады, блокады ножек и ветвей пучка Гиса диагностировали на основании классификации В.Н. Орлова [79].

Ишемическое смещение сегмента ST анализировали в точке ишемии (точке i) согласно критериям Национальных Российских рекомендаций по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [74].

Увеличение продолжительности интервала QT регистрировали при его максимальном значении равном или более 450 мс за любой временной промежуток в течение мониторирования [74].

Поздние потенциалы желудочков определялись автоматически с помощью кардиокомплекса «Инкарт» по методике M. Simson с применением трех ортогональных отведений X, Y, Z по Франку (частотный диапазон 40-250 Гц; средний уровень шума 0,3-0,8 мкВ) [204]. Критериями наличия ППЖ являлись, по крайней мере, два из следующих трех признаков: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF) >114 мс; 2) длительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) >38 мс; 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс (RMS40) < 20 мкВ [112, 204].

Анализ вариабельности ритма сердца

В ходе нашего исследования вариабельность ритма сердца анализировалась следующими способами: на основании 5-минутной записи ЭКГ и суточной записи ЭКГ.

При анализе суточной записи ЭКГ, полученной с помощью аппарата «Кардиотехника-04-ЗРМ», (Инкарт, С-Пб, Россия) с применением

одноименного программного обеспечения, определяли следующие временные: Mean RR, мс – среднюю длительность интервалов RR; SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR (интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы); SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов RR; SDNNi, мс – среднюю для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR; pNN50, % – долю последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс%; rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR. pNN50 и rMSSD характеризуют преимущественно парасимпатические влияния ВНС.

При 5-минутной записи ЭКГ с помощью системы «Нейро-Софт» (Россия), а также программного модуля «Поли-Спектр-Ритм» автоматически определяли спектральные показатели ВРС.

Всем пациентам был проведен инструктаж накануне исследования. Им было запрещено курить в течение 12 ч до процедуры, употреблять кофеин содержащие напитки, употреблять в течение 36 ч алкоголь, принимать высококалорийную пищу накануне исследования. Анализ ВРС проводили в положении лежа, после отдыха, в тихом помещении в утренние часы. Выполнялась ЭКГ в покое (300 кардиоинтервалов). Для математического обсчета спектральных параметров ВРС применялся анализ Фурье для 5-минутных записей.

В ходе исследования оценивали такие параметры спектральной мощности, как [167]:

- LF, мс² – низкочастотный диапазон (0,04-0,15 Гц, маркер симпатических влияний);
- HF, мс² - высокочастотный диапазон (0,15-0,4 Гц, маркер парасимпатических влияний);

- VLF, мс^2 – диапазон очень низких частот (0,003-0,04 Гц, отражает церебральную симпатико-адреналовую активность и ряд гуморальных влияний);
- LF/HF - отношение низкочастотного диапазона к высокочастотному (отражает соотношение симпатической и парасимпатической активности ВНС);
- Tr , мс^2 - общая мощность колебаний длительности интервалов RR (суммарное воздействие на ритм сердца ВНС).

Анализ дисперсии интервала QT

Анализ дисперсии интервала QT проводился автоматически с помощью программного модуля «Поли-Спектр-QT» на аппарате «Поли-Спектр-8/EX» (Россия, г. Иваново).

Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов была выполнена с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft, USA). В начале статистического анализа вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Поскольку большинство признаков были распределены асимметрично, то нами были применены методы непараметрической статистики. Вычислялся критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков. В случае обнаружения различий группы сравнивали попарно с применением критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы Me [25;75 перцентиль]. Распределение признака в случае исследования жирнокислотного состава сыворотки крови было нормальным, поэтому были использованы методы параметрической статистики. В начале анализа осуществлялся однофакторный дисперсионный анализ. Далее группы попарно сопоставлялись с помощью расчета критерия

Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Метод гамма-корреляции использовался при сравнении количественного и качественного показателей. Для установления прогностических критериев в нашем исследовании применялся многофакторный регрессионный анализ с использованием программы «Statistica 10.0». В ходе этого анализа включались показатели, продемонстрировавшие статистически значимую корреляционную взаимосвязь с результирующим параметром. Использовался пошаговый подход: сначала выделяли признак, наиболее тесно связанный с исходом, а последующие параметры включали, только если их добавление к отобранным показателям демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности нарушений ритма сердца, длительности интервала QT, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков у пациентов с хронической почечной недостаточностью

В исследовании приняли участие 50 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на гемодиализе (срок лечения методом хронического гемодиализа составил 10 [5; 15] лет), в возрасте не старше 45 лет, отделения гемодиализа ГУЗ Краевой клинической больницы г. Читы и отделения амбулаторного гемодиализа Клинического медицинского центра г. Читы (основная группа), а также 38 пациентов с III стадией хронической болезни почек (ХБП), вошедших в группу клинического сравнения, в возрасте не старше 45 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении нефрологии ГУЗ Краевой клинической больницы г. Читы, и 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Пациенты указанных групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем пациентам было проведено суточное мониторирование ЭКГ трехканальным монитором «Кардиотехника-04-ЗРМ» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия) в течение 20 ± 4 ч с использованием программного обеспечения «КТ Result 2», с анализом ВРС и регистрацией ЭКГ высокого разрешения. Изучение интервала QT, скорректированного интервала QTc, дисперсии интервала QTd проводилось с помощью аппарата «Поли-Спектр» (фирма «Нейро-Софт», Россия).

Суточное мониторирование ЭКГ включало в себя определение ЧСС в дневное и ночное время, за сутки (максимальная, минимальная и средняя), количества эпизодов брадикардии, тахикардии, количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, эпизодов ускоренного наджелудочкового ритма, нарушений проводимости (атриовентрикулярных, синоаурикулярных

блокад различной степени), а также смещение сегмента ST согласно критериям ВОЗ.

Оценивали также циркадный индекс, продолжительность скорректированного интервала QTc, вариабельность ритма сердца (результаты приведены в подглаве 3.2), смещение сегмента ST и поздние потенциалы желудочков.

Критериями наличия ППЖ являлись, по крайней мере, два из следующих трех признаков: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF) >114 мс; 2) длительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) >38 мс; 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс (RMS40) < 20 мкВ [112, 204].

При мониторинговании ЭКГ у больных с хронической почечной недостаточностью оценивалась циркадная динамика ЧСС, вычислялся циркадный индекс [74]. Полученные результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

Частота встречаемости циркадных профилей у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Циркадный профиль (ЦП)	Контрольная группа(n=20)	Группа клинического сравнения(n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
Нормальный ЦП (ЦИ=1,24–1,44)	20 (100%)	19 (50%)	10 (20%)
Ригидный ЦП (ЦИ <1,2, но >1,0)	–	16 (42,1%)	34 (68%)
Усиленный ЦП (ЦИ >1,44)	–	3 (7,9%)	–
Увеличение ЧСС ночью (ЦИ <1,0)	–	–	6 (12%)

Таким образом, доля пациентов с нормальным ЦИ снижалась по мере увеличения тяжести хронической почечной недостаточности, а доля больных с недостаточным ночным снижением ЧСС – увеличивалась (табл. 7). Во второй группе встретились пациенты с ТХПН, у которых наблюдался прирост ЧСС в ночное время, по сравнению с дневной ЧСС. Очевидно, это происходит вследствие значительных нарушений вегетативной регуляции ритма сердца, а именно, за счет увеличения чувствительности сердечного ритма к симпатическим влияниям.

У пациентов с ХПН в ходе анализа суточного мониторирования были зарегистрированы нарушения ритма сердца и проводимости. Выявленные суправентрикулярные нарушения ритма у больных с ХБП в зависимости от стадии болезни приведены в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика суправентрикулярных аритмий
у больных с ХПН

Суправентрикулярные аритмии	Группа клинического сравнения(n=38)	Больные с ТХПН(n=50)
Единичные суправентрикулярные экстрасистолы	16 (42,1%)	29 (58%)*
Частые суправентрикулярные экстрасистолы	3 (7,9%)	5 (10%)
Эпизоды ускоренного суправентрикулярного ритма	1 (2,6%)	4 (8%)*
Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	–	3 (6%)

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с больными 1-й группы.

В ходе исследования было установлено, что у 53 (60,2%) больных с ХПН зарегистрированы суправентрикулярные нарушения ритма. Необходимо отметить, что сочетание суправентрикулярных экстрасистол с эпизодами суправентрикулярного ритма, а также суправентрикулярных экстрасистол с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией были выявлены у 8 (9,1%) пациентов. У пациентов с ТХПН единичные наджелудочковые экстрасистолы встречались в 1,4 раза чаще по сравнению с больными группы клинического сравнения (табл. 8). Частые суправентрикулярные экстрасистолы примерно с одинаковой частотой встречались у пациентов с ХПН. Эпизоды ускоренного суправентрикулярного ритма чаще регистрировались у пациентов с ТХПН по сравнению с больными ХБП III ст. Необходимо отметить, что пароксизмы суправентрикулярной тахикардии были зафиксированы только у больных с терминальной ХПН. Больные, имеющие трепетание или фибрилляцию предсердий, в наше исследование не включались, поскольку были критерием исключения.

Желудочковые нарушения ритма у больных с ХПН были проанализированы на основании классификации, предложенной R.J. Myerburg в зависимости от частоты и морфологических особенностей. Результаты представлены в таблицах 9 и 10.

Распределение желудочковых экстрасистол у больных с ХПН
в зависимости от частоты

Частота желудочковых экстрасистол	Группа клинического сравнения (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
Редкие ЭС (<1 в час)	6 (15,8%)	–
Нечастые ЭС (1–9 в час)	8 (21,1%)	2 (4%)*
Умеренно частые ЭС (10–30 в час)	7 (18,4%)	4 (8%)*
Частые ЭС (31–60 в час)	9 (23,7%)	23 (46%)*
Очень частые ЭС (>60 в час)	–	3 (6%)
Всего	30 (78,9%)	32 (64%)*

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с больными 1-й группы.

Таким образом, у 62 (70,5%) больных с ХПН имелись желудочковые нарушения ритма (табл. 9). При этом желудочковые экстрасистолы низких градаций чаще встречались у пациентов с ХБП III стадии, и, в меньшей степени, у больных с ТХПН. Умеренно частые ЖЭ чаще регистрировались у пациентов группы сравнения, чем у больных с терминальной ХПН, в то время, как частые ЖЭ, напротив, почти в 2 раза чаще встречались у пациентов с ТХПН. Очень частые ЖЭ (более 60 в час), были зарегистрированы только в группе больных с ТХПН (у 6% пациентов) и не встречались у больных с ХБП III стадии. Таким образом, в 1-й группе доля пациентов с желудочковой экстрасистолией (78,9%) была статистически значимо большей, чем в группе с ТХПН (64%). Возможно, отчасти это связано с тем, что пациенты с ХБП III стадии не получают лечение методом гемодиализа с адекватной коррекцией электролитного состава крови, и гиперкалиемия способствует формированию желудочковых экстрасистол.

Однако у пациентов с терминальной ХПН экстрасистол было меньше, но они были преимущественно высоких градаций (полиморфные, ранние).

Распределение ЖЭ по морфологическим особенностям у обследованных пациентов представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение желудочковых экстрасистол у больных с ХПН в зависимости от морфологии

Морфология	Группа клинического сравнения (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
Единичные/ мономорфные	20 (52,6%)	17 (34%)*
Единичные/ полиморфные	10 (26,3%)	15 (30%)*
Парные	8 (21,1%)	11 (22%)
Неустойчивая ЖТ (<30 сек)	–	3 (6%)
Устойчивая ЖТ (>30 сек)	–	–

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с больными 1-й группы.

При анализе у больных с ХПН желудочковых экстрасистол по морфологическим особенностям было установлено, что одиночные мономорфные ЖЭ в 1,5 чаще встречались у больных с ХБП III стадии, по сравнению с больными с ТХПН, а одиночные полиморфные ЖЭ, напротив, на 12,3% чаще регистрировались у пациентов с ТХПН, по сравнению с группой клинического сравнения. Парные экстрасистолы (мономорфные и полиморфные) одинаково часто встречались у больных обеих групп. Необходимо отметить, что у 3 пациентов с ТХПН с частой ЖЭ были зарегистрированы короткие пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии продолжительностью от 3 до 10 комплексов с ЧСС от 140 до 155

ударов в минуту. Сочетание одиночных мономорфных, либо полиморфных ЖЭ, с парными ЖЭ встретилось у 8 (21,1%) пациентов группы клинического сравнения. У 13 (26%) больных 2-й группы отмечалось сочетание одиночных мономорфных, либо полиморфных ЖЭ, с парными ЖЭ, либо пароксизмами желудочковой тахикардии, что статистически значимо чаще наблюдалось у больных этой группы по сравнению с 1-й группой.

Таким образом, суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 75 (85,2%) больных с ХПН. При этом у 62 (70,5%) больных регистрировались желудочковые аритмии, у 53 (60,2%) – суправентрикулярные. Наличие сочетанных аритмий (наджелудочковых и желудочковых) встретилось у 40 (45,5%) пациентов.

При анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ХПН были установлены и нарушения проводимости. Характеристика и частота нарушений проводимости представлена в таблице 11.

Таблица 11

Характеристика нарушений проводимости у пациентов с ХПН

Нарушения проводимости	Группа клинического сравнения(n=38)	Больные с ТХПН(n=50)
Атриовентрикулярная блокада I ст.	3 (7,9%)	4 (8%)
Атриовентрикулярная блокада II ст.	2 (5,3%)	1 (2%)*
Синоаурикулярная блокада II ст.	–	2 (4%)
Всего	5 (13,2%)	7 (14%)

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с больными группы клинического сравнения.

Как видно из таблицы 11, нарушения проводимости у больных с ХПН были представлены атриовентрикулярными и синоатриальными блокадами. При этом частота АВ-блокады 1 степени была одинаковой в обеих группах больных. Встречаемость АВ-блокады 2 степени в 2,6 раза превышала в

группе больных с ХБП III ст. по сравнению с пациентами с ТХПН. Синоатриальная блокада 2 степени была зарегистрирована лишь у двух пациентов с ТХПН. Всего нарушения проводимости были выявлены у 12 (13,6%) пациентов с ХПН, при этом встречаемость блокад в обеих группах была примерно одинаковой.

Таким образом, нарушения ритма и проводимости встречались в обеих группах больных с ХПН. При этом у пациентов с додиализной стадией ХПН регистрировались частые и/или групповые наджелудочковые ЭС, умеренно частые одиночные ЖЭ, атриовентрикулярные блокады I-II степени, то есть, преимущественно нарушения ритма низких градаций.

Аритмии высоких градаций: эпизоды ускоренного наджелудочкового ритма, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, частые и очень частые ЖЭ, пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии, АВ- и СА-блокады II степени чаще диагностировались у пациентов с терминальной ХПН.

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ в ходе изучения ишемического смещения сегмента ST у больных с ХПН указанных изменений в течение суток выявлено не было.

В соответствии с Национальными рекомендациями по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [73], нами оценивались: продолжительность скорректированного интервала QT, дисперсии интервала QT (с помощью аппарата «Поли-Спектр-8/EX»), а также, поздних потенциалов желудочков (при суточном мониторировании ЭКГ) у пациентов с ХПН, результаты представлены в таблице 12.

Было установлено увеличение продолжительности скорректированного интервала QT у пациентов с ТХПН на 11,9% и 7,4% по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 12). Дисперсия интервала QT была повышена на 46,6% у пациентов с додиализной стадией ХПН, по сравнению с контролем, и на 64,5% и 12,2% - у больных с ТХПН, по сравнению с контролем и 1-й группами, соответственно. Всего дисперсия

интервала QT превышала критический порог в плане развития желудочковых аритмий ($QTd > 55$ мс) у 17 больных с ХПН (19,3%).

При анализе поздних потенциалов желудочков было установлено, что длительность фильтрованного сигнала QRS (TotQRSF) у пациентов с ТХПН была увеличена на 37,6% и 27,4% по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 12). Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс (RMS40) оказалась сниженной в 1,6 и 2 раза у больных 1-й и 2-й групп, соответственно, по сравнению с контрольной.

Таблица 12

Показатели продолжительности скорректированного интервала QTс, дисперсии интервала QTd и поздних потенциалов желудочков у пациентов с ХПН (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (ХБП III ст.) (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
QTс, мс	404 [321;435]	421 [398;438]	452 [427;487] *,**
QTd, мс	38,6 [36,1;46,3]	56,6 [49,2; 62,4] *	63,5 [50,8;69,7] *,**
TotQRSF, мс	91,3 [84,5;98,4]	98,6 [89,5; 114,2]	125,6 [113,4;147,8] *,**
RMS40, мкВ	38,2 [26,4;45,3]	23,3 [16,7; 52,5] *	19,5 [14,8;24,6] *
LAS40, мс	33,7 [25,1;35,4]	37,8 [26,9; 44,5] *	42,6 [38,3;49,2] *,**

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

Продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) была увеличена у больных с додиализной стадией ХПН на 12,2%, по сравнению с контролем, и на 26,4% и 12,7% - у больных с ТХПН, по сравнению с контролем и 1-й группами, соответственно. Всего ППЖ были выявлены у 15 больных с ХПН (17%), в том числе – у 5 пациентов (13,2%) с

додиализной стадией ХПН (были зарегистрированы 2 из трех критериев ППЖ) и у 10 больных (20%) с терминальной ХПН (были зарегистрированы все три критерия ППЖ).

Учитывая тот факт, что повышение дисперсии интервала QT и наличие поздних потенциалов желудочков у кардиологических больных являются предикторами фатальных желудочковых аритмий [74], представляло интерес изучить данные параметры у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии. Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной ХПН.

Было установлено увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией на 13,1%, по сравнению с контролем, и на 9,1% - по сравнению с пациентами ХПН с редкой ЖЭ (табл. 13). Дисперсия интервала QT была увеличена в 1,3 раза у пациентов с редкой ЖЭ, по сравнению с контролем. У больных с частой ЖЭ дисперсия интервала QT превышала в 1,7 раза показатель группы контроля, и в 1,3 раза – параметр 1-й группы.

Анализ ППЖ показал, что параметр TotQRSF у пациентов частой ЖЭ был увеличен в 1,4 и 1,3 раза по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 13). Показатель RMS40 у больных с редкой ЖЭ был снижен в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. У больных с частой ЖЭ RMS40 был ниже в 2,3 раза показателя контроля, и в 1,3 раза – показателя 1-й группы.

Продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) была увеличена у больных с редкой ЖЭ на 8,6%, по сравнению с контролем, и на 37,4% и 26,5% - у больных с частой ЖЭ, по сравнению с контролем и 1-й группами, соответственно. Всего ППЖ были выявлены у 3

пациентов (5,7%) с ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией (2 из трех критериев ППЖ) и у 12 больных (34,3%) с частой ЖЭ (все три критерия ППЖ у 10 пациентов и 2 из трех критериев – у 2 больных).

Таблица 13

Показатели продолжительности интервала QTc, дисперсии интервала QTd и поздних потенциалов желудочков у пациентов с ХПН в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии (Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХПН с редкой экстрасистолией и без нее (n=53)	Больные с ХПН с частой экстрасистолией (n=35)
QTc, мс	404 [321;435]	419 [398;446]	457 [437;487] *,**
QTd, мс	38,6 [36,1;46,3]	50,3 [49,2; 51,7] *	66,8 [62,5;69,7] *,**
TotQRSF, мс	91,3 [84,5;98,4]	100,4 [89,5; 114,8]	130,5 [113,6;147,8] *,**
RMS40, мкВ	38,2 [26,4;45,3]	30,5 [20,3; 52,5] *	16,4 [14,8;25,9] *,**
LAS40, мс	33,7 [25,1;35,4]	36,6 [26,9; 41,5] *	46,3 [40,4;49,2] *,**

Примечания: * – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

Таким образом, у больных с III стадией ХБП появляется тенденция к удлинению интервала QT, который статистически значимо увеличивается в группе больных с ТХПН. У пациентов с редкой ЖЭ также имеется тенденция к удлинению интервала QT с достоверным увеличением его у больных с частой ЖЭ. Повышение дисперсии интервала QT происходит уже в додиализный период ХБП, а также у больных с редкой ЖЭ, еще больше нарастая в стадию ТХПН и у пациентов с частой ЖЭ.

Поздние потенциалы желудочков в нашем исследовании были выявлены у пятой части (20%) больных с терминальной почечной

недостаточностью и у трети пациентов (34,3%) с частой желудочковой экстрасистолией. Необходимо отметить, что у пациентов с ХБП с редкой ЖЭ в 5,7% случаев и у 13,2% больных в додиализный период ХБП также были зарегистрированы ППЖ. Наличие ППЖ может служить маркером электрической нестабильности миокарда и предиктором развития фатальных желудочковых аритмий [74].

Выявление у пациентов с ХБП уже в додиализную стадию болезни удлиненного интервала QT, повышение дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков может использоваться в качестве предикторов фатальных желудочковых нарушений ритма, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную медикаментозную терапию с целью профилактики внезапной аритмической смерти.

3.2. Особенности variability ритма сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью

С целью изучения особенностей нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХПН было выполнено исследование variability ритма сердца согласно Национальным рекомендация по кардиоваскулярной профилактике по стандартным методикам с использованием современного диагностического аппаратно-программного комплекса «Полиспектр» («Нейро-Софт», г. Иваново) [72].

В исследовании приняли участие 50 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в возрасте не старше 45 лет, а также 38 пациентов с III стадией хронической болезни почек (ХБП), вошедших в группу клинического сравнения, в возрасте не старше 45 лет, и 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу.

Анализировали запись ЭКГ, выполненную в положении лежа на спине в состоянии покоя в течении 5 минут (300 кардиоинтервалов).

Результаты спектрального анализа ВРС показали, что в группе контроля преобладает высокочастотный компонент HF, структура спектра соответствует HF>LF>VLF, отношение LF/HF – 0,84 [0,5;2,2], что свидетельствует о сохраненном вегетативном балансе (табл. 14).

Таблица 14

Спектральные показатели variability ритма сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (ХБП III ст.) (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
LF, мс ²	981 [760;1165]	1198 [883;1712] *	1356 [905;1812] *,**
HF, мс ²	1168 [1119;1594]	987 [685;1389] *	864 [544;995] *,**
VLF, мс ²	685 [589;816]	957 [740;1010] *	1112 [845;1215] *
LF, %	34 [27;41]	37 [26;46]	43 [21;57] *,**
HF, %	55 [43;65]	39 [31;46] *	24 [12;28] *,**
VLF, %	13 [9;17]	17 [13;21] *	22 [18;31] *,**
LF /HF	0,84 [0,5;2,2]	1,21[1,0;1,8] *	1,57 [1,1;2,5] *,**
TP, мс ²	3452 [3061;4374]	2217 [1995;3529] *	2324 [1086;3475] *

Примечания: * – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

У пациентов группы клинического сравнения показатель LF был увеличен на 22,1%, HF – снижен на 15,5%, отношение LF/HF было увеличено в 1,4 раза по сравнению с контролем (табл. 14). В группе больных с ТХПН показатель LF был увеличен на 38,2% и 13,2% по сравнению с контрольной и

1-й группами, соответственно ($P < 0,001$), HF – снижен на 26% и 12,5%, отношение LF/HF – увеличено в 1,9 раза и 1,3 раза по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$). Аналогично изменялись показатели LF,% и HF,% (табл. 14). Полученные результаты свидетельствует о повышении активности симпатического звена вегетативной регуляции. Параметры VLF и VLF,% были увеличены во всех группах больных с ХПН по сравнению с контролем. Общая мощность спектра колебаний длительности RR интервалов ($TP, \text{мс}^2$) была одинаково снижена во всех группах пациентов по сравнению с контрольной группой.

В ходе кардиоинтервалографического исследования ВРС по 5-минутным участкам ЭКГ оценивались только частотные показатели ВРС.

Временные параметры анализировали на основании суточной записи ЭКГ, выполненной с помощью аппарата «Кардиотехника-04-ЗРМ». В основе временного анализа ВРС лежит статистическая обработка изменений длительности последовательных интервалов RR.

При анализе временных показателей ВРС было установлено, что параметр SDNN, характеризующий общую вариабельность сердечного ритма, был снижен у пациентов группы клинического сравнения на 45,8% по сравнению с контролем, у больных с ТХПН – на 52,3% и 12% по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 15). SDNN_i был снижен на 46,4% и 49,1% у пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно, по сравнению с контролем ($P < 0,001$).

Временные показатели variability ритма сердца у пациентов с
хронической почечной недостаточностью
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (ХБП III ст.) (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
SDNN	199,8 [170,3;206,4]	108,3 [101,4;116,5] *	95,4 [86,3;101,4] *,**
SDNNi	95,7 [91,3;105,6]	51,3 [39,4; 48,6] *	48,7 [40,0;54,5] *
rMSSD	73,2 [36,5;76,3]	38,4 [25,0; 42,6] *	28,5 [20,3;38,4] *,**
pNN50	32,7 [23,8;36,4]	14,7 [10,5;15,3] *	12,4 [9,8;16,8]*

Примечания: * – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – $P < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

Анализ показателей, отражающих влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, показал снижение rMSSD у пациентов с додиализной стадией ХПН в 1,9 раза по сравнению с контролем. У больных с ТХПН данный параметр был снижен в 2,6 и 1,3 раза по сравнению с контрольной, 1-й группами, соответственно ($P < 0,001$) (табл. 15). Показатель pNN50 оказался ниже у больных 1-й и 2-й групп в 2,2 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению контрольной ($P < 0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении общей variability сердечного ритма у больных с ХПН, значительном дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы с преимущественной активацией ее симпатического звена и снижением вагусного контроля сердечной деятельности. Выявленные нарушения усиливаются с наступлением терминальной стадии ХПН.

Для выявления возможной патогенетической взаимосвязи между развитием частой желудочковой экстрасистолии и электрофизиологическими

сдвигами у пациентов с хронической почечной недостаточностью был проведен корреляционный анализ.

Так, методом гамма-корреляции была установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием частой желудочковой экстрасистолии и увеличением параметров, характеризующих активность симпатического звена вегетативной нервной системы: показателем LF ($\gamma = 0,53$), LF/HF ($\gamma = 0,58$), а также продолжительностью скорректированного интервала QT ($\gamma = 0,71$), величиной дисперсии интервала QT ($\gamma = 0,63$) и показателем ППЖ TotQRSF ($\gamma = 0,50$) (табл. 16). Сильная обратная взаимосвязь была выявлена между наличием частой желудочковой экстрасистолии и снижением параметра, характеризующего активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы: показателем HF ($\gamma = -0,61$).

Таблица 16

Корреляционные взаимосвязи между наличием частой желудочковой экстрасистолии и электрофизиологическими показателями

Электрофизиологические показатели	Наличие частой желудочковой экстрасистолии
QTc, мс	0,71
QTd, мс	0,63
TotQRSF, мс	0,50
RMS40, мкВ	
LAS40, мс	
LF, %	0,53
HF, %	- 0,61
VLF, %	
LF /HF	0,58
TP, мс ²	

Примечание: в таблице приведены статистически значимые коэффициенты γ -корреляции ($P < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа между показателями ВРС и продолжительностью интервала QT, дисперсией интервала QT и поздними потенциалами желудочков была установлена сильная корреляционная взаимосвязь показателя LF с увеличением QTc ($r = 0,54$), QTd ($r = 0,61$),

TotQRSF ($r=0,50$), а также отношения LF/HF с QTd ($r=0,46$) и LAS40 ($r=0,58$) (табл. 17).

Таблица 17

Корреляционные взаимосвязи между показателями variability ритма сердца и продолжительностью интервала QT, дисперсией интервала QT и поздними потенциалами желудочков

Показатель	QTc, мс	QTd, мс	TotQRSF, мс	LAS40, мс	RMS40, мкВ
LF, %	0,54	0,61	0,50		
HF, %		- 0,48		- 0,49	
LF /HF		0,46		0,58	
SDNN, мс		- 0,64	- 0,51		

Примечание: приведены статистически значимые коэффициенты корреляции ($P<0,01$).

Обратная корреляционная взаимосвязь средней силы выявлена между параметром HF и QTd ($r= -0,48$), LAS40 ($r= -0,49$). Снижение общей variability (SDNN) коррелировало с увеличением QTd ($r= -0,64$) и TotQRSF ($r= -0,51$) (табл. 17).

Таким образом, вегетативный дисбаланс со снижением вагусной активности и усилением симпатической активности, увеличение дисперсия интервала QT, наличие ППЖ, являясь маркерами электрической нестабильности миокарда, вероятно, играют важную роль в развитии жизнеопасных желудочковых аритмий у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью.

3.3. Содержание НЭЖК и глицерина в плазме крови и жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных с хронической почечной недостаточностью

Определенный интерес в прогнозировании развития фатальных желудочковых аритмий представляет изучение количественного состава

неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глицерола в сыворотке крови. Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются жирные кислоты [111]. В различных клинических исследованиях установлено, что при ряде патологических сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиомиопатии различного генеза) развивается так называемый синдром нарушения утилизации жирных кислот [28, 29, 30, 31, 37, 45, 63, 106]. Уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови при этом существенно возрастает. О темпах утилизации неэстерифицированных жирных кислот можно судить по соотношению НЭЖК/глицерол. Этот коэффициент значительно возрастает у больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью [30, 31, 63, 106]. Установлено, что повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови больных ИБС обладает кардиотоксическим эффектом и оказывает выраженное аритмогенное действие [106]. Однако в доступной литературе нами не найдено упоминаний о взаимосвязи между уровнем неэстерифицированных жирных кислот и глицерола сыворотки крови с электрофизиологическими параметрами у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

В этой связи нами был изучен количественный состав неэстерифицированных (свободных) жирных кислот и глицерола в плазме крови у 50 больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, и у 38 больных с III стадией хронической болезни почек, вошедших в группу клинического сравнения, а также у 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, рассчитывался коэффициент НЭЖК/глицерол, отражающий степень утилизации жирных кислот миокардом.

Было установлено, что уровень НЭЖК у больных с III стадией хронической болезни почек был выше на 50,8%, по сравнению со здоровыми лицами: 680,11 [523,91;705,45] мкмоль/л и 450,87 [412,92;492,81] мкмоль/л,

соответственно (табл. 18) ($P < 0,001$). Наибольшие показатели содержания НЭЖК в сыворотке крови были отмечены в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе – 826,43 [756,31;901,63] мкмоль/л, что превышало уровень НЭЖК в крови больных с III стадией ХБП на 21,5% и здоровых пациентов на – 83,3% ($P < 0,001$).

Таблица 18

Содержание НЭЖК и глицерола в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью (Ме [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
НЭЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92;492,81]	680,11 [523,91;705,45] $P < 0,001$	826,43 [756,31;901,63] $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97;3,37]	2,21 [2,01;2,75] $P < 0,001$	2,05 [1,92;2,34] $P < 0,001$
НЭЖК/глицерол, усл. ед	142,84 [125,61;166,74]	308,91 [245,12;387,34] $P < 0,001$	403,29 [383,23;462,02] $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$

Примечание: P - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; P₁ - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой клинического сравнения.

Содержание глицерола в сыворотке крови в контрольной группе (здоровые лица) регистрировалось максимальное значение – 3,19 [2,97;3,37] мкг/дл, во второй группе (больные с III стадией хронической болезни почек) этот показатель составил 2,21 [2,01;2,75] мкг/дл, что было ниже на 30,7% группы контроля. Максимальное снижение данного параметра наблюдалось у больных с терминальной почечной недостаточностью – 2,05 [1,92; 2,34]

мкг/дл, отличающегося от значений у пациентов контрольной группы на 35,7% и больных с III стадией ХБП на 8,9% (табл.18) ($P<0,001$).

Информативным маркером, характеризующим степень утилизации НЭЖК, служит коэффициент НЭЖК/глицерол [28, 30, 31, 63, 106]. Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных с III стадией ХБП был выше в 2,2 раза по сравнению со здоровыми лицами: 308,91 [245,12;387,34] усл. ед. и 142,84 [125,61;166,74] усл. ед., соответственно (табл. 18) ($P<0,001$).

Наибольшее значение коэффициента НЭЖК/глицерол регистрировалось у пациентов с ТХПН – 403,29 [383,23;462,02] усл. ед., что в 1,3 раза превышало значения коэффициента НЭЖК/глицерол у больных с III стадией ХБП – 308,91[245,12;387,34] усл. ед. и группы здоровых лиц – в 2,8 раза (142,84 [125,61;166,74] усл. ед.) ($P<0,001$).

Учитывая тот факт, что повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови может обладать кардиотоксическим аритмогенным эффектом [106], представляло интерес в ходе нашего исследования изучить содержание НЭЖК и глицерола у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии. Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Как видно из представленных данных в таблице 19, содержание НЭЖК в сыворотке крови у больных с ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией был выше на 47,5% по сравнению со здоровыми лицами ($P<0,001$). Наибольший показатель содержания НЭЖК в сыворотке крови был отмечен в группе пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией – 801,84 [622,89;866,57] мкмоль/л, который превышал уровень НЭЖК в крови

больных с редкой желудочковой экстрасистолией на 20,5% и здоровых пациентов – на 77,8% ($P < 0,001$).

Содержание глицерола в сыворотке крови больных ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией было ниже на 13,8% по сравнению с контролем. Максимальное снижение данного параметра наблюдалось во второй группе у больных с частой желудочковой экстрасистолией – 2,16 [1,94;2,78] мкг/дл, отличающегося от значений контроля на 32,3% и больных 1 группы с редкой желудочковой экстрасистолией – на 21,5% ($P < 0,001$).

Таблица 19

Содержание НЭЖК и глицерола в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии (Me [25-й; 75-й перцентили])

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХПН с редкой экстрасистолией и без нее (n=53)	Больные с ХПН с частой экстрасистолией (n=35)
НЭЖК, мкмоль/л	450,87 [412,92;492,81]	665,16 [595,68;765,43] $P < 0,001$	801,84 [622,89;866,57] $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$
Глицерол, мг/дл	3,19 [2,97;3,37]	2,75 [2,42;3,07] $P < 0,001$	2,16 [1,94;2,78] $P < 0,001$
НЭЖК/глицерол, усл. ед	142,84 [125,61;166,74]	239,14 [200,27;317,37] $P < 0,001$	372,16 [275,72;460,96] $P < 0,001$ $P_1 < 0,001$

Примечание: P - уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем; P₁ - уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с редкой экстрасистолией и без нее.

Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией оказался выше в 1,7 раза по сравнению со здоровыми

лицами (табл. 19) ($P < 0,001$). Наибольшее значение коэффициента НЭЖК/глицерол регистрировалось у пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией – 372,16 [275,72;460,96] усл. ед., которое в 1,6 раза превышало значение указанного параметра в группе больных с редкой желудочковой экстрасистолией и в 2,6 раза – в группе здоровых лиц ($P < 0,001$).

Таким образом, уровень НЭЖК и коэффициент НЭЖК/глицерол существенно повышались в крови больных с III стадией ХБП по сравнению со здоровыми лицами и еще больше возрастали у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. При анализе указанных параметров у пациентов с ХПН в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии было выявлено максимальное значение НЭЖК и коэффициента НЭЖК/глицерол у пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию. Наличие четкой закономерности повышения уровня НЭЖК в плазме крови, наряду со снижением содержания глицерола в сыворотке крови, и, соответственно, существенное повышение коэффициента НЭЖК/глицерол у больных с терминальной почечной недостаточностью с желудочковыми аритмиями указывает на наличие синдрома нарушения утилизации НЭЖК миокардом, а накапливающиеся при этом в большом количестве свободные жирные кислоты, вероятнее всего, оказывают аритмогенное действие на кардиомиоциты за счет своих высоких детергентных свойств, разобщения процессов биологического окисления и окислительного фосфорилирования [111].

С целью лучшего понимания вклада метаболических нарушений миокарда в происхождение желудочковых аритмий, наряду с количественным составом НЭЖК и глицеролом, нами был изучен фракционный состав жирных кислот липидов плазмы крови у 50 больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, у 38 больных с III стадией ХБП и у 20 здоровых добровольцев. В липидах плазмы крови определяли содержание следующих высших жирных кислот:

миристиновой ($C_{14:0}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$), стеариновой ($C_{18:0}$), олеиновой ($C_{18:1}$), линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$), γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) и арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$). При анализе относительного содержания жирных кислот в липидах плазмы крови у больных с ХПН нами были выявлены изменения в жирнокислотном составе, представленные в таблице 20.

У пациентов с ХБП III стадии увеличивалось содержание насыщенных жирных кислот (НЖК) на 5% по сравнению с группой контроля, у больных с ТХПН общее содержание НЖК превышало на 11,6% и 6,6% показатель группы контроля и 1-й группы, соответственно (табл. 20). Имелась тенденция к снижению общего содержания ненасыщенных жирных кислот в обеих группах больных, однако изменения не достигли статистической значимости. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным в липидах плазмы крови в 1-й группе превышал на 7,8% показатель контроля. У больных с ТХПН указанный показатель был увеличен на 19,6% и 10,9%, по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно.

При анализе содержания отдельных жирных кислот липидов плазмы крови можно отметить, что у пациентов с ТХПН среди насыщенных жирных кислот содержание пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$) увеличивалось на 9,7% по сравнению с контролем, стеариновой ($C_{18:0}$) – на 15,6% и 11,8%, по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно (табл. 20). Процентное содержание миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) повышалось у больных с ХБП III стадии – на 16,4%, и у пациентов с ТХПН – на 28,7% и 10,6%, по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно.

Жирнокислотный состав липидов плазмы крови у пациентов
с хронической почечной недостаточностью (M±SD)

Шифр кислоты	Контрольная группа (n=20)	Группа клинического сравнения (ХБП III ст.) (n=38)	Больные с ТХПН (n=50)
C _{14:0} , %	1,22±0,15	1,42±0,53 *	1,57±0,92 *,**
C _{16:0} , %	26,13±1,54	27,50±1,12	28,67±2,98 *
C _{16:1} , %	4,11±1,32	4,26±1,13	3,64±1,21 *,**
C _{18:0} , %	6,62±1,39	6,84±0,89	7,65±1,26 *,**
C _{18:1} , %	23,99±2,44	24,47±2,12	24,15±2,17
C _{18:2ω6} , %	29,85±3,56	27,14±2,08 *	27,32±2,56 *
C _{18:3ω3} , %	2,85±0,76	1,41±0,56 *	1,04±0,18 *,**
C _{18:3ω6} , %	0,96±0,23	0,62±0,08 *	1,01±0,19 **
C _{20:3ω6} , %	1,54±0,08	1,22±0,07*	1,62±1,38 **
C _{20:4ω6} , %	3,79±1,14	4,51±1,15 *	3,33±1,29 *,**
∑насыщ к-т	33,95±1,68	35,57±1,75*	37,90±2,18 *,**
∑ненасыщ к-т	66,05±1,68	64,43±1,75	62,12±2,18
∑моноеновых	27,67±2,41	28,03±2,34	27,79±1,98
∑полиеновых	37,87±3,22	34,89±2,35 *	34,32±3,44 *
∑ω3 к-т	2,85±0,87	1,41±0,54 *	1,03±0,16 *,**
∑ω6 к-т	35,12±2,34	33,48±3,11	33,29±3,05
насыщ/ненас, ед	0,51±0,07	0,55±0,05*	0,61±0,05 *,**
поли/моно, ед	1,36±0,25	1,24±0,16*	1,23±0,78 *
ω3/ω6, ед	0,081±0,012	0,042±0,010 *	0,031±0,012 *,**

Примечания: * – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

Среди мононенасыщенных ЖК изменялась только концентрация пальмитоолеиновой кислоты ($C_{16:1}$): увеличивалась у больных с ТХПН на 11% по сравнению с контрольной и 1-й группами. Содержание олеиновой ЖК ($C_{18:1}$) достоверно не изменялось.

В процентном содержании полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) были выявлены разнонаправленные сдвиги (табл. 20). Так, содержание линолевой ($C_{18:2\omega6}$) и α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) кислот снижалось в обеих группах пациентов, концентрация γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) кислот уменьшалась только в группе больных с ХБП III стадии (на 35% и 21% по сравнению с контролем), а содержание арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$) кислоты увеличивалось в 1-й группе пациентов (на 19%) и снижалось у больных с ТХПН (на 12% и 26% по сравнению с контролем и 1-й группой). Необходимо отметить, что наибольшие изменения претерпевала α -линоленовая кислота ($C_{18:3\omega3}$), ее содержание снижалось в 1-й группе больных в 2 раза и у пациентов с ТХПН – в 2,7 и 1,4 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно (табл. 20).

Общее содержание моноеновых ЖК достоверно не изменялось, полиеновых ЖК – снижалось у больных с ХБП III стадии (на 8%) и у пациентов с ТХПН (на 9%) по сравнению с контролем. Отношение полиеновых ЖК к моноеновым снижалось у больных 1-й группы на 8,8% и у больных 2-й группы – на 9,6% по сравнению с контролем (табл. 20).

Суммарное содержание $\omega6$ -ПНЖК достоверно не изменялось. Содержание $\omega3$ -ПНЖК снижалось в 1-й группе больных в 2 раза и у пациентов с ТХПН – в 2,7 и 1,4 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно (табл. 20). Коэффициент $\omega3/\omega6$ -ПНЖК был статистически значимо снижен в 1-й группе больных в 1,9 раза и у пациентов с ТХПН – в 2,6 и 1,4 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно.

Таким образом, жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных с ХПН существенно изменен по сравнению со здоровыми лицами.

Характерно увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК за счет ω 3-ПНЖК, а также увеличение отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω 3/ ω 6-ПНЖК.

Учитывая тот факт, что увеличение содержания жирных кислот в крови может обладать кардиотоксическим аритмогенным эффектом [28, 29], представляло интерес в ходе нашего исследования изучить фракционный состав ЖК липидов плазмы крови у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Как видно из таблицы 21, у пациентов с ХПН с редкой ЖЭ увеличивалось содержание насыщенных жирных кислот на 6% по сравнению с группой контроля, у больных с ХПН с частой ЖЭ – на 10,5%.

Имелась тенденция к снижению общего содержания ненасыщенных жирных кислот в группе пациентов с редкой ЖЭ, однако изменения не достигли статистической значимости. Содержание ненасыщенных ЖК у больных с частой ЖЭ было снижено на 5,4% по сравнению с контролем. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным в липидах плазмы крови в 1-й группе превышал на 9,8% показатель контроля. У больных с частой ЖЭ указанный показатель был увеличен на 17,6% и 7,1%, по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно.

Жирнокислотный состав липидов плазмы крови у пациентов с ХПН в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии (M±SD)

Шифркислоты	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХПН с редкой экстрасистолией и без нее (n=53)	Больные с ХПН с частой экстрасистолией (n=35)
C _{14:0} , %	1,22±0,15	1,33±0,61 *	1,43±0,92*,**
C _{16:0} , %	26,13±1,54	27,66±1,14*	29,04±2,43 *,**
C _{16:1} , %	4,11±1,32	4,25±1,12	3,77±1,52 *,**
C _{18:0} , %	6,62±1,39	6,96±0,76 *	7,03±1,04 *
C _{18:1} , %	23,99±2,44	24,11±2,13	23,77±2,16
C _{18:2ω6} , %	29,85±3,56	27,25±2,34 *	27,51±2,54 *
C _{18:3ω3} , %	2,85±0,76	1,42±0,89 *	1,17±0,18 *,**
C _{18:3ω6} , %	0,96±0,23	0,84±0,07 *	1,37±0,29 *,**
C _{20:3ω6} , %	1,54±0,08	1,34±0,05*	1,99±0,21 *,**
C _{20:4ω6} , %	3,79±1,14	4,43±1,21 *	2,88±1,13 *,**
∑насыщ к-т	33,95±1,68	35,95±1,64*	37,52±2,17 *
∑ненасыщ к-т	66,05±1,68	64,05±1,64	62,48±2,17 *
∑моноеновых	27,67±2,41	28,36±1,88	27,55±2,35
∑полиеновых	37,87±3,22	34,89±2,76 *	34,93±2,56 *
∑ω3 к-т	2,85±0,87	1,41±0,54 *	1,17±0,16 *,**
∑ω6 к-т	35,12±2,34	33,86±3,11	33,75±3,21
насыщ/ненас, ед	0,51±0,07	0,56±0,04*	0,60±0,05 *,**
поли/моно, ед	1,36±0,25	1,23±0,18*	1,26±0,65 *
ω3/ω6, ед	0,081±0,012	0,042±0,015 *	0,034±0,014 *,**

Примечания: * – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** – P<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с 1-й группой больных.

Анализ содержания отдельных жирных кислот липидов плазмы крови показал, что среди насыщенных жирных кислот процентное содержание миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) повышалось у больных редкой ЖЭ – на 9%, и у пациентов с частой ЖЭ – на 17,2% и 7,5%, по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно. Концентрация пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$) у больных редкой ЖЭ увеличивалась на 6% по сравнению с контролем, у пациентов с частой ЖЭ – на 11% и 5%, по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно. Содержание стеариновой кислоты ($C_{18:0}$) повышалось на 5,1% у больных с редкой ЖЭ и на 6,2% – у больных с частой ЖЭ, по сравнению с контролем (табл. 21).

Среди мононенасыщенных ЖК изменялась только концентрация пальмитоолеиновой кислоты ($C_{16:1}$), она увеличивалась у больных с частой ЖЭ на 8,3% и 11,3% по сравнению с контрольной и 1-й группами, соответственно. Содержание олеиновой ЖК ($C_{18:1}$) достоверно не изменялось.

В процентном содержании полиненасыщенных жирных кислот у больных с ХПН в зависимости от наличия ЖЭ также были выявлены разнонаправленные сдвиги (табл. 21). Так, содержание линолевой ($C_{18:2\omega6}$) и α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) кислот снижалось в обеих группах пациентов. Концентрация γ -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega6}$) уменьшалась в группе больных с редкой ЖЭ на 12,5% по сравнению с контролем, и увеличивалась в группе больных с частой ЖЭ в 1,4 и 1,6 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно. Аналогично изменялось содержание дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) кислоты. Процентное содержание арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$) кислоты, напротив, увеличивалось в группе пациентов с редкой ЖЭ (на 17%) и снижалось у больных с частой ЖЭ (на 24% и 35% по сравнению с контролем и 1-й группой). Наибольшие изменения претерпевала α -линоленовая кислота ($C_{18:3\omega3}$), ее содержание снижалось в 1-й группе больных в 2 раза и у пациентов с частой ЖЭ – в 2,4 и 1,2 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно (табл. 21).

Общее содержание моноеновых ЖК достоверно не изменялось, полиеновых ЖК – снижалось у больных с редкой ЖЭ (на 8%) и у пациентов с частой ЖЭ (на 7,8%) по сравнению с контролем. Отношение полиеновых ЖК к моноеновым снижалось у больных 1-й группы на 9,6% и у больных 2-й группы – на 7,4% по сравнению с контролем (табл. 21).

Суммарное содержание ω 6-ПНЖК достоверно не изменялось. Содержание ω 3-ПНЖК снижалось в 1-й группе больных в 2 раза и у пациентов с частой ЖЭ – в 2,4 и 1,2 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно (табл. 21). Коэффициент ω 3/ ω 6-ПНЖК был статистически значимо снижен в 1-й группе больных в 1,9 раза и у пациентов с частой ЖЭ – в 2,4 и 1,2 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно.

Таким образом, у больных с ХПН с частой желудочковой экстрасистолией развивается синдром нарушения утилизации ЖК, проявляющийся накоплением НЭЖК, увеличением содержания насыщенных ЖК и уменьшением содержания ненасыщенных ЖК за счет полиненасыщенных ЖК, а именно, ω 3-ПНЖК (α -линоленовой кислоты) и арахидоновой кислоты. Увеличивается коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и происходит снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω 3/ ω 6-ПНЖК. Указанные изменения, вероятно, оказывают повреждающее действие на миокард, вызывают электрическую нестабильность миокарда с развитием аритмогенного эффекта.

Для выявления возможной патогенетической взаимосвязи между развитием частой желудочковой экстрасистолии и метаболическими сдвигами у пациентов с хронической почечной недостаточностью был проведен корреляционный анализ методом гамма-корреляции. Выявленные корреляционные взаимосвязи представлены в таблице 22.

Корреляционные взаимосвязи между наличием частой желудочковой экстрасистолии и метаболическими показателями

Метаболические показатели	Наличие частой желудочковой экстрасистолии
НЭЖК, мкмоль/л	0,51
НЭЖК/глицерол, усл. ед	0,62
C _{14:0} , %	0,46
C _{16:0} , %	0,48
C _{18:3ω3} , %	- 0,63
C _{20:4ω6} , %	- 0,52
Σ насыщ к-т	0,61
Σ ненасыщ к-т	- 0,61
Σ полиеновых	- 0,59
$\Sigma\omega$ 3 к-т	- 0,63
насыщ/ненас, ед	0,50
ω 3/ ω 6, ед	- 0,72

Примечание: приведены статистически значимые коэффициенты гамма-корреляции ($P < 0,01$).

Была установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием частой желудочковой экстрасистолии и увеличением уровня НЭЖК ($\gamma = 0,51$), коэффициента НЭЖК/глицерол ($\gamma = 0,62$), суммарного содержания насыщенных ЖК ($\gamma = 0,61$), отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК ($\gamma = 0,50$), связь средней силы – с содержанием миристиновой (C_{14:0}) ($\gamma = 0,46$) и пальмитиновой кислот (C_{16:0}) ($\gamma = 0,48$) (табл. 22). Сильная отрицательная взаимосвязь была выявлена между наличием частой желудочковой экстрасистолии и уменьшением суммарного содержания ненасыщенных ЖК ($\gamma = -0,61$), полиненасыщенных ЖК ($\gamma = -0,59$), ω 3-ПНЖК ($\gamma = -0,63$), отношения ω 3/ ω 6-ПНЖК ($\gamma = -0,72$), содержания α -линоленовой (C_{18:3 ω 3}) ($\gamma = -0,63$) и арахидоновой (C_{20:4 ω 6}) кислот ($\gamma = -0,52$).

Таким образом, у больных с ХПН такие проявления синдрома нарушения утилизации жирных кислот, как накопление НЭЖК, увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания ненасыщенных ЖК,

возможно, имеют важное патогенетическое значение в повреждении кардиомиоцитов с развитием аритмогенного эффекта.

При анализе корреляционных взаимосвязей между метаболическими и электрофизиологическими показателями сердца у больных с ХПН было установлено, что увеличение параметров, характеризующих активность симпатического звена вегетативной нервной системы: показателей LF и LF/HF, положительно коррелировало с повышением уровня НЭЖК, коэффициента НЭЖК/глицерол, содержанием миристиновой и пальмитиновой кислот (связь средней силы), с общим содержанием насыщенных ЖК, отношением насыщенных ЖК к ненасыщенным (сильная связь) (табл. 23). Отрицательная корреляционная взаимосвязь была выявлена между увеличением LF/HF и снижением глицерола, увеличением LF и LF/HF и уменьшением суммарного содержания ненасыщенных ЖК, ω 3-ПНЖК, отношения ω 3/ ω 6-ПНЖК.

Показатель HF, характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, напротив, имел противоположную связь с вышеуказанными параметрами (табл. 23).

Показатель общей мощности колебаний длительности интервалов R–R (TP, мс^2) имел отрицательную связь средней силы с коэффициентом НЭЖК/глицерол и положительную – с содержанием α -линоленовой ($\text{C}_{18:3\omega3}$) кислоты. Параметр SDNN, характеризующий общую вариабельность сердечного ритма, имел отрицательную взаимосвязь средней силы с уровнем НЭЖК, отношением насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК и положительную – с содержанием арахидоновой кислоты и отношением ω 3/ ω 6-ПНЖК.

Продолжительность интервала QTc положительно коррелировала с уровнем НЭЖК, коэффициентом НЭЖК/глицерол, общим содержанием насыщенных ЖК, содержанием миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, и отрицательно – с уровнем глицерола, содержанием α -линоленовой, арахидоновой кислот, общим содержанием ненасыщенных ЖК,

$\omega 3$ -ПНЖК, $\omega 6$ -ПНЖК и отношением $\omega 3/\omega 6$ -ПНЖК. Однонаправленные связи имел и показатель дисперсии интервала QT (табл. 23).

Таблица 23

Корреляционные взаимосвязи между метаболическими и электрофизиологическими показателями сердца

Показатель	LF, %	HF, %	LF /HF	TP, мс ²	SDNN, мс	QTc, мс	QTd, мс	TotQRSF, мс	LAS40, мс
НЭЖК, мкмоль/л	0,46	-0,45	0,49		-0,44	0,50	0,48		0,41
Глицерол, мг/дл			-0,44			-0,49			
НЭЖК/ глицерол, усл. ед	0,44	-0,35	0,45	-0,40		0,33		0,38	
C _{14:0} , %	0,39					0,35		0,46	
C _{16:0} , %			0,41			0,42		0,34	0,33
C _{18:0} , %		-0,35	0,44			0,43		0,51	
C _{18:3$\omega 3$} , %	-0,51	0,41	-0,38	0,42		-0,40			
C _{20:4$\omega 6$} , %	-0,39	0,34	-0,51		0,43	-0,46	-0,45	-0,48	
Σ насыщ к-т	0,53		0,42			0,54	0,48		0,46
Σ ненасыщ к-т	-0,53		-0,42			-0,54	-0,48		-0,46
$\Sigma\omega 3$ к-т	-0,51	0,41	-0,38	0,42		-0,40			
$\Sigma\omega 6$ к-т	-0,40					-0,46	-0,48		
насыщ/ненас, ед	0,54		0,58		-0,40		0,51	0,55	
$\omega 3/\omega 6$, ед	-0,71	0,66	-0,73		0,44	-0,54	-0,53	-0,38	-0,42

Примечание: приведены статистически значимые коэффициенты корреляции (P<0,01).

Поздние потенциалы желудочков имели положительную корреляционную взаимосвязь с уровнем НЭЖК, коэффициентом НЭЖК/глицерол, суммарным содержанием насыщенных ЖК, коэффициентом насыщенные ЖК/ненасыщенные ЖК, содержанием миристиновой, стеариновой кислот и пальмитата. Отрицательная взаимосвязь была выявлена между ППЖ и суммарным содержанием ненасыщенных ЖК, коэффициентом $\omega 3/\omega 6$ -ПНЖК и уровнем арахидоната (табл. 23).

Таким образом, увеличение симпатической активности вегетативной нервной системы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью,

по всей вероятности, способствует повышенной выработке катехоламинов, в результате чего происходит увеличение активности тканевых липаз, с последующим усилением гидролиза триглицеридов, и, как следствие, резкому увеличению уровня освобождающихся в результате этого жирных кислот [111]. У данной категории пациентов, вероятно, имеются тесные взаимосвязи между отдельными патогенетическими звеньями, влекущие за собой взаимосвязанные изменения метаболических (количественный и качественный жирнокислотный состав крови) и электрофизиологических (маркеры электрической нестабильности миокарда) параметров, в результате которых развиваются желудочковые нарушения ритма высоких градаций. При терминальной ХПН на фоне развития уремической кардиомиопатии, сопровождающейся АГ, гипертрофией ЛЖ, возможно, формируются очажки фиброза, микронекрозов, которые приводят к неравномерному анатомо-функциональному изменению кардиомиоцитов в условиях гипоксии. В результате формируются участки с негомогенными электрофизиологическими свойствами кардиомиоцитов. В поврежденных зонах происходит замедление процессов деполяризации с последующим формированием механизма круговой волны (ре-энтри), вызывающего, зачастую, жизнеопасную желудочковую эктопическую активность. А нарушения вегетативного баланса, появление ППЖ и увеличение дисперсии интервала QT являются ранними маркерами анатомо-физиологического субстрата аритмогенеза.

3.4. Предикторы фатальных нарушений ритма сердца у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

С целью определения степени влияния (выявления независимых факторов прогноза) изученных показателей на развитие фатальных

желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом, нами был проведен многофакторный регрессионный анализ с использованием программы «Statistica 10.0». В ходе анализа было включено 52 показателя (вариабельности ритма сердца, длительности интервала QT, дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, жирнокислотного обмена липидов крови, а также лабораторные показатели). Применялся пошаговый метод, т.е. сначала определялся параметр, который наиболее прочно был связан с развитием желудочковых аритмий, включение же остальных показателей выполнялось только тогда, когда добавление этих параметров к уже отобранным показывало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

Таким образом, максимально тесно связанным с прогнозом развития жизнеугрожающих аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, послужило общее содержание НЭЖК (шаг 1) (табл. 24). Точность прогнозирования повышалась при добавлении данных об увеличении отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК (шаг 2), повышении уровня калия в крови (шаг 3), уменьшении содержания арахидоновой кислоты (шаг 4), увеличении отношения LF/HF (шаг 5), увеличении дисперсии интервала QT (шаг 6), повышении показателя TotQRSF (шаг 7) и увеличении показателя LAS40 (шаг 8). Добавление остальных параметров не приводило к повышению значимости вклада в прогнозирование развития данного осложнения.

Для построенного регрессионного уравнения коэффициент детерминации составил $R^2 > 0,5$ (0,96) и величина F-критерия 42,36 с уровнем значимости $p = 0,000637$. Это указывает на высокую чувствительность и достоверность данной математической модели.

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе

Показатель	beta*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	P
Общее содержание неэстерифицированных жирных кислот	0,63±0,08	(0,47; 0,76)	0,00003
Отношение насыщенные ЖК/ненасыщенные ЖК	0,67±0,05	(0,57; 0,77)	0,0002
Уровень гиперкалиемии	0,45±0,07	(0,34; 0,59)	0,00041
Относительное содержание арахидоновой кислоты	-0,28±0,06	(-0,40; -0,16)	0,00035
Отношение LF/HF	0,43±0,09	(0,25; 0,61)	0,0021
Величина дисперсии интервала QT	0,14±0,06	(0,03; 0,26)	0,0026
TotQRSF	0,15±0,06	(0,03; 0,27)	0,005
LAS40	0,33±0,05	(0,23; 0,43)	0,004

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Таким образом, многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал, что среди изученных метаболических и электрофизиологических параметров у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, увеличение содержания неэстерифицированных жирных кислот, отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК и дефицит арахидоновой кислоты, гиперкалиемия, увеличение дисперсии интервала QT, показателей TotQRSF и LAS40, а также

увеличение отношения LF/HF являются независимыми факторами риска развития фатальных желудочковых аритмий.

При анализе удельного веса каждого из вышеперечисленных независимых предикторов прогноза установлено, что наибольший вклад в развитие фатальных желудочковых аритмий вносят увеличение показателей: общего содержания НЭЖК, временного показателя LF/HF, дисперсии интервала QT, TotQRSF, LAS40 и гиперкалиемия.

Суммарный вклад указанных факторов в прогнозирование развития фатальных желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, составляет около 70%.

Таким образом, вышеперечисленные параметры, являясь предикторами фатальных желудочковых аритмий, могут использоваться в комплексном обследовании пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе, с целью раннего выявления желудочковых аритмий высоких градаций и прогнозирования внезапной смерти аритмического генеза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время проблема поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью по-прежнему остается актуальной для изучения [41, 58, 76, 97, 206]. Кардиоваскулярные осложнения широко распространены у данной категории больных и чрезвычайно разнообразны по своей структуре [138, 144]. Важным аспектом является выраженное влияние сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек на исход этого заболевания. Во многих крупных исследованиях продемонстрированы высокий уровень летальности и повышение риска ВСС у пациентов с ХБП, имеющих осложнения в виде АГ, коронарного атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, а также желудочковых нарушений ритма [138, 144]. Согласно исследованиям Европейской ассоциации диализа и трансплантации и по сведениям Почечного реестра США, каждый второй-третий случай летальности у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на заместительной почечной терапии, приходится на кардиоваскулярную патологию. Летальность у лиц с ХПН по причине кардиальной патологии почти в 20 раз превышает таковую в общей популяции. Из многообразной сердечной патологии на долю острого инфаркта миокарда приходится до 15% (каждый 6 пациент), от 12% до 27% диализных больных погибают в результате внезапной сердечной смерти, и еще до 5% - от сердечной недостаточности [137, 157, 210]. На сегодняшний день доказана важная роль АГ и дислипидемии в прогрессировании ХБП [156].

В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с ХБП развивается вторичная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка с преимущественно концентрическим типом ГЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, кальцификация клапанного аппарата сердца, атеросклероз, увеличение скорости распространения пульсовой волны, клиника сердечной недостаточности, различные

нарушения ритма сердца и проводимости [16, 17, 20, 21, 32, 33, 56, 57, 114, 115, 124]. Патогенетические аспекты таких проявлений уремиической кардиомиопатии весьма разнообразны и перекрестно влияют на развитие одних и тех же осложнений. Так, дисбаланс в системе натрийуретических пептидов, нарушения водного обмена, избыток натрия, повышение активности РААС, симпатикотония, дисфункция рецепторного аппарата, развитие анемии, а также дисфункция эндотелия и некоторые другие механизмы служат предпосылками для развития АГ [33]. Кроме того, у пациентов с ТХПН в формировании АГ не малую роль играют перегрузка сердца объемом из-за наличия артериовенозной фистулы или шунта, применение препаратов для лечения анемии - человеческого рекомбинантного эритропоэтина, индуцирующего АГ. Необходимо отметить, что у ряда пациентов эссенциальная АГ имеется еще до начала развития ХПН.

Вышеуказанные факторы, такие как: нагрузка на левый желудочек давлением из-за АГ, объемом за счет анемии и фистулы, в сочетании с нарушениями водно-электролитного метаболизма способствуют формированию ГЛЖ [97]. В патофизиологическом механизме развития ГЛЖ, кроме того, участвуют активация РААС, повышение активности симпатической ВНС, формирование вторичного гиперпаратиреоза [97]. Сочетанное воздействие указанных факторов провоцирует изменение экспрессии различных "кардиальных" генов, например, онкогенов и эмбриональных генов, что в итоге способствует индукции гипертрофического ответа.

Не менее актуальным аспектом является изучение патогенеза нарушений липидного метаболизма у пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе. Известно, что во время процедуры гемодиализа происходит элиминация веществ, принимающих активное участие в липидном обмене, активация атерогенеза при контакте крови с диализными мембранами, уменьшение активности липопротеиновой липазы, печеночной

триглицеридной липазы, а также нарушение различных механизмов коагуляции и некоторые другие [144, 156].

К частым осложнениям у больных с ТХПН относятся нарушения ритма сердца [144]. Так, в 10-25% случаев у пациентов с терминальной ХПН выявляется фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы), в 18-56% случаев – жизнеугрожающие желудочковые аритмии. При этом частота внезапной смерти у больных с терминальной ХПН достигает 12-27%. В 80% случаев в качестве причины внезапной смерти у этой категории пациентов документально фиксируется фибрилляция желудочков [144].

Основными причинами появления электрической нестабильности миокарда у больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, являются детергентное действие уремических токсинов на кардиомиоциты, нарушения водного и электролитного баланса в организме, изменения кислотно-щелочного равновесия, влияние паратиреоидного гормона, а также появление очажков фиброза в кардиомиоцитах, ИБС, ГЛЖ, использование лекарственных средств, обладающих аритмогенным действием [144].

Все вышеперечисленное диктует необходимость ранней диагностики и прогнозирования жизнеопасных желудочковых аритмий у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, с целью своевременной их коррекции и профилактики внезапной смерти аритмического генеза.

На сегодняшний день высоко информативными методами прогнозирования фатальных желудочковых аритмий являются современные инструментальные исследования – холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT. В литературе имеются немногочисленные данные по изучению вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов

желудочков и дисперсии интервала QT у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью [20, 25, 58].

Определенный интерес в прогнозировании развития фатальных желудочковых аритмий представляет изучение жирнокислотного состава сыворотки крови. Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются жирные кислоты [111]. В различных клинических исследованиях установлено, что при ряде патологических сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиомиопатии различного генеза) развивается так называемый синдром нарушения утилизации жирных кислот [28, 29, 30, 31, 37, 40, 45, 63, 106]. Уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови при этом существенно возрастает. О темпах утилизации неэстерифицированных жирных кислот можно судить по соотношению НЭЖК/глицерол. Этот коэффициент значительно возрастает у больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью [30, 31, 63, 106]. Установлено, что повышенное содержание неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови больных ИБС обладает кардиотоксическим эффектом и оказывает выраженное аритмогенное действие [106]. Ранее нами показано, что накапливаясь в ткани миокарда, НЭЖК оказывают выраженное аритмогенное действие у больных с терминальной почечной недостаточностью, что возможно, приводит к электрической нестабильности миокарда и проявляется развитием опасных желудочковых аритмий [101]. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи между уровнем неэстерифицированных жирных кислот и глицерола сыворотки крови с электрофизиологическими параметрами миокарда, жирнокислотного состава крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии, практически не проводилось.

Несомненный интерес представляет поиск инструментальных и лабораторных неинвазивных критериев ранней диагностики и прогнозирования фатальных желудочковых аритмий у пациентов с

хронической почечной недостаточностью, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную терапию в додиализный период ХБП с целью профилактики внезапной аритмической смерти.

В связи с этим актуальным является проведение исследования, позволяющего в комплексе оценить патогенетические механизмы развития желудочковых аритмий у больных с ХПН с использованием современных высокоинформативных инструментальных методов обследования, таких как, суточное мониторирование ЭКГ, изучение вариабельности ритма сердца, ЭКГ высокого разрешения, изучение продолжительности скорректированного интервала QTc, дисперсии интервала QTd и поздних потенциалов желудочков, лабораторных методов (определение количественного и качественного состава жирных кислот сыворотки крови), а также, разработать по результатам полученных данных инструментальные и лабораторные критерии для ранней диагностики и прогноза опасных желудочковых аритмий у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе.

В наше исследование были включены 50 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (основная группа), а также 38 пациентов с III стадией хронической болезни почек, вошедших в группу клинического сравнения, не имевшие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической печеночной недостаточности, постоянной формы фибрилляции предсердий и врожденного синдрома удлинения QT, и 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Указанные группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. За 3-7 дней до даты обследования пациентам, получающим антиаритмическую терапию, отменяли на время препараты, которые могли повлиять на исследуемые параметры.

Как показано в исследовании при проведении суточного мониторирования ЭКГ, процент больных с нормальным циркадным индексом уменьшался по мере увеличения стадии хронической почечной

недостаточности, а доля больных с недостаточным ночным снижением ЧСС – увеличивалась. Во второй группе встретились пациенты с ТХПН, у которых отмечалось увеличение ЧСС ночью по сравнению с дневной ЧСС. Вероятно, это происходит вследствие значительного нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с ХПН, заключающегося в повышении чувствительности сердечного ритма к влиянию симпатической ВНС и склонностью к тахикардии.

В нашем исследовании при проведении ХМ ЭКГ было установлено, что всего нарушения ритма суправентрикулярные и желудочковые зарегистрированы у 75 (85,2%) пациентов с ХПН. При этом у 62 (70,5%) больных – желудочковые, у 53 (60,2%) – наджелудочковые, у 40 (45,5%) пациентов имело место сочетание наджелудочковых и желудочковых аритмий. Необходимо отметить, что частая наджелудочковая экстрасистолия примерно с одинаковой частотой регистрировалась у пациентов с ХПН. Эпизоды ускоренного суправентрикулярного ритма чаще регистрировались у пациентов с ТХПН по сравнению с больными ХБП III ст. Необходимо отметить, что пароксизмы суправентрикулярной тахикардии были зарегистрированы лишь в группе больных с терминальной ХПН. Желудочковые экстрасистолы низких градаций и умеренно частые ЖЭ чаще регистрировались у пациентов группы сравнения, чем у больных с терминальной ХПН, в то время, как частые ЖЭ, напротив, почти в 2 раза чаще встречались у пациентов с ТХПН. Очень частые ЖЭ (более 60 в час) были зарегистрированы только в группе больных с ТХПН (у 6% пациентов). Таким образом, в 1-й группе доля пациентов с желудочковой экстрасистолией (78,9%) была статистически значимо большей, чем в группе с ТХПН (64%). Возможно, отчасти это связано с тем, что пациенты с ХБП III стадии не получают лечение методом гемодиализа с адекватной коррекцией электролитного состава крови, и гиперкалиемия способствует формированию желудочковых экстрасистол. Однако, у пациентов с терминальной ХПН экстрасистол было меньше, но они были преимущественно высоких градаций

(полиморфные, ранние). Необходимо отметить, что у 3 пациентов с ТХПН с частой ЖЭ были зарегистрированы короткие пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии продолжительностью от 3 до 10 комплексов с ЧСС от 140 до 155 ударов в минуту. Сочетание одиночных мономорфных, либо полиморфных ЖЭ, с парными ЖЭ встретилось у 8 (21,1%) пациентов группы клинического сравнения. У 13 (26%) больных 2-й группы отмечалось сочетание одиночных мономорфных, либо полиморфных ЖЭ, с парными ЖЭ, либо пароксизмами желудочковой тахикардии, что статистически значимо чаще наблюдалось у больных этой группы по сравнению с 1-й группой. Таким образом, полученные нами данные по распределению аритмий у пациентов с ХПН согласуются с данными других исследователей о прогрессировании тяжести аритмий с увеличением стадии ХБП [97].

Нарушения проводимости у больных с ХПН были представлены атриовентрикулярными и синоатриальными блокадами. При этом частота АВ-блокады 1 степени была одинаковой в обеих группах больных. Встречаемость АВ-блокады 2 степени в 2,6 раза превышала в группе больных с ХБП III ст. по сравнению с пациентами с ТХПН. Синоатриальная блокада 2 степени была зарегистрирована лишь у двух пациентов с ТХПН. Всего нарушения проводимости были выявлены у 12 (13,6%) пациентов с ХПН, при этом встречаемость блокад в обеих группах была примерно одинаковой. Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами других работ, в которых показано, что для больных с ХПН не свойственны тяжелые нарушения проводимости [97].

В ходе исследования при анализе ишемического смещения сегмента ST по данным ХМ ЭКГ у пациентов с ХПН указанных изменений в течение суток выявлено не было. Вероятно, это связано с особенностями отбора пациентов в группы обследования (молодой возраст до 45 лет), в которые не попали больные с наличием ИБС.

В соответствии с Национальными рекомендациями по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [73], нами были изучены

среднесуточный корригированный интервал QT, дисперсия интервала QT (с помощью аппарата «Поли-Спектр-8/EX»), а также, поздние потенциалы желудочков (при суточном мониторинге ЭКГ) у пациентов с ХПН.

Было выявлено прогрессирующее увеличение продолжительности корригированного интервала QT и дисперсии интервала QT у пациентов с ХПН, при этом статистически значимые нарушения были установлены уже в группе с додиализной стадией ХПН, и максимальные – в группе больных с ТХПН. В норме дисперсия интервала QT составляет 20-50 мс, если этот параметр превышает норму, но менее 100 мс, пациентов относят к группе умеренного риска по возникновению фатальных желудочковых аритмий и внезапной смерти аритмического генеза (ВСАГ), если свыше 100 мс – к группе высокого риска ВСАГ [112]. В нашем исследовании дисперсия интервала QT превышала критический порог в плане развития желудочковых аритмий ($QTd > 55$ мс) у 17 больных с ХПН (19,3%), соответственно этих пациентов можно отнести к группе умеренного риска фатальных желудочковых аритмий.

При анализе поздних потенциалов желудочков было установлено их наличие у 15 больных с ХПН (17%), в том числе – у 5 пациентов (13,2%) с додиализной стадией ХПН (были зарегистрированы 2 из трех критериев ППЖ) и у 10 больных (20%) с терминальной ХПН (были зарегистрированы все три критерия ППЖ). Следует подчеркнуть, что параметры TotQRSF и LAS40 отклонялись от нормы у больных ХПН в додиализную стадию, и еще больше увеличивались у пациентов с ТХПН. RMS40 одинаково снижался в обеих группах больных.

Учитывая тот факт, что повышение дисперсии интервала QT и наличие поздних потенциалов желудочков у кардиологических больных являются предикторами фатальных желудочковых аритмий [74], представляло интерес изучить данные параметры у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии. Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой

желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной ХПН.

Ранее нами было установлено увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов ХПН с частой желудочковой экстрасистолией. Дисперсия интервала QT была увеличена уже в группе пациентов с редкой ЖЭ и еще больше возрастала у больных с частой ЖЭ [100]. Показатель LAS40 был повышен уже в группе больных с додиализной стадией ХПН и еще больше увеличивался у пациентов с ТХПН. RMS40, напротив, снижался в 1-й группе и еще больше уменьшался во 2-й группе. Всего ППЖ были выявлены у 3 пациентов (5,7%) с ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией (2 из трех критериев ППЖ) и у 12 больных (34,3%) с частой ЖЭ (все три критерия ППЖ у 10 пациентов и 2 из трех критериев – у 2 больных). Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей о том, что встречаемость ППЖ повышается с увеличением функционального класса ЖЭ [85].

При проведении корреляционного анализа методом гамма-корреляции была установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием частой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ХПН и увеличением продолжительности скорректированного интервала QT ($\gamma = 0,71$), величиной дисперсии интервала QT ($\gamma = 0,63$) и показателем ППЖ TotQRSF ($\gamma = 0,50$). Таким образом, увеличение дисперсия интервала QT, наличие ППЖ, являясь маркерами электрической нестабильности миокарда, вероятно, играют важную роль в развитии жизнеопасных желудочковых аритмий у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью.

В ходе регрессионного анализа было установлено, что увеличение дисперсии интервала QT, показателей TotQRSF и LAS40 являются независимыми факторами риска развития фатальных желудочковых аритмий у пациентов с ХПН.

Таким образом, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, вероятно, имеются тесные взаимосвязи между отдельными патогенетическими звеньями, влекущие за собой взаимосвязанные изменения метаболических и электрофизиологических (маркеры электрической нестабильности миокарда) параметров, в результате которых развиваются желудочковые нарушения ритма высоких градаций.

Выявленные у пациентов с ХБП уже в додиализную стадию болезни удлинение интервала QT, повышение дисперсии интервала QT и поздние потенциалы желудочков могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики и прогноза развития фатальных желудочковых нарушений ритма, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную медикаментозную терапию с целью профилактики внезапной аритмической смерти.

С целью изучения особенностей нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХПН проведено ХМ ЭКГ трехканальным монитором «Кардиотехника-04-ЗРМ» (фирма Инкарт, С-Пб, Россия) с анализом вариабельности ритма сердца и кардиоинтервалографическое исследование с применением аппаратно–программного комплекса «Полиспектр» (ООО «Нейро-Софт», г. Иваново). Параметры ВРС определяли стандартными методами в соответствии с Национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [72]. Изучались временные показатели: SDNN, SDNNi, rMSSD, pNN50. При 5-минутной записи ЭКГ проводился анализ спектральных показателей ВРС: LF, HF, VLF, LF/HF.

В исследовании приняли участие 50 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, 38 пациентов с III стадией хронической болезни почек, вошедших в группу клинического сравнения, и 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу.

При изучении спектральных показателей вегетативного статуса у пациентов с ХПН было установлено снижение общей мощности спектра колебаний длительности интервалов RR одинаково в обеих группах больных. Показатель LF, характеризующий активность симпатического звена вегетативной регуляции, был увеличен у больных с ХБП III ст. и еще больше увеличивался у пациентов с ТХПН. Показатель HF, ответственный за вагусные влияния, напротив, прогрессивно снижался у больных по мере увеличения тяжести ХБП. Вследствие этого, отношение LF/HF было увеличено у больных с ХБП III ст. (в 1,4 раза) и еще больше увеличивалось у пациентов с ТХПН (в 1,9 раза). Аналогично изменялись показатели LF,% и HF,%.

При анализе временных показателей ВРС было установлено, что параметр SDNN, характеризующий общую вариабельность сердечного ритма, прогрессивно снижался у больных по мере увеличения тяжести ХБП. Показатель SDNNi был статистически значимо снижен лишь в группе больных с ТХПН. Анализ показателей, отражающих влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, показал снижение rMSSD у пациентов с додиализной стадией ХПН (в 1,9 раза) и у больных с ТХПН (в 2,6 раза). Показатель pNN50 оказался ниже у больных 1-й и 2-й групп в 2,2 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению контрольной.

Таким образом, в ходе исследования были получены данные о снижении общей вариабельности сердечного ритма у больных с ХПН, значительном дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы с преимущественной активацией ее симпатического звена и снижением активности парасимпатического отдела. Полученные нами данные согласуются в результатами других исследований по изучению ВРС у больных с ХПН [12, 20, 70, 71, 92]. При этом обнаруженные нарушения проявляются в додиализную стадию ХБП и еще больше усиливаются с наступлением терминальной стадии ХПН. Выявленная симпатотония у пациентов с ХПН, вероятно, связана с гипоксией, которая неизбежно

сопровождает гипертрофию левого желудочка, развивающуюся у пациентов с ХПН [16, 23, 97]. Необходимо отметить, что ГЛЖ присутствовала у подавляющего большинства пациентов в нашем исследовании. Уремическая интоксикация у данной категории больных также может вносить вклад в активацию симпатической нервной системы. Следствием симпатотонии является развитие тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковых тахиаритмий у больных с ХПН.

При проведении корреляционного анализа между показателями ВРС и продолжительностью интервала QT, дисперсией интервала QT и поздними потенциалами желудочков была установлена сильная корреляционная взаимосвязь показателя LF с увеличением QTc ($r=0,54$), QTd ($r=0,61$), TotQRSF ($r=0,50$), а также отношения LF/HF с QTd ($r=0,46$) и LAS40 ($r=0,58$). Обратная корреляционная взаимосвязь средней силы выявлена между параметром HF и QTd ($r= -0,48$), LAS40 ($r= -0,49$). Снижение общей вариабельности (SDNN) коррелировало с увеличением QTd ($r= -0,64$) и TotQRSF ($r= -0,51$). Методом гамма-корреляции была установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием частой желудочковой экстрасистолии и увеличением параметров, характеризующих активность симпатического звена вегетативной нервной системы: показателем LF ($\gamma =0,53$), LF/HF ($\gamma =0,58$). Таким образом, результаты корреляционного анализа еще раз подтверждают возможную патогенетическую взаимосвязь электрофизиологических показателей сердца между собой, которая создает патологические предпосылки возникновения опасных желудочковых аритмий у пациентов с ХПН.

В ходе регрессионного анализа было установлено, что увеличение отношения LF/HF у пациентов с ХПН является независимым фактором риска развития фатальных желудочковых аритмий. Таким образом, нарушения показателей вегетативного баланса у больных с ХПН, наряду с удлинением интервала QT, повышением дисперсии интервала QT и наличием поздних потенциалов желудочков, могут использоваться в качестве критериев ранней

диагностики и прогноза развития фатальных желудочковых нарушений ритма.

Определенный интерес в прогнозировании развития фатальных желудочковых аритмий представляет изучение жирнокислотного состава сыворотки крови. Известно, что жирные кислоты являются основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов [111]. Было установлено, что при ряде патологических сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиомиопатии различного генеза) развивается так называемый синдром нарушения утилизации жирных кислот [28, 29]. Уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови при этом возрастает, меняется их качественный состав. Накапливающиеся в большом количестве жирные кислоты оказывают кардиотоксическое действие и вызывают появление аритмий [28, 29, 30, 31, 106]. Однако исследований, посвященных изучению жирнокислотного состава крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии, практически не проводилось.

В этой связи для изучения роли жирнокислотного обмена в происхождении опасных желудочковых аритмий нами было изучено содержание неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, глицерола, а также фракционный состав жирных кислот липидов плазмы крови у 50 больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, у 38 больных с III стадией хронической болезни почек, вошедших в группу клинического сравнения, и у 20 здоровых лиц, составивших контрольную группу. В липидах плазмы крови определяли содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой ($C_{14:0}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$), стеариновой ($C_{18:0}$), олеиновой ($C_{18:1}$), линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$), γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) и арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$).

Было выявлено прогрессирующее увеличение уровня НЭЖК в сыворотке крови по мере увеличения тяжести ХПН. Содержание глицерола,

напротив, снижалось. Вследствие этого коэффициент НЭЖК/глицерол, характеризующий степень утилизации неэстерифицированных жирных кислот [28, 30, 63, 016], оказался увеличен в 2,2 раза у больных с III стадией ХБП и в 2,8 раза – у больных с ТХПН.

Учитывая возможное кардиотоксическое аритмогенное действие избытка жирных кислот на миокард, представляло интерес в ходе нашего исследования изучить содержание НЭЖК и глицерола у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии. Пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой желудочковой экстрасистолией или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой желудочковой экстрасистолией (более 30 в час) преимущественно с терминальной хронической почечной недостаточностью.

Было установлено увеличение уровня НЭЖК в сыворотке крови у пациентов с редкой ЖЭ на 47,5% и у больных с частой ЖЭ – на 77,8%. Содержание глицерола, напротив, снижалось. Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией оказался выше в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у больных с частой желудочковой экстрасистолией – в 2,6 раза.

Ранее нами при исследовании фракционного состава ЖК липидов плазмы крови у пациентов с ХПН в зависимости от стадии болезни было выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК за счет ω 3-ПНЖК (α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) кислоты), а также увеличение отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω 3/ ω 6-ПНЖК. Указанные нарушения были максимально выражены у пациентов с терминальной ХПН [99].

При изучении относительного содержания жирных кислот в липидах плазмы крови у больных ХПН в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии было установлено увеличение содержания

насыщенных ЖК и уменьшение содержания ненасыщенных ЖК за счет полиненасыщенных ЖК, а именно, ω 3-ПНЖК (α -линоленовой кислоты) и арахидоновой кислоты. Увеличивается коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным и происходит снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω 3/ ω 6-ПНЖК. Необходимо отметить, что выявленные нарушения наблюдались у пациентов с ХПН с редкой желудочковой экстрасистолией и еще больше прогрессировали у больных с желудочковой экстрасистолией.

Для установления возможных патогенетических взаимосвязей между исследованными метаболическими и электрофизиологическими параметрами миокарда, а также выяснения роли нарушений изученных показателей в генезе жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с ХПН нами был проведен корреляционный анализ.

Так, методом гамма-корреляции была установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием у больных с ХПН частой желудочковой экстрасистолии и увеличением суммарного содержания насыщенных жирных кислот ($\gamma = 0,61$) и коэффициентом отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК ($\gamma = 0,50$). Отрицательная взаимосвязь была выявлена между наличием частой ЖЭ и снижением содержания полиненасыщенных ЖК ($\gamma = -0,59$), уменьшением количества ω 3-ПНЖК ($\gamma = -0,63$), снижением α -линоленовой кислоты ($\gamma = -0,63$), снижением содержания арахидоновой кислоты ($\gamma = -0,52$) и уменьшением коэффициента отношения ω 3/ ω 6-ПНЖК ($\gamma = -0,72$).

Таким образом, можно сделать вывод, что у больных с ХПН развивается синдром нарушения утилизации ЖК, проявляющийся накоплением НЭЖК, увеличением содержания насыщенных ЖК и уменьшением содержания ненасыщенных ЖК за счет полиненасыщенных ЖК, а именно, ω 3-ПНЖК (α -линоленовой кислоты) и арахидоновой кислоты. Указанные изменения, вероятно, оказывают повреждающее действие на миокард, вызывают электрическую нестабильность миокарда с развитием

аритмогенного эффекта, проявляющегося частой желудочковой экстрасистолией.

Маркерами электрической нестабильности миокарда у больных с ХПН при этом выступают такие нарушения электрофизиологических параметров, как снижение общей ВРС, активация симпатического звена ВНС, удлинение интервала QT, увеличение дисперсии интервала QT и появление ППЖ. Было установлено, что увеличение параметров, характеризующих активность симпатического звена вегетативной нервной системы: показателей LF и LF/HF, положительно коррелировало с повышением уровня НЭЖК, коэффициента НЭЖК/глицерол, содержанием миристиновой и пальмитиновой кислот (связь средней силы), с общим содержанием насыщенных ЖК, отношением насыщенных ЖК к ненасыщенным (сильная связь). Отрицательная корреляционная взаимосвязь была выявлена между увеличением LF/HF и снижением глицерола, увеличением LF и LF/HF и уменьшением суммарного содержания ненасыщенных ЖК, ω 3-ПНЖК, отношения ω 3/ ω 6-ПНЖК. Показатель HF, характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы, напротив, имел противоположную связь с вышеуказанными параметрами. Показатель общей мощности колебаний длительности интервалов R–R (TP, мс²) имел отрицательную связь средней силы с коэффициентом НЭЖК/глицерол и положительную – с содержанием α -линоленовой (C_{18:3 ω 3}) кислоты. Параметр SDNN, характеризующий общую вариабельность сердечного ритма, имел отрицательную взаимосвязь средней силы с уровнем НЭЖК, отношением насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК и положительную – с содержанием арахидоновой кислоты и отношением ω 3/ ω 6-ПНЖК. Следует сделать предположение, что увеличение симпатической активности вегетативной нервной системы, по всей вероятности, способствует повышенной выработке катехоламинов, в результате чего происходит увеличение активности тканевых липаз, с последующим усилением гидролиза триглицеридов, и, как

следствие, резкому увеличению уровня освобождающихся в результате этого жирных кислот [111].

Продолжительность интервала QTc в нашем исследовании положительно коррелировала с уровнем НЭЖК, коэффициентом НЭЖК/глицерол, общим содержанием насыщенных ЖК, содержанием миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, и отрицательно – с уровнем глицерола, содержанием α -линоленовой, арахидоновой кислот, общим содержанием ненасыщенных ЖК, ω 3-ПНЖК, ω 6-ПНЖК и отношением ω 3/ ω 6-ПНЖК. Однонаправленные связи имел и показатель дисперсии интервала QT. Поздние потенциалы желудочков имели положительную корреляционную связь с уровнем НЭЖК, коэффициентом НЭЖК/глицерол, суммарным содержанием насыщенных ЖК, коэффициентом насыщенные ЖК/ ненасыщенные ЖК, а также процентным содержанием миристиновой, стеариновой кислот и пальмитата. Отрицательная взаимосвязь была выявлена между ППЖ и общим содержанием ненасыщенных ЖК, коэффициентом ω 3/ ω 6-ПНЖК и содержанием арахидоната.

Таким образом, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, вероятно, имеются тесные взаимосвязи между отдельными патогенетическими звеньями, влекущие за собой взаимосвязанные изменения метаболических (количественный и качественный жирнокислотный состав крови) и электрофизиологических (маркеры электрической нестабильности миокарда) параметров, в результате которых развиваются жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма. У пациентов с ТХПН на фоне увеличения активности симпатической ВНС, нарушений электролитного состава крови, избытка жирных кислот в сыворотке крови и развития уремической кардиомиопатии, сопровождающейся АГ, гипертрофией ЛЖ, возможно, формируются очажки фиброза и микронекрозов, которые приводят к неравномерному анатомо-функциональному изменению кардиомиоцитов в условиях гипоксии.

Известно, что ГЛЖ и АГ у пациентов с терминальной ХПН являются факторами риска жизнеопасных желудочковых аритмий [17, 20, 97]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании у 45 пациентов (39,5%) с додиализной стадией ХБП и у 44 больных (88%) с терминальной ХПН имела место гипертрофия левого желудочка. На этом неблагоприятном фоне формируются участки с негомогенными электрофизиологическими свойствами кардиомиоцитов. В поврежденных зонах происходит замедление процессов деполяризации с последующим формированием механизма круговой волны (ре-энтри), вызывающего, зачастую, жизнеопасную желудочковую эктопическую активность. А нарушения вегетативного баланса, появление ППЖ и увеличение дисперсии интервала QT являются ранними маркерами анатомо-физиологического субстрата для происхождения опасных желудочковых аритмий.

С целью определения степени влияния (выявления независимых факторов прогноза) изученных показателей на развитие фатальных желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, нами был выполнен многофакторный регрессионный анализ. В ходе анализа было включено 52 показателя (жирнокислотного обмена, вариабельности ритма сердца, длительности интервала QT, дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, а также лабораторные показатели).

Результаты регрессионного анализа показали, что ***предикторами развития желудочковых аритмий*** у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, являются:

- увеличение общего содержания НЭЖК;
- увеличение отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК;
- гиперкалиемия;
- снижение содержания арахидоновой кислоты;
- увеличение отношения LF/HF;
- увеличение дисперсии интервала QT;
- увеличение показателя TotQRSF;

– увеличение показателя LAS40.

При анализе удельного веса каждого из вышеперечисленных независимых предикторов прогноза установлено, что наибольший вклад в развитие фатальных желудочковых аритмий вносят увеличение показателей: общего содержания НЭЖК, временного показателя LF/HF, дисперсии интервала QT, TotQRSF, LAS40 и гиперкалиемия.

Суммарный вклад указанных факторов в прогнозирование развития фатальных желудочковых аритмий у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, составляет около 70%.

Таким образом, вышеперечисленные параметры, являясь предикторами фатальных желудочковых аритмий, могут использоваться в комплексном обследовании пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе, с целью раннего выявления желудочковых аритмий высоких градаций и прогнозирования внезапной смерти аритмического генеза.

Исходя из того, что ряд метаболических и электрофизиологических параметров сердца у больных с хронической почечной недостаточностью претерпевали статистически значимые сдвиги уже в додиализную стадию болезни, и при этом тесно коррелировали как между собой, так и были взаимосвязаны с наличием частой желудочковой экстрасистолии, нами были предложены *критерии ранней диагностики желудочковых аритмий высоких градаций* у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе:

Электрофизиологические:

- снижение SDNN < 114 мс;
- увеличение LF/HF > 1,8;
- увеличение дисперсии интервала QT > 50 мс;
- увеличение TotQRSF > 114 мс;
- снижение RMS40 < 20 мкВ;
- увеличение LAS40 > 37 мс.

Метаболические:

- увеличение НЭЖК > 595 мкмоль/л;
- снижение уровня глицерола $< 2,4$ мг/дл;
- повышение коэффициента НЭЖК/глицерол > 200 усл.ед;
- увеличение Σ насыщенных ЖК $> 35\%$;
- уменьшение Σ ненасыщенных ЖК $< 65\%$;
- увеличение отношения Σ насыщ/ Σ ненасыщ $> 0,56$;
- уменьшение Σ полиеновых ЖК $< 35\%$;
- снижение содержания α -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega3}$) $< 1,4\%$;
- уменьшение $\Sigma\omega6$ -ПНЖК $< 34\%$;
- снижение содержания арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega6}$) $< 2,9\%$;
- снижение отношения Σ полиеновых/ Σ моноеновых ЖК $< 1,2$;
- снижение отношения $\Sigma\omega3$ -ПНЖК/ $\Sigma\omega6$ -ПНЖК $< 0,04$.

Таким образом, изменения параметров variability ритма сердца, удлинение интервала QT, повышение дисперсии интервала QT, выявление поздних потенциалов желудочков, нарушения количественного и качественного состава жирных кислот липидов плазмы крови у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики и прогноза развития фатальных желудочковых нарушений ритма, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную медикаментозную терапию с целью профилактики внезапной аритмической смерти.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ХБП III ст. имеется желудочковая экстрасистолия, преимущественно низких градаций (55,3%), и в меньшей степени – высоких градаций (23,7%); а у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе (ХБП V ст.), чаще встречается желудочковая экстрасистолия высоких градаций (52%), в том числе – пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (6%), и реже – низких градаций (12%). У больных с ХПН с жизнеопасными аритмиями регистрируется вегетативный дисбаланс в виде снижения общей мощности спектра ВРС, преобладания симпатикотонии и ослабления вагусных влияний.
2. Установлено увеличение продолжительности интервала QTc, дисперсии интервала QT и наличие поздних потенциалов желудочков у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, наибольшие изменения выявлены при наличии частой желудочковой экстрасистолии. У больных ХБП с частой желудочковой экстрасистолией дисперсия интервала QT превысила критический порог в плане развития желудочковых аритмий ($QTd > 55$ мс) у 19,3% пациентов, поздние потенциалы желудочков выявлены у 34,3%.
3. У пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, происходит активация липолиза и развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом, что проявляется увеличением уровня неэстерифицированных жирных кислот сыворотки крови и повышением коэффициента НЭЖК/глицерин. Изменения фракционного состава жирных кислот липидов плазмы крови характеризуются увеличением суммы насыщенных ЖК и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК за счет ω 3-ПНЖК.
4. При наличии частой желудочковой экстрасистолии происходит увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания

ненасыщенных ЖК за счет ω 3-ПНЖК (α -линоленовой кислоты) и арахидоновой кислоты. Установлена сильная прямая взаимосвязь между наличием частой желудочковой экстрасистолии и увеличением уровня НЭЖК, коэффициента НЭЖК/глицерол, содержания насыщенных ЖК ($\gamma = 0,61$) и коэффициентом отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным ЖК ($\gamma = 0,50$) и отрицательная взаимосвязь – со снижением содержания ω 3-ПНЖК ($\gamma = -0,63$), α -линоленовой кислоты ($\gamma = -0,63$), арахидоновой кислоты ($\gamma = -0,52$) и уменьшением коэффициента отношения ω 3/ ω 6-ПНЖК ($\gamma = -0,72$).

5. Независимыми факторами риска возникновения фатальных желудочковых аритмий у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, являются увеличение общего содержания НЭЖК, увеличение отношения насыщенных жирных кислот к ненасыщенным, гиперкалиемия, снижение содержания арахидоновой кислоты, увеличение отношения LF/HF, дисперсии интервала QT, показателя TotQRSF и показателя LAS40.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХБП III-V ст. обосновано проводить комплексное обследование, включающее исследование вариабельности сердечного ритма, продолжительности интервала QT, дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, а также оценку количественного и качественного состава жирных кислот липидов сыворотки крови.
2. С целью прогнозирования жизнеугрожающих аритмий пациентам с ХБП III-V ст. могут быть использованы параметры жирнокислотного состава липидов сыворотки крови: увеличение содержания в сыворотке крови НЭЖК > 595 мкмоль/л, снижение уровня глицерола $< 2,4$ мг/дл; повышение коэффициента НЭЖК/глицерол > 200 усл.ед., увеличение суммарного содержания насыщенных ЖК $> 35\%$, уменьшение суммы ненасыщенных ЖК $< 65\%$; увеличение отношения \sum насыщенных / \sum ненасыщенных $> 0,56$; уменьшение \sum полиеновых ЖК $< 35\%$; снижение содержания α -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega3}$) $< 1,4\%$; уменьшение $\sum\omega6$ -ПНЖК $< 34\%$; снижение содержания арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega6}$) $< 2,9\%$; снижение отношения \sum полиеновых / \sum моноеновых ЖК $< 1,2$; снижение отношения $\sum\omega3$ -ПНЖК / $\sum\omega6$ -ПНЖК $< 0,04$.
3. У пациентов с терминальной ХПН (ХБП V ст.) для определения частоты и характера нарушений ритма сердца рекомендуется проведение холтеровского мониторингирования ЭКГ с изучением электрофизиологических особенностей: при снижении SDNN < 114 мс, RMS40 < 20 мкВ и увеличении LF/HF $> 1,8$, дисперсии интервала QT > 50 мс, TotQRSF > 114 мс и LAS40 > 37 мс обоснован динамический контроль ХМ ЭКГ для определения эффективности и безопасности проводимой терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо продолжить изучение поражения сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, в частности, провести исследование структурно-функциональных показателей миокарда, параметров микроциркуляции, эндотелиальной функции у данной категории пациентов во взаимосвязи с нарушениями variability ритма сердца, дисперсии интервала QT, поздними потенциалами желудочков, а также метаболическими показателями энергетического обмена миокарда, изучить роль структурно-функциональных нарушений в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной ХПН.
2. Учитывая полученные данные о роли нарушений электрофизиологических и метаболических показателей в происхождении жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ХБП, представляется важным решение проблемы комплексного лечения больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, с применением патогенетически обоснованных методов, направленных на лечение и профилактику опасных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВРС – вариабельность ритма сердца
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ЖК – жирные кислоты
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы
ИА – индекс атерогенности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индексированный объем левого предсердия
ИСц. – интервал сцепления
КЖ – качество жизни
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
НГ ЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка
НДФ – нарушение диастолической функции
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦИ - циркадный индекс

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ ВР – электрокардиография высокого разрешения

ЭНМ – электрическая нестабильность миокарда

HF – мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц

HF (highfrequency) – мощность волн высокой частоты

LAS40 – длительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS

LF – мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц

pNN50% – доля последовательных интервалов N-N, различие между

QTd – дисперсия интервала QT

QTc – скорректированный (*относительно частоты сердечных сокращений*)

интервал, рассчитанный по формуле Базетта (QT/корень квадратный из предшествующего RR интервала)

rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин

RMS40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс

SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR

SDNNi – средняя для стандартных отклонений от средних значений

TotQRSF – продолжительность фильтрованного комплекса QRS

TP (totalpower) – общая мощность спектра variability ритма сердца

VLF (verylowfrequency) - мощность волн очень низкой частоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амину Д.К. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи / Д.К. Амину, Б.Г. Саади. – DOI 10.28996 / 2618-9801-2019-1-9-18 // Нефрология и диализ. – 2019. – Т.21, №1. – С. 9-18.
2. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем : методические рекомендации / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.]. – Ижевск, 2003. – 55 с.
3. Андрусев А.М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 110-129.
4. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда на преддиализной стадии хронической болезни почек и при заместительной почечной терапии / Д.В. Короткий [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. –Т. 11, № 3.– С. 251-256.
5. Ахметшин Р.З. Изменения содержания свободных жирных кислот крови при латентной форме хронической болезни почек у детей // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33, №6. – С. 24-28.
6. Бадаева С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2008. – № 2. – С. 94-104.
7. Байматова Д.Д. Клиническое значение особенностей дислипидемий при артериальной гипертензии : специальность 14.00.06 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Байматова Дилором Джураевна. – Москва, 1984. –175 с.
8. Беялов Ф.И. Нарушение функции почек и ишемическая болезнь сердца. – URL: [http:// www.hd13.ru/article/1403](http://www.hd13.ru/article/1403) (дата обращения 20.01.2020)
9. Беялов Ф.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность // Нефрология и диализ. – 2009. – № 4. – С. 57-59.
10. Бикбов Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной

- недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2016. – № 18 (2). – С. 98-164.
11. Билевич О.А. Оценка выживаемости больных, находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы / О.А. Билевич, Н.В. Овсянников // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 151.
12. Билевич О.А. Влияние продолжительности гемодиализа на структурно-функциональные изменения сердца и сосудов у реципиентов ренального трансплантата / О.А. Билевич, Н.В. Овсянников, В.Ю. Терещенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20, № S1. – С. 96.
13. Бова А.А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии // Военная медицина. – 2014. – № 2 (31). – С. 15-21.
14. Богатырева М.М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.6, №20. – С. 4-14.
15. Борисов В.В. Хроническая почечная недостаточность / В.В. Борисов, Е.М. Шилов // Урология. – 2017. – №1-S1. – С. 11-18.
16. Бородулина Е.О. Вариабельность артериального давления и гипертрофия левого желудочка у больных на гемодиализе / Е.О. Бородулина, А.М. Шутов, В.А. Серов [и др.]. – DOI 10.28996/1680-4422-2018-1-56-63 // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 56-63.
17. Бунова С.С. Факторы, влияющие на жесткость артерий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на разных видах заместительной терапии / С.С. Бунова, О.А. Билевич, С.Б. Семченко // Нефрология и диализ. – 2014. – №4. – С. 359-363.

18. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург, 1994. – 384с.
19. Вариабельность сердечного ритма у больных на программном гемодиализе: гендерные различия / С.С. Бунова, Л.В. Михайлова, О.А. Билевич [и др.] // Нефрология и диализ. – 2012. – Т.14, №3. – С. 170-173.
20. Вариабельность сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе / С.С. Бунова, Л.В. Михайлова, О.А. Билевич [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2012. – Т.109, №2. – С. 27-30.
21. Вариабельность суточного профиля АД как предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе / Н.А. Вялкина, С.М. Кляшев, Е.М. Межонов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. –2015. – Т. 16, № 3 (83). – С. 6-10.
22. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – Москва: Медицина, 2000. – 624 с.
23. Визир В.А. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы / В.А. Визир, А.С. Садомов, Е.Г. Овская // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 3, № 17. – С. 12-21.
24. Внезапная сердечная смерть у больных хронической болезнью почек / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Клиническая нефрология. – 2014. – №3. – С. 43-46.
25. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе / А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова, Г.А. Земченков [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т.18, №4. – С. 394-403.
26. Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиализе / А.Б. Сабодаш, Г.А. Земченков, Н.С. Казанцева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19, №4. – С. 404-410.

- др.] // Вестник трансплантации и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 63-71.
27. Выживаемость пациентов, получающих программный гемодиализ (обзор) / В.А. Кичигин, Д.О Козлов, О.В. Ких [и др.] // ActaMedicaEurasica. – 2018. – №1. – С. 22-35.
28. Говорин А.В. Изменения сывороточных липидов при алкогольном поражении сердца / А.В. Говорин, А.И. Герасимович. А.П. Филев // Алкогольная болезнь. – Москва, 1997. – № 9. –С. 112-115.
29. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск: Наука, 2014. – 448 с.
30. Гончарова Е.В. Анемическое сердце: закономерности развития, диагностика, патогенетическое обоснование терапии: специальность 14.00.16 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гончарова Елена Валерьевна ; Читинская государственная медицинская академия. – Иркутск, 2009. – 315 с.
31. Гончарова Е.В. Особенности формирования анемической кардиомиопатией у пациентов с хронической железодефицитной анемией в условиях Забайкальского края / Е.В. Гончарова, А.В. Говорин, М.В. Чистякова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 1-14.
32. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов, В.В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. – 2015. –№ 4. – С. 4-29.
33. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе / А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова, Г.А. Земченков [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, №4. – С. 416-430.
34. Добронравов В.А. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе // Нефрология. – 2013. – № 17 (1). – С. 49-59.

35. Душина А.Г. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 45 (3). – С. 247-253.
36. Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов в крови больных с диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне тиреотоксикоза / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, №2. – С. 132-135.
37. Жирнокислотный состав сыворотки крови и липидов мембран эритроцитов у больных гипотиреозом с диастолической дисфункцией левого желудочка / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, №2. – С. 40-43.
38. Зависимость степени развития кальциноза клапанов сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности от вида заместительной почечной терапии / С.С. Бунова, О.А. Билевич, Е.Б. Дмитриева [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – Т.9, №2. – С. 495.
39. Зайцев Д.Н. Роль нарушений вегетативного, энергетического гомеостаза и жирнокислотного состава мембран эритроцитов в развитии сердечных аритмий у больных хроническим простатитом / Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин, Н.А. Соколова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2013. – №2-2(90). – С.20-24.
40. Зайцев Д.Н. Сердечно-сосудистые нарушения при хроническом простатите (Сообщение 1: роль вегетативных, липидных и гормональных нарушений) / Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №2. – С. 36-42. URL: [http:// medacadem.chita.ru/zmv](http://medacadem.chita.ru/zmv) (дата обращения 20.10.2019).
41. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии

- Российского диализного общества. Часть первая / Н.А.Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19, №4, прил. – С. 1-95.
42. Зелтынь-Абрамов Е.М. Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Г. Потешкина, А.М. Андрусев [и др.] // Нефрология и диализ. – 2016. – Т.18, №1. – С. 69-75.
43. Земченков А.Ю. Классификация хронической болезни почек: не настало ли время для ее пересмотра / А.Ю. Земченков, И.Н. Конакова // Врач. – 2009. – № 7. – С. 2-7.
44. Земченков А.Ю. Использование балльных шкал, предложенных в Клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП / А.Ю. Земченков. – DOI 10.28996/1680-4422-2017-1-221-225 // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 221-225.
45. Изменения жирно-кислотного состава липидов плазмы крови и мембран эритроцитов при остром алкогольном поражении миокарда / В.В. Горбунов, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – №2. – С. 22-25.
46. Изменения функции почек у больных ХСН / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, В.М. Волынкина // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 8 (2). – С. 89-94.
47. Исследование распространенности альбуминурии, как маркера хронической болезни почек, среди населения, обращающегося в центры здоровья московской области / Ю.Д. Шалягин, Е.С. Иванова, Н.Л. Пягай [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № S2. – С. 131.
48. Камышникова Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар // Современное состояние проблемы. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254), вып. 37. – С. 13-21.

49. Кардиогемодинамические и метаболические нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом / Е.В. Радаева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, П.П. Терешков // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №2. – С. 34-40. URL:[http:// medacadem.chita.ru/zmv](http://medacadem.chita.ru/zmv) (дата обращения 20.10.2019).
50. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией / Г.А. Грицаенко, Л.Н. Хусаинова, И.Г. Беляева, Л.Н. Мингазетдинова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3. – С. 37–43.
51. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (обзор литературы) / Е.В. Шутов, А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова [и др.]. – DOI 10.28996/2618-9801-2018-3-262-273// Нефрология и диализ. – 2018. – Т.20, № 3. – С. 262-273.
52. Киршина Н.С. Факторы риска хронической болезни почек в формировании почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Киршина, Л.Т. Пименов // Клиническая нефрология. – 2011. – № 3. – С. 61-64.
53. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек. – DOI 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206 // Нефрология и диализ. – 2017.–№ 19(1). –С. 22-206.
54. Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек. – DOI 10.28996/2618-9801-2019-2-105-190 // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 105-190.
55. Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3Б и выше ($\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}$). – DOI 10.28996/1680-4422-2017-1-207-220 // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19, №1. – С. 207-220.

56. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевальде // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 9-15.
57. Кобалава Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева. –DOI10.15829/1560-4071-2013-4-95-103// Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 95-103.
58. Корелина А.С. Нарушение внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ : специальность 14.01.04 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Корелина Анна Сергеевна ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2012. – 22 с.
59. Крутиков Е.С. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2 /Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова //Consilium Medicum.–2016. – № 18(9). – С. 98-102.
60. Крутиков Е.С. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ / Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 79-83.
61. Кузнецова Т.Е. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности с признаками хронической болезни почек / Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова // Клиническая медицина.–2014. – № 92(9). – С. 5-8.
62. Кузьмин А.Г. Активность ингибитора апоптоза BCL-2, уровень некоторых цитокинов и дефицит жирных кислот при дезадаптивном ремоделировании сердца / А.Г. Кузьмин, П.П. Терешков // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – С. 57-63.

63. Ларёва Н.В. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ларёва Наталья Викторовна ; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2008. – 413 с.
64. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. / А.Г. Строков, К.Я. Гуревич, А.П. Ильин [и др.]. – DOI 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111 // Нефрология. –2017. – №21(3). – С. 92-111.
65. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 4-е изд. – Москва : Медпрактика, 2017. – 340 с. – ISBN 5988033628.
66. Меерсон Ф.З. Влияние тканевого рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (эйконола) на перекисное окисление липидов, аритмии и летальность при острой ишемии, реперфузии и инфаркте миокарда в эксперименте / Ф.З. Меерсон, Л.М. Белкина, В.А. Исаев // Кардиология. – 1993. – № 3. – С. 43-48.
67. Микита О.Ю. Качество жизни и смысложизненные ориентации пациентов с хронической почечной недостаточностью до трансплантации почки / О.Ю. Микита, Ю.С. Лысенко // Вестник психотерапии. –2018.– № 67 (72). –С. 131-140.
68. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов.– Иваново, 2000.– 200 с.
69. Могурова М.А. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с эритремией / М.А. Могурова, В.В. Столярова, Н.В. Куркина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17. – С. 46.
70. Нарушения ритма сердца и сердечно-сосудистый риск у больных терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе / А.В. Суворов, Г.Н. Зубеева, О.А. Сулова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 3 (71). – С. 77-80.
71. Нарушения ритма сердца у больных терминальной хронической почечной недостаточностью как предиктор сердечно-сосудистого риска /

- А.В. Суворов, Г.Н. Зубеева, О.А. Сулова [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 3 (16). – С. 162-164.
72. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6, прил. 2. – С. 2-64.
73. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / А.В. Ардашев, Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков // Клиническая практика. – 2012. – № 4 (12). – С. 1–77.
74. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6-71.
75. Неверов И.В. Динамика лабораторных показателей при инфаркте миокарда / И.В. Неверов, А.В. Говорин, Т.М. Преображенская // Советская медицина. – 1987. – № 5. – С. 65-68.
76. Никула Т.Д. Уремическая кардиомиопатия: современные взгляды / Т.Д. Никула, В.А. Хомазюк, Р.В. Бышовец // Актуальные проблемы нефрологии: сборник трудов. – Москва, 2003. – Вып. 8. – С. 77-81.
77. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек / А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, №4. – С. 47-53.
78. Опи Л.Х. Обмен веществ и энергии в миокарде / Л.Х. Опи, М.Н. Леви, П.Ю. Мартин. – Москва : Медицина, 1990. – С. 7-63. – (Физиология и патофизиология сердца : в 2 т. / под ред. Н. Сперелакиса, Л.В. Розенштрауха ; пер. англ. В.В. Нестеренко. – 2-е изд., испр. – т. 2). – ISBN 5-225-00543-8.
79. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 8-е изд., доп. и перераб. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 560 с. – ISBN 5894819830.

80. Осман М.А. Глобальная рабочая сила нефрологии: пробелы и возможности для создания устойчивой системы ухода за почками / М.А. Осман, М. Алрухаими, Г.Е. Ашунтантанг [и др.] // Почки IntSuppl. – 2018. – №8. – С. 52-63.
81. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в хирургической коррекции кардиоваскулярной патологии / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, А.О. Солдаткина [и др.]. – DOI 10.28996/2618-9801-2018-3-281-289//Нефрология и диализ. – 2018. – Т.20, № 3. – С. 281-289.
82. Особенности эпидемиологии кардиоренального и ренокардиального синдромов в Белгородской области / М.С. Свиридова, О.А. Ефремова, П.Г. Кравчун [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – №11. – С. 220-224.
83. Пархоменко А.Н. Анализ дисперсии и вариабельности интервала Q-T ЭКГ: возможности практического применения / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин // Кардиология. – 2001. – №7. – С.89-92.
84. Перикардиальные синдромы в нефрологической практике / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Г. Потешкина, О.Н. Котенко [и др.]. – DOI10.28996/1680-4422-2018-1-64-76 // Нефрология и диализ. – 2018. – Т.20, №1. – С. 64-76.
85. Показатели вариабельности ритма и аритмии сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе / Х.Х. Шугушев, М.М. Хамизова, В.М. Василенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2003. – Т. 4, № 42. – С. 32-35.
86. Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / О.А. Билевич, Н.В. Овсянников, С.С. Бунова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 55-63.

87. Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе / О.А. Билевич, Н.В. Овсянников, Е.Н. Логинова [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 2. – С. 6.
88. Прокопенко Е.И. Острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек при беременности / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская, Д.В. Пензева, Е.В. Шестеро. – DOI 10.28996/2618-9801-2019-2-213-220 // Нефрология и диализ. – 2019. – Т.21, №2. – С. 213-220.
89. Прохоров М.Ю. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот / М.Ю. Прохоров, М.П. Тиунов, Д.А. Шакалис // Лабораторное дело. – 1977. – №9. – С. 535-536.
90. Распространенность и влияние функциональной недостаточности витамина К: исследование PREVEND / И. Дж. Рифаген, Ш.А. Кейзер, Н.Э.А. Барабанщики [и др.] // Питательные вещества. – 2017. – №9 (12). – С. 13-34.
91. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой программным гемодиализом / О.А. Сулова, Г.Н. Зубеева, Ю.Н. Кузьменко [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 160-166.
92. Роль аритмий сердца в прогнозе внезапной смерти у больных терминальной хронической почечной недостаточностью / А.В. Суворов, Г.Н. Зубеева, О.А. Сулова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 88-91.
93. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин [и др.]. – DOI10.15829/1560-4071-2018-5-49-55 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №23 (5). – С. 49-55.

94. Румянцев А.Ш. Инновации в гемодиализе / А.Ш.Румянцев. – DOI 10.28996/2618-9801-2019-2-199-212 // Нефрология и диализ. – 2019.– Т.21, №2. – С. 199-212.
95. Свиридова М.С. Распространённость ХБП-III стадий в Белгородской области / М.С. Свиридова, О.А. Ефремова, Л.А. Камышникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 4 (147). – С. 182-186.
96. Связь поздних потенциалов желудочков с характером поражения коронарного русла и сократительной функцией левого желудочка по данным коронаровентрикулографии у больных ИБС / И.В. Савельева, И.Н. Меркулова, И.Д. Стражеско [и др.] // Кардиология. – 2013. – №14. – С. 23-27.
97. Сердечно-сосудистые нарушения у пациентов с хроническим заболеванием почек / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Л.С. Холопов [и др.] // Украинский журнал нефрологии и диализа. – 2013. – №S1. – С. 6-9.
98. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, №3. – С. 4-27.
99. Сизова О.А. Жирнокислотный состав плазмы крови у больных с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №3. – С. 63-70. – URL:<http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения 20.10.2019).
100. Сизова О.А. Показатели вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков у больных хронической почечной недостаточностью / О.А. Сизова, Н.В. Карасева, Е.В. Гончарова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.3, №25 (362). – С. 35-39.
101. Сизова О.А. Содержание НЭЖК и глицерола в плазме крови больных хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова //

- Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – №4. – С. 84-88. – URL:<http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения 20.10.2019).
102. Синяк К.М. Метод приготовления липидов крови для хроматографического исследования / К.М. Синяк, М.Я. Оргель, В.И. Крук // Лабораторное дело. – 1976. – №1. – С. 37-41.
103. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек /О.А.Ефремова, А.А.Маликова, Л.А. Камышникова, О.А. Болховитина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22 (219). – С. 12-17.
104. Содержание в сыворотке крови неэстерифицированных жирных кислот и глицерола у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией / Е.А. Припачкина, А.П. Филев, А.В. Говорин, П.П. Терешков // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №1. – С. 110-114.
105. Соибов Р.И. Клиническая характеристика нарушения ритма сердца у больных с хронической почечной недостаточностью / Р.И. Соибов, Ю.А. Шокиров, Ш.Ш. Почоджанова // Вестник Авиценны. – 2012. – № 1 (50). – С. 94-98.
106. Соколова Н.А. Взаимосвязь некоторых метаболических и электрофизиологических показателей у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма // Забайкальский медицинский вестник. – 2007. – №1. – С. 4-8. – URL:<http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения 20.10.2019).
107. Соколова Н.А. Нарушения ритма у больных с острым отравлением уксусной кислотой // Российские медицинские вести. – 2012. –Т.17, №2. – С. 67-72.
108. Структура летальности больных терминальной почечной недостаточностью, находившихся на программном гемодиализе / А.М.

- Жусупова, С.В. Волокитин, В. Кудрявцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 75-76.
109. Структурно-морфологические аспекты поражения миокарда при хронической почечной недостаточности / И.В. Монахова, А.В. Суворов, О.А. Сулова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – С. 140.
110. Структурно-функциональное изменение миокарда у пациентов с хронической почечной недостаточностью / И.В. Монахова, А.В. Суворов, О.А. Сулова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 1 (36). – С. 120-124.
111. Титов В.Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина / В.Н. Титов, Д.М. Лисицын. – Москва: Триада, 2006. – 672 с. – ISBN 5-94789-154-9 (в пер.).
112. Тихоненко В.М. Заключение по холтеровскому мониторингованию / В.М.Тихоненко. – Санкт-Петербург: БХВ-Петербург, 2018. – 128 с.
113. Фракционный состав жирных кислот при осложненном гипотиреозе / О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, Е.В. Бакшеева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 19-20.
114. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечнососудистого риска. Национальные клинические рекомендации. – Москва, 2010. – С. 557-584.
115. Харламова У.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической почечной недостаточностью / У.В.Харламова, О.Е.Ильичева // Медицинский альманах. Кардиология. – 2011. – № 3 (16). – С. 72-74.
116. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам / М.П. Турахия, П.Д. Бланкештин, Х.Х. Карреро [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 18-40.
117. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей / под редакцией Е.М.Шилова. – Москва, 2012. – 71 с.

118. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума / Н.А. Мухин, П.В. Глыбочко, А.А. Свистунов [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 20, №4. – С. 47-53.
119. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининг-диагностики, подходы к профилактике и лечению. Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2012. – №16 (1). – С. 89-115.
120. Цистатин С – биомаркер ремоделирования левого желудочка сердца у больных хронической болезнью почек / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.П. Васильева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2015. – Т.17, №2. – С. 201-208.
121. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии // Consilium Medicum. – 2014. – № 07. – С. 51-64.
122. Шугушев Х.Х. Сердечно-сосудистая система и хроническая болезнь почек / Х.Х. Шугушев, Ф.М. Багова, М.Ж. Атгаева // Архив внутренней медицины. – 2012. – №2 (4). – С. 56-59.
123. Шутов Е.В. Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (обзор литературы) / Е.В. Шутов, А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова // Нефрология и диализ. – 2018. – Т. 20, №3. – С. 262-273.
124. Явелов И.С. Гомоцистеин и атеротромбоз // РМЖ. – 1999. – Т. 7. – С. 3.
125. Яковенко А.А. Новые возможности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом / А.А. Яковенко, Ю.В. Лаврищева, А.Ш. Румянцев. – DOI 10.28996/2618-9801-2019-2-243-249 // Нефрология и диализ. – 2019. – Т.21, №2. – С. 243-249.

126. Abrahan R. Adipose fatty acid composition and the risk of serious ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction / R. Abrahan, R.A. Rieversa, D. Wood // *Amer.J.Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P.269-272.
127. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – №31. – P. 703-711.
128. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events / R.B. Kim, B.L. Morse, O. Djurdjev [et al.]. – DOI 10.1016/j.kint.2016.01.014 // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89(5). – P. 1144-1152.
129. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients — past lessons and future opportunities // *Kidney Int.* – 2005. – T. 67, № 1.
130. Agarwal R. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess / R. Agarwal, P. Light R. – DOI 10.1093/ndt/gfq210 // *NDT-plus*. 2010 on-line publication. – 2010. – Vol. 25. – P. 3355-3361.
131. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults / R.M.I. Aguila, E.S. O'Meara, S. Seliger [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181f73638 // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75 (15). – P. 1343-1350.
132. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. Heart Rate Variability for Risk Stratification of Life Threatening Arrhythmias // *J Am Coll Cardio.* – 1993. – Vol. 22. – P. 948 - 950.
133. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences / C.D. Chue, J.N. Townend, R.P. Steeds C.J. Ferro. – DOI 10.1136/hrt.2009.184879 // *Heart.* – 2010. – № 96. – P. 817-823.
134. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease / L. Dou, S. Poitevin, M. Sallee [et al.]. – DOI 10.1016/j.kint.2017.11.010 // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 93 (4). – P. 986-999.

135. Barger P.M. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms / P.M. Barger, D.P. Kelly // *Am J Med Sci.* – 1999. – Vol. 318, № 1. – P. 36-42.
136. Boriani G. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *EP Europace.* – 2015. – № 17 (8). – P. 1169.
137. Campese V. M. Neurogenic factors and hypertension in renal disease // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, suppl. 75. – P. S2-S6.
138. Cannata-Andia J. Management of the renal patients: experts` recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors / J. Cannata-Andia, J. Passlick-Deetjen, E. Ritz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, suppl. 5. – P. 1-154.
139. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients / K. Kimura, K. Tabei, T. Asano, S. Hosoda // *Nephron.* – 1989. – № 53. – P. 201-207.
140. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1268-1274.
141. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A.A. House [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 2008. – №52. – P. 1527-1539.
142. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G.C. Fonarow, M.J. Budoff [et al.]. – DOI 10.1038/nrneph // *Nat. Rev.Nephrol.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 99-111.
143. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C.A. Herzog, R.W. Asinger, A.K. Berger [et al.]. – 2011. – URL:<http://www.kidney-international.org>.

144. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues / F. Locatelli, D. Marcelli, F. Conte [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, suppl. 5. – P. 69-81.
145. Changes in QTinterval before and after hemodialysis / M.R.Kh. Niaki, M. Saravi, F. Oliaae [et al.] // *Caspian J Intern Med.* – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 590-594.
146. Checherita I.A. Potassium level changes — arrhythmia contributing factor in chronic kidney disease patients / I.A. Checherita, C. David, V. Diaconu // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, suppl. 3. –P. 1047-1050.
147. Christensen J.H. Fish consumption, n-3 PUFAs in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – № 79. – P. 1670-1673.
148. Chronic kidney disease and cardiovascular complications / L. Di Lullo, A. House, A. Gorini [et al.]. – DOI 10.1007/s10741-014-9460-9// *Heart failure reviews.* – 2015. – №20 (3). –P. 259-272.
149. Chronic kidney disease and mortality risk: a sys-temic review / M. Tonelli, N. Wiebe, A. House [et al.] // *J Am SocNephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2034-2047.
150. Clinical and echocardiographic disease in patients starting and stage renal disease therapy: prevalence, associations and prognosis / R.N. Foley, P.S. Parfrey, J.D. Harnett [et al.] // *Kidney Int.* – 1994 (in press).
151. Cozzolino M. Translating innovation to clinical outcomes / M. Cozzolino, P.J. Blankestijn. – DOI 10.1093/ndt/gfy231 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – № 33, suppl. 3.
152. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T.Jr. Bigger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 59. – P. 256–262.
153. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease / F.C. Brosius, T.H. Hostetter, E. Kelepouris [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114 (10). – P. 1083-1087.

154. Determinants of ventricular arrhythmias in hemodialysis patients. Evaluation of the effect of arrhythmogenic substrate and autonomic imbalance / K. Tamura, H. Tsuji, T. Nishiue [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 1998. – Vol. 18, № 4. – P. 280-284.
155. Eknoyan G. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. KDIGO// *Kidney int.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1-150.
156. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1103-1108.
157. European Society of Hypertension - Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee// *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
158. Examining hemodialyzer membrane performance using proteomic technologies / M. Bonomini, L. Pieroni, L. Di Liberato [et al.]. – DOI 10.2147/TCRM.S150824 // *TherClin Risk Manag.* – 2018. – №14. – P. 1-9.
159. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results / C. Ronco, N. Marchionna, A. Brendolan [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfy202 // *Nephrol Dial Transplant.* –2018. – Vol. 1 (33), suppl. 3. – P. 41-47.
160. Fatty acids and other risk factors for sudden cardiac death in patients starting hemodialysis / A.N. Friedman, Z. Yu, C. Denski [et al.]. – DOI 10.1159/000351764 // *Am J Nephrol.* – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 12-18.
161. Florens N. Expanded haemodialysis: news from the field / N. Florens, L. Juillard. – DOI 10.1093/ndt/gfy203 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – Vol. 1, № 33, suppl. 3. – P. 48-52.
162. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Less, A.G.H. Sloane-Stanley // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol.226. – P. 497-509.
163. For the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with

- heart failure (insight from the OP-TIMIZE-HF registry) /J.B. Young, W.T. Abraham, N.M. Albert [et al.] // J Am CollCardiol. – 2008. – №101. – P. 223-230.
164. Hallan S.I. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – №17 (8). – P. 2275-2284.
165. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study / P.E. Drawz, D.C. Babineau, C.C. Brecklin [et al.]. – DOI 10.1159/000357200// American journal of nephrology. – 2013. – №38(6). – P. 517-528.
166. Heart Rate Variability Predicts ESRD and CKD-Related Hospitalization /D.J. Brotman, D. BashL, R. Qayyum [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2009111112 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. –Vol. 21, № 9. – P. 1560-1570.
167. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. –1996. – №17. – P. 354-381.
168. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness / G. Virzi, S. Day, M. de Cal [et al.] // Crit Care. – 2014. – 18 (1). – P. 201-211.
169. Hoeben H. Cardiovascular problems in peritoneal dialysis patients: short overview / H. Hoeben, W. Van Biesen, N. Lameire // Perit. Dial. Int. – 1999. – № 19, suppl. 2. – P. 150-158.
170. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure / W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis[et al.] // J Am CollCardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 589-596.
171. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease / K. Damman, V.M. van Deursen, G. Navis [et al.] // J Am CollCardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 582-588.

172. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions” / Y. Watanabe, H. Kawanishi, K. Suzuki [et al.]. – DOI 10.1111/1744-9987.12294 // *TherApher Dial.* – 2015. – Vol. 19, suppl 1. – P.67-92.
173. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts / A. Levey, P. de Jong, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – № 80. – P. 17-28.
174. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure / F.H. Verbrugge, L. Grieten, W. Mullens [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2014. – Vol. 4(3-4). – P. 176-188.
175. Masakane I. Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration / I. Masakane, K. Kikuchi, H. Kawanishi. – DOI 10.1159/000450635// *ContribNephrol.* – 2017. – Vol. 189. – P. 17-23.
176. Massy Z.A. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics' / Z.A. Massy, S. Liabeuf. – DOI 10.1093/ndt/gfy212 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – Vol. 1, №33, suppl. 3. – P. 2-5.
177. Massy Z.A. Middle-molecule uremic toxins and outcomes in chronic kidney disease / Z.A. Massy, S. Liabeuf. – DOI 10.1159/000479252 // *ContribNephrol.* – 2017. – Vol. 191. – P. 8-17.
178. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics / P.H. Pun, R.W. Lehrich, E.F. Honeycutt [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 218–227.
179. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care // *Clinical guideline CG73.* – London :NICE, 2008.
180. No Survival Benefit in Octogenarians and Nonagenarians with Extended Hemodialysis Treatment Time / G.J. Ko, Y. Obi, M. Soohoo [et al.]. –DOI 10.1159/000494336 // *Am J Nephrol.* – 2018. – Vol. 48 (5). – P. 389-398.

181. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design, and Participants' Baseline Characteristics / E. Lonn, J. Bosch, J. Pogue [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, №3. – P. 311-318.
182. Parekh R.S. Rationale and design for the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End Stage Renal Disease (PACE) study // *BMC nephrology.* – 2015. – №16 (1). – P. 63.
183. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function / A. Pallazuoli, G. Ruocco, M. Pellegrini [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2014. – Vol. 4(3-4). – P. 257-268.
184. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers / A.H. Kirsch, R. Lyko, L.G. Nilsson [et al.]. – DOI 10.1093/ndt/gfw310 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 165-172.
185. Peters S.A. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials / S.A. Peters. – DOI 10.1093/ndt/gfv349 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – Vol. 31(6). – P. 978-84.
186. Poly-morphism of vascular homeostasis genes and progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis / O.N. Litovkina, E.V. Nekipelova, S.S. Sirotina [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2014. – Vol. 5 (5). – P. 1079-1082.
187. Poulidakos D. Risk of sudden cardiac death in chronic kidney disease / D. Poulidakos, D. Banerjee, M. Malik // *Journal of cardiovascular electrophysiology.* – 2014. – №25 (2). – P. 222–231.
188. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Coresh, B.C. Astor, T. Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41 (1). – P. 1-12.

189. Prevalence of late potentials in patients undergoing Holter monitoring / P. Denes, P. Santrelli, M. Masson [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2013. – №113. – P. 33-36.
190. QT Interval prolongation in patients receiving maintenance hemodialysis / R. Suzuki, K. Tsumura, T. Inoue [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1998. – № 49. – P. 240-244.
191. Quintana M. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, and stress echocardiography / M. Quintana, K. Lindvall, F. Brolund // *Coron Artery Dis.* – 1997. – № 8. – P.327-334.
192. Qunibi W.Y. Cardiovascular disease in patients with chronic and end stage renal disease / W.Y. Qunibi. – URL: <http://cin2007.uninet.edu/pt/trabajos/fulltext/124.pdf>.
193. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era / A. Bauer, P. Guzik, P. Barthel [et al.] // *European Heart J.* – 2015. – №26 (8). – P. 755-761.
194. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients / J. Butler, D.E. Forman, W.T. Abraham [et al.] // *Am Heart J.* – 2004. – Vol.147. – P. 331-338.
195. Renal dysfunction in heart failure / R.T. Cole, A. Masoumi, F. Triposkiadis [et al.] // *J. Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 96, № 5. – P. 955-974.
196. Rifai. N. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors / N. Rifai, G.R. Warnick. – Washington, DC, AACC Press, 1991. – P. 324-357.
197. Ronco C. The rise of expanded hemodialysis / C. Ronco. – DOI 10.1159/000476012 // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 44 (2). – P. I-VIII.
198. Rubal B.J. Time-frequency analysis of ECG for late potentials in sudden cardiac death survivors and post-myocardial infarction patients / B.J. Rubal, J.R. Bulgrin, J.K. Gilman // *Biomedical Sciences Instrumentation.* – 2014. – №31. – P. 109-114.

199. Rubinger D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients / D. Rubinger, R. Backenroth, D. Sapoznikov // *Seminars in dialysis*. – 2013. – № 26 (3). – P. 333–343.
200. Scherer J.S. Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients / J.S. Scherer, S.A. Combs, F. Brennan. –DOI 10.1053/j.ajkd.2016.07.031 // *Am J Kidney Dis*. – 2017. – Vol. 69 (1). – P. 117-128.
201. Schiepati A. Renal disease as a public health problem. Epidemiology, social and economic implications / A. Schiepati, G. Remmuzi // *Kidney Int*. –2005. – Vol. 68. – P. 7-10.
202. Shamseddin K. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention *Nature Reviews* / K. Shamseddin, P.S. Parfrey // *Nephrology*. – 2011. – № 7. – P. 145-154.
203. Sign and magnitude scaling properties of heart rate variability in patients with end-stage renal failure: Are these properties useful to identify pathophysiological adaptations? *Chaos* / C. Lerma, J.C. Echeverría, O. Infant e[et al.] // *An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2017. – №27 (9). – P. 093- 096.
204. Simson M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction // *Circulation*. – 1981. –Vol. 64. – P. 235-242.
205. Storr M. Membrane innovation: closer to native kidneys / M. Storr, R.A. Ward. – DOI 10.1093/ndt/gfy228 // *Nephrol Dial Transplant*. – 2018. – Vol. 1, № 33, suppl. 3. – P. 22-27.
206. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Eur. Heart J*. – 2001. –Vol. 22. – P. 1527-1560.
207. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W.G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1258-1270.

208. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease / D.E. Weiner, H. Tighiouart, E.F. Elsayed [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 3. – P. 217-224.
209. The incidence and prognostic significance of cardiac arrhythmias and conduction abnormalities in patients with acute coronary syndromes and renal dysfunction / A. Lisowska, A. Tyckihska, M. Knapp [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2011. – Vol. 69, № 12. – P. 1242-1247.
210. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7 Express) // NIH Publication. – 2003. – P. 34.
211. Tietz N.B. *Fundamentals of Clinical Chemistry* / N.B. Tietz. – 3rd ed. – Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1987. – P. 809-861.
212. Tomlinson J.A.P. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease / J.A.P. Tomlinson, D.C. Wheeler. – DOI 10.1016/j.kint.2017.03.053 // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92 (4). – P. 809-815.
213. Treatment of uremic pruritus: a systematic review / E. Simonsen, P. Komenda, B. Lerner [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2017.05.018 // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 70 (5). – P. 638-655.
214. Unacylated ghrelin and obestatin: promising biomarkers of protein energy wasting in children with chronic kidney disease / A. Monzani, M. Perrone, F. Prodam [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-017-3840-z // *Pediatric Nephrology.* – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 661-672.
215. Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans / V.B. Kolachalama, M. Shashar, F. Alousi [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2017080929 // *J Am Soc Nephrol.* – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 1063-1072.
216. KDOQI /DOQI 2002. *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification* // *Am. J. of Kidney Diseases.* – 200– Vol. 39, 2 suppl 1. – P. S1-266.2.