

*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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**ЧИТА – 2020**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доцент, доктор медицинских наук

**Гончарова Елена Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Галина Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой госпитальной терапии

**Куклин Сергей Германович** - доктор медицинских наук, профессор. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Защита диссертации состоится «20» мая 2020 года в 13 00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «     » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент



Н.А. Мироманова

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом, смертность от сердечно-сосудистых осложнений в несколько раз выше, чем в общей популяции, при этом в структуре летальности в возрастной категории старше 45 лет преобладают острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и мозговой инсульт, а среди молодых пациентов до 45 лет преобладают сердечные аритмии и внезапная сердечная смерть (А.М. Жусупова, 2019). Нарушения ритма при данной патологии представлены фибрилляцией и трепетанием предсердий, наджелудочковыми тахикардиями, политопной и аллоритмированной желудочковой экстрасистолией (Турахия М.П., 2019; Bogiani J., 2015). Частота желудочковых аритмий у пациентов на программном гемодиализе достигает 77% (Соибов Р.И., 2015; Билевич О.А., 2018), нередко они представлены желудочковой тахиаритмией типа пируэт, приводящей к внезапной сердечной смерти (Pun P.H., 2012).

Предикторами жизнеугрожающих аритмий у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на программном гемодиализе, могут служить удлинение интервала QT, наличие поздних потенциалов желудочков, изменения вариабельности сердечного ритма (Шугушев Х.Х., 2012; Сабодаш А.Б., 2016; Билевич О.А., 2018; Shamseddin K., 2011).

### **Степень научной разработанности темы исследования**

Встречаются немногочисленные работы Шугушева Х.Х. (2003, 2012), Суворова А.В. (2011, 2013), Билевич О.А. (2015, 2018), Сабодаш А.Б. (2016), посвященные изучению взаимосвязи желудочковых аритмий с электрофизиологическими показателями сердца у пациентов на программном гемодиализе, в них отсутствует комплексное исследование параметров электрической нестабильности миокарда в зависимости от частоты желудочковых аритмий и стадии почечной недостаточности.

Актуальными остаются вопросы, связанные с изучением синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, обладающих кардиотоксичностью и способствующих возникновению желудочковых аритмий при различной кардиальной патологии (Соколова Н.А., 2007, Зайцев Д.Н., 2013, Припачкина Е.А., 2018). При хронической болезни почек содержание жирных кислот в крови мало изучено. Показано изменение количественного и качественного состава жирных кислот при ХПН у детей (Ахметшин Р.З., 2016), при этом взаимосвязь этих изменений с частотой аритмий, нарушениями электрофизиологических параметров сердца и стадией заболевания не изучалась.

**Цель исследования:** изучить особенности variability 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 неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови наряду со снижением содержания глицерола в сыворотке крови, и,

соответственно, увеличением коэффициента НЭЖК/глицерол. Выявленные нарушения прогрессивно нарастают в зависимости от частоты желудочковой экстрасистолии и от стадии ХБП.

При исследовании фракционного состава жирных кислот (ЖК) липидов плазмы крови у пациентов с ХБП было выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания полиненасыщенных ЖК за счет  $\omega$ 3-ПНЖК ( $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega3}$ ) кислоты) и арахидоновой кислоты, а также увеличение коэффициента отношения насыщенных ЖК к ненасыщенным и снижение коэффициентов отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и  $\omega$ 3/ $\omega$ 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 вариабельности ритма сердца, активацией симпатического звена вегетативной нервной системы, увеличением продолжительности интервала QT, дисперсии интервала QT, выявлением поздних потенциалов желудочков, а также наличием частой ЖЭ.

В многофакторной регрессионной модели установлены предикторы развития желудочковых аритмий у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, 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 ЖЭ.

Раскрыта роль синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, заключающегося в накоплении НЭЖК 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: вариабельности ритма сердца, длительности и дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, а также количественного и качественного состава ЖК 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 помогут практическому врачу своевременно назначить патогенетически обоснованную терапию с целью профилактики фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования внедрены в работу отделения гемодиализа Краевой клинической больницы г. Читы и отделения амбулаторного гемодиализа Клинического медицинского центра г. Читы. Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, имеются нарушения электрофизиологических параметров сердца: дисбаланс показателей вариабельности 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 результатов.** Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных (88 пациентов), использование современных инструментальных и лабораторных исследований, непосредственное участие автора в сборе, анализе данных и проведении инструментальных исследований с применением статистической обработки результатов проведенных автором.

**Апробация работы.** Результаты исследования представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Чита, 2013); Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней»

(Бухара, 2013); II, III, V съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2014, 2015, 2017); XVII Международной молодежной научно-практической конференции: Молодежь Забайкалья: здоровая нация - устойчивое развитие региона (Чита, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 125 отечественных и 88 иностранных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В работе представлены результаты обследования 88 пациентов, проведенного в период 2012-2016 гг. в отделениях гемодиализа и нефрологии ГУЗ Краевой клинической больницы г. Читы, отделении амбулаторного гемодиализа Клинического медицинского центра г. Читы.

Критерии включения в исследование: больные с терминальной почечной недостаточностью (ТХПН), находящиеся на гемодиализе, в возрасте не старше 45 лет, больные с III стадией хронической болезни почек (ХБП) в возрасте не старше 45 лет. Критерии исключения: заболевания сердца, заболевания головного мозга, эндокринная патология, хроническая печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, хроническая обструктивная болезнь легких, острые и обострение хронических заболеваний, за исключением заболеваний почек, фибрилляция предсердий, врожденный синдром удлинения QT.

Все пациенты с ХБП были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 50 больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе (срок лечения гемодиализом - 10 [5; 15] лет, средний возраст  $35,5 \pm 8,5$  года). Во 2 группу вошли 38 больных с III стадией ХБП (26 больных с IIIA ст., 12 пациентов с IIIB ст.), составившие группу клинического сравнения (средний возраст  $32,5 \pm 10,3$  года). Мужчин было 42 (47,7%), женщин - 46 (52,3%). Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было одинаковым.

Причинами развития ХПН у больных явились преимущественно гломерулонефрит, пиелонефрит и поликистоз почек. Всем больным проведено обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование, лабораторное обследование: общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови, липидный спектр, электролиты крови, инструментальное обследование (электрокардиография, УЗИ почек, эхокардиография).

С целью антигипертензивной терапии у пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе, применялись амлодипин, фуросемид и метопролол. При этом 38 больных (76%) принимали двухкомпонентную терапию (амлодипин и фуросемид), 12 человек (24%) - трехкомпонентную терапию. Пациенты с ТХПН проходили процедуру программного гемодиализа 3 раза в неделю, длительностью 4 часа. Пациентам, получающим амлодипин и метопролол, за 3-7 дней до обследования указанные препараты отменяли с целью уменьшения их влияния на исследуемые параметры.

Контрольную группу составили здоровые лица в количестве 20 человек, обоего пола (11 женщин и 9 мужчин). Средний возраст составил  $35,3 \pm 9,5$  года.

***Методы изучения показателей энергетического обмена.*** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА (решение № 44 от 09.11.2012г.).

Исследования выполнялись в биохимической лаборатории НИИ медицинской экологии ЧГМА. В плазме крови определяли общий уровень

неэстерифицированных жирных кислот, общий уровень глицерина и спектр жирных кислот.

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей (Прохоров М.Ю., 1977). Уровень глицерина определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО) (Tietz N.B., 1987; Rifai N., 1991). Для изучения фракционного состава ЖК проводили экстракцию липидов из плазмы по методу J. Folch et al. (1957). Осуществляли метилирование ЖК по К.М. Синяк и соавт. (1976). Метилловые эфиры очищали, экстрагировали и анализировали на газовом хроматографе «Кристалл 2000 м» (Россия).

**Суточное мониторирование ЭКГ** проводили на аппарате «Кардиотехника-04-3PM» (Инкарт, С-Пб., Россия) в течение  $20 \pm 4$  ч.

**Поздние потенциалы желудочков** определялись автоматически с помощью кардиокомплекса «Инкарт» по методике M. Simson с применением отведений X, Y, Z по Франку (диапазон 40-250 Гц). Критериями наличия поздних потенциалов желудочков 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.

**Анализ вариабельности ритма сердца** проводился на основании анализа суточной записи ЭКГ и 5-минутной записи ЭКГ. При суточной записи, полученной при помощи монитора «Кардиотехника-04-3PM», оценивали временные параметры: Mean RR, мс – средняя длительность интервалов RR; SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR; SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов; SDNN index, мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов; pNN50, % – доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает

50мс%;  $rMSSD$ , мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR.

При 5-минутной записи ЭКГ с помощью системы «Нейро-Софт» (Россия) оценивали спектральные показатели: LF,  $мс^2$  – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); HF,  $мс^2$  – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц); VLF,  $мс^2$  – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц); LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности; TP,  $мс^2$  – общая мощность колебаний длительности интервалов RR.

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

*Статистическая обработка* проводилась при помощи программы «Statistica 10.0» (StatSoft, USA). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. В основном применялись методы непараметрической статистики. Проводилось вычисление критерия Крускала-Уоллиса для количественных признаков, при выявлении различий проводили попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы  $Me$  [25;75 перцентиль]. При анализе фракционного состава ЖК применялись параметрические методы статистики. При сравнении нескольких групп проводился однофакторный дисперсионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись при помощи вычисления критерия Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, при сравнении количественного и качественного признаков – методом гамма-корреляции. Многофакторный регрессионный анализ проведен при помощи пакета статистических программ Statistica 10,0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

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

У 62 (70,5%) больных с ХПН имелись желудочковые нарушения ритма. ЖЭ низких градаций и умеренно частые ЖЭ чаще регистрировались у пациентов с ХБП III стадии, и, в меньшей степени, у больных с ТХПН, в то время как частые ЖЭ в 2 раза чаще встречались у пациентов с ТХПН. Очень частые ЖЭ были зарегистрированы только в группе больных с ТХПН (у 6% пациентов).

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. Парные экстрасистолы (мономорфные и полиморфные) одинаково часто встречались у больных обеих групп. У 3 пациентов с ТХПН были зарегистрированы короткие пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии. Сочетание одиночных мономорфных, либо полиморфных ЖЭ, с парными ЖЭ встретилось у 8 (21,1%) пациентов группы клинического сравнения и у 13 (26%) больных с ТХПН.

Установлено увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов с ТХПН на 11,9% и 7,4% по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Дисперсия интервала QT оказалась повышенной на 46,6% у пациентов с додиализной стадией ХПН, по сравнению с контролем, и на 64,5% и 12,2% - у больных с ТХПН, относительно контроля и группы с ХБП III ст., 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 ППЖ установлено, что длительность TotQRSF у пациентов с ТХПН увеличивалась на 37,6% и 27,4% по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Длительность RMS40 оказалась сниженной в 1,6 и 2 раза у больных с ТХПН и с ХБП III стадией.

Продолжительность 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 группой с ХБП III ст., соответственно. ППЖ выявлены у 15 больных с ХПН (17%), в том числе – у 5 пациентов (13,2%) с додиализной стадией ХПН и у 10 больных (20%) с ТХПН.

Учитывая тот факт, что повышение дисперсии интервала QT и наличие ППЖ у кардиологических больных являются предикторами фатальных желудочковых аритмий, представляло интерес изучить данные параметры у пациентов с ХПН в зависимости от наличия или отсутствия ЖЭ. Все пациенты с ХБП были разделены на две группы. В первую группу вошли 53 пациента с редкой ЖЭ или не имеющие ее (38 больных с III стадией ХБП и 15 пациентов с ТХПН), во вторую группу – 35 больных с частой ЖЭ (более 30 в час) преимущественно с терминальной ХПН (табл. 1).

Таблица 1

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	Контроль (n=20)	Больные с редкой экстрасистолией (n=53)	Больные 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.

Установлено увеличение продолжительности интервала QTc у пациентов ХПН с частой ЖЭ на 13,1%, по сравнению с контролем, и на 9,1% - по сравнению с пациентами ХПН с редкой ЖЭ (табл. 1). Дисперсия интервала QT увеличивалась в 1,3 раза у пациентов с редкой ЖЭ относительно с группой контроля. 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 увеличивался в 1,4 и 1,3 раза по сравнению с контрольной и 1-й группами. Показатель RMS40 у больных с редкой ЖЭ оказался сниженным в 1,3 раза по сравнению с контролем. У больных с частой ЖЭ RMS40 был ниже в 2,3 раза показателя контроля, и в 1,3 раза – показателя 1-й группы. Параметр LAS40 увеличивался 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. ППЖ выявлены у 3 пациентов (5,7%) с ХПН с редкой ЖЭ и у 12 больных (34,3%) с частой ЖЭ.

### **Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью**

Результаты спектрального анализа вариабельности ритма сердца по коротким участкам показали, что в группе контроля преобладал высокочастотный компонент HF, структура спектра соответствует HF>LF>VLF, что свидетельствует о сохраненном вегетативном балансе.

У пациентов группы клинического сравнения показатель LF увеличивался на 22,1%, тогда как показатель HF – снижался на 15,5% и отношение LF/HF увеличивался в 1,4 раза по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ). В группе больных с ТХПН показатель LF увеличивался на 38,2% и 13,2% по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно, HF – снижался на 26% и 12,5%, отношение LF/HF – увеличивалось в 1,9 раза и 1,3 раза по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно ( $p<0,001$ ). Аналогично изменялись показатели LF,% и HF,%. Параметры VLF и VLF,% оказались увеличенными в обеих группах больных. Общая мощность спектра

колебаний длительности RR интервалов (TP, мс<sup>2</sup>) одинаково снижалась в обеих группах пациентов ( $p < 0,001$ ).

При анализе временных показателей ВРС было установлено, что параметр SDNN, характеризующий общую вариабельность сердечного ритма, снижался у пациентов группы клинического сравнения на 45,8% по сравнению с контролем, у больных с ТХПН – на 52,3% и 12% по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). SDNNi снижен на 46,4% и 49,1% у пациентов 1-й и 2-й групп ( $p < 0,001$ ). 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 снижен в 2,6 и 1,3 раза по сравнению с контролем и группой с ХБП III ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). Показатель pNN50 оказался ниже у больных 1-й и 2-й групп в 2,2 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению контролем ( $p < 0,001$ ).

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

Представляло интерес в ходе нашего исследования изучение содержания НЭЖК и глицерола у пациентов с ХПН в зависимости от наличия ЖЭ. Так, уровень НЭЖК в сыворотке крови у больных с ХПН с редкой ЖЭ оказался выше на 47,5% по сравнению с контролем, у пациентов ХПН с частой ЖЭ – превышал показатель больных с редкой ЖЭ на 20,5% и контроль – на 77,8% (табл. 2). Уровень глицерола снижался в обеих группах. Коэффициент НЭЖК/глицерол у больных ХПН с редкой ЖЭ оказался выше в 1,7 раза по сравнению с контролем, у пациентов ХПН с частой ЖЭ – в 1,6 раза выше, чем в группе больных с редкой ЖЭ и в 2,6 раза выше, чем в контроле.

Таблица 2

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

Примечания: \* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий по сравнению группой больных с редкой экстрасистолией.

У пациентов с ХБП в липидах плазмы крови определяли содержание следующих высших жирных кислот в зависимости от наличия ЖЭ: миристиновой ( $C_{14:0}$ ), пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ), пальмитоолеиновой ( $C_{16:1}$ ), стеариновой ( $C_{18:0}$ ), олеиновой ( $C_{18:1}$ ), линолевой ( $C_{18:2\omega6}$ ),  $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega3}$ ),  $\gamma$ -линоленовой ( $C_{18:3\omega6}$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $C_{20:3\omega6}$ ) и арахидоновой ( $C_{20:4\omega6}$ ). Выявлено увеличение содержания насыщенных ЖК у пациентов с ХПН с редкой ЖЭ на 6%, у больных с частой ЖЭ – на 10,5% по сравнению с контролем (табл. 3). Содержание ненасыщенных ЖК у больных с частой ЖЭ было снижено на 5,4% по сравнению с контролем. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным в 1-й группе превышал на 9,8% показатель контроля. У больных с частой ЖЭ указанный показатель увеличивался на 17,6% и 7,1% по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно. Среди насыщенных ЖК увеличивалось содержание миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, среди мононенасыщенных – пальмитоолеиновой кислоты (табл. 3).

Таблица 3

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

	Контроль	Больные с	Больные с частой
--	----------	-----------	------------------

Шифр кислоты	(n=20)	редкой экстрасистолией (n=53)	экстрасистолией (n=35)
C <sub>14:0</sub> , %	1,22±0,15	1,33±0,61 *	1,43±0,92*,**
C <sub>16:0</sub> , %	26,13±1,54	27,66±1,14*	29,04±2,43 *,**
C <sub>16:1</sub> , %	4,11±1,32	4,25±1,12	3,77±1,52 *,**
C <sub>18:0</sub> , %	6,62±1,39	6,96±0,76 *	7,03±1,04 *
C <sub>18:1</sub> , %	23,99±2,44	24,11±2,13	23,77±2,16
C <sub>18:2ω6</sub> , %	29,85±3,56	27,25±2,34 *	27,51±2,54 *
C <sub>18:3ω3</sub> , %	2,85±0,76	1,42±0,89 *	1,17±0,18 *,**
C <sub>18:3ω6</sub> , %	0,96±0,23	0,84±0,07 *	1,37±0,29 *,**
C <sub>20:3ω6</sub> , %	1,54±0,08	1,34±0,05*	1,99±0,21 *,**
C <sub>20:4ω6</sub> , %	3,79±1,14	4,43±1,21 *	2,88±1,13 *,**
Σнасыщ к-т	33,95±1,68	35,95±1,64*	37,52±2,17 *
Σненасыщ к-т	66,05±1,68	64,05±1,64	62,48±2,17 *
Σмоноеновых	27,67±2,41	28,36±1,88	27,55±2,35
Σполиеновых	37,87±3,22	34,89±2,76 *	34,93±2,56 *
Σω3 к-т	2,85±0,87	1,41±0,54 *	1,17±0,16 *,**
Σω6 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.

Содержание линолевой (C<sub>18:2ω6</sub>) и α-линоленовой (C<sub>18:3ω3</sub>) кислот снижалось в обеих группах пациентов. Концентрация γ-линоленовой кислоты (C<sub>18:3ω6</sub>) 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-линолеата (C<sub>20:3ω6</sub>). Концентрация арахидоновой (C<sub>20:4ω6</sub>) кислоты, напротив, увеличивалась в группе пациентов с редкой ЖЭ (на 17%) и снижалась у больных с частой ЖЭ (на 24% и 35% по сравнению с контролем и 1-й группой). Концентрация α-линоленовой кислоты (C<sub>18:3ω3</sub>) снижалась в 1-й группе больных в 2 раза, у пациентов с частой ЖЭ – в 2,4 и 1,2 раза по сравнению с контролем и 1-й группой, соответственно. Снижались коэффициенты отношения полиеновых ЖК к моноеновым ЖК и ω3/ω6-ПНЖК.

**Прогнозирование риска развития жизнеопасных аритмий у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе**

Для определения независимых факторов прогноза развития у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, фатальных желудочковых аритмий нами проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 4).

Установлено, что у больных с ТХПН, находящихся на гемодиализе, увеличение содержания НЭЖК, 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.

Таблица 4

Предикторы 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.

При оценке удельного веса каждого из независимых факторов прогноза установлено, что наибольший вклад в развитие фатальных желудочковых аритмий вносят увеличение 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%.

## **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 variability ритма сердца, 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 уменьшением содержания полиненасыщенных ЖК за счет  $\omega$ 3-ПНЖК.

4. При наличии частой желудочковой экстрасистолии происходит увеличение содержания насыщенных ЖК и уменьшение содержания ненасыщенных ЖК за счет  $\omega$ 3-ПНЖК ( $\alpha$ -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  $\omega$ 3-ПНЖК ( $\gamma = -0,63$ ),  $\alpha$ -линоленовой кислоты ( $\gamma = -0,63$ ), арахидоновой кислоты ( $\gamma = -0,52$ ) и уменьшением коэффициента отношения  $\omega$ 3/ $\omega$ 6-ПНЖК ( $\gamma = -0,72$ ).
5. Многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал, что 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  $\alpha$ -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 мониторирования 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.

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

### **Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК**

1. 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).
2. 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).
3. 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.

### **Работы, опубликованные в других изданиях**

4. Особенности ремоделирования левого желудочка у молодых пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова, Е.Н. Старновская [и др.] //

Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2013. – С.159-160.

5. Структурно-функциональные нарушения миокарда у молодых пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова, П.А. Шемякин, А.В. Ческовский // Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Бухара, 2013. – С. 180-181.

6. Сизова О.А. Изменения кардиогемодинамических параметров сердца у молодых пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью / О.А. Сизова, П.А. Шемякин, Е.В. Гончарова // Материалы II съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2014. – С. 118-119.

7. Сизова О.А. Исследование диастолической функции левого желудочка у молодых пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / О.А. Сизова, А.В. Ческовский // Молодежь Забайкалья: здоровая нация – устойчивое развитие региона : материалы XVII Международной молодежной научно-практической конференции. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 53-54.

8. Встречаемость различных видов геометрии левого желудочка у молодых пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова, Е.Н. Старновская [и др.] // Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2015. – С. 132.

9. Количественный состав неэстерифицированных жирных кислот и глицерола в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью / О.А. Сизова, Е.В. Гончарова, П.П. Терешков, С.Г. Савватеева // Материалы V съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2017. – С. 132.

10. Гончарова Е.В. Фракционный состав жирных кислот плазмы крови у больных с хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии / Е.В. Гончарова, О.А. Сизова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы международной научно-практической конференции. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 149.

11. Гончарова Е.В. Электрофизиологические показатели сердца у больных с хронической почечной недостаточностью / Е.В. Гончарова, О.А. Сизова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы международной научно-практической конференции. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 34-41.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
BPC – вариабельность ритма сердца  
ЖК – жирные кислоты  
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы  
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты  
ППЖ – поздние потенциалы желудочков  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
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  
QTd – дисперсия интервала QT  
QTc – скорректированный (*относительно ЧСС*) интервал QT  
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 вариабельности ритма сердца  
VLF (verylowfrequency) - мощность волн очень низкой частоты