

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

ПАН
АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**СОСТОЯНИЕ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Зайкова-Хелимская
Ирина Васильевна

Хабаровск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Актуальность проблемы гипераммониемии в современной медицине	11
1.2 Роль НАЖБП в развитии фибрилляции предсердий.....	16
1.3 Метаболические нарушения при НАЖБП и фибрилляции предсердий	20
1.4 Влияние гипераммониемии на развитие хронической сердечной недостаточности у кардиологических больных	23
1.5 Современные методы коррекции гипераммониемии	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	28
2.2 Лабораторные методы исследования	36
2.3 Оценка уровня усталости и активного внимания	39
2.4 Оценка качества жизни	40
2.5 Статистический анализ данных исследования	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	44
3.1 Первоначальная оценка гипераммониемии в исследуемых группах	44
3.2 Первоначальная оценка психоэмоционального, когнитивного и физического состояния пациентов с нарушением азотистого обмена.....	57
3.3 Динамика уровня аммиака в крови, усталости, активного внимания у коморбидных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП на стандартной терапии	60
3.4 Оценка эффективности гипоаммониемической терапии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией.....	65
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	116
Приложение А	117
Приложение Б.....	118
Приложение В	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространённая форма аритмии, связанная с повышенным риском множественных неблагоприятных исходов: инсультом, когнитивными нарушениями, деменцией, инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, заболеваниями периферических артерий [15, 34, 67]. Основной стратегией ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества от 2024 года, является принцип AF-CARE, где на первом месте указана проблема коррекции коморбидного состояния и факторов риска (C – comorbidity and risk factor management) [67]. В связи с этим выявление новых факторов риска и сопутствующих коморбидных состояний, усугубляющих течение аритмии и оказывающих влияние на прогноз, остается актуальной задачей.

На сегодняшний день внимание экспертов обращено на внесердечные заболевания, связанные с триггер-индуцированной ФП, к которым относят и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которую в настоящее время рассматривают в рамках кардиоренометаболического континуума [14, 44, 67]. Ключевыми звеньями этиопатогенеза ФП при сопутствующей НАЖБП считают ожирение, субклиническое воспаление, нарушения углеводного, липидного и азотистого обменов [127]. Однако роль азотистого обмена, а именно влияние гипераммониемии (ГА) на течение фибрилляции предсердий, ранее не изучалась.

Обзор современной литературы позволяет сделать вывод, что повышенная концентрация аммиака в крови ассоциируется с ухудшением работы поперечнополосатой мускулатуры, к которой относится и сердечная мышца, вследствие чего ухудшается работа мышц [9, 88]. Применение гипоаммониемической терапии оказывает положительное влияние на функционирование скелетных мышц при НАЖБП, способствуя предотвращению

развития миостеатоза и качественного изменения мышц, что в свою очередь повышает адаптацию к физическим нагрузкам [25]. В связи с этим особый интерес представляет изучение состояния азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП, поскольку при данной аритмии возникают и повышенная нагрузка на миокард, и неблагоприятные условия для его функционирования.

До настоящего времени в общедоступных источниках данная проблема не была изучена, что определило цель нашего исследования.

Цель исследования

Оценить состояние азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и влияние на него гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата при добавлении его к стандартной терапии с целью оптимизации лечения данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Оценить уровень аммиака в крови у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и у пациентов с ИБС с синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП.
2. Оценить динамику уровня аммиака в крови у коморбидных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП до и после медикаментозной кардиоверсии.
3. Оценить динамику гипераммониемии у коморбидных пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА при добавлении к стандартной терапии гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата.
4. Оценить динамику показателей уровня усталости, активного внимания, качества жизни у коморбидных пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА при добавлении к

стандартной терапии гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата.

5. Разработать рекомендации для специалистов терапевтического профиля по ведению коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией.

Научная новизна исследования

Впервые изучено состояние азотистого обмена по уровню содержания аммиака в крови у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и НАЖБП, что позволило выявить высокую распространённость гипераммониемии у данной категории больных.

Впервые проведена оценка эффективности добавления гипоаммониемической терапии к стандартному лечению коморбидных пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией и показано достоверное снижение уровня аммиака крови.

Впервые установлено, что на фоне дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом уменьшение уровня аммиака в крови ассоциировалось со снижением показателей усталости и улучшением активного внимания и качества жизни.

Теоретическая и практическая значимость

Расширены знания по оценке нарушений азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени.

Проведена комплексная оценка психоэмоционального, когнитивного и физического состояния, параметров качества жизни у данной категории пациентов.

Разработаны рекомендации для диагностики и коррекции лечения при нарушениях азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными

формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени.

Методология и методы диссертационного исследования

Оценка состояния азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени позволит определить целесообразность измерения уровня аммиака в крови у данной категории пациентов с целью корректировки дальнейшей тактики ведения в случае обнаружении высоких показателей; создать алгоритм диагностики и коррекции лечения гипераммониемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП выявляется высокая частота гипераммониемии по сравнению с аналогичными больными с синусовым ритмом.

2. У коморбидных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП восстановление синусового ритма ассоциируется с достоверным снижением гипераммониемии.

3. У коморбидных больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА добавление к стандартной терапии гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата способствует снижению уровня гипераммониемии и сопровождается улучшением психоэмоционального, когнитивного и физического функционирования по сравнению со стандартным лечением.

Внедрение результатов в практическую деятельность

Основные положения диссертации внедрены в работу кардиологического и терапевтического отделений больницы ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-

Медицина» города Хабаровска», а также используются в образовательном процессе на кафедре госпитальной терапии на практических занятиях со студентами 5 и 6 курсов, ординаторами, аспирантами.

Степень достоверности и аprobация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается большим количеством клинических наблюдений, использованием современных диагностических методик, строгостью используемых методов статистической обработки и соблюдением требований к научно-клиническим исследованиям.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол №1 от 15.11.2023 года).

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на 99 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ. IV Съезд терапевтом Республики Саха (Якутия) с международным участием. г. Якутск, 2023 г., 100 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ. г. Архангельск, 2023 г., Научно-практической конференции «24-Геллеровские чтения» г. Хабаровск, 2024 г., Образовательной школе для врачей терапевтических и смежных специальностей «Коморбидность в клинике внутренних болезней. Опыт региональных школ». г. Казань-Набережные Челны-Нижнекамск, 2024 г., Заседании общества гастроэнтерологов г. Хабаровска 2024 г., 2025 г., XXVI и XXVII Краевом конкурсе молодых учёных, секция «Медицинские и биологические науки» г. Хабаровск, 2024 г., 2025 г. с присвоением 2 призового места в 2025 г., Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки – 2025», XXVI Тихookeанской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины-2025», секция «Аспирантские

чтения» г. Владивосток, 2025 г., VI Дальневосточном международном медицинском конгрессе, секция «Аспирантские чтения» г. Хабаровск, 2025 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18 – внутренние болезни, проведено в соответствии с формулой специальности. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, симптоматику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов. Область исследования диссертации соответствует 1 пункту - изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: ...сердечно-сосудистой системы..., 2 пункту - клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, ... биохимических и других методов исследований, 5 пункту – совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

Личный вклад автора в разработку темы

Соискателем самостоятельно выполнен анализ и обзор имеющейся литературы по теме исследования, проведена работа с пациентами (набор больных, сбор анамнеза, осмотр, забор анализов крови на определение уровня аммиака и натрийуретического пептида, интерпретация лабораторных и инструментальных методов исследования, анкетирование пациентов, консультирование, дальнейшее ведение больных после выписки со

стационара), сформирована электронная база данных, выполнен статистический анализ результатов исследования, подготовлены к публикации статьи и материалы, представленные на конференциях.

Автор выражает глубокую благодарность за консультативную и методическую помощь при проведении исследований заведующему кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России профессору, д.м.н. С.А. Алексеенко; профессору д.м.н. И.М. Давидовичу.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами, 25 рисунками, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 150 источников, из которых 65 отечественных и 85 зарубежных, приложений.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность проблемы гипераммониемии в современной медицине

В последние годы в мировой медицине особое внимание уделяется проблеме гипераммониемии, которая характеризуется нарушением реакции обезвреживания аммиака, повышением его содержания в крови, что приводит к токсическому действию на организм [9, 71].

Большая часть исследований по аммиаку проведена в области гастроэнтерологии, прежде всего при хронических заболеваниях печени и печёночной энцефалопатии (ПЭ) [1, 2, 9, 12, 16, 133]. В настоящее время активно ведутся научные работы в отношении изучения влияния гипераммониемии на нервную систему и её участия в развитии астении, усталости, болезни Альцгеймера и энцефалопатии, не связанной с печёночной патологией [60, 61, 74, 80, 81]. С появлением портативного анализатора PocketChem-4140, повышенным интересом к проблеме ГА и его новых звеньев патогенеза область исследования данного показателя значительно расширилась: всё больше появляется работ в смежных дисциплинах, таких как кардиология, пульмонология, онкология, геронтология, нефрология, инфекционные заболевания. В период пандемии COVID19 активно проводились исследования по гипераммониемии у инфицированных больных, а также у пациентов с постковидным синдромом [8, 19, 39, 91].

Причинами гипераммониемии могут быть:

1. Наследственные – результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины.
2. Приобретенные – следствие снижения активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в результате печёночно-клеточной недостаточности, а также порто–системного шунтирования крови при развитии и прогрессировании портальной гипертензии [9, 71].

Как показывают научные исследования, гипераммониемия чаще всего является следствием заболеваний печени. В отечественной работе С.А. Алексеенко

и соавт. было выявлено, что у 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших анализ крови на аммиак, была выявлена гипераммониемия [2]. В свою очередь, гипераммониемия оказывает отрицательное влияние на работу гепатоцитов, в т.ч. на метаболизм билирубина, образуя порочный круг, что было продемонстрировано китайскими учёными Первой дочерней больницы университета Чжэнчжо. Было доказано, что гепатоциты являются клетками-мишениями аммиачной токсичности. Гипераммониемия подавляет рост гепатоцитов, индуцирует их апоптоз, повреждает митохондрии и препятствует работе цикла Кребса. Это приводит к снижению синтеза энергии, что в конечном итоге влияет на экспрессию ферментов, связанных с метаболизмом билирубина [9, 75, 93].

Примером «внепечёночной» гипераммониемии может служить исследование Е.А. Косенко, где было установлено, что повышенный уровень аммиака приводит к увеличению окислительного стресса только в митохондриях мозжечка, который отвечает не только за координацию движений, но и за регуляцию когнитивных функций. Кроме того, впервые было обнаружено, что во всех исследуемых отделах мозга концентрация аммиака в несколько раз превышает его содержание в плазме крови. Это дает возможность предположить, что аммиак не будет потребляться тканью мозга из плазмы, а напротив, будет выделяться из мозга в плазму. Отсюда авторами был сделан вывод о том, что при нарушении энергетического обмена в разных отделах мозга активируются эндогенные источники образования аммиака, которые независимо от его содержания в крови могут вносить самостоятельный вклад в увеличение его концентрации в мозге и в развитие судорожных приступов и комы. Проводимая работа, возможно, позволит уточнить неизвестные ранее механизмы токсического действия аммиака, а также выявить факторы риска развития гипераммониемии на фоне нормально работающей печени [45].

Одной из функций астроцитов является детоксикация аммиака, посредством чего аммиак превращается в глютамин и таким образом, защищает мозг от аммиачной токсичности. Накопление аммиака в головном мозге влияет на

функцию нейронов и может привести к ряду неврологических нарушений, в т.ч. к нейровоспалительному процессу [45, 70, 90, 149]. Еще в 1998 году Р. Симс и её коллеги обнаружили, что активность аденоzin-3-монофосфата дезаминазы, который является источником аммиака, примерно в 2 раза выше в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой. Следовательно, аммиак может быть причинным фактором болезни Альцгеймера и её прогрессирования. Поскольку нейровоспаление является одним из ключевых факторов как при болезни Альцгеймера, так и при состоянии гипераммониемии, предполагается, что воздействие на нейровоспалительные медиаторы, такие как NF-кВ, может обеспечить эффективную стратегию лечения неврологических нарушений, связанных с повышенным уровнем аммиака [70, 90, 149].

Наиболее частым проявлением гипераммониемии является печёночная энцефалопатия [9, 12]. Одним из способов выявления ПЭ является проведение теста связи чисел. Корреляция между уровнем аммиака и печёночной энцефалопатией дает возможность заподозрить гипераммониемию по скорости выполнения теста связи чисел [10]. Так в работе З.М. Галеевой и соавт. указано, что из 103 обследованных машинистов выполнение ТСЧ более чем за 40 секунд (при норме до 40 сек.) было отмечено у 88,3%, при этом латентная энцефалопатия была зафиксирована у 48%, 1-2-я степень ПЭ – у 33%, 2-я степень ПЭ – у 6% и 3-я степень ПЭ – у 1%. Гипераммониемия отмечалась во всех группах обследуемых с признаками энцефалопатии, выявленной по тесту связи чисел. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости УЗИ признаки стеатоза печени выявлены у 53 обследованных (65%); из них у 32 (60,4%) – гепатомегалия и повышение аминотрансфераз по данным биохимического анализа крови [7].

Негативное влияние аммиака на нервную систему проявляется в нарушении концентрации внимания, в рассеянности, сонливости, нервозности (рисунок 1.1).

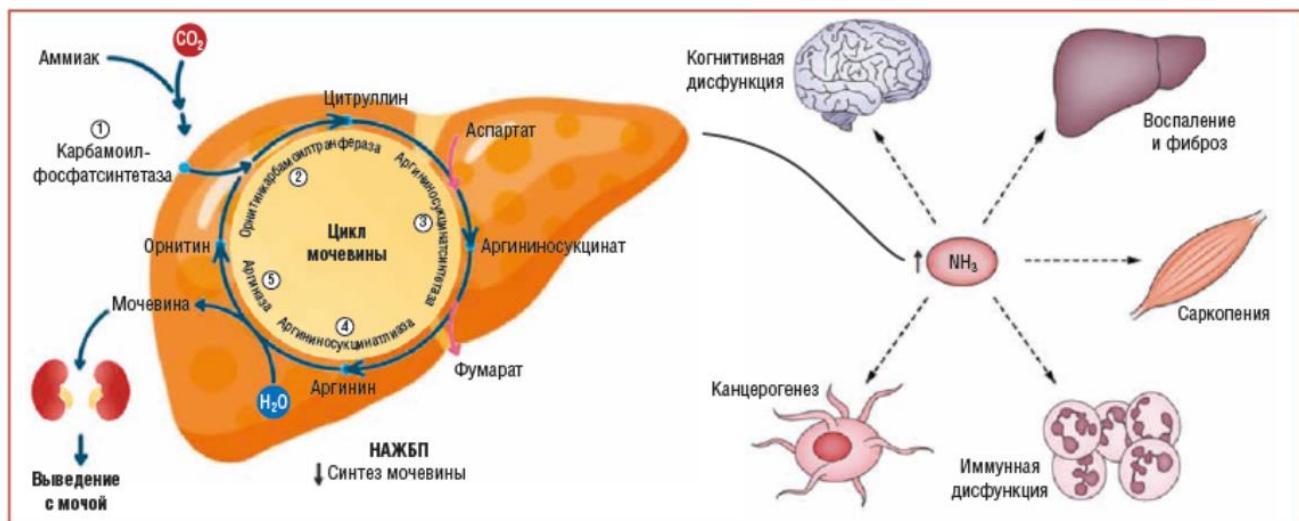


Рисунок 1.1 – Системные эффекты гипераммониемии при НАЖБП [140]

Подробнее о влиянии гипераммониемии на показатели астении и усталости описано в обзорной статье Е.Ю. Плотниковой и соавт. [42]. Однако в последующих исследованиях были получены противоречивые данные в отношении влияния аммиака на уровень усталости. Так, у студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) медиана концентрации аммиака капиллярной крови составила 104 мкг/дл, но значимой взаимосвязи между концентрацией аммониемии и уровнем усталости установлено не было [60]. Аналогичная ситуация наблюдалась у студентов Дальневосточного государственного медицинского университета. Гипераммониемия была диагностирована в 95% случаев, концентрация аммиака в крови составила $191,43 \pm 33,99$ мкг/дл, что в 1,8 раз больше, чем у студентов ЮУГМУ. Как и в вышеуказанном исследовании, более чем в половине случаев (65%) был выявлен патологический уровень усталости по опроснику FAS, однако также не была зафиксирована достоверная корреляция с уровнем ГА [38].

В конце 2022 года американскими учёными было опубликовано первое исследование о влиянии гипераммониемии на циркадные ритмы. Мыши, получавшие гипераммониевую диету, увеличивали время начала дневной активности примерно на 1 ч и снижали общую активность, концентрируя ее в первой половине ночи. В результате этого аммиак значительно увеличивал внеклеточный глутамат и снижал циркадную амплитуду и синхронность

циркадианных клеток в экспланатах супрахиазматических ядер. Вызванное аммиаком снижение амплитуды супрахиазматических ядер было обратимым после удаление аммиака или использования antagonистов глутаматных рецепторов. Представленные данные свидетельствуют о том, что гипераммониемия влияет на циркадную регуляцию поведения в состоянии покоя и активности за счет увеличения внеклеточного глутамата в супрахиазматических ядрах. Это первое прямое доказательство участия аммиака в нарушении центрального циркадного ритма и возможно, также первая клиническая модель астроцит-зависимого нарушения выброса супрахиазматических ядер. Наблюданная взаимосвязь между аммиакозависимым нарушением циркадных ритмов и уровнем глутамата вместе с его реакцией на antagonисты глутаматных рецепторов может указывать на новые стратегии лечения нарушений сна и бодрствования, связанных с печёночной энцефалопатией [108].

Результаты о влиянии аммиака на организм при физической нагрузке были получены в проспективном исследовании американских учёных. У 17 пациентов с декомпенсированным циррозом печени производился забор крови на аммиак до и после проведения 6 минутного нагрузочного теста. Было продемонстрировано, что во время нагрузки уровень аммиака значительно увеличивался ($p < 0,05$), но возвращался к исходному значению во время периода восстановления, а также ни у одного пациента не было выявлено ухудшение показателей печёночной энцефалопатии сразу после нагрузки и в последующие 2 недели [103].

В последние годы проблема латентной печёночной энцефалопатии привлекает особое внимание, поскольку снижает качество жизни пациентов и ассоциируется со сниженной работоспособностью населения, плохой способностью управлять автомобилем и нарушением сна [123, 142, 143, 145].

Японские учёные пришли к важному выводу в отношении прогрессирования латентной печёночной энцефалопатии. Они показали, что совокупный показатель перехода из латентной формы энцефалопатии в клиническую ПЭ за 1 год составил 14,5%, что диктует необходимость раннего лечения печёночной энцефалопатии [96].

Важно отметить, что латентная печёночная энцефалопатия может стремительно прогрессировать, поэтому необходимо активно выявлять её у пациентов из группы риска и в дальнейшем рассмотреть вопрос о назначении дополнительного лечения для коррекции гипераммониемии.

Помимо гипераммониемии, к которой приводят определённые заболевания, существует и лекарственно-индуцированная ГА. В 2022 году опубликовано исследование, в котором было оценено более 3,5 тысяч случаев подобной ГА почти в 50 странах мира. Чаще всего к ГА приводили вальпроаты, на 2-м месте находились препараты для проведения химиотерапии (фторурацил, аспарагиназа, цитарабин и др.), далее- иммуносупрессанты и средства, используемые в психиатрической практике. По данным исследования, среднее время развития лекарственно-индуцированной ГА составило две недели, а летальность от данного типа ГА достигала 7% [94].

При онкологической патологии к гипераммониемии, помимо химиопрепаратов, приводит сама опухоль [49, 132]. Независимо от типа онкологического процесса концентрация аммиака в тканях, в том числе вокруг образования, будет увеличиваться [106, 132]. На фоне гипераммониемии подавляются процессы аутофагии, увеличивается выживаемость клеток в центре опухоли, повышается резистентность опухоли к проводимой терапии [132].

Таким образом, анализ современной литературы показывает актуальность проблемы гипераммониемии и открывает новые звенья этиопатогенеза различных патологических состояний, что диктует необходимость использования новых лекарственных препаратов в лечении гипераммониемии и её клинических проявлений.

1.2 Роль НАЖБП в развитии фибрилляции предсердий

Ежегодно распространённость фибрилляции предсердий и НАЖБП растет во всём мире [13, 15, 47, 48]. Фибрилляция предсердий отнесена мировым медицинским сообществом к числу трёх сердечно-сосудистых «эпидемий XXI

века», которые связаны с повышенным риском различных неблагоприятных исходов, включая 2,4-кратный риск инсульта, 1,5-кратный риск когнитивных нарушений или деменции, 1,5-кратный риск инфаркта миокарда, 2-кратный риск внезапной сердечной смерти, 5-кратный риск сердечной недостаточности, 1,6-кратный риск хронической болезни почек и 1,3-кратный риск заболевания периферических артерий [15, 57, 62, 66]. Частота ФП в общей популяции достигает 2–4% и продолжает увеличиваться с возрастом, достигая 15% у пациентов старше 80 лет. За последние 30 лет распространённость аритмии, а также связанных с данным нарушением ритма смертельных исходов увеличилась более чем на 100%, что частично связано с постарением населения и ростом пациентов с коморбидной патологией [66, 105].

Согласно мультицентровым исследованиям DIREG (2007) и DIREG-2 (2015) распространённость НАЖБП также неуклонно растет и составляет 27 и 37,3% соответственно [48]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022) распространённость НАЖБП в России составила 38,5% для мужчин и 26,6% для женщин [47].

В Рекомендациях Европейского кардиологического общества по фибрилляции предсердий особое внимание уделено коррекции факторов риска и коморбидному состоянию пациентов. Эксперты обращают внимание на внесердечные заболевания, связанные с триггер-индуцированной ФП, к которым относят жировую болезнь печени [67]. Число людей с НАЖБП превосходит даже объединенную популяцию ожирения (650 миллионов) и сахарного диабета (СД) (400 миллионов) - двух традиционных основных факторов риска ФП [50]. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности у лиц с НАЖБП, текущие клинические рекомендации США и Европы по лечению НАЖБП рекомендуют, чтобы все лица с НАЖБП проходили тщательный скрининг и оценку ССЗ [131].

НАЖБП ассоциирована с различными коморбидными состояниями, в том числе с кардиальной патологией: ИБС, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, патологией клапанного аппарата, нарушением ритма и

проводимости сердца [88, 119, 125, 131, 139]. В многолетних исследованиях неоднократно было доказано, что НАЖБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [33, 56, 64] (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 - Спектр наиболее важных сердечных осложнений, связанных с НАЖБП [88]

Согласно обзору литературы, на стадии стеатоза уже повышается риск ССЗ [64]. В связи с этим целесообразно проводить более интенсивное обследование и лечение больных с НАЖБП, особенно в сочетании с другими коморбидными состояниями, с дальнейшим динамическим наблюдением [88].

Относительно новым направлением современных научных исследований стало изучение взаимосвязи НАЖБП и фибрилляции предсердий. Впервые связь между данными патологиями была отмечена в 2013 году в Фремингемском исследовании, где было отмечено, что повышение печёночных ферментов являлось независимым фактором риска развития ФП [88]. В последующих исследованиях неоднократно подтверждалась связь НАЖБП с частотой возникновения ФП [68, 78,

79, 82, 118, 130, 131].

В крупнейшем метаанализе ($n=17886340$ человек) 2023 года было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП выше риск сердечной недостаточности [ОШ, 1,48 (95% ДИ: 1,27–1,73), $p < 0,001$], инсульта [ОШ, 1,26 (95% ДИ: 1,17–1,36), $p < 0,001$], периферической реваскуляризации [ОШ, 3,95 (95% ДИ: 1,60–9,73), $P = 0,003$], а также фибрилляции предсердий [ОШ, 1,42 (95% ДИ: 1,18–1,70), $p < 0,001$], чем у пациентов без НАЖБП [77].

В наблюдательных исследованиях Таргер и др. сообщалось, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП наблюдалась повышенная распространённость постоянной или персистирующей ФП, а также была выше вероятность развития пароксизмальной ФП в течение 10-летнего периода наблюдений по сравнению с пациентами без НАЖБП [88].

В зарубежных работах было выявлено, что НАЖБП является независимым предиктором развития рецидива фибрилляции предсердий после процедуры аблляции [111].

В одном из крупнейшем метаанализе ($n=364\,919$ человек) было доказано, что риск возникновения ФП при НАЖБП не зависел от возраста, пола, ИМТ, гипертонии, дислипидемии и других распространённых факторов риска ФП [79]. В другом проспективном исследовании, с продолжительностью наблюдения за больными 16,3 года, также было продемонстрировано, что НАЖБП, выявленная при ультразвуковом исследовании, была связана с двукратным увеличением риска возникновения ФП независимо от возраста, пола, индекса массы тела, окружности талии, употребления алкоголя, курения, артериального давления, диабетического статуса, уровня сывороточной аланинаминотрансферазы, инсулинерезистентности, уровня предсердного натрийуретического пептида, уровня С-реактивного белка и эхокардиографических параметров [129]. Кроме того, при сочетании НАЖБП и ФП отмечаются более высокие показатели госпитализации и более длительная продолжительность пребывания в стационаре, чем у пациентов с НАЖБП без ФП [82].

Наличие связи между НАЖБП и ФП остаётся неоспоримым фактом. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения основных патогенетических механизмов в развитии ФП на фоне НАЖБП с целью оптимизации лечения и улучшения прогноза при данной патологии.

1.3 Метаболические нарушения при НАЖБП и фибрилляции предсердий

Возможные патогенетические механизмы, связывающие НАЖБП и ФП, в частности, ожирение, системное воспаление, метаболические нарушения (инсулинерезистентность, сахарный диабет), нарушение липидного обмена, повышенная активация РААС и симпатической нервной системы разнообразны и образуют сложную взаимодействующую систему.

Одним из наиболее значимых звеньев патогенеза в развитии ФП при НАЖБП считают ожирение, которое в свою очередь способствует развитию системной воспалительной реакции [69, 99, 100, 113, 127, 148, 150]. Метаболически активная эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) может способствовать ремоделированию предсердий [54, 61, 65, 81, 101, 112, 134]. Объем ЭЖТ был определен как независимый фактор риска возникновения, тяжести и рецидива ФП [81, 100, 113]. ЭЖТ пациентов с ФП секretирует больше внеклеточных везикул, которые содержат повышенные уровни противовоспалительных и фибротических белков по сравнению с пациентами без ФП, что приводит к миокардиальному фиброзу, снижению продолжительности потенциала действия миоцита и увеличению возбудимости предсердий [81]. Паракринные эффекты эктопического жира, окружающего сердце, системное воспаление у пациентов с НАЖБП, в сочетании с модуляцией вегетативной нервной системы и других механизмов, могут способствовать изменениям структурных, вегетативных и электрофизиологических свойств сердца, потенциально приводя к усилению аритмогенной активности [131].

Метаболическое нарушение в виде инсулинерезистентности увеличивает митохондриальный захват и β -окисление жирных кислот в сердце и в печени, что

приводит к митохондриальной дисфункции и избыточному выделению активных форм кислорода [124, 128]. Вышеперечисленные процессы вызывают сердечную недостаточность, миокардиальный и печёночный фиброз, диастолическую дисфункцию сердца, способствуют ремоделированию миокарда [117, 124, 128, 131].

Примечательно, что печень является основным органом, который обрабатывает гомоцистеин, служащий важным индуктором системного окислительного стресса [4, 32, 53]. Было показано, что НАЖБП вызывает повышенную выработку и секрецию гомоцистеина [104, 146]. Следует отметить, что повышенные уровни гомоцистеина в кровотоке были связаны с распространённостью, частотой возникновения и рецидивом ФП [97]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что НАЖБП может способствовать системному окислительному стрессу посредством повышенной продукции печёночных активных форм кислорода и измененного метаболизма гомоцистеина, что потенциально приводит к повышенной предсердной и желудочковой аритмогенности [131].

Как известно, активация РААС, повышенная экспрессия бета-адренорецепторов приводит не только к ремоделированию миокарда, но и влияет на звёздчатые клетки печени, способствуя прогрессированию фиброза [25, 50, 128, 147]. Кроме того, РААС повышает уровень кальция в миоците, что приводит к укорочению потенциала действия клетки, уменьшению рефрактерного периода и развитию диастолической дисфункции сердца [128]. Симпатическая нервная система способствует активации иммунных клеток, инфильтрации и воспалению, что так же ускоряет процессы ремоделирования миокарда [50, 52, 128].

Ключевые звенья этиопатогенеза ФП при НАЖБП, а именно нарушения углеводного и липидного обмена, хорошо изучены [127]. Опубликованы данные о том, что высокий риск развития гипераммониемии имеется у пациентов с нарушением жирового и углеводного обменов, так же не исключается роль ГА как одного из триггерных факторов инсулинерезистентности [43]. Гипераммониемия может привести к митохондриальной дисфункции и способствовать нарушениям

клеточного энергетического метаболизма и окислительному стрессу, участвующих в патогенезе ФП [89]. Однако роль азотистого обмена, а именно влияние гипераммониемии на фибрилляцию предсердий при НАЖБП, ранее не изучалась.

В 2015 году в отечественном исследовании С.А. Алексеенко и др. были опубликованы данные о высокой распространённости ГА у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Кроме того, почти у каждого третьего больного наблюдался рецидив ГА [2]. При заболеваниях печени снижается детоксикационная способность органа, в том числе тормозится утилизация аммиака через орнитиновый цикл, срабатывают другие неосновные пути обезвреживания аммиака: в мышечной ткани, астроцитах нервной системы, почках [9, 12]. В свою очередь, повышенная концентрация аммиака в крови отрицательно влияет на поперечнополосатую мускулатуру, вследствие чего ухудшается работа мышц, развивается саркопения [9]. Аммиак в миокарде образуется из тех же источников, что и в скелетной мышце: 1) дезаминирование адениловой кислоты и ее производных; 2) катаболизм белков, различных аминов и других азотистых соединений. Гипераммониемия приводит не только к блокаде цикла Кребса, но и к ингибированию аэробного метаболизма глюкозы в миокарде, что может негативно сказываться на работе сердечной мышцы [85].

В научных работах по применению гипоаммониемической терапии было продемонстрировано её положительное влияние на функционирование скелетных мышц при НАЖБП, что способствовало предотвращению развитию миостеатоза, качественному изменению мышц и повышало адаптацию к физическим нагрузкам [25]. В связи с этим особый интерес представляет изучение нарушений азотистого обмена у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с НАЖБП, поскольку при данной аритмии в условиях повышенной нагрузки и метаболических нарушений создаются неблагоприятные условия для работы миокарда.

Более глубокое понимание множественных патофизиологических и метаболических путей, связывающих НАЖБП и ФП, может способствовать разработке новых терапевтических методов коррекции данных патологий.

1.4 Влияние гипераммониемии на развитие хронической сердечной недостаточности у кардиологических больных

В конце XX века в зарубежных работах были опубликованы сведения о том, что у больных с сердечной недостаточностью наблюдался высокий уровень аммиака в крови [73, 116, 126]. На основании этих данных в 2018 году Оскаром Бингом была выдвинута гипотеза о роли аммиака в развитии сердечной недостаточности. Впоследствии у пациентов с сердечной недостаточностью было выявлено повышенное выделение миокардом мочевины в коронарный синус. В результате было высказано предположение, что индукция активности цикла мочевины может быть адаптацией сердца к усилению нейтрализации аммиака. Хотя повышенная продукция аммиака в коронарном синусе у пациентов с сердечной недостаточностью не обнаруживалась, очевидно, что миокард вырабатывает аммиак при стрессе, травме, смерти и некрозе. Несмотря на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью не наблюдалась разница в концентрации аммиака в коронарных артериовенозных сосудах, его концентрация, вероятно, наиболее высока в интерстициальном пространстве вблизи места травмы или стресса и локальная способность к нейтрализации аммиака может быть превышена. Автор предположил, что снижение повышенного уровня аммиака в крови сможет помочь предотвратить или обратить вспять соответствующие последующие негативные реакции и воздействия гипераммониемии [85].

В 2020 году отечественные учёные В.И. Подзолков и др. проводили исследования среди пациентов с ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. Основной целью работы было выявление ассоциации между уровнем гепсидина и натрийуретического пептида (НУП). Однако в ходе исследования была обнаружена достоверная положительная корреляция между уровнем азота мочевины и NT-pro-BNP, но уровень аммиака не определялся [5].

В 2023 году российские исследователи Е.Ю. Зыкина и др. оценили уровень аммониемии у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза и стабильной стенокардии.

Оказалось, что пациенты с НАЖБП как на фоне ожирения, так и без ожирения при сочетании со стабильной стенокардией имеют более выраженную гипераммониемию по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией без поражения печени [18].

В отечественном исследовании 2024 года, проведённом Л.Х. Алиевой и Е.В. Резником, была выявлена ГА у всех больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, при этом средняя тяжесть аммониемии наблюдалась как у женщин, так и у мужчин [3].

Как показал анализ современной литературы, на сегодняшний день имеется малое количество исследований, в которых была выявлена зависимость между азотистым обменом и натрийуретическими пептидами [5, 144]. В отечественном исследовании В.И. Подзолкова и соавт. была продемонстрирована достоверная положительная корреляционная связь между азотом мочевины и NT-проВНР [5]. Учёные Лондонского университета обнаружили функциональное взаимодействие между сигнализацией натрийуретического пептида С-типа, который схож по молекулярной структуре с другими НУП, и гипераммониемией в клетках глиомы крыс, но точные механизмы не были установлены [144]. Однако полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу о связи натрийуретических пептидов и гипераммониемии.

Несмотря на то, что в последние несколько лет активно стали обсуждать и исследовать роль ГА при кардиологических заболеваниях, вопрос клинической значимости гипераммониемии при данных патологиях остается открытым.

1.5 Современные методы коррекции гипераммониемии

Учитывая вышесказанное, лечению гипераммониемии в настоящее время уделяется отдельное внимание. Патогенетическая терапия гипераммониемии вне зависимости от степени ее тяжести направлена на лечение основного заболевания и включает диету с ограничением животного и достаточным количеством растительного белка, ограничение физических нагрузок, по показаниям назначение

L-орнитина-L-аспартата, кишечных невсасывающих антибиотиков (рифаксимин-альфа), пре- и пробиотиков [6, 9].

L-орнитин-L-аспартат является базисным препаратом, позволяющим в качествеmono- или полiterапии корректировать уровень гипераммониемии при заболеваниях печени, в том числе при стеатозах и стеатогепатитах различного генеза [9, 20]. Препарат официально зарегистрирован на территории Российской Федерации и включен в клинические рекомендации по лечению ГА [9]. L-орнитин-L-аспартат содержит в себе две аминокислоты: орнитин и аспартат, тем самым сочетая в себе свойства стимулятора обезвреживания аммиака с образованием конечного продукта мочевины и обезвреживания аммиака с образованием глутамина для переноса в нетоксичной форме в печень. Орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах обезвреживание аммиака с образованием мочевины, аспартат стимулирует обезвреживание аммиака в перивенозных гепатоцитах и мышцах с образованием глутамина [9] (рисунок 1.3).

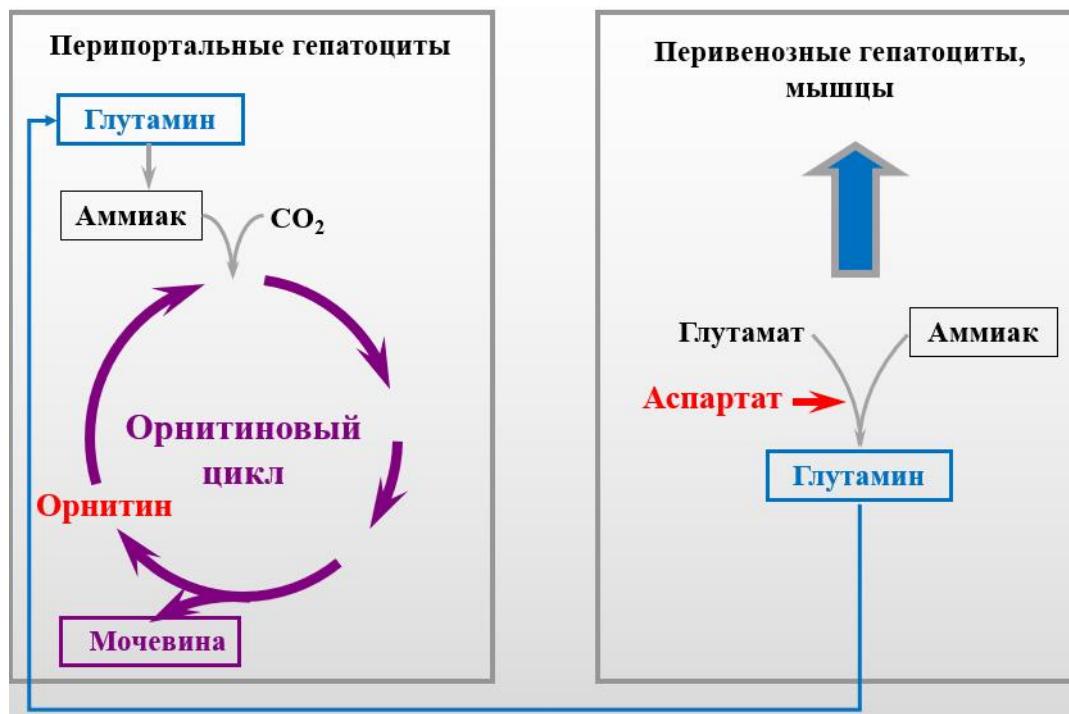


Рисунок 1.3 – Механизм действия препарата L-орнитина-L-аспартата [9]

L-орнитин-L-аспартат показал свою эффективность в лечении ГА, печёночной энцефалопатии, снижении печёночных ферментов, устранил

симптомов астении, улучшении работы скелетных мышц, улучшение постковидных когнитивных расстройств [6, 7, 9, 20, 28, 37, 42, 76, 95, 110, 114, 120, 122, 141]. Так в вышеуказанной работе З.М. Галеевой полученные данные убедительно продемонстрировали улучшение показателей когнитивной функции головного мозга в виде нормализации ТСЧ и снижения концентрации аммиака в капиллярной крови на фоне терапии LOLA у работников железнодорожного транспорта, работающих в условиях повышенной эмоциональной и физической нагрузки [7].

В работе Е.Ю. Плотниковой так же была доказана эффективность препарата L-орнитин-L-аспартата. Исследование проводилось среди врачей, работающих в дневную и ночную смены. Исходно почти у всех был повышен уровень аммиака в капиллярной крови, который увеличивался после дежурства. Выраженность астении при этом достоверно вырастала ($p=0,0015$). На фоне приема LOLA констатировали снижение содержания аммиака в крови ($p=0,0000924$) [46].

Не менее интересная работа в отношении влияния гипераммониемии на пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и ожирением была проведена С.А. Кожевниковой. В результате исследования у всех пациентов была выявлена ГА. Терапия препаратами LOLA достоверно снижала уровень аммиака крови и оказывала положительное влияние на качество жизни. При этом через 4 недели положительной статистически значимой динамики клинических симптомов ХОБЛ – кашля с мокротой, одышки – по визуальной аналоговой шкале не зафиксировано ($p>0,05$), отмечалась значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности общей слабости по ВАШ – в 2,0 раза ($p <0,05$). Отсутствие динамики симптомов ХОБЛ свидетельствовала о стабильном течении заболевания, а снижение степени выраженности общей слабости указывало на уменьшение токсического действия аммиака на органы и системы в целом [28].

В 2024 году были открыты ранее неизвестные эффекты препарата. Учёные обнаружили, что L-орнитин-L-аспартат может снижать процесс липогенеза, а также восстанавливать деполяризованный мембранный потенциал митохондрий,

сохраняя при этом митохондриальную целостность и избегая индукции продукции супероксида [120].

В зарубежном метаанализе и рандомизированном контролируемом исследовании L-орнитин-L-аспартат был более эффективен по сравнению с плацебо в купировании минимальной печёночной энцефалопатии (ОШ = 2,264; 95% ДИ = 1,528–3,352; $p < 0,05$) [95, 114]. Кроме того, в 2025 году было опубликовано исследование, в котором было доказано, что добавление L-орнитина-L-аспартата к стандартной терапии ПЭ имело преимущество перед терапией лактулозой и рифаксимином в виде снижения уровня ГА, значительного улучшения степени печёночной энцефалопатии и показателей качества жизни по шкале SF-36 [76].

Согласно клиническим рекомендациям «Лекарственные поражения печени» и резолюции экспертного совета «Орнитин в онкологической практике» впервые рекомендовано рассмотреть назначение препарата L-орнитина-L-аспартата пациентам, получающим противоопухолевую терапию при развитии у них лекарственного поражения печени со скрытой или явной печёночной энцефалопатией [29, 49].

Современные и новые методы лечения ГА помогут снизить и уменьшить бремя НАЖБП и сопутствующих внепечёночных, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол №1 от 15.11.2023 года).

Программа исследования включает клинико-анамnestические, физикальные и лабораторные методы. Дизайн диссертационного исследования соответствует принципам надлежащих лабораторной и клинической практик (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 52379-2005). Всем пациентам на стационарном уровне проводился полный перечень обследований и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи указанной категории больных.

В соответствии с поставленными задачами выделено несколько этапов исследования.

Первый этап – определение уровня аммиака в крови у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и у коморбидных пациентов с ИБС с синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП.

Второй этап – определение уровня аммиака в крови в динамике у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП, получающих стандартную терапию.

Третий этап (основной этап) – оценка эффективности гипоаммониемической терапии у коморбидных пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП с ГА (рисунок 2.1).

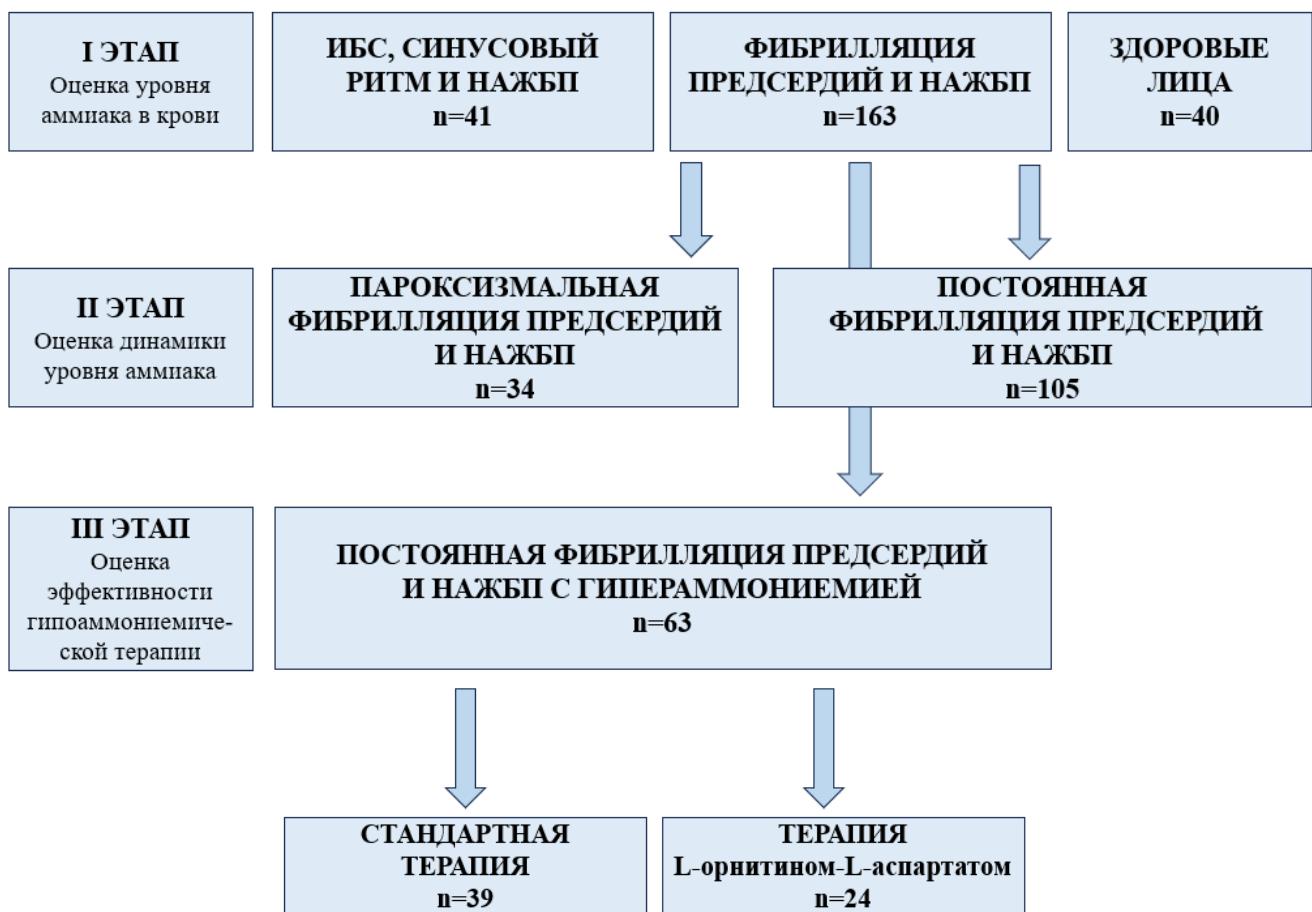


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

В открытое наблюдательное рандомизированное проспективное исследование в условиях реальной клинической практики были включены 204 пациента в возрасте от 45 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровска» с 2023г. по 2025г.: 163 коморбидных пациента с пароксизмальной и постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий с НАЖБП (78 женщин, 85 мужчин в возрасте $69,5 \pm 0,59$ лет) и 41 пациент с ИБС и синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП (18 женщин, 23 мужчины в возрасте $66,8 \pm 0,89$ лет). Все больные были разделенные на 3 группы по принципу стратифицированной рандомизации: 1 группа (n=34) – пациенты с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП; 2 группа (n=129) – пациенты с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП; 3 группа (n=41) – пациенты с ИБС и синусовым ритмом и НАЖБП.

Учитывая, что токсическое воздействие аммиака на организм человека наблюдается при превышении его содержания в крови на 30–50%, нами были выделены две рандомизированные группы среди пациентов с постоянной или персистирующей ФП и НАЖБП с ГА, у которых уровень аммониемии был не менее 96 мкг/дл. Пациенты первой группы (n=39) получали стандартное лечение (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты), пациенты второй группы (n=24) – в дополнение к стандартной терапии получали L-орнитин-L-аспартат в дозе 3 грамма 3 раза в день после еды в течение 10 дней (производитель Merz Pharma, Германия) [9]. L-орнитин-L-аспартат является базисным препаратом, позволяющим в качествеmono- или полiterапии корректировать уровень гипераммониемии при заболеваниях печени, в том числе при стеатозах и стеатогепатитах различного генеза [9]. Препарат официально зарегистрирован на территории Российской Федерации и включен в клинические рекомендации по лечению ГА [9].

Критерии включения: письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, наличие пароксизмальной, постоянной или персистирующей формы ФП неклапанной этиологии в сочетании с НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита минимальной степени активности.

Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании, отсутствие пароксизмальной, постоянной или персистирующей формы ФП неклапанной этиологии в сочетании с НАЖБП, вирусные гепатиты, лихорадящие больные, наличие острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, хронической болезни почек 4-й, 5-й стадии, оперативные вмешательства на сердце в течение 1 года до проведения исследования, выраженные когнитивные нарушения.

Критерии исключения: выявленные во время госпитализации острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, лихорадящие больные, спонтанное восстановление синусового ритма, больные, не прошедшие полный курс приёма препарата L-орнитина-L-

аспартата.

Группы обследуемых были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям. Различия были выявлены лишь в 2-х характеристиках: в группе с ФП и НАЖБП было меньше пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и стенокардией напряжения (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, при поступлении в стационар

Параметр	Категория/ наличие параметра	Группы исследуемых, абс.%		p
		Фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=163)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	
Пол	Мужской	78 (47,9%)	23 (56,1%)	0,345
	Женский	85 (52,1%)	18 (43,9%)	
Избыточная масса тела	Нет	31 (19,0%)	11 (26,8%)	0,284
	Да	132 (81,0%)	30 (73,2%)	
Индекс массы тела	Норма	31 (19,0%)	11 (26,8%)	0,380
	Избыточная масса тела	45 (27,6%)	13 (31,7%)	
	Ожирение 1 ст.	51 (31,3%)	9 (22,0%)	
	Ожирение 2 ст.	19 (11,7%)	7 (17,1%)	
	Ожирение 3 ст.	15 (9,2%)	1 (2,4%)	
	Дефицит массы тела	2 (1,2%)	0 (0,0%)	
Курение	Нет	95 (58,3%)	25 (61,0%)	0,754
	Да	68 (41,7%)	16 (39,0%)	
Другие кардиологические заболевания и осложнения				
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	126 (77,3%)	22 (53,7%)	0,002
	Да	37 (22,7%)	19 (46,3%)	
Стенокардия напряжения	Нет	101 (62,0%)	15 (36,6%)	0,003
	Да	62 (38,0%)	26 (63,4%)	

Продолжение таблицы 2.1

Параметр	Категория/ наличие параметра	Группы исследуемых, абс.%		p
		Фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=163)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	
Гипертоническая болезнь	Нет	7 (4,3%)	0 (0,0%)	0,349
	Да	156 (95,7%)	41 (100,0%)	
XCH	Да	163 (100%)	41 (100%)	-
Сопутствующие заболевания				
Хронический бронхит	Нет	161 (98,8%)	38 (92,7%)	0,056
	Да	2 (1,2%)	3 (7,3%)	
ХОБЛ	Нет	154 (94,5%)	36 (87,8%)	0,163
	Да	9 (5,5%)	5 (12,2%)	
Бронхиальная астма	Нет	159 (97,5%)	38 (92,7%)	0,146
	Да	4 (2,5%)	3 (7,3%)	
ОНМК в анамнезе	Нет	157 (96,3%)	38 (92,7%)	0,389
	Да	6 (3,7%)	3 (7,3%)	
Сахарный диабет	Нет	110 (67,5%)	24 (58,5%)	0,281
	Да	53 (32,5%)	17 (41,5%)	
Хроническая болезнь почек	Стадия 1	13 (8,0%)	0 (0,0%)	0,133
	Стадия 2	71 (43,6%)	22 (53,7%)	
	Стадия 3	79 (48,5%)	19 (46,3%)	
Онкология	Нет	154 (94,5%)	36 (87,8%)	0,163
	Да	9 (5,5%)	5 (12,2%)	
Заболевания щитовидной железы	Нет	155 (95,1%)	37 (90,2%)	0,265
	Да	8 (4,9%)	4 (9,8%)	
Анемия	Нет	111 (68,1%)	28 (68,3%)	0,981
	Да	52 (31,9%)	13 (31,7%)	
Оперативные вмешательства на сердце в анамнезе				
Имплантация ЭКС	Нет	158 (96,9%)	38 (92,7%)	0,202
	Да	5 (3,1%)	3 (7,3%)	
РЧА/Криоабляция	Нет	151 (92,6%)	41 (100,0%)	0,130
	Да	12 (7,4%)	0 (0,0%)	

Продолжение таблицы 2.1

Параметр	Категория/ наличие параметра	Группы исследуемых, абс. %		p
		Фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=163)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	
Стентирование коронарных артерий	Нет	145 (89,0%)	33 (80,5%)	0,188
	Да	18 (11,0%)	8 (19,5%)	
АКШ/МКШ	Нет	157 (96,3%)	37 (90,2%)	0,117
	Да	6 (3,7%)	4 (9,8%)	

Примечание - абс. – абсолютная величина количества пациентов, % – частота таких пациентов в группе, выраженная в процентах. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЭКС -электрокардиостимулятор, РЧА -радиочастотная абляция, АКШ – аортокоронарное шунтирование, МКШ – маммарокоронарное шунтирование

При данном УЗИ сердца по большинству характеристик достоверных различий в исследуемых группах также не было. Однако у больных с ФП и НАЖБП закономерно чаще встречалась дилатация камер сердца и митральная недостаточность (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Сравнительная характеристика параметров УЗИ сердца пациентов при поступлении в стационар

Параметр	Категория/ наличие параметра	Группы исследуемых, абс. %		p
		Фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=163)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	
Фракция выброса левого желудочка	Сохранена	112 (68,7%)	25 (61,0%)	0,218
	Умеренно снижена	26 (16,0%)	5 (12,2%)	
	Низкая	25 (15,3%)	11 (26,8%)	
Наличие любого порока сердца	Нет	35 (21,5%)	14 (34,1%)	0,103
	Да	128 (78,5%)	27 (65,9%)	
Аортальный стеноз	Нет	150 (92,0%)	37 (90,2%)	0,931
	Умеренная степень	3 (1,8%)	1 (2,4%)	
	Тяжёлая степень	10 (6,1%)	3 (7,3%)	

Параметр	Категория/ наличие параметра	Группы исследуемых, абс. %		p
		Фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=163)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	
Митральный стеноз	Нет	156 (94,0%)	37 (97,4%)	0,417
	Лёгкая степень	3 (1,8%)	1 (2,6%)	
	Умеренная степень	7 (4,2%)	0 (0,0%)	
Митральная недостаточность	Нет	80 (49,1%)	28 (68,3%)	0,034
	Умеренная степень	72 (44,2%)	9 (22,0%)	
	Тяжёлая степень	11 (6,7%)	4 (9,8%)	
Трикуспидальная недостаточность	Нет	69 (42,3%)	26 (63,4%)	0,052
	Умеренная степень	72 (44,2%)	11 (26,8%)	
	Тяжёлая степень	22 (13,5%)	4 (9,8%)	
Аортальная недостаточность	Нет	101 (62,0%)	28 (68,3%)	0,707
	Лёгкая степень	55 (33,7%)	12 (29,3%)	
	Умеренная степень	7 (4,3%)	1 (2,4%)	
Дилатация камер	Нет	17 (10,4%)	10 (24,4%)	0,035
	Да	146 (89,6%)	31 (75,6%)	
Лёгочная гипертензия	Нет	85 (52,1%)	27 (65,9%)	0,115
	Да	78 (47,9%)	14 (34,1%)	
Легочная гипертензия по степени тяжести	Нет	83 (50,9%)	26 (63,4%)	0,211
	Умеренная	41 (25,2%)	11 (26,8%)	
	Значительная	35 (21,5%)	3 (7,3%)	
	Выраженная	4 (2,5%)	1 (2,4%)	
ГМЛЖ	Нет	70 (42,9%)	13 (31,7%)	0,190
	Да	93 (57,1%)	28 (68,3%)	

Примечание - абс. – абсолютная величина количества пациентов, % – частота таких пациентов в группе, выраженная в процентах. ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

Согласно клиническим рекомендациям по «Неалкогольной жировой болезни печени» от 2024 года критериями для постановки диагноза НАЖБП являются: УЗИ

признаки стеатоза печени в сочетании с одним или более фактором кардиометаболического риска: индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² или окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин (либо выше ВГН, если пациент относится к этнической группе, для которой приняты другие нормы ИМТ и/или окружности талии); глюкоза натощак $> 5,6$ ммоль/л или постпрандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л или гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 5,7\%$ или уже диагностированный СД 2-го типа или проводится лечение СД 2-го типа; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или фармакотерапия уже диагностированной артериальной гипертензии; триглицериды в плазме $\geq 1,70$ ммоль/л или липидоснижающее лечение; липопротеиды высокой плотности в плазме $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или липидоснижающее лечение [25]. Пациенты с НАЖБП были включены в наше исследование на стадии стеатоза и стеатогепатита минимальной степени активности с учётом результатов ультразвуковой диагностики печени, данных биохимических анализов (показатели АЛТ, АСТ не превышали трёх норм) [36].

Одним из клинических проявлений гипераммониемии является саркопения. Перманентное повышение уровня аммиака в крови активирует миостатин, что приводит не только к подавлению роста мышечной массы, но и к её уменьшению [9]. В связи с этим для определения мышечной силы был использован метод механической кистевой динамометрии (аппарат ДК -100, производитель ЗАО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия). Согласно исследованию 2023г. в российской популяции среднего и пожилого возраста средние значения кистевой динамометрии для мужчин составляют $43,4 \pm 11,1$ кг, для женщин – $27,6 \pm 6,1$ кг [40].

Методика выполнения измерения: обследуемый вытягивает руку вперед, сжимает рукоятку динамометра с максимальным усилием и удерживает его в течение нескольких секунд. Помимо одномоментного измерения мышечной силы, фиксировалась максимальная частота сжимания за 1 минуту, как показатель мышечной утомляемости.

2.2 Лабораторные методы исследования

Всем 204 пациентам при поступлении в стационар проводились следующие виды исследований: согласно стандарту оказания медицинской помощи кардиологическим пациентам лабораторные (общий клинический и биохимический анализ крови, NT-pro-BNP, общий анализ мочи) и инструментальные исследования (12-канальная электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца, почек, печени, желчного пузыря; рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях).

Дополнительно осуществлялся забор крови на аммиак. В динамике уровень аммониемии оценивали у пациентов с пароксизмальной формой ФП на 2-й день после восстановления синусового ритма (медикаментозной кардиоверсии), у больных с персистирующей или постоянной формой ФП на 10-е сутки госпитализации.

Уровень аммиака капиллярной крови оценивали с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 4140 (производитель Arkray Factory Inc., Япония) (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 - Портативный анализатор PocketChem BA PA 4140
для измерения уровня аммиака в крови

Работа прибора основана на методе микродиффузии. Метод измерения окраски тест-полоски — одноволновая рефлексионная фотометрия. Диапазон измерений включает от 10 до 400 мкг/дл. Норма аммониемии определялась по инструкции, прилагаемой к тест-полоскам Ammonia Test Kit II (производитель Arkray Factory Inc., Япония), и соответствовала диапазону от 0 до 75 мкг/дл (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 - Тест-полоска Ammonia Test Kit II для измерения уровня аммиака в крови

Методика определения уровня аммиака в крови заключалась в следующем: исследование проводилось натощак, перед процедурой исключались курение, физические нагрузки, другие лабораторные и инструментальные исследования. Забор капиллярной крови осуществлялся из пальца, предварительно обработанного антисептиков, далее образец биологического материала с помощью одноразового стеклянного капилляра объёмом 20 мкл переносился на одноразовую тест-полоску, и через 3 минуты 20 секунд результат анализа высвечивался на экране аппарата (рисунок 2.4).

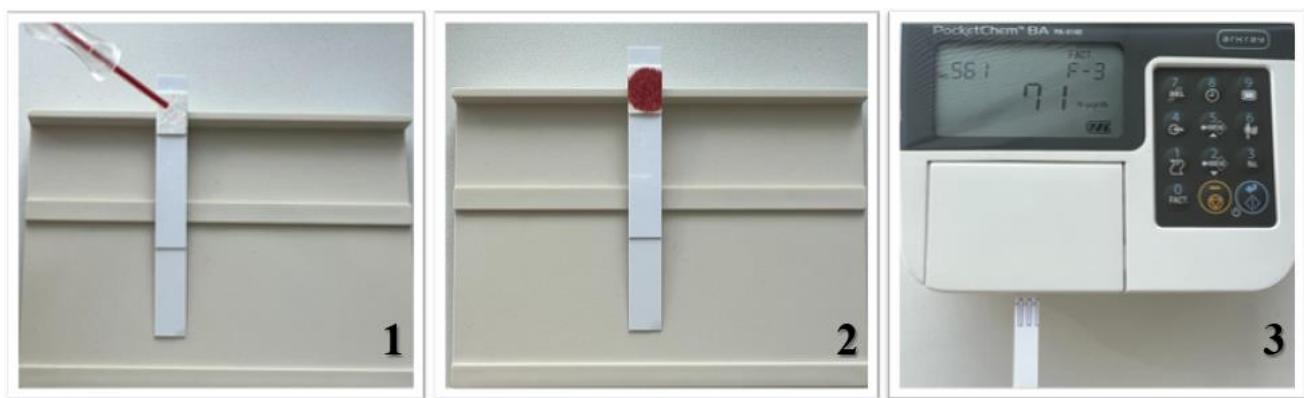


Рисунок 2.4 – Алгоритм определения уровня аммиака в крови

Во избежание некорректных результатов, во время забора крови не допускались интенсивные надавливающие, массажные, растирающие движения на палец исследуемого.

Степень тяжести ГА определялась согласно классификации практических российских рекомендаций «Гипераммониемия у взрослых-2025»: I степень (лёгкая) – уровень аммиака до 140 мкг/дл, II степень (средняя) – до 280 мкг/дл, III степень (тяжёлая) – более 280 мкг/дл [9].

Преимущества данного аппарата перед энзиматическим методом: компактность, портативность, независимость аппарата от сетевого адаптера, позволяющие определять уровень аммиака в крови у постели больного; высокая точность измерения, основанная, благодаря сухой химии, на методе микродиффузии; наличие автоматической коррекции результатов и калибровки; быстрое время измерения показателя (результат готов через 3 минуты 20 секунд), малоинвазивность исследования (проводится забор капиллярной крови вместо венозной) [2, 9].

Натрийуретические пептиды используются для комплексной диагностики, оценки тяжести и прогноза сердечной недостаточности [22, 26, 27, 62]. В нашем исследовании нарушение азотистого обмена определялось по биохимическому показателю аммиака в крови, а для оценки состояния работы сердечной мышцы был использован биохимический параметр – натрийуретический пептид.

Из известных показателей НУП нами был выбран NT-proBNP. Преимущества

данного показателя перед BNP заключается в том, что он имеет более длительный период полураспада (от 60 до 120 минут, тогда как у BNP около 20 минут), более высокие концентрации в периферической крови и более стабильный *in vitro*, что делает его подходящим для клинического мониторинга [63, 87, 107].

Анализ крови на уровень NT-pro-BNP проводился у пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП и у пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий и НАЖБП. Пациентам, которые входили в 3-й этап исследования, уровень аммиака в крови и NT-pro-BNP оценивался дважды: в день поступления в стационар и на 10-й день госпитализации.

Определение уровня NT-proBNP в крови проводилось по следующей методике: исследование осуществлялось натощак, перед процедурой исключались курение, физические нагрузки, инструментальные исследования. Забор венозной крови проводился в специальную пробирку с золем, которая отстаивалась 30 минут для последующего центрифугирования. Метод исследования основан на иммунохроматографическом анализе с диапазоном показателя от 10 до 70000 пг/мл. Нормальные значения НУП в сыворотке крови обладают определенной вариабельностью вследствие возрастной и половой специфики в зависимости от заболевания [26, 62]. Норма NT-proBNP составляла <125 пг/мл.

2.3 Оценка уровня усталости и активного внимания

Для оценки уровня усталости у пациентов использовался валидизированный опросник «Шкала оценки усталости» Fatigue Assessment Scale, который состоит из 10 вопросов (приложение А).

При подсчете результатов использовалась пятибалльная шкала Лайкерта в диапазоне от 1 («никогда») до 5 («всегда»). Показатели ≥ 22 баллов свидетельствовали о наличии усталости, при этом диапазон 22 – 34 баллов определялся как существенная усталость, >34 балла как чрезмерная утомляемость. Преимущества данного опросника в том, что он включает в себя оценку как физической, так и ментальной усталости [41].

Для оценки уровня активного внимания использовался стандартизированный опросник «Тест связи чисел» в двух вариантах во избежании запоминания комбинации цифр при первичном прохождении теста (приложение Б). Известно, что при печёночной энцефалопатии более 90% случаев сопровождается повышенным уровнем аммиака в крови [140]. ТСЧ активно применяется для определения стадии печёночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени, в том числе при латентной ПЭ, которая клинически не проявляется и характеризуется снижением быстроты познавательной деятельности и точности тонкой моторики. Кроме того, данный тест используется для оценки динамики психометрических тестов в процессе лечения [9].

Преимущества данного опросника заключается в его высокой чувствительности, специфичности, прогностической ценности для выявления ПЭ по сравнению с другими опросниками [11]. Пациенту на время предлагалось в порядке возрастания соединить цифры от 1 до 25. Прохождение ТСЧ более чем за 40 секунд свидетельствовало как о наличии нарушения активности внимания и о чрезмерном утомлении, так и о нарушении работы печени [9, 30, 31, 41].

2.4 Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни пациентам был предложен для заполнения валидизированный опросник SF-36 Health Status Survey (приложение В).

36 пунктов этого опросника сгруппированы в восемь шкал:

- физическое функционирование (PF);
- ролевая деятельность (RP);
- телесная боль (BP);
- общее здоровье (GH);
- жизнеспособность (VT);
- социальное функционирование (SF);
- эмоциональное состояние (RE);
- психическое здоровье (MH).

Результаты по каждой шкале варьируют от 0 до 100 баллов, где значение 100 соответствует полному здоровью. Все шкалы формируют два показателя – душевное (MCS) и физическое благополучие (PCS) [21] (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Краткая информация о шкалах опросника общего состояния здоровья SF-36 (Ware J., 2000)

Показатели шкалы опросника SF- 36	Определение шкалы
PF –физическое функционирование	Физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей, переносимость значительных физических нагрузок)
RP – ролефизическая	Влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности)
BP – болевая	Интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома
GH – общее здоровье	Общее состояние здоровья – оценка пациентом своего состояния в настоящий момент и перспектив лечения; сопротивляемость болезни
VT –жизнеспособность	Жизнеспособность (прилив жизненных сил) – подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным
SF –социальное функционирование	Социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность
RE – ролеэмоциональная	Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, включая увеличение времени на выполнение работы, уменьшение объема работы, снижение ее качества
MH –психическое здоровье	Характеристика психического здоровья (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций)

Преимущества данного опросника следующие: во-первых, опросник включает небольшое количество вопросов по сравнению с другими, что упрощает его использование как в клинической практике, так и в исследованиях; во-вторых, он охватывает широкий спектр аспектов здоровья и качества жизни, что позволяет получить комплексную оценку пациента.

2.5 Статистический анализ данных исследования

Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с принципами биомедицинской статистики.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению посредством критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовалоциальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, применялся парный t-критерий Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с использованием критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – критерия Данна с поправкой Холма. Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли парным коэффициентом линейной корреляции Спирмена. Силу ассоциации оценивали по шкале Чеддока: значения

коэффициента менее 0,3 считали показателями слабой силы взаимосвязи; значения [0,3-0,5) – показателями умеренной, значения [0,5-0,7) – показателями заметной, значения [0,7-0,9) – показателями высокой, значения [0,9-0,99) – показателями весьма высокой тесноты связи.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

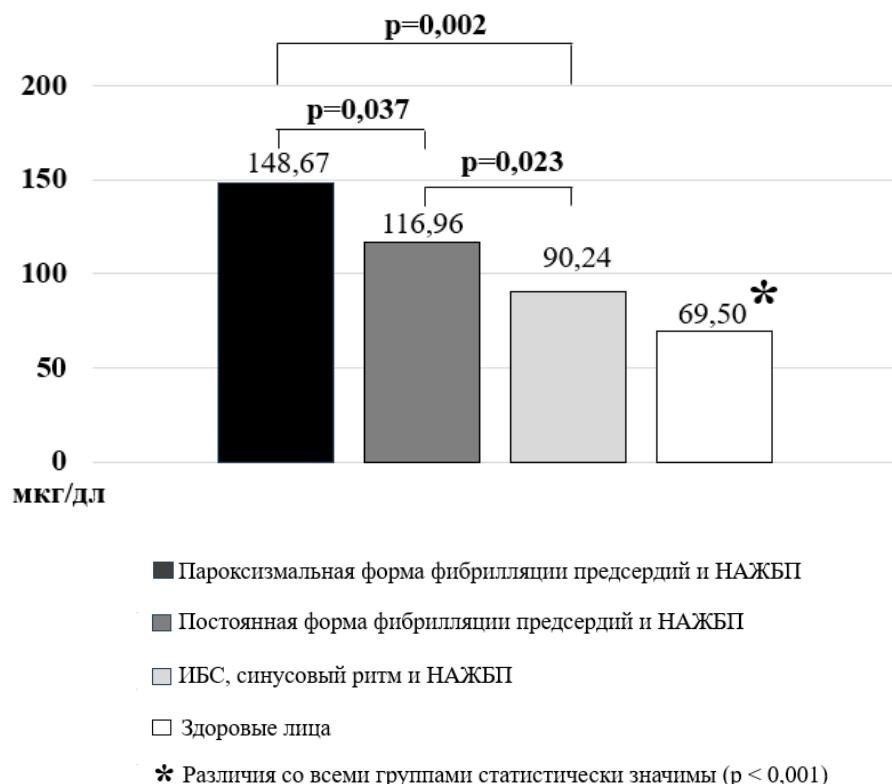
Легитимность исследования

Все исследования выполнены с соблюдением этических норм и принципов проведения медицинских исследований. Все участники исследования были осведомлены и дали добровольное информированное согласие в соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.11. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ (ст. 21 Конституции Российской Федерации, 59 ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" GCP), международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации "Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей", принятая 18-й Всемирной медицинской ассамблей, приказ Минздрава России №435н от 10.07.2015 г "Об этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации", распоряжение Высшей аттестационной комиссии "О порядке проведения биомедицинских исследований у человека", 2002г.).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Первичная оценка гипераммониемии в исследуемых группах

В нашем исследовании у 163 пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП гипераммониемия была выявлена в 74,84% (n=122) случаев. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП уровень аммиака в крови зафиксирован в 76,47% (n=26) случаев, в группе с постоянной или персистирующей формой ФП в 74,72% (n=96). У 41 пациента с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП зафиксирована гипераммониемия в 51,22% (n=21) случаев, что достоверно ниже, чем у пациентов с ФП ($p <0,05$). При этом самый высокий уровень аммиака в крови был зафиксирован у пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП, а самый низкий у больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (рисунок 3.1).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

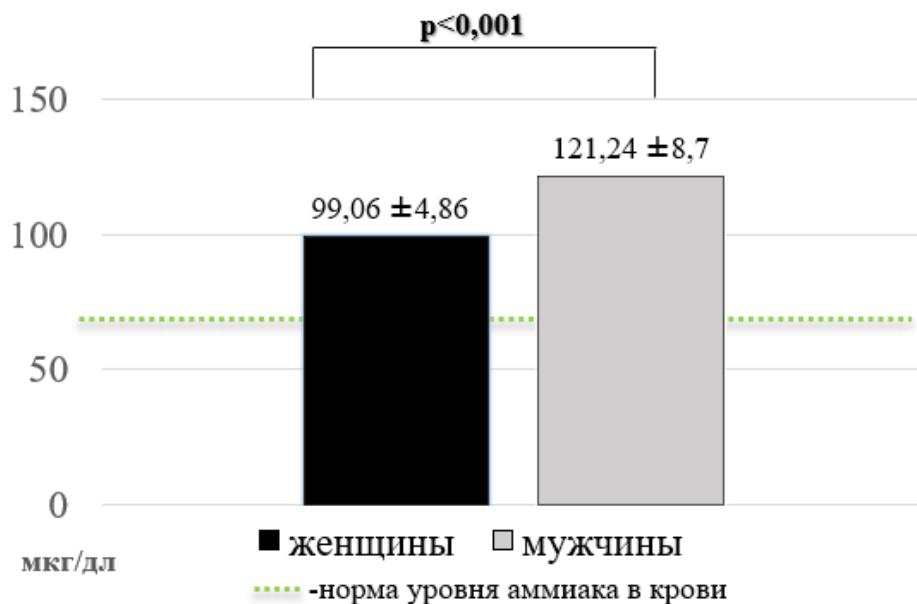
Рисунок 3.1 - Сравнительная характеристика уровня аммиака в крови в обследуемых группах при поступлении в стационар

Распределение уровня аммиака в крови по степени тяжести гипераммониемии в обследуемых группах при поступлении в стационар сложилось следующим образом: в группе с пароксизмальной ФП и НАЖБП преобладала средняя степень гипераммониемии, тогда как в группах с постоянной или персистирующей ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП превалировала лёгкая степень ГА (таблице 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение уровня аммиака в крови по степени тяжести гипераммониемии в обследуемых группах при поступлении в стационар

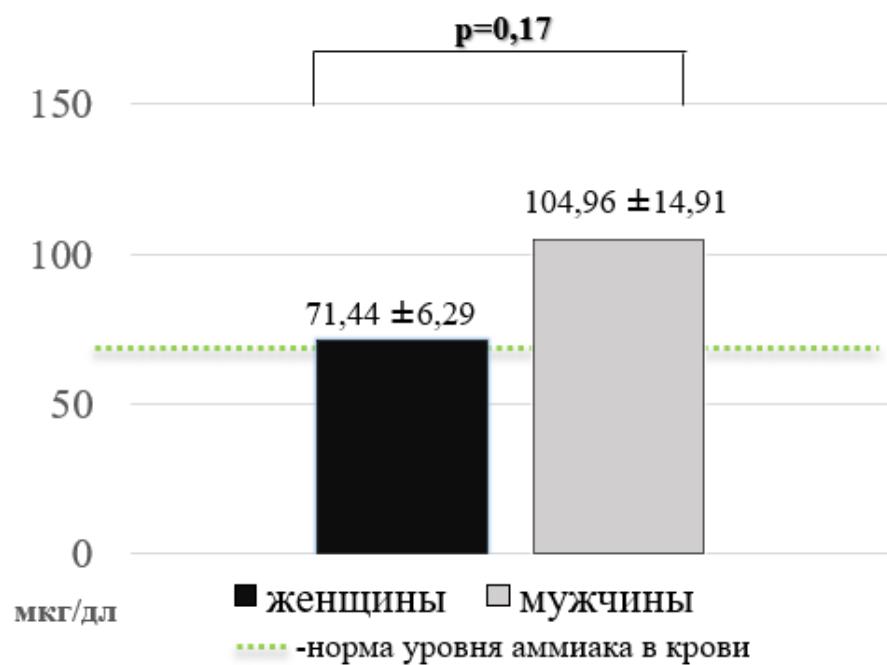
Исследуемая группа	Среднее значение аммиака, мкг/дл	Количество пациентов в %			
		Нормальный уровень аммиака	Лёгкая степень ГА	Средняя степень ГА	Тяжелая степень ГА
Пациенты с различными формами ФП и НАЖБП (n=163)	123,06±4,06	25,15	43,56	26,99	4,29
Пациенты с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП (n=34)	148,67±15,54	23,53	29,41	38,24	8,82
Пациенты с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП (n=129)	116,96±4,17	25,58	47,29	24,03	3,1
Пациенты с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (n=41)	90,24 ±9,1	48,78	39,02	9,76	2,44

При сравнительном анализе уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП были выявлены гендерные различия. Так у мужчин отмечался достоверно более высокий показатель аммониемии, чем у женщин ($p < 0,001$) (рисунок 3.2). У больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП достоверных гендерных изменений уровня аммиака в крови не выявлено ($p=0,17$) (рисунок 3.3).



Примечание - Данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± стандартное отклонение (SD)

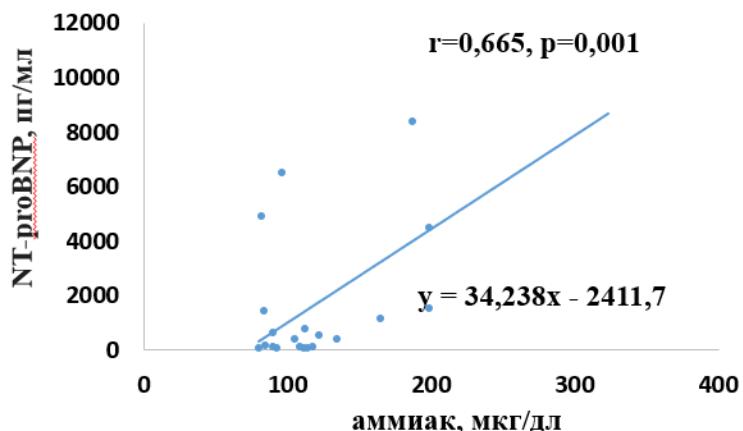
Рисунок 3.2 – Гендерные различия уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП



Примечание - Данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± стандартное отклонение (SD)

Рисунок 3.3 – Гендерные различия уровня аммиака в крови у пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП

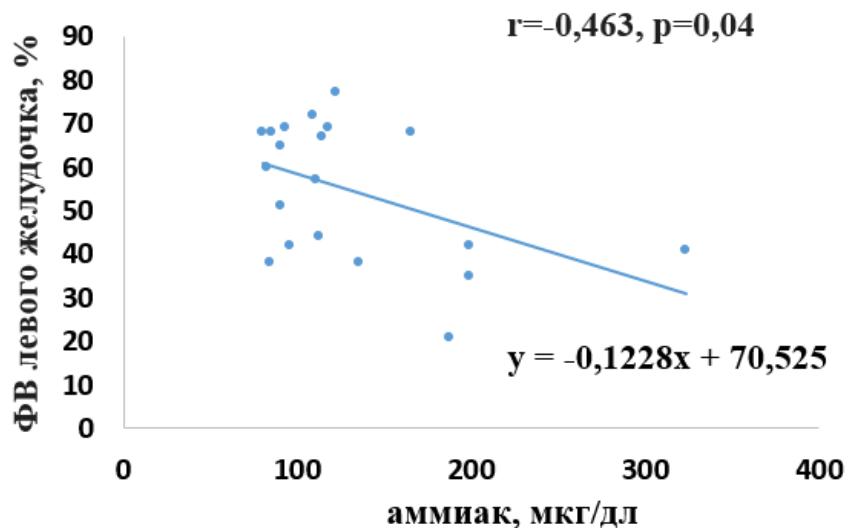
В ходе исследования было выявлено, что показатели уровня натрийуретического пептида в крови достоверно оказались выше у пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП, чем у больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП, что соответствует данным обзору литературы: $6271 \pm 1308,76$ пг/мл и $2610 \pm 617,86$ пг/мл соответственно ($p=0,035$). Также у пациентов с ИБС, синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП и ГА ($n=21$) была зафиксирована достоверная положительная корреляция между уровнем гипераммониемии и NT-proBNP ($p=0,001$) (рисунок 3.4). У больных с ФП в сочетании с НАЖБП и ГА корреляционные связи между ГА и NT-proBNP не обнаружены, $r_s=0,159$, $p=0,961$.



Примечание - Данные представлены методом парной линейной регрессии. r - теснота связи между показателями, оценивалась по шкале Чеддока; p - статистическая значимость « p »; y - уравнение парной линейной регрессии

Рисунок 3.4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость гипераммониемии и NT-proBNP у пациентов с ИБС, синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП и ГА

У пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП с ГА установлена достоверная отрицательная корреляция между ГА и фракцией выброса левого желудочка ($r_s=-0,463$, $p=0,04$) (рисунок 3.5). У больных с ФП в сочетании с НАЖБП и ГА корреляционные связи между ГА и ФВ ЛЖ не обнаружены ($r_s=-0,230$, $p=0,108$).



Примечание - Данные представлены методом парной линейной регрессии. r - теснота связи между показателями, оценивалась по шкале Чеддока; p - статистическая значимость « p »; y - уравнение парной линейной регрессии

Рисунок 3.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость гипераммониемии и фракции выброса левого желудочка, у пациентов с ИБС, синусовым ритмом с НАЖБП и ГА

У пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП ($n=34$) при проведении корреляционного анализа между уровнем аммониемии и лабораторными показателями крови выявлены следующие достоверные связи: умеренная положительная с уровнем общего билирубина ($p=0,021$), заметная положительная с уровнем прямого билирубина ($p=0,002$) и умеренная отрицательная с уровнем мочевины ($p=0,048$) (таблица 3.2).

Анализ показателей проводился во время пароксизма фибрилляции предсердий. Корреляционные связи между уровнем аммониемии и другими показателями крови после восстановления синусового ритма не оценивалась, так как короткие сроки госпитализации (3 дня) по данной нозологии не предусматривают проведение динамики лабораторных показателей.

Таблица 3.2 - Взаимосвязь уровня аммиака в крови с лабораторными показателями крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель крови, единица измерения	Количественное значение показателей крови		Теснота связи по шкале Чеддока	p
	M \pm SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃		
Гемоглобин, г/л	134,78 \pm 22,74	127,08 – 142,47	Слабая (0,263)	0,133
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,47 \pm 0,68	4,24 – 4,70	Слабая (0,204)	0,248
Гематокрит, %	40 \pm 0,06	0,38 – 0,42	Слабая (0,208)	0,238
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	233,72 \pm 84,91	204,99 – 262,45	Слабая (-0,246)	0,161
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,14	7,24 – 9,66	Нет связи (-0,040)	0,821
Лимфоциты, %	26,80	19,00 – 29,55	Слабая (-0,149)	0,400
Эозинофилы, %	1,30	0,95 – 2,50	Нет связи (0,019)	0,918
Базофилы. %	0,50	0,30 – 1,05	Нет связи (-0,012)	0,953
АЛТ, ед/л	18,00	13,50 – 28,00	Нет связи (-0,072)	0,684
АСТ, ед/л	25,00	21,50 – 34,50	Нет связи (0,088)	0,621
Общий билирубин, мкмоль/л	14,75	10,40 – 20,17	Умеренная (0,395)	0,021
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,10	2,55 – 5,10	Заметная (0,523)	0,002
Глюкоза, ммоль/л	7,00	6,40 – 8,45	Нет связи (-0,066)	0,711
Креатинин, мкмоль/л	86,28 \pm 19,59	79,65 – 92,91	Нет связи (-0,072)	0,686
СКФ, 25 мл/мин/1,73м ²	61,50	54,75 – 83,39	Слабая (0,133)	0,452
Мочевина, ммоль/л	7,00	5,20 – 7,95	Умеренная (-0,348)	0,048
Белок, ммоль/л	70,09 \pm 5,58	68,14 – 72,04	Нет связи (0,025)	0,893
Калий, ммоль/л	4,20	3,80 – 4,40	Нет связи (0,009)	0,959
Натрий, ммоль/л.	140,62 \pm 3,70	139,33 – 141,91	Слабая (0,101)	0,584
Холестерин, ммоль/л	5,00	4,10 – 5,60	Нет связи (0,066)	0,725
Триглицериды, ммоль/л	1,29	1,07 – 2,15	Нет связи (0,094)	0,616
ЛПВП, ммоль/л	1,15 \pm 0,35	1,03 – 1,27	Нет связи (-0,007)	0,971
ЛПНП, ммоль/л	2,89	2,00 – 3,59	Нет связи (-0,061)	0,745

Примечание - Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

У пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП были выявлены достоверные зависимости между уровнем аммиака в крови и следующими лабораторными показателями крови: умеренная положительная связь с уровнем тромбоцитов и триглицеридов ($p=0,026$ и $p=0,039$ соответственно), слабая отрицательная связь с уровнем глюкозы ($p=0,006$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Взаимосвязь уровня аммиака в крови с лабораторными показателями крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель крови, единица измерения	Количественное значение показателей крови		Теснота связи по шкале Чеддока	p
	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$		
Гемоглобин, г/л	136,00	122,00 – 148,00	Нет связи (0,048)	0,580
Эритроциты, $10^12/\text{л}$	$4,44 \pm 0,64$	4,25 – 4,63	Слабая (0,104)	0,493
Гематокрит, %	$0,39 \pm 0,07$	0,37 – 0,41	Слабая (0,142)	0,347
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	199,00	171,75 – 273,25	Умеренная (0,329)	0,026
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,40	7,44 – 9,47	Слабая (-0,101)	0,504
Лимфоциты, %	21,20	18,05 – 26,85	Нет связи (0,047)	0,757
Эозинофилы, %	1,20	0,90 – 2,30	Слабая (-0,113)	0,458
Базофилы, %	0,50	0,40 – 1,00	Нет связи (-0,078)	0,626
АЛТ, ед/л	22,00	17,00 – 33,00	Нет связи (0,029)	0,739
АСТ, ед/л	26,00	20,75 – 36,00	Слабая (0,147)	0,092
Общий билирубин, мкмоль/л	21,80	16,30 – 30,60	Нет связи (0,053)	0,541
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,85	4,88 – 11,27	Нет связи (-0,000)	0,998
Глюкоза, ммоль/л	6,90	5,50 – 8,30	Слабая (-0,235)	0,006
ГГТ, ед/л	30,00	0,00 – 61,00	Слабая (0,114)	0,250
Креатинин, мкмоль/л	103,00	85,00 – 122,00	Нет связи (0,094)	0,284
СКФ, 25 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	$57,49 \pm 21,17$	53,86 – 61,12	Нет связи (-0,053)	0,542
Мочевина, ммоль/л	7,30	5,78 – 10,15	Нет связи (-0,004)	0,963
Белок, ммоль/л	$69,44 \pm 6,38$	68,33 – 70,54	Нет связи (0,025)	0,776
Калий, ммоль/л	4,00	3,70 – 4,50	Нет связи (-0,015)	0,870

Показатель крови, единица измерения	Количественное значение показателей крови		Теснота связи по шкале Чеддока	p
	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$		
Натрий, ммоль/л.	138,00	135,00 – 141,00	Нет связи (-0,018)	0,841
КК-МВ, ед/л	9,00	0,00 – 16,00	Нет связи (0,001)	0,988
Холестерин, ммоль/л	3,90	3,10 – 5,00	Слабая (0,241)	0,111
Триглицериды, ммоль/л	1,29	0,94 – 1,75	Умеренная (0,312)	0,039
ЛПВП, ммоль/л	0,96	0,76 – 1,08	Нет связи (0,051)	0,740
ЛПНП, ммоль/л	2,35	1,78 – 3,16	Нет связи (0,021)	0,892

Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 – Q_3$)

У пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП была выявлена достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем аммиака в крови и калием, триглицеридами, ЛПВП ($p=0,024$, $p=0,040$, $p=0,033$ соответственно) (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Взаимосвязь уровня аммиака в крови с лабораторными показателями крови у пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель крови, единица измерения	Количественное значение показателей крови		Теснота связи по шкале Чеддока	p
	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$		
Гемоглобин, г/л	$132,68 \pm 18,90$	126,72 – 138,65	Слабая (-0,146)	0,363
Эритроциты, $10^12/\text{л}$	$4,55 \pm 0,58$	4,37 – 4,74	Нет связи (-0,089)	0,579
Гематокрит, %	0,40	0,36 – 0,45	Нет связи -0,016)	0,919
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	203,00	171,00 – 236,00	Нет связи (-0,085)	0,597
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,24 \pm 2,08$	7,58 – 8,90	Слабая (-0,167)	0,296
Лимфоциты, %	$22,48 \pm 8,96$	19,65 – 25,30	Слабая (0,107)	0,507
Эозинофилы, %	2,00	1,00 – 2,70	Нет связи (-0,058)	0,718

Показатель крови, единица измерения	Количественное значение показателей крови		Теснота связи по шкале Чеддока	p
	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$		
Базофилы, %	$0,76 \pm 0,46$	0,61 – 0,91	Нет связи (0,028)	0,864
АЛТ, ед/л	22,00	17,00 – 32,00	Слабая (-0,236)	0,137
АСТ, ед/л	27,00	23,00 – 36,00	Слабая (0,113)	0,481
Общий билирубин, мкмоль/л	20,60	14,60 – 26,90	Слабая (0,217)	0,173
Прямой билирубин, мкмоль/л	5,00	4,10 – 6,70	Слабая (0,230)	0,148
Глюкоза, ммоль/л	6,50	5,50 – 8,00	Нет связи (-0,054)	0,736
ГГТ, ед/л	31,00	25,50 – 32,50	Слабая (0,138)	0,623
Креатинин, мкмоль/л	89,00	73,00 – 100,00	Нет связи (-0,054)	0,738
СКФ, 25 мл/мин/1,73м ²	$73,84 \pm 19,53$	67,68 – 80,01	Нет связи (0,046)	0,777
Мочевина, ммоль/л	6,30	4,90 – 7,10	Слабая (-0,208)	0,191
Белок, ммоль/л	$69,56 \pm 6,10$	67,64 – 71,49	Нет связи (0,023)	0,887
Калий, ммоль/л	$4,13 \pm 0,48$	3,98 – 4,28	Умеренная (-0,351)	0,024
Натрий, ммоль/л.	141,00	138,00 – 143,00	Слабая (-0,161)	0,316
КК-МВ, ед/л	15,00	10,00 – 18,00	Нет связи (0,044)	0,783
Холестерин, ммоль/л	$4,40 \pm 1,30$	3,99 – 4,80	Нет связи (-0,043)	0,789
Триглицериды, ммоль/л	1,30	1,10 – 1,84	Умеренная (-0,323)	0,040
ЛПВП, ммоль/л	0,92	0,85 – 1,13	Умеренная (-0,334)	0,033
ЛПНП, ммоль/л	$2,64 \pm 1,06$	2,30 – 2,97	Слабая (-0,100)	0,532

Примечание - Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$)

У пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП был достоверно выявлен более высокий уровень аммиака в крови при отсутствии сопутствующей патологии, такой как стенокардия напряжения, $p=0,019$ (таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Взаимосвязь уровня аммиака в крови с сопутствующими заболеваниями у пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Избыточная масса тела	Нет	77,00	66,50 – 128,00	1,000
	Да	89,00	67,00 – 126,25	
Индекс массы тела	Норма	77,00	66,50 – 128,00	0,435
	Ожирение 1 ст.	127,00	95,50 – 145,00	
	Ожирение 2 ст.	85,00	70,00 – 115,75	
	Ожирение 3 ст.	69,00	51,25 – 90,50	
	Ожирение 4 ст.	59,00	59,00 – 59,00	
	Дефицит массы тела	-	-	
ОНМК в анамнезе	Нет	91,00	67,00 – 127,00	0,333
	Да	60,00	60,00 – 60,00	
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	84,00	63,50 – 126,50	0,524
	Да	94,00	84,00 – 125,00	
Стенокардия напряжения	Нет	110,92	87,49 – 134,34	0,019
	Да	76,60	58,49 – 94,71	
Онкология	Нет	91,00	67,00 – 127,00	0,284
	Да	59,00	59,00 – 59,00	
Хронический бронхит	Нет	87,50	67,00 – 126,75	–
ХОБЛ	Нет	87,50	65,25 – 127,75	0,884
	Да	84,00	79,00 – 89,00	
Бронхиальная астма	Нет	87,50	67,00 – 126,75	–
Сахарный диабет	Нет	94,00	70,00 – 126,00	0,696
	Да	74,00	59,00 – 151,00	
Гипертоническая болезнь	Да	87,50	67,00 – 126,75	–
Заболевания щитовидной железы	Нет	91,00	67,00 – 127,00	0,593
	Да	76,00	67,00 – 110,00	

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Анемия	Нет	87,50	70,00 – 126,75	0,350
	Да	94,00	70,00 – 126,00	
Хроническая болезнь почек	Нет	91,00	48,00 – 134,00	0,789
	Да	84,00	67,00 – 126,00	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

У пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП достоверно зафиксирован более высокий уровень аммиака в крови при наличии избыточной массы тела (p=0,023) и хронической болезни почек (p=0,021) (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Взаимосвязь уровня аммиака в крови с сопутствующими заболеваниями у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Лишний вес	Нет	84,00	48,00 – 109,50	0,023
	Да	111,00	83,00 – 152,00	
Индекс массы тела	Норма	84,00	48,00 – 109,50	0,138
	Ожирение 1 ст.	93,00	83,00 – 141,00	
	Ожирение 2 ст.	114,00	87,00 – 156,00	
	Ожирение 3 ст.	104,50	78,75 – 133,75	
	Ожирение 4 ст.	95,00	75,00 – 133,00	
	Дефицит массы тела	157,50	152,75 – 162,25	
ОНМК в анамнезе	Нет	104,00	75,75 – 141,25	0,081
	Да	66,00	58,00 – 94,00	
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	98,50	78,50 – 140,75	0,493
	Да	106,00	59,50 – 139,50	

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Стенокардия напряжения	Нет	107,00	77,00 – 139,00	0,332
	Да	92,50	67,75 – 149,25	
Онкология	Нет	103,00	73,50 – 140,75	0,759
	Да	88,00	76,50 – 113,50	
Хронический бронхит	Нет	102,00	75,50 – 140,50	0,051
	Да	52,50	48,25 – 56,75	
ХОБЛ	Нет	96,00	73,00 – 140,75	0,880
	Да	107,00	96,50 – 113,50	
Бронхиальная астма	Нет	97,00	73,00 – 141,00	0,797
	Да	111,00	102,75 – 117,50	
Сахарный диабет	Нет	105,00	78,50 – 151,00	0,288
	Да	93,00	59,50 – 136,50	
Гипертоническая болезнь	Нет	90,00	46,00 – 115,00	0,272
	Да	103,00	75,75 – 140,25	
Заболевания щитовидной железы	Нет	101,00	73,00 – 140,25	0,558
	Да	84,00	84,00 – 84,00	
Анемия	Нет	97,00	71,00 – 147,00	0,953
	Да	105,50	83,25 – 130,00	
Хроническая болезнь почек	Нет	119,00	84,25 – 161,25	0,021
	Да	90,00	69,00 – 132,00	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

У пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП был выявлен достоверно более высокий уровень аммиака в крови при наличии ХОБЛ (p=0,022) и сахарного диабета (p=0,010) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Взаимосвязь уровня аммиака в крови с сопутствующими заболеваниями у пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП при поступлении в стационар

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		р
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Лишний вес	Отсутствие	64,00	46,50 – 122,00	0,648
	Наличие	81,00	55,00 – 109,50	
Индекс массы тела	Норма	64,00	46,50 – 122,00	0,406
	Ожирение 1 ст.	90,00	60,00 – 112,00	
	Ожирение 2 ст.	69,00	62,00 – 90,00	
	Ожирение 3 ст.	85,00	50,00 – 99,00	
	Ожирение 4 ст.	24,00	24,00 – 24,00	
	Дефицит массы тела	83,00	57,00 – 117,75	
ОНМК в анамнезе	Нет	81,00	55,00 – 111,75	0,531
	Да	54,00	53,00 – 81,50	
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	90,00	59,00 – 113,25	0,250
	Да	66,00	52,00 – 97,00	
Стенокардия напряжения	Нет	74,00	55,50 – 94,50	0,601
	Да	81,00	54,00 – 119,50	
Онкология	Нет	81,00	57,00 – 112,50	0,248
	Да	54,00	42,00 – 93,00	
Хронический бронхит	Нет	77,00	53,25 – 110,50	0,582
	Да	84,00	72,00 – 109,50	
ХОБЛ	Нет	84,50	57,00 – 112,50	0,022
	Да	42,00	24,00 – 64,00	
Бронхиальная астма	Нет	83,00	55,00 – 111,75	0,149
	Да	36,00	28,00 – 44,00	
Сахарный диабет	Нет	90,00	65,00 – 113,00	0,010
	Да	54,00	48,25 – 66,25	
Гипертоническая болезнь	Нет	187,00	187,00 – 187,00	0,151
	Да	77,00	53,75 – 109,50	

Показатель	Категория/ Наличие показателя	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	
Заболевания щитовидной железы	Нет	74,00	53,00 – 109,00	0,662
	Да	84,00	73,00 – 97,50	
Анемия	Нет	71,50	53,75 – 111,25	0,716
	Да	84,00	62,00 – 96,00	
Хроническая болезнь почек	Нет	90,00	90,00 – 90,00	0,704
	Да	77,00	53,75 – 111,25	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

3.2 Первичная оценка психоэмоционального, когнитивного и физического состояния пациентов с нарушением азотистого обмена

При поступлении в стационар у пациентов с ФП в сочетании с НАЖБП и у больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП были выявлены достоверные различия в показателях уровня усталости и активного внимания. Уровень усталости значимо хуже был у пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП, чем у больных с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП. Уровень активного внимания отмечался хуже в группе у пациентов с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Сравнительная характеристика показателей уровня усталости, активного внимания в обследуемых группах при поступлении в стационар

Параметр, единица измерения	Пароксизмальная ФП и НАЖБП (n=34)	Постоянная ФП и НАЖБП (n=129)	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	p1	p2	p3
Усталости, баллы	31,23±0,86	32,57±0,75	33,78±0,75	0,003	0,325	<0,001
Активное внимание, секунды	131,63±3,54	137±8,12	145,49±3,04	0,826	0,42	0,031

Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (М) ± стандартное отклонение (SD). p1 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с пароксизмальной ФП и НАЖБП и постоянной ФП и НАЖБП; p2 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с постоянной ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП; p3 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с пароксизмальной ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП. ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

При сравнении основных исследуемых групп были выявлены достоверные различия показателей качества жизни между здоровыми лицами (n=40) и пациентами с постоянной формой ФП и НАЖБП с ГА (n=63) и больными с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (n=41), $p < 0,001$. Все показатели КЖ, в том числе суммарные значения физического и психического состояния, у пациентов с ФП и НАЖБП были ниже, чем у больных с ИБС с синусовым ритмом и НАЖБП с ГА. Показатели общего состояния здоровья (GH) и социального функционирования (SF) значимо не различались, $p > 0,05$ (таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Показатели опросника качества жизни SF-36 в исследуемых группах до начала лечения

Показатель опросника SF-36	Группа сравнения Ме (Q ₁ – Q ₃)			p1	p2	p3
	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	Постоянная фибрилляция предсердий и НАЖБП (n=63)	Здоровые лица (n=40)			
PF	55,00 [31,25; 80,00]	40,00 [10,00; 65,00]	100,00 [96,25; 100,00]	0,028	<0,001	<0,001
RP	0,00 [0,00; 50,00]	0,00 [0,00; 0,00]	100,00 [81,25; 100,00]	0,031	<0,001	<0,001
BP	56,49 [40,99; 74,00]	40,99 [22,00; 61,99]	80,00 [74,00; 80,00]	0,026	0,026	<0,001
GH	40,00 [27,75; 59,25]	35,00 [25,00; 56,00]	67,00 [65,50; 71,50]	>0,05	0,005	0,001
VT	30,00 [15,00; 58,75]	20,00 [5,00; 30,00]	85,00 [80,00; 88,75]	0,010	0,002	<0,001
SF	62,50 [37,50; 87,50]	50,00 [25,00; 75,00]	87,50 [78,12; 87,50]	>0,05	>0,05	0,013
RE	0,00 [0,00; 33,30]	0,00 [0,00; 0,00]	100,00 [75,00; 100,00]	0,035	<0,001	<0,001
MH	48,00 [36,00; 75,00]	40,00 [24,00; 58,00]	88,00 [84,00; 91,00]	0,027	<0,001	<0,001
PCS	36,19 [26,19; 45,80]	28,67 [22,43; 35,56]	54,52 [53,84; 57,20]	0,012	0,001	<0,001
MCS	32,99 [27,98; 44,29]	31,10 [22,33; 37,20]	55,22 [53,07; 56,66]	0,024	0,003	<0,001

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). p1 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП и постоянной ФП и НАЖБП; p2 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с постоянной ФП и здоровыми лицами; p3 - статистическая значимость «р» при сравнении группы с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП и здоровыми лицами.

Показатели физического здоровья: PF-физическое функционирование, RP-ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ВР-интенсивность боли, GH- общее состояние здоровья; показатели психического здоровья: VT- жизненная активность, SF- социальное функционирование, RE-ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH- психическое здоровье; суммарные показатели: PCS- физического состояния, MCS- психического состояния

Учитывая, что по данным литературы гипераммониемия может вызывать саркопению, мы изучили показатели кистевой динамометрии, которая также характеризует физическое состояние организма. По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах ($p=0,282$). Однако показатель мышечной силы у пациентов, госпитализированных в стационар, был значимо ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p <0,001$) (таблица 3.10). Достоверных корреляционных связей между уровнем аммиака в крови и значениями динамометрии не выявлено ($p >0,05$).

Таблица 3.10 - Сравнительная характеристика показателей динамометрии в исследуемых группах

Исследуемая группа	Динамометрия		p
	Ме	Q ₁ – Q ₃	
Пациенты с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и НАЖБП, (n=34)	28,00	22,00 – 36,75	<0,001*
Пациенты с постоянной формой фибрилляцией предсердий и НАЖБП, (n=105)	31,00	25,50 – 42,00	
Пациенты с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП, (n=41)	27,00	22,50 – 31,50	
Здоровые лица, (n=40)	45,00	32,50 – 54,00	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). * - статистическая значимость «р» при сравнении групп с пароксизмальной, постоянной формой фибрилляции предсердий, ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП с группой здоровых лиц

В ходе исследования при сравнении показателей динамометрии по количеству сжиманий за 1 минуту в исследуемых группах были получены следующие результаты: достоверно более низкие показатели были зафиксированы

у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП по сравнению с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП ($p<0,001$) (таблица 3.11).

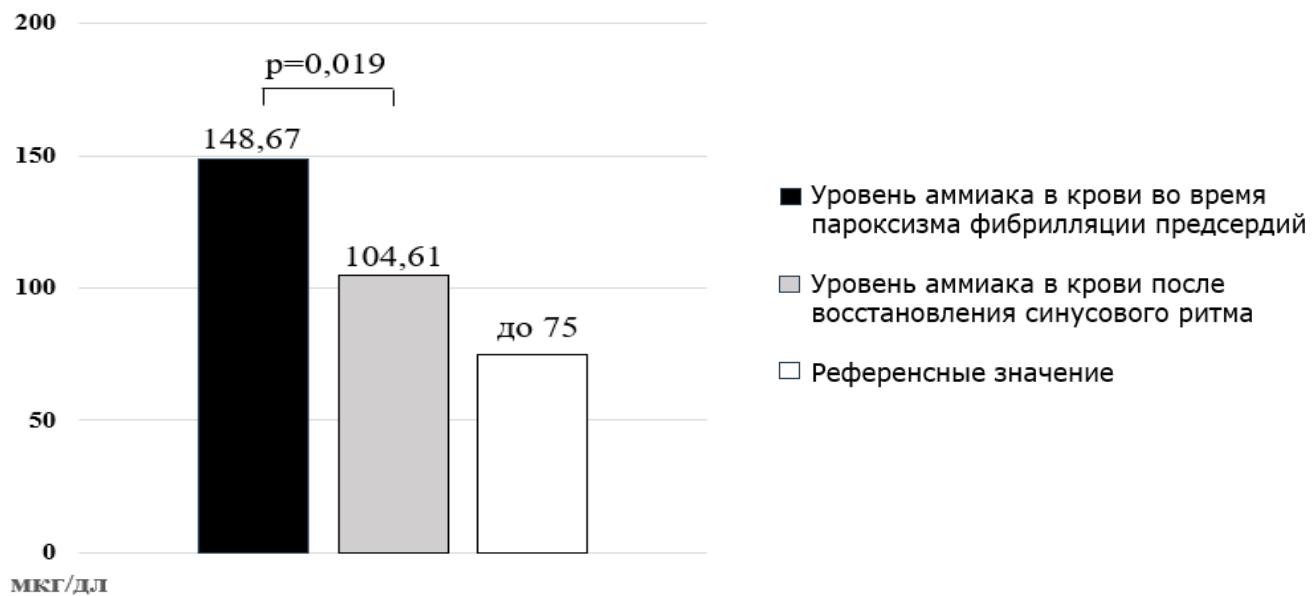
Таблица 3.11 - Сравнительная характеристика показателей динамометрии в исследуемых группах

Исследуемая группа	Динамометрия, количество сжиманий за 1 минуту		p
	$M \pm SD$	95% ДИ	
Пациенты с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и НАЖБП (n=34)	$19,97 \pm 3,08$	18,90 – 21,05	$< 0,001$ p ИБС – постоянная ФП $< 0,001$ p пароксизмальная ФП – постоянная ФП $< 0,001$
Пациенты с постоянной фибрилляцией предсердий и НАЖБП (n=105)	$15,39 \pm 3,57$	14,08 – 16,69	
Пациенты с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (n=41)	$22,14 \pm 3,59$	20,54 – 23,73	

Примечание - Данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± стандартное отклонение (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

3.3 Динамика уровня аммиака в крови, усталости, активного внимания у коморбидных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП на стандартной терапии

У коморбидных пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (n=34) во время пароксизма среднее значение аммиака в крови превышало верхнюю границу нормы в 2 раза. В динамике на 2-е сутки после медикаментозной кардиоверсии с восстановлением синусового ритма уровень аммиака в крови достоверно снижался ($p=0,019$) (рисунок 3.6).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.6 – Показатели уровня аммиака в крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП до и после восстановления синусового ритма

При статистическом анализе влияния уровня аммиака в крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП во время пароксизма и после восстановления синусового ритма на повторные госпитализации по поводу рецидива аритмии достоверных различий не найдено. Однако наблюдалась следующая тенденция: пациенты с более высоким уровнем аммониемии чаще обращались в стационар с рецидивом пароксизма фибрилляции предсердий вне зависимости от сроков повторной госпитализации (таблица 3.12, таблица 3.13).

При сравнительном анализе влияния уровня аммиака в крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП до и после восстановления синусового ритма на количество госпитализаций по поводу рецидива аритмии в течение 1 года достоверных различий не найдено (таблица 3.14, таблица 3.15). Однако наблюдалась следующая тенденция: пациенты с более высоким уровнем аммониемии после восстановления синусового ритма чаще

обращались в стационар с рецидивом пароксизма фибрилляции предсердий в течении 1 года.

Таблица 3.12 – Взаимосвязь уровня аммиака в крови во время пароксизма фибрилляции предсердий и частоты повторных госпитализаций по поводу рецидива аритмии в разные сроки наблюдения

Сроки повторной госпитализации	Наличие госпитализации	Уровень аммиака в крови во время пароксизма фибрилляции предсердий			p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
В течение 1 месяца	нет	128,00	86,25 – 176,00	30	1,000
	да	143,50	90,00 – 183,75	4	
В течение 6 месяцев	нет	111,50	76,75 – 164,00	22	0,207
	да	145,00	111,25 – 191,75	12	
В течение 1 года	нет	126,00	85,00 – 167,00	17	0,796
	да	136,00	90,00 – 189,00	17	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

Таблица 3.13 – Взаимосвязь уровня аммиака после восстановления синусового ритма и частоты повторных госпитализаций по поводу рецидива пароксизма фибрилляции предсердий в разные сроки наблюдения

Сроки повторной госпитализации	Наличие госпитализации	Уровень аммиака в крови после восстановления синусового ритма			p
		Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
В течение 1 месяца	нет	84,00	67,00 – 126,00	29	0,770
	да	109,00	67,00 – 156,00	5	
В течение 6 месяцев	нет	75,00	61,75 – 122,50	22	0,340
	да	114,00	79,75 – 128,00	12	
В течение 1 года	нет	77,00	70,00 – 130,00	17	0,679
	да	91,00	59,00 – 126,00	17	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

Таблица 3.14 – Влияние уровня аммиака в крови во время пароксизма фибрилляции предсердий на количество госпитализаций по поводу рецидива пароксизма фибрилляции предсердий в течение 1 года

Количество госпитализаций	Уровень аммиака в крови во время пароксизма фибрилляции предсердий			p
	Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
0	150,00	100,00 – 179,00	13	0,557
1-3	105,00	85,00 – 182,00	17	
4-6	97,50	71,25 – 123,75	2	
более 7	164,50	152,25 – 176,75	2	

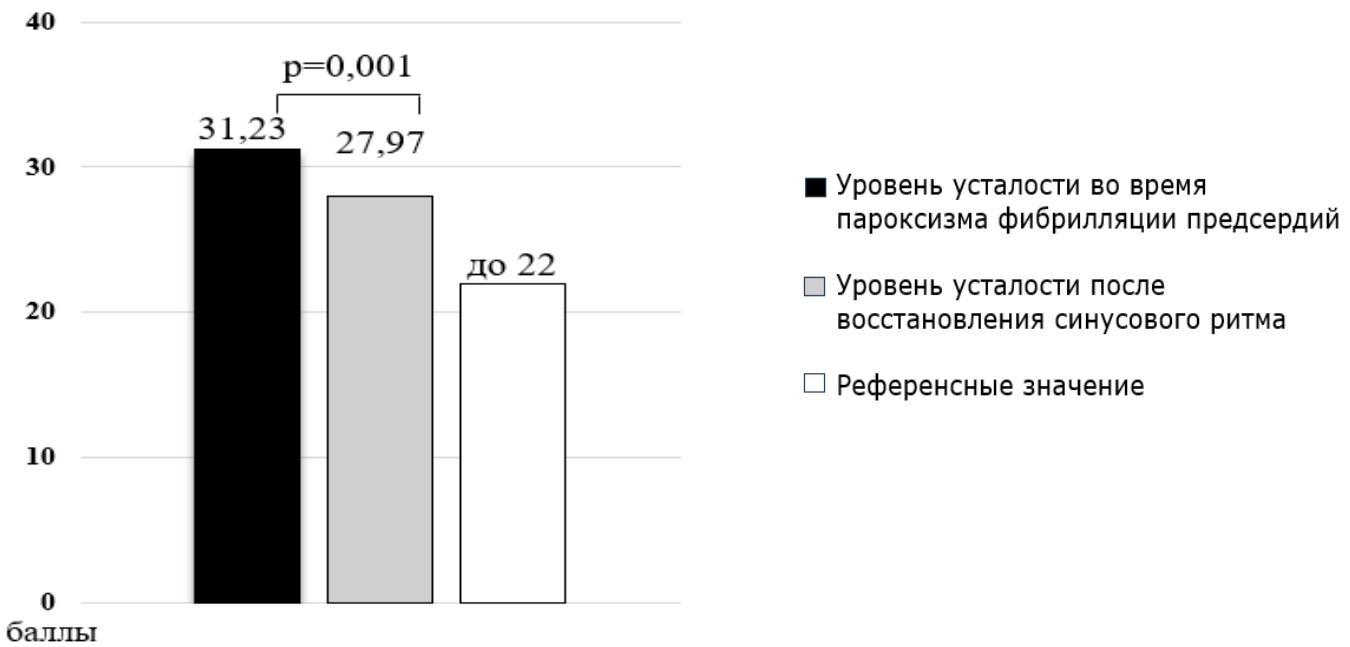
Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

Таблица 3.15 – Влияние уровня аммиака в крови после восстановления синусового ритма на количество госпитализаций по поводу рецидива пароксизма фибрилляции предсердий в течение 1 года

Количество госпитализаций	Уровень аммиака в крови после восстановления синусового ритма			p
	Ме	Q ₁ – Q ₃	n	
0	77,00	73,00 – 151,00	13	0,341
1-3	84,00	59,00 – 110,00	17	
4-6	100,50	83,75 – 117,25	2	
более 7	147,00	135,50 – 158,50	2	

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП после медикаментозной кардиоверсии показатель уровня усталости достоверно уменьшился (p=0,001) (рисунок 3.7), однако уровень активного внимания существенно не изменился (p=0,346) (рисунок 3.8).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

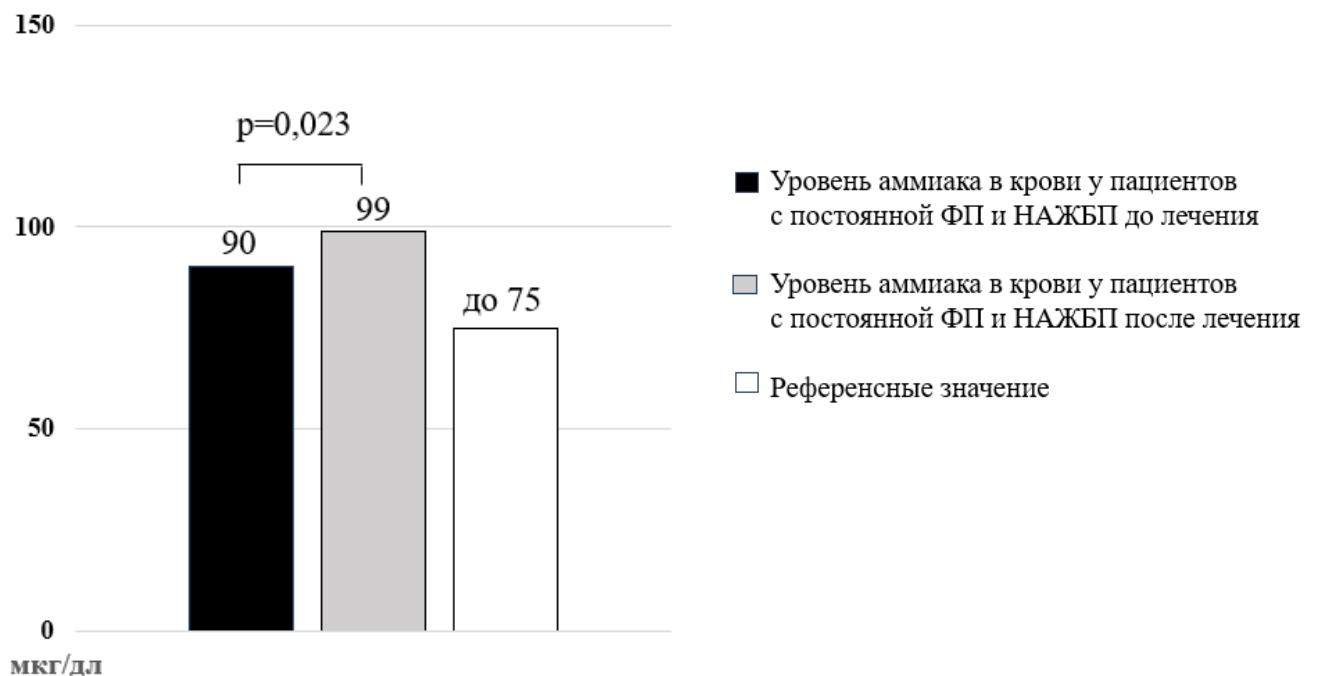
Рисунок 3.7 – Показатели уровня усталости у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП до и после восстановления синусового ритма



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.8 – Показатели уровня активного внимания у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП до и после восстановления синусового ритма

При оценке динамики уровня аммиака в крови на 10-е сутки пребывания в стационаре на стандартной терапии у пациентов с постоянной или персистирующей формой ФП и НАЖБП ($n=105$) было выявлено, что уровень аммониемии достоверно увеличился ($p=0,023$) (рисунок 3.9).

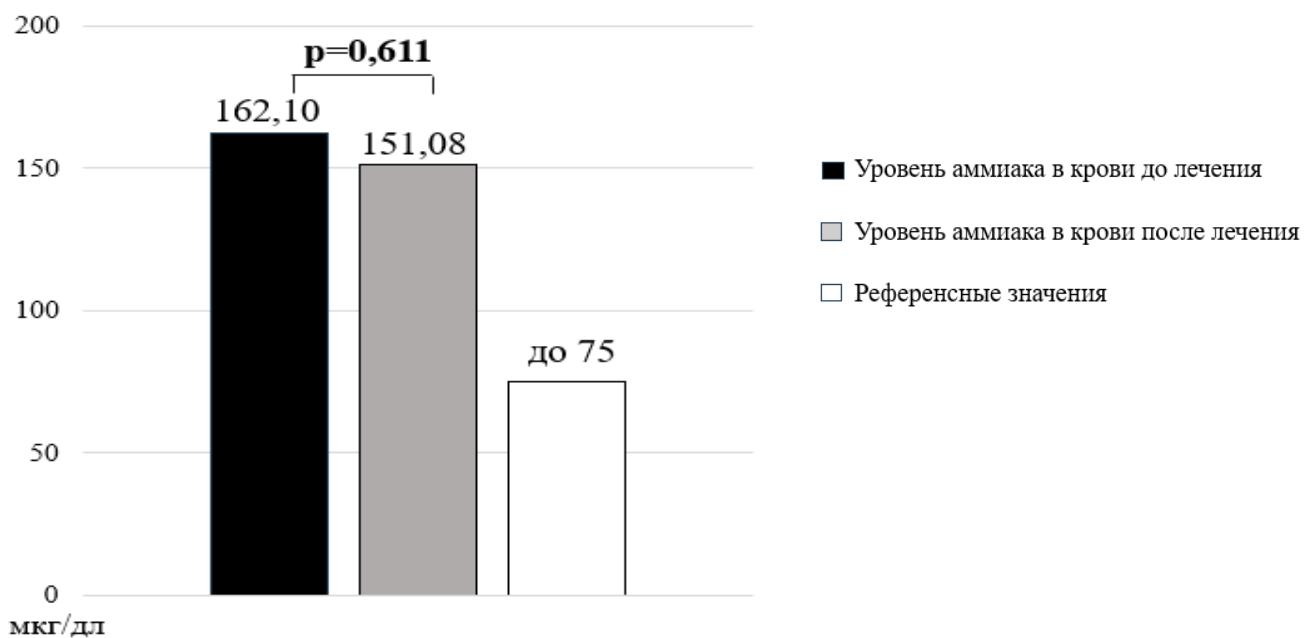


Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.9 – Показатели уровня аммиака в крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП до и после лечения

3.4 Оценка эффективности гипоаммониемической терапии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией

В динамике через 10 дней у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией ($n=39$) на фоне стандартной терапии уровень аммиака в крови не имел статистически значимых различий до и после лечения ($p=0,611$) (рисунок 3.10).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.10 - Динамика уровня аммиака в крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию

Также в данной группе исследуемых не была выявлена зависимость между гипераммониемией и лабораторными анализами крови до лечения, тогда как после лечения были отмечены достоверные корреляционные связи со следующими показателями: умеренные положительные с АЛТ, АСТ, ГГТ, общим и прямым билирубином ($p=0,014$, $p=0,035$, $p=0,023$, $p=0,010$, $p=0,017$ соответственно) и слабая отрицательная с уровнем калия ($p=0,034$) (таблица 3.16).

В 2-х группах у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией до и после лечения статистически значимых различий показателей натрийуретического пептида не выявлено, $p < 0,420$ и $p < 0,755$ соответственно.

Таблица 3.16 - Динамика взаимосвязи между гипераммониемией и лабораторными показателями крови до и после лечения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию

Показатель, единица измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Гемоглобин, г/л	Нет связи (0,047)	0,778	Умеренная (-0,329)	0,183
Эритроциты, 10 ¹² /л	Нет связи (0,060)	0,726	Слабая (-0,167)	0,507
Гематокрит, %	Нет связи (0,061)	0,718	Умеренная (-0,337)	0,172
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Слабая (0,272)	0,103	Слабая (-0,172)	0,494
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Слабая (-0,278)	0,095	Нет связи (-0,020)	0,938
Лимфоциты, %	Нет связи (-0,037)	0,828	Слабая (-0,145)	0,567
Эозинофилы, %	Нет связи (0,013)	0,941	Нет связи (-0,079)	0,757
Базофилы, %	Слабая (0,113)	0,505	Нет связи (-0,049)	0,847
АЛТ, ед/л	Нет связи (0,075)	0,654	Умеренная (0,484)	0,014
АСТ, ед/л	Нет связи (0,094)	0,582	Умеренная (0,423)	0,035
Общий билирубин, мкмоль/л	Слабая (0,135)	0,420	Умеренная (0,495)	0,010
Прямой билирубин, мкмоль/л	Слабая (0,120)	0,474	Умеренная (0,472)	0,017
ГГТ, ед/л	Умеренная (0,310)	0,210	Умеренная (0,472)	0,023
Глюкоза, ммоль/л	Слабая (-0,255)	0,122	Нет связи (0,031)	0,884
Креатинин, мкмоль/л	Слабая (-0,103)	0,538	Слабая (0,162)	0,439
Мочевина, ммоль/л	Нет связи (-0,079)	0,637	Слабая (0,227)	0,275
Белок, ммоль/л	Нет связи (-0,030)	0,861	Умеренная (-0,379)	0,067
Калий, ммоль/л	Слабая (-0,122)	0,491	Слабая (-0,259)	0,034
Натрий, ммоль/л	Слабая (-0,224)	0,210	Нет связи (0,067)	0,756
Холестерин, ммоль/л	Слабая (0,231)	0,176	Нет связи (-0,072)	0,711
Триглицериды, ммоль/л	Нет связи (0,069)	0,714	Нет связи (0,038)	0,859
ЛПВП, ммоль/л	Слабая (0,197)	0,257	Слабая (-0,110)	0,576
ЛПНП, ммоль/л	Слабая (0,110)	0,525	Слабая (-0,296)	0,119

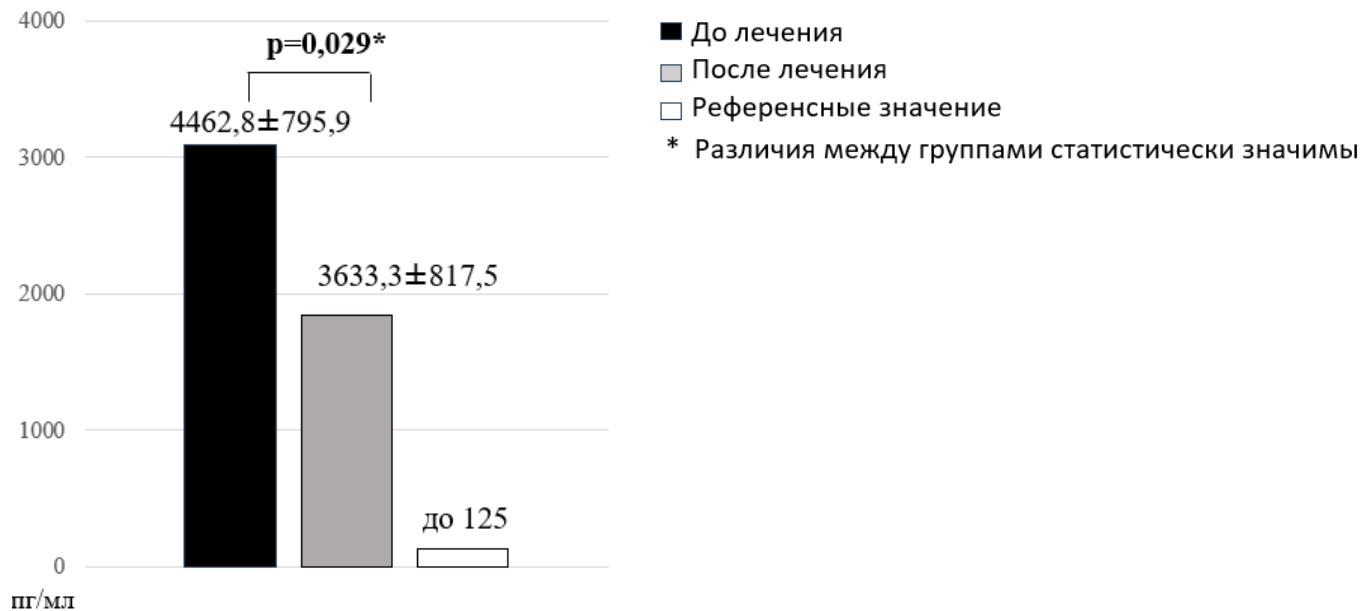
При оценке динамики натрийуретического пептида было выявлено достоверное снижение данного показателя в обеих группах, $p < 0,04$ – у пациентов на стандартной терапии, $p < 0,029$ – у пациентов, получавших дополнительную

терапию L-орнитин-L-аспартат (рисунок 3.11, рисунок 3.12).



Примечание - Данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± стандартное отклонение (SD)

Рисунок 3.11 - Динамика уровня натрийуретического пептида у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию



Примечание - Данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± стандартное отклонение (SD)

Рисунок 3.12 - Динамика уровня натрийуретического пептида у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат

У пациентов на стандартной терапии до начала лечения выявлена достоверная связь между натрийуретическим пептидом и лимфоцитами (умеренная отрицательная $p=0,010$) и креатинином (умеренная положительная, $p=0,027$). В динамике после лечения зафиксирована заметная отрицательная связь с тромбоцитами ($p=0,007$) и умеренные отрицательные с калием и триглицеридами ($p=0,017$, $p=0,049$ соответственно) (таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Динамика взаимосвязи между натрийуретическим пептидом и лабораторными показателями крови до и после лечения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию

Показатели, единицы измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Гемоглобин, г/л	Слабая (-0,110)	0,519	Слабая (-0,140)	0,570
Эритроциты, $10^12/\text{л}$	Слабая (-0,119)	0,491	Умеренная (-0,412)	0,090
Гематокрит, %	Нет связи (-0,50)	0,772	Слабая (-0,278)	0,264
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	Слабая (-0,250)	0,141	Заметная (-0,612)	0,007
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Слабая (0,129)	0,452	Слабая (-0,129)	0,610
Лимфоциты, %	Умеренная (-0,426)	0,010	Умеренная (-0,311)	0,209
Эозинофилы, %	Нет связи (-0,087)	0,613	Слабая (-0,183)	0,467
Базофилы. %	Умеренная (0,300)	0,075	Слабая (-0,132)	0,602
АЛТ, ед/л	Нет связи (0,023)	0,891	Умеренная (0,351)	0,093
АСТ, ед/л	Нет связи (0,012)	0,945	Слабая (0,124)	0,562
Общий билирубин, мкмоль/л	Слабая (0,246)	0,143	Слабая (0,132)	0,540
Прямой билирубин, мкмоль/л	Слабая (0,245)	0,144	Слабая (0,207)	0,344
ГГТ, ед/л	Слабая (-0,229)	0,362	Нет связи (-0,023)	0,924
Глюкоза, ммоль/л	Слабая (0,137)	0,420	Слабая (-0,259)	0,222
Креатинин, мкмоль/л	Умеренная (0,364)	0,027	Нет связи (0,093)	0,665
Мочевина, ммоль/л	Слабая (0,295)	0,076	Нет связи (0,057)	0,791
Белок, ммоль/л	Умеренная (-0,303)	0,072	Умеренная (-0,386)	0,063

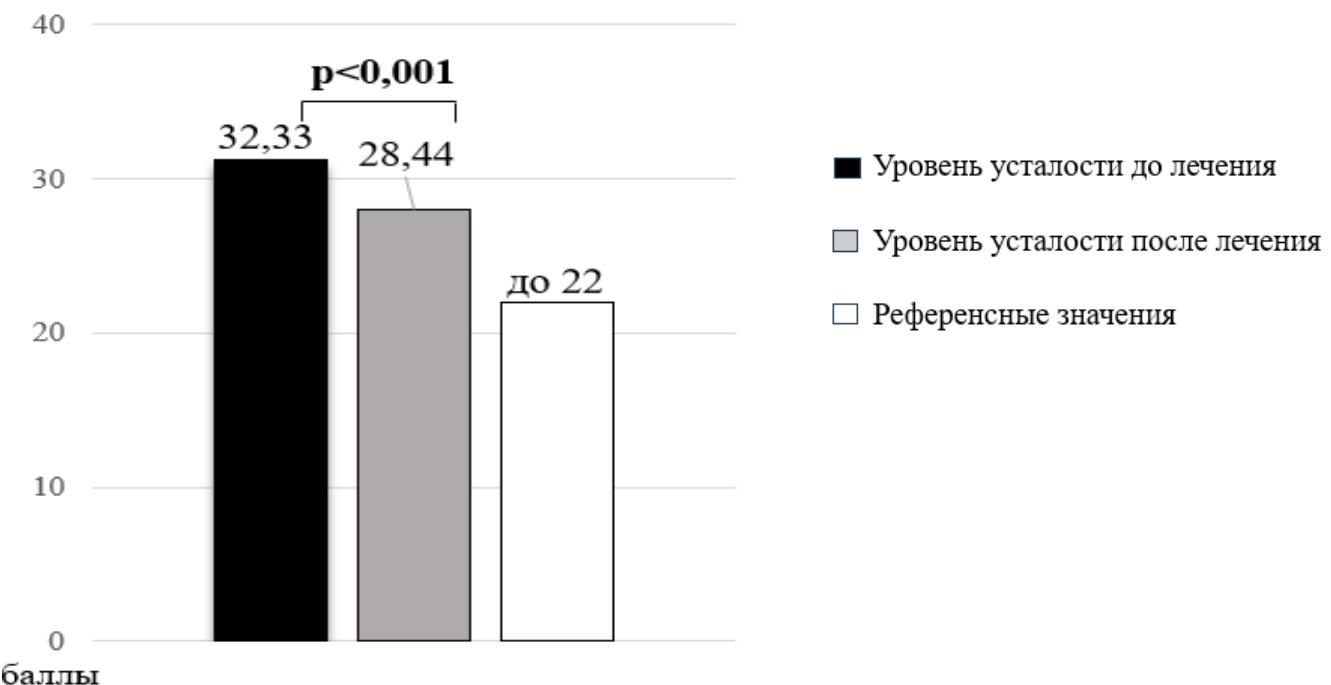
Показатели, единицы измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Калий, ммоль/л	Слабая (-0,122)	0,493	Умеренная (-0,492)	0,017
Натрий, ммоль/л.	Слабая (-0,128)	0,477	Умеренная (-0,334)	0,120
Холестерин, ммоль/л	Слабая (-0,101)	0,564	Умеренная (-0,322)	0,116
Триглицериды, ммоль/л	Слабая (-0,298)	0,109	Умеренная (-0,435)	0,049
ЛПВП, ммоль/л	Слабая (-0,192)	0,277	Слабая (-0,167)	0,436
ЛПНП, ммоль/л	Нет связи (0,030)	0,866	Нет связи (-0,075)	0,723

У пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП с гипераммониемией (n=39), получавших стандартную терапию, значения активного внимания не имели статистически значимых различий до и после лечения ($p=0,746$), однако уровень общей усталости достоверно снизился ($p <0,001$) (рисунок 3.13, рисунок 3.14).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.13 - Динамика уровня активного внимания у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.14 - Динамика уровня усталости у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней стандартную терапию

При оценке качества жизни показатели физического функционирования (PF), а также суммарные показатели физического состояния (PCS) достоверно улучшились относительно исходного уровня ($p = 0,036$ и $p = 0,048$ соответственно). Показатели ролевого функционирования (RP), обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли (BP), общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), ролевого функционирования (RE), обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья (MH), суммарные показатели психического состояния (MCS) в динамике значимо не различались ($p > 0,05$) (таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии

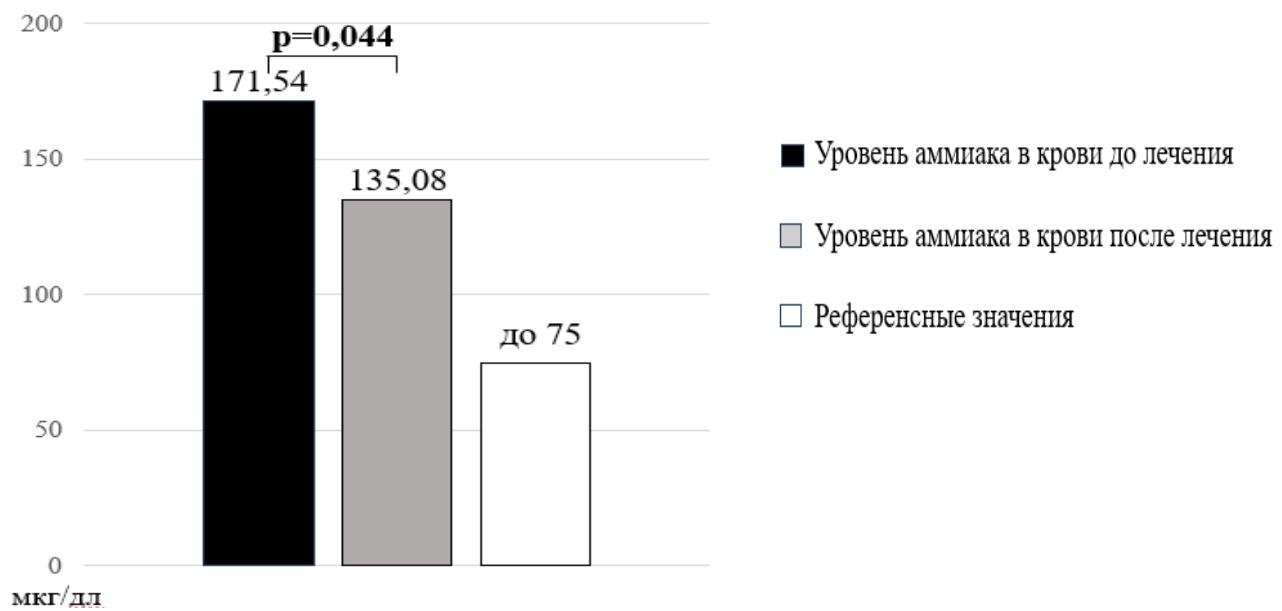
Показатель опросника SF-36	Стандартная терапия Ме (Q ₁ – Q ₃)		p
	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)	
PF	40 [10,00; 60,00]	55 [27,50; 75,00]	0,036
RP	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 25,00]	0,179
BP	44,53 [37,37; 51,70]	39,11 [39,11; 54,47]	0,606
GH	35 [25,00; 56,00]	35 [30,00; 48,50]	0,395
VT	15 [5,00; 30,00]	25 [15,0; 35,00]	0,160
SF	50 [25,00; 62,50]	50 [25; 62,50]	0,454
RE	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 16,65]	0,503
MH	40 [24,00; 52,0]	40 [28,00; 52,00]	0,470
PCS	28,12 [22,76; 35,73]	33,22 [23,84; 43,52]	0,048
MCS	29,67 [22,32; 35,92]	30,69 [25,79; 34,71]	0,380

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃).

PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PCS – суммарные показатели физического состояния; MCS – суммарные показатели психического состояния

У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией (n=24) на фоне дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом зафиксировано значимое снижение уровня аммиака в крови (p=0,044) (рисунок 3.15).

В группе исследуемых, получавших L-орнитин-L-аспартат, не была выявлена зависимость между гипераммониемией и лабораторными анализами крови до лечения, тогда как после лечения были отмечены достоверные корреляционные связи со следующими показателями: заметная отрицательная с эритроцитами (p=0,040), заметная положительная с калием (p <0,001) и умеренная положительная с уровнем холестерином (p=0,048) (таблица 3.19).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.15 - Динамика уровня аммиака в крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат

Таблица 3.19 - Динамика взаимосвязи между гипераммониемией и лабораторными показателями крови до и после лечения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат

Показатели, единицы измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Гемоглобин, г/л	Слабая (0,236)	0,266	Умеренная (-0,335)	0,314
Эритроциты, $10^12/\text{л}$	Нет связи (0,088)	0,688	Заметная (-0,625)	0,040
Гематокрит, %	Слабая (0,215)	0,336	Заметная (-0,569)	0,068
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	Нет связи (0,052)	0,812	Умеренная (-0,367)	0,267
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Нет связи (0,045)	0,839	Умеренная (0,485)	0,131
Лимфоциты, %	Слабая (-0,195)	0,372	Нет связи (-0,000)	1,000
Эозинофилы, %	Нет связи (0,052)	0,796	Слабая (-0,209)	0,536

Показатели, единицы измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Базофилы, %	Умеренная (-0,322)	0,134	Слабая (-0,213)	0,529
АЛТ, ед/л	Слабая (0,143)	0,504	Слабая (0,101)	0,720
АСТ, ед/л	Нет связи (-0,054)	0,801	Нет связи (0,071)	0,802
Общий билирубин, мкмоль/л	Слабая (-0,135)	0,529	Нет связи (0,099)	0,725
Прямой билирубин, мкмоль/л	Нет связи (-0,042)	0,845	Нет связи (0,015)	0,957
ГГТ, ед/л	Нет связи (0,046)	0,834	Нет связи (0,023)	0,937
Глюкоза, ммоль/л	Слабая (-0,130)	0,544	Нет связи (0,005)	0,987
Креатинин, мкмоль/л	Слабая (0,204)	0,340	Слабая (-0,296)	0,285
Мочевина, ммоль/л	Слабая (0,102)	0,634	Нет связи (-0,037)	0,897
Белок, ммоль/л	Нет связи (0,027)	0,900	Слабая (-0,103)	0,716
Калий, ммоль/л	Нет связи (0,067)	0,755	Заметная (0,694)	<0,001
Натрий, ммоль/л.	Слабая (0,156)	0,467	Слабая (0,130)	0,285
Холестерин, ммоль/л	Слабая (0,109)	0,621	Умеренная (0,417)	0,048
Триглицериды, ммоль/л	Нет связи (0,095)	0,708	Слабая (0,290)	0,243
ЛПВП, ммоль/л	Умеренная (-0,315)	0,154	Умеренная (0,381)	0,081
ЛПНП, ммоль/л	Нет связи (0,085)	0,700	Умеренная (0,364)	0,088

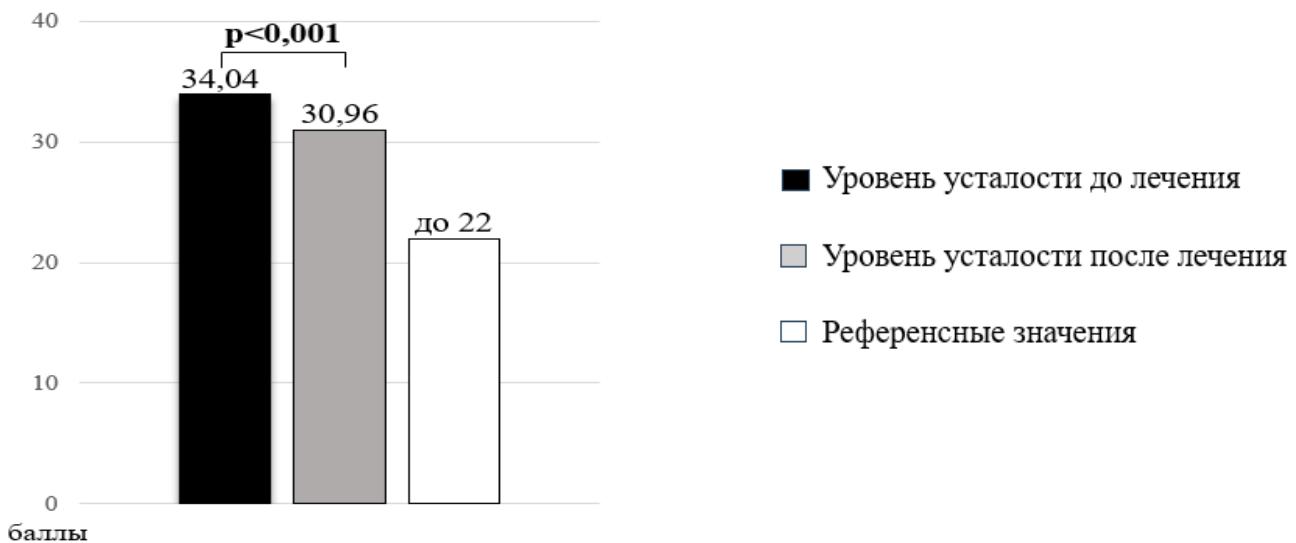
До начала лечения в данной группе также были зафиксированы следующие корреляционные связи: между уровнем натрийуретического пептида и гемоглобином, эозинофилами (умеренная отрицательная, $p=0,025$ и $p=0,031$ соответственно), прямым билирубином (заметная положительная, $p=0,008$), холестерином и триглицеридами (заметные отрицательные, $p=0,002$ и $p=0,003$ соответственно), ЛПНП (высокая отрицательная, $p <0,001$). После 10-ти дневного курса L-орнитина-L-аспартата были выявлены достоверные зависимости между НУП и гемоглобином (заметная отрицательная, $p=0,006$), гематокритом (умеренная отрицательная, $p=0,017$), натрием, холестерином, триглицеридами, ЛПНП (заметные отрицательные, $p=0,016$, $p=0,009$, $p=0,002$, $p=0,004$ соответственно) (таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Динамика взаимосвязи между натрийуретическим пептидом и лабораторными показателями крови до и после лечения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат

Показатели, единицы измерения	Теснота связи по шкале Чеддока			
	До лечения	p	После лечения	p
Гемоглобин, г/л	Умеренная (-0,455)	0,025	Заметная (-0,668)	0,006
Эритроциты, 10*12/л	Нет связи (0,004)	0,986	Умеренная (-0,436)	0,104
Гематокрит, %	Умеренная (-0,316)	0,151	Заметная (-0,604)	0,017
Тромбоциты, 10*9/л	Нет связи (-0,002)	0,993	Слабая (-0,125)	0,657
Лейкоциты, 10*9/л	Нет связи 0,043)	0,846	Слабая (-0,259)	0,351
Лимфоциты, %	Умеренная (-0,312)	0,147	Слабая (-0,193)	0,491
Эозинофилы, %	Умеренная (-0,450)	0,031	Слабая (0,152)	0,588
Базофилы. %	Слабая (0,205)	0,348	Нет связи (-0,089)	0,753
АЛТ, ед/л	Слабая (0,114)	0,597	Слабая (0,191)	0,434
АСТ, ед/л	Умеренная (0,365)	0,079	Слабая (0,114)	0,641
Общий билирубин, мкмоль/л	Слабая (0,297)	0,159	Нет связи (-0,047)	0,847
Прямой билирубин, мкмоль/л	Заметная (0,525)	0,008	Слабая (0,183)	0,452
ГГТ, ед/л	Слабая (0,235)	0,279	Нет связи (0,0820)	0,746
Глюкоза, ммоль/л	Слабая (-0,207)	0,332	Слабая (-0,203)	0,403
Креатинин, мкмоль/л	Слабая 90,278)	0,188	Нет связи (0,011)	0,966
Мочевина, ммоль/л	Умеренная (0,345)	0,098	Слабая (0,119)	0,626
Белок, ммоль/л	Нет связи (-0,091)	0,673	Слабая (-0,190)	0,437
Калий, ммоль/л	Слабая (-0,233)	0,274	Умеренная (-0,416)	0,077
Натрий, ммоль/л.	Слабая (-0,220)	0,301	Заметная (-0,543)	0,016
Холестерин, ммоль/л	Заметная (-0,608)	0,002	Заметная (-0,546)	0,009
Триглицериды, ммоль/л	Заметная (-0,657)	0,003	Заметная (-0,690)	0,002
ЛПВП, ммоль/л	Слабая (-0,200)	0,372	Нет связи (0,088)	0,703
ЛПНП, ммоль/л	Высокая (-0,706)	<0,001	Заметная (-0,587)	0,004

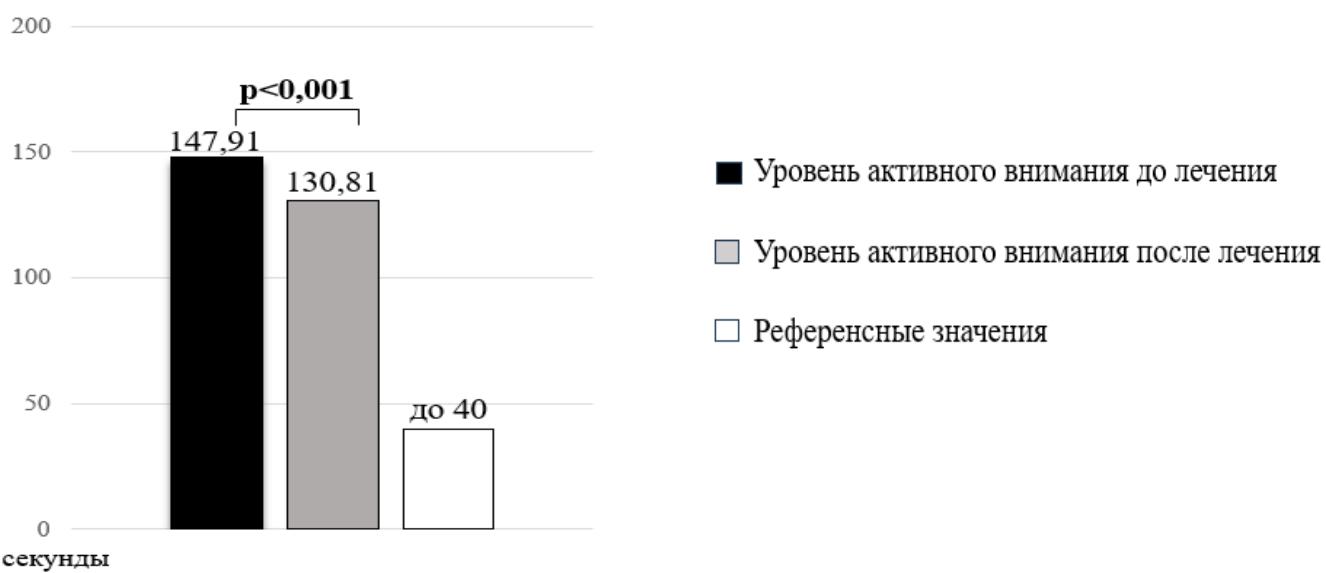
На фоне дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом зафиксировано значимое снижение уровня общей усталости (p <0,001), улучшилось активное

внимание ($p < 0,001$) (рисунок 3.16, рисунок 3.17).



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (М) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.16 - Динамика уровня усталости у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат



Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (М) без указания стандартных отклонений

Рисунок 3.17 - Динамика уровня активного внимания у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией, получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспартат

Также было зафиксировано достоверное улучшение показателей качества жизни, $p < 0,05$: физического функционирования (PF), ролевой деятельности (RP), телесной боли (BP), общего здоровья (GH), жизнеспособности (VT), психического здоровья (MH), суммарных показателей душевного (MCS) и физического (PCS) благополучия; за исключением значений социального (SF) и ролевого функционирования (RE), обусловленных эмоциональным состоянием, $p > 0,05$ (таблица 3.21).

Таблица 3.21 - Динамика показателей опросника SF-36 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом

Показатель опросника SF-36	Терапия L-орнитином-L-аспартатом Ме (Q ₁ – Q ₃)		p
	До лечения (n=24)	После лечения (n=24)	
PF	42,50 [8,75; 75,00]	62,50 [42,50; 81,25]	<0,001
RP	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 25,00]	<0,034
BP	43,66 [32,50; 54,83]	51,12 [41,13; 61,11]	<0,001
GH	42,71 [33,56; 51,86]	53,33 [44,77; 61,90]	<0,001
VT	25 [3,75; 35,00]	25 [25,0; 60,00]	<0,001
SF	62,50 [25,00; 100,00]	62,50 [37,50; 87,50]	0,1118
RE	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 8,33]	0,109
MH	42,83 [31,74; 53,93]	50,33 [39,79; 60,87]	0,009
PCS	29,59 [22,09; 35,41]	38,45 [30,51; 44,09]	<0,001
MCS	33,53 [28,40; 38,67]	36,32 [31,69; 40,94]	0,022

Примечание - Количественные данные представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃).

PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PCS – суммарные показатели физического состояния; MCS – суммарные показатели психического состояния

В 2-х группах у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией до начала лечения статистически значимых

различий показателей качества жизни не выявлено. После курса стандартной терапии достоверно были зафиксированы более худшие показатели общего состояния здоровья (GH), $p=0,042$, психического здоровья, а именно жизненной активности (VT), $p=0,017$, социального функционирования (SF), $p=0,032$, в сравнении с больными, получавшими дополнительную терапию L-орнитином-L-аспартатом (таблица 3.22).

Таблица 3.22 - Сравнение показателей опросника SF-36 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии и на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом до и после лечения

Показатель опросника SF-36	Пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией					p	
	До лечения		p	После лечения			
	Стандартная терапия (n=39)	Терапия L-орнитином-L-аспартатом (n=24)		Стандартная терапия (n=39)	Терапия L-орнитином-L-аспартатом (n=24)		
PF	40,00 [10,00; 60,00]	42,50 [8,75; 75,00]	0,760	55,00 [27,50; 77,50]	62,50 [42,50; 81,25]	0,164	
RP	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,486	0,00 [0,00; 25,00]	0,00 [0,00; 25,00]	0,688	
BP	44,53 (37,37-51,70)	43,66 (32,50-54,83)	0,888	46,79 (40,99-57,00)	51,12 (41,13-61,11)	0,483	
GH	35,00 [25,00; 56,00]	45,00 [25,00; 55,50]	0,825	35,00 [30,00; 48,50]	54,50 [40,00; 68,25]	0,042	
VT	15,00 [5,00; 30,00]	25,00 [3,75; 35,00]	0,436	25,00 [15,00; 35,00]	37,50 [25,00; 60,00]	0,017	
SF	50,00 [25,00; 62,50]	62,50 [25,0; 100,00]	0,134	47,42 (39,29-56,20)	62,50 (50,15-74,85)	0,032	
RE	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,521	0,00 [0,00; 16,65]	0,00 [0,00; 8,33]	0,926	
MH	40,10 (32,78-47,43)	42,83 (31,74-53,93)	0,663	40,00 [28,00; 52,00]	52,00 [28,00; 73,00]	0,206	
PCS	28,12 [22,76; 35,73]	29,59 [22,09; 35,41]	0,910	33,22 [23,84; 43,52]	38,45 [30,51; 44,09]	0,139	
MCS	29,67 [22,32; 35,92]	32,05 [24,32; 41,17]	0,515	30,69 [25,79; 34,71]	35,79 [25,85; 42,74]	0,098	

Примечание - Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним арифметическим показателем (M) и стандартным отклонением (SD). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное

физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PCS – суммарные показатели физического состояния; MCS – суммарные показатели психического состояния

При сравнительном анализе показателей динамометрии при поступлении в стационар и по окончании госпитализации в обеих группах исследуемых статистически значимых различий мышечной силы выявлено не было ($p=0,253$ и $p=0,077$ соответственно). В динамике через 10 дней у больных на фоне стандартной и дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом наблюдалась тенденция в виде улучшения мышечной силы, однако нормальных значений показатели так и не достигли ($p=0,133$ и $p=0,061$ соответственно) (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Динамика показателей динамометрии до и после лечения в зависимости от получаемой терапии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией

Терапия	Динамометрия, кг				p	
	До лечения		После лечения			
	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃		
Стандартная (n=39)	21,00	18,00 – 26,50	25,00	18,00-34,50	0,133	
L-орнитин- L-аспартат (n=24)	23,50	20,00 – 31,50	28,00	23,50-39,25	0,061	
p	0,253		0,077		–	

Примечание - Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃)

При корреляционном анализе уровня аммиака в крови и параметров УЗИ сердца у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии были выявлены более высокие значения ГА у больных с нарушенной фракцией выброса левого желудочка ($p=0,014$). Также наблюдалась тенденция более высоких значений гипераммониемии у пациентов, имеющих низкую ФВ ЛЖ <40%, наличие любого порока сердца, митрального стеноза, тяжёлой триkuspidальной недостаточности, дилатации камер сердца, ГМЛЖ (таблица 3.24).

Таблица 3.24 - Взаимосвязь между уровнем аммиака в крови и параметрами ЭХОКС у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Фракция выброса, %	Сохранена	152,46 ± 41,44	134,96 – 169,96	0,085
	Умеренно снижена	229,67 ± 108,20	116,12 – 343,22	
	Низкая	248,33 ± 102,29	140,98 – 355,69	
Фракция выброса левого желудочка	Сохранена	152,46 ± 41,44	134,96 – 169,96	0,014
	Нарушена	239,00 ± 100,86	174,92 – 303,08	
Наличие любого порока сердца	Нет	161,50	138,00 – 190,00	0,794
	Да	164,00	130,25 – 200,00	
Количество пороков сердца	Нет	161,50	138,00 – 190,00	0,857
	Один	153,50	113,00 – 225,75	
	Два	168,00	136,00 – 200,50	
	Три	153,00	130,00 – 194,00	
	Более трёх	207,50	183,75 – 231,25	
Аортальный стеноз	Нет	166,00	130,00 – 200,00	0,357
	Да	160,00	160,00 – 160,00	
Митральный стеноз	Нет	161,00	128,00 – 200,00	0,357
	Да	200,50	163,25 – 243,00	
Митральная недостаточность	Нет	168,00	128,00 – 204,00	0,986
	Умеренная	158,00	130,25 – 200,00	
	Выраженная	162,00	162,00 – 162,00	
Трикуспидальная недостаточность	Нет	154,00	106,75 – 273,50	0,827
	Умеренная	167,00	133,00 – 200,00	
	Выраженная	162,00	135,50 – 208,50	
	Тяжёлая	228,00	192,00 – 264,00	
Аортальная недостаточность	Нет	167,00	139,00 – 200,00	0,618
	Да	160,00	120,00 – 201,00	

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Дилатация камер сердца	Нет	147,00	117,00 – 177,00	0,647
	Да	164,00	130,75 – 200,00	
Наличие лёгочной гипертензии	Нет	169,00	133,00 – 214,75	0,425
	Да	159,00	130,25 – 193,00	
Степень лёгочной гипертензии	Нет	185,00	142,50 – 242,25	0,253
	Умеренная	155,00	120,00 – 166,00	
	Значительная	168,00	131,50 – 203,50	
ГМЛЖ	Нет	148,00	119,50 – 185,00	0,294
	Да	166,00	130,50 – 203,50	

Примечание - Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним арифметическим показателем (M) и стандартным отклонением (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные, не соответствующиециальному распределению, представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

При корреляционном анализе уровня аммиака в крови и параметров УЗИ сердца у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной гипоаммониемической терапии достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Однако в процессе исследования была выявлена определенная взаимосвязь между уровнем ГА и рядом показателей ЭХОКГ. В частности, зафиксировано нарастание гипераммониемии по мере снижения фракции выброса. В то же время при наличии ГМЛЖ, любого порока сердца, аортального стеноза, лёгочной гипертензии фиксировались более высокие показатели ГА, но достоверность не была достигнута (p>0,05) (таблица 3.25).

У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии до лечения были выявлены достоверно более высокие уровни НУП при низкой ФВ ЛЖ <40% (p=0,016). У пациентов с нарушенной ФВ ЛЖ, митральным стенозом и недостаточностью, аортальной недостаточностью, лёгочной гипертензией и ГМЛЖ прослеживалась тенденция к

высоким показателям уровня натрийуретического пептида (таблица 3.26).

Таблица 3.25 - Взаимосвязь между уровнем аммиака в крови и параметрами ЭХОКС у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом до лечения

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Фракция выброса, %	Сохранена	134,50	121,00 – 157,50	0,259
	Умеренно снижена	157,00	145,00 – 168,50	
	Низкая	171,00	155,00 – 190,50	
Фракция выброса левого желудочка	Сохранена	134,50	121,00 – 157,50	0,114
	Нарушена	164,50	153,25 – 187,50	
Наличие любого порока сердца	Нет	139,00	130,00 – 157,00	0,499
	Да	153,00	128,50 – 189,00	
Количество пороков сердца	Один	140,80 ± 17,24	119,39 – 162,21	0,608
	Два	150,00 ± 30,30	101,79 – 198,21	
	Три	178,75 ± 66,92	122,81 – 234,69	
	Более трёх	160,29 ± 55,77	108,70 – 211,87	
Аортальный стеноз	Нет	152,00	128,50 – 175,50	0,278
	Да	190,00	190,00 – 190,00	
Митральная недостаточность	Нет	146,00	127,25 – 157,50	0,805
	Умеренная	155,00	130,75 – 190,25	
	Выраженная	153,50	140,25 – 166,75	
Трикуспидальная недостаточность	Нет	145,75 ± 22,29	127,12 – 164,38	0,373
	Умеренная	182,50 ± 69,13	133,04 – 231,96	
	Выраженная	139,00 ± 27,87	69,76 – 208,24	
	Тяжёлая	149,33 ± 36,12	59,62 – 239,05	
Аортальная недостаточность	Нет	152,50	130,00 – 175,25	0,759
	Да	145,50	122,00 – 182,75	

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень аммиака в крови, мкг/дл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Наличие лёгочной гипертензии	Нет	137,29 ± 16,46	122,06 – 152,51	0,151
	Да	170,29 ± 56,99	140,99 – 199,60	
Степень лёгочная гипертензии	Нет	139,00	124,50 – 148,00	0,133
	Умеренная	171,00	152,00 – 222,00	
	Значительная	169,00	134,75 – 187,50	
	Выраженная	118,50	112,75 – 124,25	
ГМЛЖ	Нет	130,00	120,25 – 169,75	0,253
	Да	157,50	142,25 – 183,75	

Примечание - Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним арифметическим показателем (M) и стандартным отклонением (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

Таблица 3.26 - Взаимосвязь между уровнем натрийуретического пептида и параметрами УЗИ сердца у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии до лечения

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень натрийуретического пептида, пг/мл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Фракция выброса, %	Сохранена	1429,00	686,00 – 2665,25	0,016 р Низкая – Сохранена = 0,024 р Низкая – Умеренно снижена = 0,024
	Умеренно снижена	1111,00	546,00 – 2041,25	
	Низкая	5052,00	3075,00 – 6697,00	
Фракция выброса левого желудочка	Сохранена	1429,00	686,00 – 2665,25	0,271
	Нарушена	2277,00	1111,00 – 4063,50	
Наличие любого порока сердца	Нет	1636,50	1031,75 – 2717,25	0,660
	Да	1650,00	712,00 – 3502,00	
Количество пороков сердца	Нет	1636,50	1031,75 – 2717,25	0,925
	Один	1254,00	901,00 – 3832,50	
	Два	1466,00	749,50 – 3503,50	
	Три	1974,00	1635,00 – 3502,00	
	Более трёх	1880,50	1285,25 – 2475,75	

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень натрийуретического пептида, пг/мл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Аортальный стеноз	Нет	1794,50	844,00 – 3609,50	0,349
	Да	690,00	690,00 – 690,00	
Митральный стеноз	Нет	1635,00	800,00 – 3288,50	0,773
	Да	2505,50	943,25 – 3716,75	
Митральная недостаточность	Нет	1794,50	806,50 – 4772,00	0,663
	Умеренная	1550,50	739,50 – 2972,25	
	Выраженная	3502,00	3502,00 – 3502,00	
Трикуспидальная недостаточность	Нет	1254,00	661,50 – 3495,50	0,780
	Умеренная	1940,00	1090,00 – 3075,00	
	Выраженная	3071,00	2268,50 – 3286,50	
	Тяжёлая	2851,00	1724,50 – 3977,50	
Аортальная недостаточность	Нет	1466,00	1090,00 – 3075,00	0,500
	Да	1812,00	706,50 – 3902,50	
Дилатация камер сердца	Нет	2028,50	1076,75 – 2980,25	0,591
	Да	1650,00	800,00 – 3288,50	
Наличие лёгочной гипертензии	Нет	1254,00	617,50 – 1956,50	0,101
	Да	2403,50	1336,25 – 3824,50	
Степень лёгочной гипертензии	Нет	1466,00	545,00 – 1974,00	0,204
	Умеренная	1392,00	690,00 – 2530,00	
	Значительная	3075,00	1489,00 – 4300,00	
ГМЛЖ	Нет	1400,00	636,25 – 2382,25	0,074
	Да	2125,50	1276,25 – 4956,00	

Примечание - Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним арифметическим показателем (M) и стандартным отклонением (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные, не соответствующиециальному распределению, представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом до лечения были выявлены достоверно более высокие уровни НУП при следующих

изменениях по УЗИ сердца: наличие любого порока сердца ($p=0,014$), выраженной митральной недостаточности ($p=0,018$), аортальной недостаточности ($p=0,023$), наличием и выраженная степень лёгочной гипертензии ($p=0,008$, $p=0,018$) (таблица 3.27).

Таблица 3.27 - Взаимосвязь между уровнем натрийуретического пептида и параметрами УЗИ сердца у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспартатом до лечения

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень натрийуретического пептида, пг/мл		p
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	
Фракция выброса, %	Сохранена	1815,50	628,15 – 3201,50	0,269
	Умеренно снижена	5693,00	2863,85 – 6473,50	
	Низкая	3348,00	2036,50 – 11107,00	
Фракция выброса левого желудочка	Сохранена	1815,50	628,15 – 3201,50	0,114
	Нарушена	4243,50	1988,75 – 6863,75	
Наличие любого порока сердца	Нет	578,20	518,00 – 1371,00	0,014
	Да	3345,00	1818,00 – 5569,50	
Количество пороков сердца	Один	578,20	518,00 – 1371,00	0,051
	Два	2520,00	1330,50 – 3345,75	
	Три	3955,00	1793,50 – 5688,75	
	Более трёх	5446,00	2150,00 – 6876,50	
Аортальный стеноз	Нет	2132,00	1068,50 – 5306,50	0,613
	Да	3348,00	3348,00 – 3348,00	
Митральная недостаточность	Нет	974,60	447,75 – 1755,25	0,018 р Умеренная – Нет = 0,044
	Умеренная	3058,00	1988,75 – 6732,25	
	Выраженная	5569,50	5507,75 – 5631,25	
Трикуспидальная недостаточность	Нет	1653,50	563,15 – 3345,75	0,410
	Умеренная	2451,50	1443,00 – 5561,50	
	Выраженная	5139,00	3749,00 – 16898,50	
	Тяжёлая	1941,00	1359,50 – 3693,50	

Параметр	Категория/ Наличие параметра	Уровень натрийуретического пептида, пг/мл		p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
Аортальная недостаточность	Нет	1815,50	563,15 – 3345,75	0,023
	Да	5569,50	2254,50 – 7455,50	
Наличие лёгочной гипертензии	Нет	578,20	377,50 – 1653,50	0,008
	Да	3348,00	1941,00 – 5693,00	
Степень лёгочной гипертензии	Нет	578,20	377,50 – 1653,50	0,018 p Выраженной – Умеренной = 0,013
	Умеренная	2771,00	1695,00 – 5167,00	
	Значительная	5569,50	3872,50 – 7468,25	
	Выраженная	1568,50	1173,25 – 1963,75	
ГМЛЖ	Нет	1365,00	583,00 – 4674,25	0,242
	Да	3058,00	1937,25 – 5160,00	

Примечание - Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены средним арифметическим показателем (M) и стандартным отклонением (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространённость и неуклонный рост фибрилляции предсердий и НАЖБП приводит к тому, что научные медицинские сообщества продолжают поиски факторов рисков, новых причин данных патологий и методов борьбы с ними [13, 47, 48]. Взаимосвязь заболеваний печени и ФП неоднократно подтверждалась крупномасштабными исследованиями, процессы этиопатогенеза также описаны в литературе [43, 54, 65, 68, 69, 77, 78, 79, 81, 82, 88, 97, 99, 100, 113, 117, 118, 119, 124, 125, 127, 128, 130, 131, 139, 148, 150]. Однако метаболические причины со стороны азотистого обмена, а именно влияние гипераммониемии на течение фибрилляции предсердий при НАЖБП не изучены.

Чаще всего гипераммониемия наблюдается при заболеваниях печени, таких как НАЖБП, цирроз, печёночная энцефалопатия, а также при наследственных нарушениях обмена веществ [1, 2, 9, 12, 16, 53, 133]. Аммиак, являющийся нейротоксином, способен вызывать разнообразные нарушения в центральной нервной системе, однако его влияние на сердечную деятельность менее изучено [60, 61, 80].

Гипераммониемия и фибрилляция предсердий представляют собой два различных патологических состояния, которые, тем не менее, могут иметь определённые взаимосвязи в клинической практике [85, 89]. Связь между гипераммониемией и фибрилляцией предсердий может прослеживаться через несколько механизмов. Во-первых, при печёночных нарушениях, ведущих к гипераммониемии, наблюдается системное воспаление и дисбаланс электролитов (например, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), что является известными факторами риска развития аритмий, включая фибрилляцию предсердий [57, 84, 131]. Во-вторых, аммиак и связанные с ним метаболиты могут оказывать прямое токсическое воздействие на миокард и нарушать нормальную электрофизиологическую деятельность сердца, способствуя возникновению аритмий [85, 89].

Несмотря на установленную связь гипераммониемии с нарушением сердечного ритма, данные об оценке уровня аммиака в крови у пациентов с

фибрилляцией предсердий в отечественных и мировых базах медицинской литературы в настоящее время отсутствуют.

В ходе нашего исследования была выявлена высокая распространённость гипераммониемии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и НАЖБП (74,84%) по сравнению с пациентами без аритмии (51,22%), но также страдающими НАЖБП. При этом уровень ГА у пациентов с нарушением ритма превышал пороговые значения в 2 раза, тогда как у пациентов с синусовым ритмом в 1,2 раза. Данный факт позволяет нам выдвинуть гипотезу о том, что ФП выступает не просто фоновым заболеванием, а является активным участником метаболических нарушений. Полученные результаты могут свидетельствовать о дополнительном влиянии фибрилляции предсердий на нарушение азотистого обмена и особенностях утилизации аммиака при данном виде аритмии. Это объясняется тем, что при НАЖБП нарушается утилизация аммиака в гепатоцитах, активируются дополнительные пути метаболизма аммиака в поперечнополосатой мускулатуре, к которой относится и миокард [9]. В свою очередь фибрилляция предсердий — это хаотичное сокращение кардиомиоцитов, зачастую с высокой ЧСС, и данная аритмия расценивается как состояние «внутренней» интенсивной физической нагрузки на организм, которая, как известно, сопровождается повышенным образованием аммиака в мышечной ткани [15, 51, 98, 115, 136]. Таким образом образуется порочный круг: НАЖБП приводит к гипераммониемии, сердечная мышца при фибрилляции предсердий не способна полноценно справиться с утилизацией аммиака, что приводит к его повышенной продукции в миокарде, а также сама ГА угнетает работу поперечнополосатой мускулатуры, приводя к саркопении [9, 12, 35, 85, 138].

При сравнительном анализе уровня аммиака в крови были выявлены гендерные различия: у мужчин показатель оказался выше, чем у женщин. Полученные различия можно объяснить более поздним обращением мужчин за медицинской помощью, что определяет тяжесть состояния пациента, а также возможным наличием у них большего количества факторов риска, чем у женщин. Кроме того, более высокий уровень гипераммониемии у мужчин может быть связан с большей мышечной массой, которая участвует в метаболизме аммиака.

В динамике на 10-е сутки лечения в стационаре у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП вне зависимости от первоначального уровня аммиака в крови был выявлен повышенный уровень аммониемии. При этом у пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП наблюдалась обратная тенденция. Изначально во время пароксизма фибрилляции предсердий значения гипераммониемии были самыми высокими, а по степени тяжести гипераммониемии превалировала средняя, что указывает на острую метаболическую реакцию организма на приступ аритмии, тогда как у пациентов с постоянной формой ФП и ИБС, синусовым ритмом значения ГА были ниже и в большинстве случаев достигали лёгкой степени тяжести. В динамике у пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП после медикаментозной кардиоверсии с восстановлением синусового ритма уровень аммиака в крови достоверно снижался.

Также наблюдались клинически важные тенденции у пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП с ГА: больные с более высоким уровнем аммониемии во время пароксизма и после восстановления синусового ритма чаще обращались в стационар с рецидивом пароксизма фибрилляции предсердий вне зависимости от сроков повторной госпитализации, а также чаще госпитализировались с рецидивом аритмии в течении 1 года. Это может свидетельствовать о том, что сама аритмия является фактором, провоцирующим или усугубляющим гипераммониемию. Полученные результаты демонстрируют очередное проявление взаимосвязи ГА и фибрилляции предсердий. Однако предположение о том, что гипераммониемия является своеобразным маркёром или предиктором рецидива пароксизма фибрилляции предсердий, требует проведения дальнейших исследований на более крупных когортах пациентов.

Полученные нами данные позволили выдвинуть гипотезу, которая послужила основой для проведения следующего этапа исследования: будет ли эффективно применение гипоаммониемической терапии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией.

В динамике через 10 дней у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией на фоне стандартной терапии уровень аммиака в крови достоверно не изменился. У пациентов,

получавших дополнительную терапию L-орнитином-L-аспартатом было зафиксировано значимое снижение уровня аммиака в крови, что свидетельствует об эффективности гипоаммониемической терапии у обследуемых кардиологических пациентов. Данный факт имеет большое практическое значение в связи с тем, как было сказано ранее, одним из клинических проявлений гипераммониемии является саркопения, которая может способствовать прогрессированию кардиальной патологии и сердечной недостаточности.

Систематическое повышение аммиака в крови приводит к активации протеолиза скелетных мышц посредством аутофагии, и, как следствие, не только к снижению роста и сократимости мышечной массы, но и к уменьшению в размерах имеющейся ткани [9, 109]. В связи с этим была проведена оценка мышечной силы при помощи кистевой динамометрии. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов, госпитализированных в стационар, показатели динамометрии были достоверно ниже вне зависимости от уровня аммиака в крови, но между собой не имели статистически значимых различий. Однако при оценке количественного сжимания за 1 минуту было зафиксировано, что у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП с ГА достоверно быстрее наступало утомление мышц по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП с ГА. Данный феномен объясняется тем, что именно перманентно повышенный уровень аммиака в крови оказывает негативное действие на поперечнополосатую мускулатуру [9]. Вероятно, при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, которая является транзиторным состоянием для организма, в мышечной ткани процессы утилизации аммиака происходят быстрее, чем при постоянной или персистирующей форме ФП.

При гипераммониемии в нервной системе образуются дефектные нейротрансмиттеры, приводящие к изменению активности серотонин- и глутаматергической систем, с нарастанием активности последней, что клинически проявляется быстрой утомляемостью, снижением активного внимания, что также было продемонстрировано в нашем исследовании [72, 135]. При первичной оценке уровня усталости и активного внимания достоверно были выявлены более худшие показатели усталости у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП, а активное

внимание было хуже у больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП, несмотря на патологические показатели усталости, после медикаментозной кардиоверсии значимо они улучшились, активное внимание осталось на прежнем уровне.

Ранее в ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция ГА и уровня усталости и показана эффективность гипоаммониемического препарата на данный показатель за счёт нескольких взаимодополняющих механизмов действия L-орнитин-L-аспартата [7, 28]. L-орнитин-L-аспартат обладает анаболическим действием на мышцы, мембраностабилизирующим эффектом, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты, способствует нормализации кислотно-основного равновесия внутри клетки, повышает синтез L-аргинина и оксида азота, что приводит к замедлению саркопении [9, 12]. Кроме того, входящий в состав препарата аспартат встраивается в цикл Кребса, увеличивая синтез макроэргов, снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера для токсических веществ [9]. Перечисленные свойства препарата также способствуют снижению проявлений печёночной энцефалопатии и усталости.

В нашем исследовании у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП с ГА на стандартной терапии показатели усталости достоверно снизились, однако активное внимание не изменилось. У пациентов, принимающих L-орнитин-L-аспартат, в динамике достоверно улучшились показатели активного внимания и снизился уровень усталости, что также свидетельствует об эффективности назначения гипоаммониемической терапии.

Для пациентов данные клинические эффекты имеют важное практическое значение, поскольку основные подходы к лечению фибрилляции предсердий, согласно клиническим рекомендациям, в первую очередь сосредоточены на контроле ритма, снижение риска тромбоэмбологических осложнений и лечение коморбидной патологии с помощью фармакологической терапии. В то же время часто упускается из виду целостное благополучие пациента, а именно качество жизни пациента, которое является интегративным показателем влияния болезни на состояние больного и служит одним из основных критериев эффективности лечения

[23, 58].

Несмотря на большое количество работ по оценке качества жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий, получены противоречивые данные. Ранее в отечественных работах не было выявлено влияния ФП на качество жизни по сравнению с пациентами без ФП, но было зафиксировано снижение показателей КЖ [17, 24, 59]. В зарубежных работах напротив было доказано, что больные с данной аритмией имеют более низкие значения качества жизни по сравнению с общей популяцией и пациентами с другими заболеваниями сердца [83, 92, 137]. Результаты нашего исследования также продемонстрировали достоверно более худшие показатели КЖ у пациентов с ФП и НАЖБП.

При оценке качества жизни нами были выявлены достоверные различия показателей между здоровыми лицами и пациентами с постоянной формой ФП и больными с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП. Большинство показателей КЖ (8 из 10), в том числе суммарные значения физического и психического состояния, у пациентов с фибрилляцией предсердий значимо были хуже, чем у больных без аритмии.

Низкие показатели психического здоровья у коморбидных пациентов с ФП и НАЖБП с ГА были связаны с наличием печёночной энцефалопатии, которая в нашем исследовании подтверждалась снижением скорости прохождения теста связи чисел.

Таким образом, обзор литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о том, что гипераммониемия негативно влияет не только на психическое, но и физическое здоровье пациентов. Снижение параметров физического здоровья обусловлено ухудшением показателей степени усталости на фоне негативного влияния ГА, что несомненно требует коррекции данного патологического состояния.

Помимо доказанного влияния фибрилляции предсердий на качество жизни пациентов сочетание данной патологии с гипераммониемией оказывает комплексное негативное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние, что также было продемонстрировано зарубежными исследованиями [86, 121].

На фоне стандартной терапии у пациентов с постоянной формой ФП и

НАЖБП с ГА достоверно улучшились лишь два показателя КЖ (физическое функционирование и суммарный показатель физического состояния). Тогда как в группе, получавшей дополнительную терапию L-орнитином-L-аспартатом, значимо улучшились почти все параметры, за исключением значений социального и ролевого функционирования.

О положительном влиянии препарата на качество жизни так же указывает тот факт, что после курса стандартной терапии достоверно были зафиксированы более худшие показатели общего состояния здоровья, психического здоровья, жизненной активности, социального функционирования, в сравнении с больными, получавшими гипоаммониемическую терапию.

На фоне дополнительной терапии статистической значимости не достигли несколько составляющих психического состояния, вероятно, из-за сохранения гипераммониемии после короткого 10-ти дневного курса лечения препаратом. Необходимо провести дальнейшие исследования и наблюдения за данной категорией пациентов на фоне более длительного курса лечения L-орнитином-L-аспартатом, в соответствии с клиническими рекомендациями для достижения нормальных показателей аммониемии и оценки параметров качества жизни в динамике [9].

Наша работа демонстрирует, что гипераммониемия — это не просто лабораторный феномен, а состояние, имеющее прямые клинические последствия. Снижение уровня аммиака в крови на фоне применения гипоаммониемической терапии положительно влияет на течение печёночной энцефалопатии, функционирование скелетных мышц, в том числе сердечной мышцы, при НАЖБП, способствуя предотвращению развития миостеатоза и качественного изменения мышц, что позволяет повысить адаптацию к физическим нагрузкам [25].

Дополнительная терапия L-орнитин-L-аспартатом у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП оказывает положительное влияние не только на лабораторные показатели ГА, но и на качество жизни через улучшение состояния нервной системы и уменьшение метаболических нарушений.

Таким образом, как показывают результаты исследования, гипераммониемия, являясь специфичным маркёром и следствием заболеваний печени, выступает в

роли дополнительного фактора риска возникновения фибрилляции предсердий через комплекс метаболических изменений. Полученные нами данные о наличии ГА у пациентов с фибрилляцией предсердий представляют клинический интерес, так как было доказано, что повышенный уровень аммиака в крови может являться фактором, ухудшающим работу сердца.

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о целесообразности выделения среди коморбидных больных, страдающих фибрилляцией предсердий и НАЖБП, фенотипов с гипераммониемией и без гипераммониемии, требующих особого подхода к лечению. В связи с чем нами предложен алгоритм ведения данной категории пациентов (Рисунок 4.1).

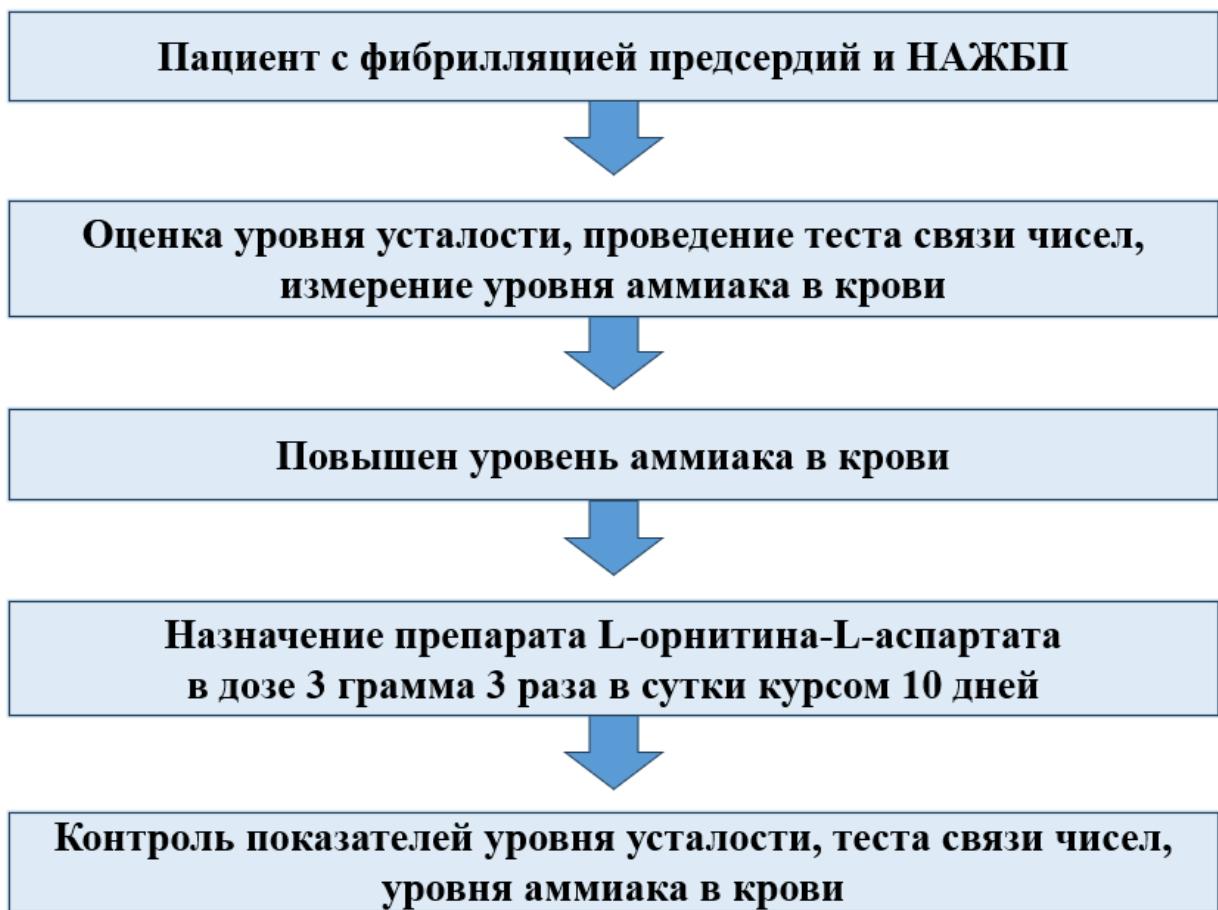


Рисунок 4.1 - Алгоритм ведения коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени и гипераммониемией

Проведённая нами научная работа представляет интерес и с позиции фармакоэкономических аспектов подхода ведения данных пациентов. Своевременная коррекция ГА, возможно, снизит общее бремя затрат на лечение этих сложных коморбидных пациентов за счет уменьшения числа госпитализаций и улучшения их работоспособности.

Полученные нами результаты открывают широкие перспективы для дальнейших научных изысканий.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП установлена достоверно более высокая частота выявления гипераммониемии (74,84%), чем у пациентов с ИБС, синусовым ритмом в сочетании с НАЖБП (51,22%).

2. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП во время пароксизма уровень аммиака в крови превышал верхнюю границу нормы в 2 раза, после восстановления синусового ритма уровень гипераммониемии достоверно снижался.

3. У больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА десятидневный курс гипоаммониемической терапии L-орнитином-L-аспартатом в сочетании со стандартным лечением показал свою эффективность в снижении уровня гипераммониемии. У пациентов только на стандартной терапии фибрилляции предсердий в динамике снижение уровня аммиака в крови не наблюдалось.

4. Добавление к стандартной терапии гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата у пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с НАЖБП и ГА приводило не только к снижению уровня аммиака в крови, но и сопровождалось достоверным улучшением показателей качества жизни, активного внимания и уменьшения уровня общей усталости в отличие от аналогичной группы пациентов только на стандартной терапии.

5. Целесообразно включение в дополнении к стандартной терапии различных форм ФП у пациентов с НАЖБП и ГА L-орнитина-L-аспартата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно определять уровень аммиака в крови у коморбидных пациентов с различными формами ФП в сочетании с НАЖБП с целью дальнейшей коррекции нарушений азотистого обмена.
2. Целесообразно проводить у коморбидных пациентов с различными формами ФП в сочетании с НАЖБП комплексную оценку психоэмоционального, когнитивного и физического состояния, которые могут являться маркерами нарушения азотистого обмена, в частности гипераммониемии.
3. Целесообразно у коморбидных пациентов с различными формами ФП в сочетании с НАЖБП и ГА добавление к стандартной терапии гипоаммониемического препарата L-орнитина-L-аспартата для снижения уровня аммиака крови и улучшения психоэмоционального, когнитивного и физического функционирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГА – гипераммониемия

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

КЖ – качество жизни

ЛПЭ – латентная печёночная энцефалопатия

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НУП – натрийуретический пептид

ПЭ – печёночная энцефалопатия

РААС – ренинангиотензиновая система

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТГ - триглицериды

ТСЧ – тест связи чисел

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХС - холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань

LOLA - L-орнитин- L-аспартат

NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, син. N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа)

SF-36 – опросник SF-36 Health Status Survey

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Е. А. Опыт применения пероральной формы препарата "l-орнитин-l-аспартат" при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии / Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2015. - № 6. - С. 24-26.
2. Алексеенко, С. А. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии / С. А. Алексеенко, Е. А. Агеева, О. П. Полковникова // РМЖ. - 2018. – Т 2, № 7-1 – С. 19-23.
3. Алиева, Л. Х., Резни Е.В. Гипераммониемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Л. Х. Алиева, Е. В. Резник // Терапия. – 2024. - № 10 (S6). – С. 50.
4. Аметов, А. С. Влияние гипергомоцистеинемии на уровень антиоксидантных ферментов в крови и на степень выраженности диабетической невропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / А. С. Аметов, А. А. Косян, Е. Ю. Пашкова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8, № 2. - С. 9-15.
5. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова, И. С. Русинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. - № 19 (4). – С. 2587.
6. Бакулин, И. Г. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / И. Г. Бакулин, К. Н. Иванова // РМДж Медицинский обзор. – 2022. - № 6 (5). – С. 272-277.
7. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений / З. М. Галеева, О. Ф. Галиуллин, Е. Г. Езюкова, Р. Г.

Тухбатулина // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». - 2019. - Т. 4, № 38 (413). - С. 23–26.

8. Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА – COVID / Л. Б. Лазебник, С. В. Туркина, Р. Г. Мязин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. - № 12. – С. 140-147.

9. Гипераммониемия у взрослых - 2025. Практические рекомендации / Л. Б. Лазебник, С. В. Туркина, Т. В. Ермолова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. - № 12. – С. 167-189.

10. Голованова, Е. В. Аммиак – актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. РНМОТ / Е. В. Голованова // Терапия. - 2018. - № 2 – С. 49-55.

11. Диагностическая ценность методов оценки когнитивных нарушений у пациентов с циррозом печени / А. М. Галиева, Д. Д. Мухаметова, Е. Н. Белоусова и др. // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 5 (77). – С. 31-38.

12. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов) / М. Ю. Надинская, М. В. Маевская, И. Г. Бакулин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. - № 34 (1). – С. 85-100.

13. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения / М. Ю. Шапкина, Е. В. Маздорова, Е. М. Авдеева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. - № 21 (8). – С. 3108.

14. Дудинская, Е. Н. Кардиоренальное метаболическое здоровье / Е. Н. Дудинская // Эффективная фармакотерапия. – 2023. - № 19 (52). – С. 14–28.

15. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий у взрослых (2025) / С. П. Голицын, Е. П. Панченко, Н. Ю. Миронов и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. - №3. – С. 6-77.

16. Ермолова, Т. В. Аммиак –новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени / Т. В. Ермолова, С. Ю. Ермолов, А. А. Белова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. - № 4 (176). – С. 24–30.
17. Жидяевский, А. Г. Влияние фибрилляции предсердий на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. Г. Жидяевский, Г. С. Галляутдинов, Ш. Ш. Галеева // XIX Национальный конгресс терапевтов. (сборник тезисов) Терапия. – 2024. - № 10 (8S). – С. 1-393.
18. Зыкина, Е. Ю. Гипераммониемия у пациентов со стабильной стенокардией и неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза / Е. Ю. Зыкина, Ж. Г. Симонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. - № 8. – С. 57-65.
19. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Л. Б. Лазебник, Л. В. Тарасова, Е. А. Комарова и др. // ЭиКГ. - 2021. - № 4 (188). - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-kontsentratsii-ammiaka-i-drugih-biohimicheskikh-pokazateley-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiey> (дата обращения: 31.08.2025).
20. Ильченко, Л. Ю. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - №8 (3). – С. 186–193.
21. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. - URL: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения – 29.05.2025).
22. Исследование N-концевого промозгового натрийуретического пептида с помощью экспресстеста у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в исследовании МЕЧТА / Ф. И. Белялов, Н. Г. Ложкина, О. А. Штегман и др. // Российский кардиологический журнал. – 2024. - № 29 (6). – С. 5736.
23. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы / Т. Е. Потемина, С. В. Кузнецова, А. В. Перешеин и др. // Российский остеопатический журнал. – 2018. - № 3–4. – С. 98–106.

24. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий / А. Сейдарыпкызы, А. К. Жетписбаева, А. Н. Базарбекова и др. // Вестник КазНМУ. - 2017. - № 3. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-patsientov-s-fibrillyatsey-predserdiy> (дата обращения: 20.04.2025).
25. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, М. В. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. - № 35 (1). – С. 94–152.
26. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Э. Т. Гасанова и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 8 (5). – С. 333-345.
27. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Крутиков, В. А. Цветков, С. И. Чистякова, Р. О. Акаев // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. - № 2 (3). – С. 56-61.
28. Кожевникова, С. А. Гипераммониемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением: механизмы ассоциации, частота выявления и возможности коррекции / С. А. Кожевникова, Л. В. Трибунцева, А. В. Будневский // Терапевтический архив. – 2020. - № 92 (2). – С. 55–60.
29. Лекарственные поражения печени (ЛПП): Клинические рекомендации. – Москва: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2025. – 140 с
30. Ломакин, М. В. Методы диагностики печеночной энцефалопатии при циррозах печени / М. В. Ломакин, А. В. Власов // БМИК. - 2021. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-diagnostiki-pechenochnoy-entsefalopatii-pri-tsirrozah-pecheni> (дата обращения: 02.09.2025).
31. Максимова, Е. В. Печеночная энцефалопатия, диагностика,

дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина / Е. В. Максимова, И. Л. Кляритская // Consilium Medicum. – 2018. - № 20 (12). – С. 110–116.

32. Марцева, Е. М. Роль гомоцистеина в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и коморбидных заболеваниях / Е. М. Марцева, Н. В. Евдокимова, Н. Э. Прокопьева // Children's Medicine of the North-West. – 2024. - № 11 (4). – С. 39-46.

33. Неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая система и состояние почек у лиц молодого возраста / В. С. Чулков, Е. Д. Панкова, Н. Д. Краснопеева, В.С. Чулков // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. - № 4 (3). – С. 15-21.

34. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Клинические рекомендации «Фибрилляци и трепетание предсердий». - 2025. – URL: https://2b1938e6-492b-4229-97a0-831bf8c6d707.selstorage.ru/extra_files/rBxxvEvDnRtQldxjIAs9PwtB9TIZjYiGLTHUXpEb.pdf (Дата обращения 15.11.2025).

35. Оковитый, С. В. Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физических нагрузок / С. В. Оковитый, Е. Б. Шустов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. - № 97 (4). – С. 74–83.

36. Основы гепатологии / П. О. Богомолов, А. В. Борсуков, А. О. Буеверов и др. – Москва : Издательский дом «АБВ-пресс», 2022. – 408 с.

37. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М. Ф. Осипенко, А. В. Редькина, Е. А. Бикбулатова и др. // Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. - № 1. – С. 35-38.

38. Оценка влияния гипераммониемии на состояние здоровья студентов ДВГМУ / А. А. Пан, И. В. Зайкова-Хелимская, С. А. Алексеенко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2024. - № 1. – С. 12-16.

39. Оценка гипераммониемии и когнитивных нарушений у пациентов в постковидном периоде / Д. Д. Мухаметова, Е. Н. Белоусова, З. И. Фасхиева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. - № 8. – С. 66–72.
40. Оценка мышечной силы с помощью кистевой динамометрии в российской популяции среднего и пожилого возраста и ее ассоциации с показателями здоровья / А. В. Капустина, С. А. Шальнова, В.А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. - № 22 (8S). – С. 3792.
41. Оценка степени хронической утомляемости у больных с заболеваниями печени с использованием опросника ФАС / А. В. Рубанова, И. Г. Рубанов, Ж. Б. Амангельди и др. // Вестник КазНМУ. - 2020. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeni-hronicheskoy-ustalosti-u-patsientov-s-zabolevanyami-pecheni-s-ispolzovaniem-oprosnika-fas> (дата обращения 15.04.2025).
42. Плотникова, Е. Ю. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции / Е. Ю. Плотникова, М. Н. Синькова, Л. К. Исаков // Медицинский совет. – 2021. - № 21-1. – С. 95–104.
43. Повышение уровня аммиака и его связь с висцеральным ожирением и инсулинерезистентностью / Г. В. Шавкута, Т. В. Шнюкова, Е. С. Колесникова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - № 9. – С. 75-79.
44. Полозова, Э. И. Кардиоренальный континуум при метаболическом синдроме / Э. И. Полозова, Н. Н. Сорокина // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 2. – С. 118.
45. Портокавальное шунтирование вызывает дифференциальную выработку митохондриального супероксида в областях мозга / Е. А. Косенко, Л. А. Тихонова, Г. А. Алилова и др. // Свободнорадикальная биология и медицина. - 2017. - № 113 - С. 109–118.
46. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей / Е. Ю. Плотникова, О. А. Воросова, Е. Н. Баранова и др. // РМЖ. – 2021. - № 4. - С. 49-52.
47. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) / С. Е.

Евстифеева, С. А. Шальнова, В. А. Куценко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. - № 21 (9). – С. 33-56.

48. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. - № 25 (6). – С. 31–41.

49. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике» / С. В. Оковитый, М. Ю. Надинская, М. В. Маевская и др. // Медицинский Совет. – 2025. - № 8. – С. 8-16.

50. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М. С. Литвинова, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык // Российский кардиологический журнал. – 2022. - № 27 (4S). – С. 5056.

51. Розенфельд, А. С. Гипераммониемия как один из факторов, ограничивающий эффективность мышечной деятельности спортсменов / А. С. Розенфельд // Ученые записки университета Лесгафта. - 2020. - № 4 (182). – С. 375-379.

52. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертонии и выборе способа лечения артериальной гипертензии / А. В. Розанов, Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. - № 3. – С. 88-90.

53. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус и др. // Российские биомедицинские исследования. - 2022. - №1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-narusheniy-obmena-gomotsisteina-v-patologicheskikh-protsessakh> (дата обращения: 31.08.2025).

54. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. Н. Джиоева, Ю. С. Тимофеев, В. А. Метельская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. - № 23 (3). – С. 3928.

55. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов и др. // Российский

кардиологический журнал. – 2022. - № 27 (1S). – С. 4872.

56. Связь между сердечно-сосудистым риском и неалкогольной жировой болезнью печени / О. О. Каршина, И. С. Сабиров, У. К. Кундашев и др. // Бюллетень науки и практики. - 2024. - № 12. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-mezhdu-serdechno-sosudistym-riskom-i-nealkogolnoy-zhirovoy-boleznyu-pecheni> (дата обращения: 28.08.2025).

57. Тарзиманова А.И. Значение неалкогольной жировой болезни печени в развитии фибрилляции предсердий: взгляд кардиолога // Терапия. - 2022. - Т. 8. - №5. - С. 145-150.

58. Тарзиманова, А. И. Фибрилляция предсердий: дискуссионные вопросы современной классификации, новые возможности диагностики / А. И. Тарзиманова // Терапия. - 2024. - Т. 10, № 6 (78). - С. 156-161.

59. Тревога и депрессия у пациентов с сердечной недостаточностью// XIX Национальный конгресс терапевтов. (сборник тезисов) / Л. Х. Алиева, Щ. М. Ильясова, Х. Ш. Азизова, Е. В. Резник // Терапия. – 2024. -№ 10 (8S). – С. 1-393.

60. Усталость и уровень аммиака капиллярной крови у студентов медицинского университета / А. И. Долгушкина, А. С. Кузнецова, Ю. В. Картошкина, А. А. Селянина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. - № 4. - С. 31-32.

61. Хлынова, О. В. Гипераммониемия в практике терапевта и кардиолога: теоретическая и практическая значимость / О. В. Хлынова, В. В. Скачкова // Терапия. – 2021. - № 5. – С. 157–162.

62. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. – 2024. - № 29 (11). – С. 6162.

63. Чаялин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А. М. Чаялин, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № 25 (4S). – С. 4140.

64. Шавкута, Г. В. НАЖБП — предиктор высокого риска развития и ко-фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний / Г. В. Шавкута, С. В.

Туркина // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. - № 5 (2). – С. 29-37.

65. Эпикардиальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Ю. А. Дылева, О. Е. Акбашева // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. - № 17 (4). – С. 254–263.

66. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42 (5). – P. 373–498.

67. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) / Isabelle C Van Gelder, Michiel Rienstra, Karina V Bunting et al. // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, Iss. 36. – P. 3314–3414.

68. A systematic review and meta-analysis of cohort studies on the potential association between NAFLD/MAFLD and risk of incident atrial fibrillation / B. G. Zhou, S. Y. Ju, Y. Z. Mei et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1160532.

69. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance / M. Gawałko, A. Saljic, N. Li et al. // Cardiovasc Res. – 2023. – Vol. 119 (3). – P. 614-630.

70. Adlimoghaddam, A. Ammonia as a Potential Neurotoxic Factor in Alzheimer's Disease / A. Adlimoghaddam, M. G. Sabbir, B. C. Albensi // Front. Mol. Neurosci. – 2016. – Vol. 9. – P. 57.

71. Ali, R. Hyperammonemia / R. Ali, S. Nagalli. - StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. – PMID: 32491436.

72. Ammonia Inhalants Enhance Psychophysiological Responses and Performance During Repeated High Intensity Exercise / R. R. Rogers, K. G. Beardsley, P. E. Cumbie, C. G. Ballmann // Res Q Exerc Sport. – 2023. – Vol. 94 (4). – P. 1035-

1041.

73. Ammonia neutralization and urea synthesis in cardiac muscle / V. N. Smirnov, G. B. Asafov, N. M. Cherpachenko et al. // Circ Res. – 1974. – Vol. 35, Suppl. 3. – P. 58–65.
74. Ammonia toxicity: from head to toe? / S. Dasarathy, R. P. Mookerjee, V. Rackayova et al. // Metab Brain Dis. – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 529-538.
75. Ammonia-induced energy disorders interfere with bilirubin metabolism in hepatocytes / Qiongye Wang, Yanfang Wang, Zujiang Yu et al. // Sci Adv. – 2020. - Vol. 6 (49). – Eabf. 1937.
76. An Observational Study to Evaluate the Effect of L-ornithine L-aspartate in Patients With Overt Hepatic Encephalopathy Receiving Lactulose and Rifaximin / S. Das, C. Reddy, S. Bhrugumalla, R. Soanker // Cureus. – 2025. – Vol. 17 (8). – E. 89949.
77. Association between non-alcoholic fatty liver disease and incidence of arrhythmia and other cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis / V. Jaiswal, P. Song Ang, Maha Hameed et al. // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, Suppl. 1, ehac779.104.
78. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset atrial fibrillation in healthy adults / J. H. Roh, J. H. Lee, H. Lee et al. // Liver Int. – 2020. – Vol. 40 (2). – P. 338-346.
79. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of atrial fibrillation in adult individuals: An updated meta-analysis / A. Mantovani, M. Dauriz, D. Sandri et al. // Liver Int. – 2019. – Vol. 39 (4). – P. 758-769.
80. Astrocytic urea cycle detoxifies A β -derived ammonia while impairing memory in Alzheimer's disease / Y. H. Ju, M. Bhalla, S. J. Hyeon et al. // Cell Metab. – 2022. – Vol. 34 (8). – P. 1104-1120.
81. Atrial epicardial adipose tissue abundantly secretes myeloperoxidase and activates atrial fibroblasts in patients with atrial fibrillation / E. R. Meulendijks, R. F. M. Al-Shama, M. Kawasaki et al. // J Transl Med. – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 366.
82. Atrial fibrillation is highly prevalent yet undertreated in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis / M. Whitsett, J. Wilcox, A. Yang et al. // Liver

Int. – 2019. – Vol. 39 (5). – P. 933-940.

83. Atrial fibrillation, quality of life and distress: a cluster analysis of cognitive and behavioural responses / E. C. Taylor, M. O'Neill, L. D. Hughes, R. Moss-Morris // Qual Life Res. – 2022. – Vol. 31 (5). – P. 1415-1425.

84. Bell, J. A. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies / J. A. Bell, M. Kivimaki, M. Hamer // Obesity reviews. – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 504–15.

85. Bing Oscar, H. L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure / H. L. Bing Oscar // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2018. – Vol. 314. - H1049–H1052.

86. Blood ammonia and eye-hand coordination negatively affect health-related quality of life in women with minimal hepatic encephalopathy / D. Batallas, J. J. Gallego, F. Casanova-Ferrer et al. // Qual Life Res. - 2025. - doi: 10.1007/s11136-025-03920-3. Epub ahead of print. PMID: 40167844.

87. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? / R. A. Lewis et al. // Eur Respir Rev. – 2020. – Vol. 29 (156). – P. 200009.

88. Cardiovascular Disease and Myocardial Abnormalities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. Mantovani, S. Ballestri, A. Lonardo, G. Targher // Dig Dis Sci. – 2016. – Vol. 61 (5). – P. 1246-67.

89. Causal gene identification using mitochondria-associated genome-wide mendelian randomization in atrial fibrillation / Y. Chen, B. Li, H. Xu, L. Wu // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1439816.

90. Chronic hyperammonemia alters extracellular glutamate, glutamine and GABA and membrane expression of their transporters in rat cerebellum. Modulation by extracellular cGMP / Andrea Cabrera-Pastor, Yaiza M. Arenas, Lucas Taoro-Gonzalez et al. // Neuropharmacology. – 2019. – Vol. 161. - DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.011

91. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases / F. Chen, W. Chen, J. Chen et al. // Ann Hepatol. – 2021. – Vol. 21. – P. 100267.

92. Depression and quality of life in older adults with atrial fibrillation: A cross-

sectional community-based study / K. Senoo, A. Yukawa, T. Ohkura et al. // Geriatr Gerontol Int. – 2022. – Vol. 22 (7). – P. 505-510.

93. Disturbance of hepatocyte growth and metabolism in a hyperammonemia microenvironment / Qiongye Wang, Kelei Guan, Yuanjun Lv et.al. // Arch Biochem Biophys. - 2022. – Vol. 716. – P. 109109.

94. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database / A. Balcerac, K. Bihan, B. Lebrun-Vignes et al. // Ann Intensive Care. – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 55.

95. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials / Q. He, C. Mao, Z. Chen et al. // Arab J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 25 (2). – P. 84-92.

96. Efficacy of rifaximin against covert hepatic encephalopathy and hyperammonemia in Japanese patients / Masato Nakai, Goki Suda, Koji Ogawa et al. // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17 (7). – E. 0270786.

97. Elevated Homocysteine Levels Associated with Atrial Fibrillation and Recurrent Atrial Fibrillation / H. Rong, L. Huang, N. Jin et al. // Int Heart J. – 2020. – Vol. 61 (4). – P. 705-712.

98. Environmental heat stress, hyperammonemia and nucleotide metabolism during intermittent exercise / M. Mohr, P. Rasmussen, B. Drust et al. // Eur J Appl Physiol. – 2006. – Vol. 97 (1). – P. 89-95.

99. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions / M. Zhou, H. Wang, J. Chen, L. Zhao // Pacing Clin Electrophysiol. – 2020. – Vol. 43 (1). – P. 133-145.

100. Epicardial adipose tissue, obesity, and the occurrence of atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and treatment methods / J. P. Scarano Pereira, E. Owen, A. Martinino et al. // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2022. – Vol. 20 (4). – P. 307-322.

101. Epicardial fat and atrial fibrillation: the perils of atrial failure / A. L. Poggi, B. Gaborit, T. H. Schindler et al. // Europace. – 2022. – Vol. 24 (8). – P. 1201-1212.

102. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS) / I. C. Van Gelder, M. Rienstra, K. V. Bunting et al. // Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45 (36). – P. 3314-3414.

103. Exercise-Induced Hyperammonemia Does Not Precipitate Overt Hepatic Encephalopathy / Lin, Fei- Pi, Ferrando, Arny A., Dennis, Richard A., Dunn, Michael A. et al. // Hepatology. – 2020. - Vol. 72. - P. 778-780.

104. Francque, S. M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / S. M. Francque, D. van der Graaff, W. J. Kwanten // J Hepatol. – 2016. – Vol. 65 (2). – P. 425-43.

105. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019 / Xin-Jiang Dong, Bei-Bei Wang, Fei-Fei Hou et al. // EP Europace. – 2023. - Vol. 25, Iss. 3. – P. 793–803.

106. Glutamine synthetase limits b-catenin-mutated liver cancer growth by maintaining nitrogen homeostasis and suppressing mTORC1 / Weiwei Dai, Jianliang Shen, Junrong Yan et al. // The Journal of clinical investigation. 2022. – Vol. 132 (24). – E. 161408.

107. Goetze, J. P. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 7 (11). – P. 698-717.

108. Hyperammonaemia disrupts daily rhythms reversibly by elevating glutamate in the central circadian pacemaker / D. Granados-Fuentes, K. Cho, G. J. Patti et al. // Liver Int. – 2023. – Vol. 43. – P. 673-683.

109. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass / J. McDaniel, G. Davuluri, E. A. Hill et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2016. – Vol. 310 (3). – G. 163-70.

110. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations / C. Pichon, M. Nachit, J. Gillard et al. // Front Nutr. – 2022. – Vol. 9. – P. 1051157.

111. Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Arrhythmia Recurrence Following Atrial Fibrillation Ablation / E. Donnellan, T. G. Cotter, O. M. Wazni et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2020. – Vol. 6 (10). – P. 1278-1287.

112. Impact of Obesity on Atrial Fibrillation Pathogenesis and Treatment Options

- / R. Sha, O. Baines, A. Hayes et al. // J Am Heart Assoc. – 2024. – Vol. 13 (1). – E. 032277.
113. Interaction of obesity and atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and clinical management / S. Pouwels, B. Topal, M. T. Knook et al. // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2019. – Vol. 17 (3). – P. 209-223.
114. Intravenous versus oral 'L-ornithine-L-aspartate' in overt hepatic encephalopathy: a randomized comparative study / A. Jhajharia, S. Singh, S. Jana et al. // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 11862.
115. Involvement of ammonia metabolism in the improvement of endurance performance by tea catechins in mice / S. Chen, Y. Minegishi, T. Hasumura // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 6065.
116. Ischemia produces an increase in ammonia output in swine myocardium / T. A. Hacker, B. Renstrom, D. Paulson et al. // Cardioscience. - 1994. – Vol. 5. – P. 255–260.
117. Jia, G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M. A. Hill, J. R. Sowers // Circ Res. – 2018. – Vol. 122 (4). – P. 624-638.
118. Käräjämäki, A. J. The association of non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: a review / A. J. Käräjämäki, J. Hukkanen, O. Ukkola // Ann Med. – 2018. – Vol. 50 (5). – P. 371-380.
119. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals / B. K. Lauridsen, S. Stender, T. S. Kristensen et al. // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39 (5). – P. 385-393.
120. L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) Normalizes Metabolic Parameters in Models of Steatosis, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome / A. Canbay, O. Götze, O. Kucukoglu et al. // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16 (4). – P. 506.
121. Members of the Urea Cycle Disorders Consortium; Burrage LC, Nagamani SCS. Health-related quality of life in a systematically assessed cohort of children and adults with urea cycle disorders / C. N. Murali, J. R. Barber, R. McCarter et al. // Mol Genet Metab. – 2023. – Vol. 140 (3). – P. 107696.

122. Mild post-COVID syndrome in young patients / G. S. Ivchenko, N. N. Lobzhanidze, D. S. Rusina et al. // *Ter Arkh.* – 2023. – Vol. 95 (8). – P. 674-678.
123. Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations / J. S. Bajaj, M. Hafeezullah, R. G. Hoffmann, K. Saeian // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102 (9). – P. 1903–9.
124. Mitochondrial protective effects of PARP-inhibition in hypertension-induced myocardial remodeling and in stressed cardiomyocytes / K. Ordog, O. Horvath, K. Eros et al. // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 268. – P. 118936.
125. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030 / C. Estes, Q. M. Anstee, M. T. Arias-Loste et al. // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69 (4). – P. 896–904.
126. Neutralization of ammonia in cardiac muscle / O. I. Pisarenko, E. B. Minkovskii, I. M. Studneva // *Biull Eksp Biol Med.* – 1980. – Vol. 89. – P. 289–291.
127. Nonalcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: possible pathophysiological links and therapeutic interventions / H. Haghbin, M. K. Gangwani, S. J. K. Ravi et al. // *Ann Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 33 (6). – P. 603-614.
128. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiac Remodeling Risk: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications / J. Zhou, L. Bai, X. J. Zhang et al. // *Hepatology.* – 2021. – Vol. 74 (5). – P. 2839-2847.
129. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) / A. J. Käräjämäki, O. P. Pätsi, M. Savolainen // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (11). – E. 0142937.
130. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of atrial fibrillation / X. Cai, S. Zheng, Y. Liu et al. // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40 (7). – P. 1594-1600.
131. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Cardiac Arrhythmia / Z. Chen, J. Liu, F. Zhou et al. // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128 (11). – P. 1747-1765.
132. Novel roles of ammonia in physiology and cancer / G. Chen, C. Wang, S. Huang et al. // *J Mol Cell Biol.* – 2025. – Vol. 17 (1). - Mjaf007.

133. Ocak, I. Hyperammonemia and Hepatic Encephalopathy in Pediatric and Adult Liver Intensive Care Unit / I. Ocak, M. Colak, M. Battal // Sisli Etfal Hastan Tip Bul. – 2023. – Vol. 57 (1). – P. 68-72.
134. Packer, M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue / M. Packer // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 121.
135. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH4+ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure / E. H. Hamdani, M. Popek, M. Frontczak-Baniewicz et al. // FASEB J. – 2021. – Vol. 35 (7). – E. 21588.
136. Plasma ammonia concentrations and the slow component of oxygen uptake kinetics during cycle ergometry / M. H. Malek, T. J. Housh, L. D. Crouch et al. // J Strength Cond Res. – 2008. – Vol. 22 (6). – P. 2018-26.
137. Quality of life among patients with atrial fibrillation: A theoretically-guided cross-sectional study / K. L. Rush, C. L. Seaton, L. Burton et al. // PLoS One. – 2023. – Vol. 18 (10). – E. 0291575.
138. Rau, M. Sarkopenie bei chronischen Lebererkrankungen [Sarcopenia in chronic liver diseases] / M. Rau // Inn Med (Heidelb). – 2023. – Vol. 64 (6). – P. 525-531.
139. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Q. M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg, G. Targher // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 15 (7). – P. 425-439.
140. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect / K. L. Thomsen, P. L. Eriksen, A. J. Kerbert et al. // JHEP Rep. – 2023. – Vol. 5 (7). – P. 100780.
141. Sarcopenia in cirrhosis: a clinical practice review / U. Ghumman, B. Lee, D. Bigham, E. Tsai // Ann Palliat Med. – 2025. – Vol. 14 (3). – P. 255-268.
142. Schomerus, H. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy / H. Schomerus, W. Hamster // Metab Brain Dis. – 2001. – Vol. 16 (1-2). – P. 37-41.
143. Screening of subclinical hepatic encephalopathy / M. Groeneweg, W.

Moerland, J. C. Quero et al. // J Hepatol. – 2000. – Vol. 32 (5). – P. 748–53.

144. Sensitivity of the Natriuretic Peptide/cGMP System to Hyperammonaemia in Rat C6 Glioma Cells and GPNT Brain Endothelial Cells / J. T. Regan, S. M. Mirczuk, C. J. Scudder et al. // Cells. – 2021. – Vol. 10 (2). – P. 398.

145. Sleep disturbances in patients of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy before and after lactulose therapy / J. Singh, B. C. Sharma, V. Puri et al. // Metab Brain Dis. – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 595–605.

146. Tackling obesity seriously: the time has come // Lancet Public Health. – 2018. – Vol. 3 (4). – E. 153.

147. The role of angiotensin II in nonalcoholic steatohepatitis / E. Matthew Morris, J. A. Fletcher, J. P. Thyfault, R. S. Rector // Mol Cell Endocrinol. – 2013. – Vol. 378 (1-2). – P. 29-40.

148. Tissu adipeux épicardique et fibrillation auriculaire [Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation] / L. Iten, P. Carroz, G. Domenichini et al. // Rev Med Suisse. – 2022. – Vol. 18 (783). – P. 1048-1051.

149. Vicente, Felipo. Neurobiology of ammonia / Vicente Felipo, Roger F. Butterworth // Progress in Neurobiology. – 2002. – Vol. 67, Iss. 4. 2002. – P. 259-279.

150. Willar, B. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: An update on basic and translational studies / B. Willar, K. V. Tran, T. P. Fitzgibbons // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1154824.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

**ОПРОСНИК «ШКАЛА ОЦЕНКИ УСТАЛОСТИ» FATIGUE
ASSESSMENT SCALE ДЛЯ ОЦЕНКИ УРОВНЯ УСТАЛОСТИ [41]**

**Шкала оценки усталости:
Fatigue Assessment Scale (FAS)**

Следующие десять положений относятся к Вашему обычному, повседневному самочувствию. По каждому положению Вы можете выбрать одну из пяти категорий ответов, варьирующих от «Никогда» до «Всегда». Пожалуйста обведите кружком ответ к каждому вопросу, который применим к Вам. Пожалуйста, дайте ответ на каждый вопрос, даже если вы не имеете каких-либо жалоб на данный момент.

1. Никогда
2. Иногда (примерно раз в месяц или реже)
3. Регулярно (примерно несколько раз в месяц)
4. Часто (примерно еженедельно) и
5. Всегда (примерно каждый день)

	Никогда	Иногда	Регулярно	Часто	Всегда
1. Меня беспокоит усталость	<input type="radio"/>				
2. Я устаю очень быстро	<input type="radio"/>				
3. Я не могу сделать многое в течение дня	<input type="radio"/>				
4. У меня достаточно энергии для повседневной жизни	<input type="radio"/>				
5. Физически я чувствую себя изнурённым	<input type="radio"/>				
6. У меня есть проблемы с тем, чтобы что-то начать делать	<input type="radio"/>				
7. У меня проблемы с ясностью мышления	<input type="radio"/>				
8. У меня нет никакого желания делать что-нибудь	<input type="radio"/>				
9. Я чувствую себя умственно истощённым	<input type="radio"/>				
10. Когда я что-то делаю, я могу достаточно хорошо сконцентрироваться	<input type="radio"/>				

Приложение Б

**ОПРОСНИК «ТЕСТ СВЯЗИ ЧИСЕЛ» ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОГО
ВНИМАНИЯ, ВАРИАНТ 1**

1

Тест связи чисел
ВАРИАНТ 1

ФИО _____

Дата _____ Время выполнения теста (сек.) _____

Фамилия лица, проводящего тестирование _____

№ истории болезни _____

Подпись пациента _____

конец

начало

**ОПРОСНИК «ТЕСТ СВЯЗИ ЧИСЕЛ» ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОГО
ВНИМАНИЯ, ВАРИАНТ 2**

Тест связи чисел
ВАРИАНТ 2

2

ФИО _____

Дата _____ Время выполнения теста (сек.) _____

Фамилия лица, проводящего тестирование _____

№ истории болезни _____

Подпись пациента _____

начало

конец

Приложение В

ОПРОСНИК SF-36 HEALTH STATUS SURVEY ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ [21]

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- | | |
|---------------------|---|
| Отличное..... | 1 |
| Очень хорошее..... | 2 |
| Хорошее..... | 3 |
| Посредственное..... | 4 |
| Плохое..... | 5 |

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

- | | |
|---------------------------------------|---|
| Значительно лучше, чем год назад..... | 1 |
| Несколько лучше, чем год назад..... | 2 |
| Примерно так же, как год назад..... | 3 |
| Несколько хуже, чем год назад..... | 4 |
| Гораздо хуже, чем год назад..... | 5 |

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немножко ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

- | | |
|-----------------------|---|
| Совсем не мешало..... | 1 |
| Немножко..... | 2 |
| Умеренно..... | 3 |
| Сильно..... | 4 |
| Очень сильно..... | 5 |

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
A	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взволновать?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
A	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5