

Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума

Н.А. МУХИН, П.В. ГЛЫБОЧКО, А.А. СВИСТУНОВ, В.В. ФОМИН, Г.Г. КИЯКБАЕВ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются современные представления о взаимосвязи фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, особенности терапевтической тактики, в частности место антитромботической терапии. На основании результатов популяционных исследований излагаются особенности сочетания нарушений ритма сердца с поражением почек, а также перспективные направления оптимизации схем ведения пациентов данной категории.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum

N.A. MUKHIN, P.V. GLYBOCHKO, A.A. SVISTUNOV, V.V. FOMIN, G.G. KIYAKBAEV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper discusses the present-day idea on a relationship between atrial fibrillation and chronic kidney disease, the specific features of therapeutic policy, and the place of antithrombotic therapy in particular. Based on the results of population-based studies, the authors set forth the specific features of cardiac arrhythmias concurrent with kidney injury, as well as promising directions to optimize management schemes for this category of patients.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

АГ — артериальная гипертония
 АУ — альбуминурия
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 ДД — диастолическая дисфункция
 КРС — кардиоренальный синдром
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛП — левое предсердие
 МК — мочевая кислота
 НУП — натрийуретические пептиды
 ОР — относительный риск
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ТЭО — тромбоэмболические осложнения
 ФВ — фракция выброса
 ФП — фибрилляция предсердий
 ФР — фактор риска
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЭхоКГ — эхокардиография
 ВNP — мозговой НУП
 NT-proBNP — N-концевой фрагмент ВNP

Кардиоренальные взаимоотношения по современным представлениям, в том числе согласно известной концепции А. Guyton (1990), являются гемодинамической моделью, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику. Центральные звенья этой патофизиологической модели — ренин-ангиотензин-альдо-

стероновая система (РААС), факторы, зависимые от эндотелия, и их антагонисты — натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из компонентов этой модели происходит активация РААС и симпатической части вегетативной нервной системы, развиваются дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление. При этом формируется порочный круг, в котором комбинированная дисфункция сердца и почек влияет на ускоренное прогрессирование дисфункции каждого из них вследствие нарастающего ремоделирования интерстициальной ткани почек, а также миокарда и стенок сосудов. Совокупность взаимоподдерживаемых процессов ведет к росту распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. Возникновение и сохранение комбинированной дисфункции сердца и почек подкрепляется прямым и им-

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета, акад. РАН

Глыбочко Петр Витальевич — д.м.н., проф., ректор, дир. НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, чл.-корр. РАН

Свистунов Андрей Алексеевич — д.м.н., проф., первый проректор — проректор по инновационной политике и международной деятельности, дир. НИИ фармазии, проф. РАН

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проректор по лечебной работе, проф. кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Киякбаев Гайрат Гайратович — д.м.н., проф., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; e-mail: gajratki@mail.ru

опосредованным воздействием каждого из пораженных органов друг на друга путем сложных нейрогуморальных механизмов обратной связи [1], а также развивающейся анемией. Одним из актуальных вариантов кардиоренального синдрома (КРС) является сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП), в том числе на более ранних стадиях, не требующих проведения заместительной почечной терапии.

В крупных популяционных исследованиях [2, 3] показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и изменению геометрических и функциональных характеристик гемодинамики, что в совокупности с метаболическими изменениями, прежде всего анемией и электролитными нарушениями, может способствовать развитию ФП. В свою очередь наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [4, 5]. Во многом это может быть объяснено тем, что как постоянная форма ФП, так и пароксизмы фибрилляции приводят к ухудшению внутривисцеральной гемодинамики. Тромбозомболии, источником которых является левое предсердие (ЛП) в условиях ФП, в основном известны и наглядно демонстрируются при локализации в головном мозге. Однако не исключено, что определенный вклад в нарушение внутривисцеральной гемодинамики вносит и эмболия почечных сосудов [6].

По нашим данным, имеется взаимосвязь между снижением СКФ и персистенцией ФП: частота постоянной формы ФП выше у пациентов с ХБП III–IV стадии (15 и 1 соответственно; $p < 0,05$); это согласуется с результатами других исследований. Так, проспективное когортное исследование Niigata [5], проведенное среди 235 518 жителей Японии, показало, что в среднем в течение $5,9 \pm 2,4$ года наблюдения у 2947 (1,3%) из них развилась ФП. Одной из наиболее мощных детерминант развития оказались исходный уровень креатинина в сыворотке крови и расчетной СКФ. ФП была ассоциирована с увеличением вероятности снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в 1,77 раза и появления протеинурии в 2,2 раза. Таким образом, ориентируясь на результаты исследования Niigata, можно констатировать, что, с одной стороны, наличие у больного признаков ХБП сопряжено с увеличением риска возникновения ФП, с другой — наличие последней также предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП.

В 2011 г. А. Alonso и соавт. [7] на основании данных, полученных в рамках популяционного проспективного исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, включившим 10 328 человек, подтвердили повышенный риск развития ФП при диагностированной ХБП (микроальбуминурия, макроальбуминурия и/или снижение СКФ). В исследовании продемонстрировано повышение риска развития ФП у больных, имеющих признаки ХБП независимо от других факторов риска (ФР), например артериальной гипертензии (АГ) [7].

Уровень альбуминурии (АУ) наряду со СКФ рассматривается как независимый фактор развития КРС [8]. Среди обследованных нами 46 пациентов с сочетанием ФП и ХБП II–IV стадий АУ в целом был в пределах нормы, однако при сравнительном анализе у пациентов с постоянной формой ФП ее уровень был выше, чем у паци-

ентов с пароксизмальной формой. Возможно, в целом нормальные значения АУ связаны с нефропротективной терапией — более $\frac{3}{4}$ больных получали модуляторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина).

Наличие ХБП определяет риск возникновения и персистенции ФП в тесной взаимосвязи с другими ФР развития ССЗ. Так, в эпидемиологическом исследовании I-SEARCH [9], включившим 18,9 тыс. обследованных с синусовым ритмом и 1705 больных с ФП из 26 стран, продемонстрировало, что распространенность микроальбуминурии на 10% выше при наличии данного нарушения ритма сердца.

Известно, что АГ, практически неотъемлемый синдром ХБП, является с одной из частых причин нарушения ритма сердца [10]. Данные Фраменгемского исследования позволяют рассматривать длительный анамнез АГ и повышенное систолическое артериальное давление в качестве предикторов ремоделирования ЛП [11]. Известно также, что повышение пульсового артериального давления на каждые 20 мм рт.ст. повышает риск развития ФП на 34% [12]. Вероятнее всего, имеется ассоциация между увеличенной пульсовой нагрузкой на миокард левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункцией (ДД) и гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ). Наряду с этим регистрируется повышение наполнения и дилатация ЛП, которые в свою очередь приводят к его морфологическому и электрофизиологическому ремоделированию, тем самым формируя основные субстраты ФП. Результаты крупного рандомизированного исследования LIFE, включавшего более 9 тыс. больных АГ, демонстрируют удвоение риска смерти, трехкратное увеличение риска развития инсульта и увеличение в 5 раз сроков пребывания больных в стационаре при развитии ФП [13].

В настоящее время наиболее частым независимым ФР развития ФП является АГ. Наличие АГ обуславливает сравнительно небольшой относительный риск — ОР (от 1,4 до 2,1) развития ФП по сравнению с сердечной недостаточностью (ОР от 6,1 до 17,5) и клапанными пороками (ОР от 2,2 до 8,3); однако в связи с высокой распространенностью в общей популяции АГ является основным ФР развития ФП [14]. По нашим данным, частота и степень тяжести АГ сопоставимы у пациентов с ХБП различных (II–IV) стадий — 19 (86,3%) при ХБП II; 22 (91,7%) при ХБП III–IV ($p > 0,05$) и форм ФП — 26 (86,6%) при пароксизмальной ФП; 15 (93,8%) при постоянной ФП ($p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод, что распространенность АГ у пациентов с сочетанием ХБП и ФП сопоставима с таковой в общей популяции.

Среди пациентов нашей клиники более выраженное ремоделирование сердца обнаружилось у пациентов с ХБП III–IV стадий, в частности у них были большие размеры ЛП и чаще регистрировалась ДД ЛЖ. Наши результаты согласуются с данными, полученными другими исследователями. Так, А.М. Шутов и соавт. [15] при обследовании 340 больных с хронической сердечной недостаточностью, среди которых у 16,7% имелась ФП, показали, что ухудшение фильтрационной функции почек сопряжено с большим диаметром ЛП и большей частотой митральной регургитации. Кроме того, в проспективном исследовании, включавшем 71 пациента с ХБП IV стадии, F. Lesaffre и соавт. [16] показали, что увеличение размеров

ЛП оказывает прогностически значимое влияние на развитие исходов ССЗ. W. Ananthapanyasut и соавт. [17] сообщают об увеличении риска развития и персистенции ФП по мере снижения уровня СКФ в результате увеличения размеров ЛП.

Вероятнее всего высокая частота развития ДД ЛЖ у пациентов с ХБП III—IV стадии обусловлена большей перегрузкой объемом, в том числе скрытой, вследствие более выраженной задержки жидкости; это позволяет сделать вывод о том, что на увеличение распространенности ДД в популяции пациентов с ФП дополнительное влияние оказывает снижение СКФ.

Статистически значимых различий по фракции выброса (ФВ) в исследуемых группах не было, и средний уровень ФВ из ЛЖ среди наших пациентов был более 50%. Этот факт можно расценивать как показатель того, что в условиях сохранной систолической функции сердца на снижение функции почек, вероятнее всего, влияет наличие постоянной формы ФП.

Мозговой НУП (BNP) является нейрогормоном, который выделяется из кардиомиоцитов в основном в ответ на повышение напряжения стенок сердца, в результате перегрузки объемом или давлением. Уровень BNP также возрастает вследствие развития состояний, сопровождающихся гемодинамическим стрессом (ГЛЖ, дилатация ЛЖ при сердечной недостаточности, острый коронарный синдром, ФП), а также с возрастом, нарушением функции почек и у женщин [18]. Натрийуретический пептид В синтезируется в виде неактивного прогормона, который расщепляется на два эквимолярных фрагмента: биологически активный гормон — BNP, играющий важную роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы и регуляции объемного гомеостаза, и неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) [19].

По нашим данным, среди пациентов с сочетанием ФП и ХБП, намного более высокий уровень NT-proBNP имелся у пациентов с ХБП III—IV стадии и постоянной формой ФП. С учетом более выраженных изменений, выявленных при эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов этой категории, более высокий уровень NT-proBNP дополняет и отражает картину большего ремоделирования сердца, вероятнее всего, вследствие перегрузки объемом. Наши данные совпадают с данными других авторов, однако большая часть ранее проведенных исследований касалась пациентов либо с ФП и с синусовым ритмом, либо с ФП в сочетании с ХБП и ФП без ХБП. По данным различных исследований, выявлено повышение уровней НУП у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом [20, 21]. Показано, что повышение уровня NT-proBNP определяет повышенный риск развития ФП независимо от других ФР, включая параметры ЭхоКГ [22, 23]. Рост концентрации BNP выступает как ФР развития ФП также у лиц с ХБП [24].

В связи с этим можно предположить, что уровень NT-proBNP в популяции пациентов с сочетанием ФП и ХБП III—IV стадии не только отражает степень ремоделирования сердца, но может быть использован в качестве предиктора успешного восстановления и удержания синусового ритма.

Среди метаболических изменений при ХБП в первую очередь следует отметить раннее развитие атеросклероза — по существу ХБП является «ускоренной» моделью атеро-

склероза и обусловлено нарушением элиминации проатерогенных факторов [25]. У обследованных нами пациентов различий по уровню липидов в крови не выявлено. По данным многих исследований, мочевая кислота (МК) является независимым фактором сердечно-сосудистых катастроф [26]. По нашим данным, более высокий уровень МК имеют пациенты с ХБП III—IV стадии (334 ± 88 и 443 ± 100 мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$) и постоянной формой ФП (352 ± 91 и 483 ± 106 мкмоль/л соответственно; $p < 0,01$). Эти данные подтверждаются и другими авторами, отмечавшими, что повышенный уровень МК является независимым фактором развития ГЛЖ [27, 28]. Вместе с тем в крупном популяционном исследовании ARIC достоверной взаимосвязи риска развития ССЗ и уровня МК не выявлено [29].

Общеизвестным является увеличение степени электролитных нарушений по мере прогрессирования ХБП [30]. У обследованных нами пациентов различий по средней концентрации калия и натрия в зависимости от стадии ХБП не выявлено. При этом у пациентов с постоянной формой ФП имелась достоверно более высокая калиемия по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП, что соответствует общепринятым представлениям о роли электролитных нарушений, в том числе связанных с прогрессирующим снижением функции почек, в возникновении и сохранении аритмий сердца [31].

Риск развития тромбэмболических осложнений (ТЭО) и эффективность антитромботической терапии при сочетании поражения почек и мерцательной аритмии имеет ряд особенностей, которые в настоящее время остаются недостаточно изученными. По нашим данным, частота развития ишемического инсульта достоверно преобладает в группе пациентов с ХБП III—IV стадии и не различается значительно в зависимости от формы ФП. Кроме того, при оценке индекса риска развития ТЭО ФП в целом в соответствии со шкалой CHA2DS2VASc, более высокий его уровень отмечен также у пациентов с ХБП III—IV стадии. Индекс риска ТЭО примерно в 1,5 раза выше у пациентов с более развернутыми додиализными стадиями ХБП. Кроме того, при оценке частоты приема антикоагулянтов выявлено, что пациенты с ХБП III—IV стадии получали антикоагулянты чаще независимо от формы ФП.

В отношении функции почек и ишемических осложнений ФП, A. Go и соавт. [32] сообщают о независимом увеличении риска их развития, связанного со снижением СКФ и наличием протеинурии. S. Hohnloser и соавт. [33] опубликовали сопоставимые данные на основании результатов популяционного исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation), в котором частота развития инсульта и кровотечений повышалась вместе с ухудшением функции почек.

Систематизированный анализ имеющихся данных позволил выявить ключевые ФР развития ишемических осложнений у пациентов, страдающих мерцательной аритмией, такие как предшествующий инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия, пожилой возраст, АГ, сахарный диабет и структурные заболевания сердца [34, 35]. Недавно к ФР развития ТЭО также отнесены сосудистые заболевания, возраст ≥ 65 лет и женский пол, которые в настоящее время составляют переменные в широко используемой шкале CHA2DS2-Vasc [31, 36]. Кроме того, в настоящее время для более точной оценки

риска развития осложнений у пациентов с ФП и ХБП возможно использование биомаркеров, таких как маркеры воспаления, активности свертывающей системы крови, сердечно-сосудистого стресса, повреждения миокарда и дисфункции сердца и почек.

О возможности применения НУП в прогнозировании риска развития ТЭО у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, впервые сообщается в исследовании RE-LY biomarker study [37]. В исследовании RE-LY повышение уровня NT-проBNP коррелировало с независимым возрастанием риска развития ТЭО и сердечно-сосудистой смертности. Добавление информации об уровне NT-проBNP к шкалам стратификации риска CHADS2 и CHA2-DS2-Vasc повышает их прогностическое значение, что также подтверждается результатами исследования ARISTOTLE [33]. Выявлена взаимосвязь уровня NT-проBNP с обоими подтипами инсульта (ишемическим и геморрагическим). Особенно сильная взаимосвязь отмечена между повышением уровня NT-проBNP и ишемическим инсультом.

Показано, что уровень НИП типа В позволяет предполагать с высокой долей вероятности наличие ФП у пациентов с криптогенным инсультом [38].

Помимо того что NT-проBNP является надежным маркером желудочковой дисфункции у больных сердечной недостаточностью, имеются доказательства, что повышение его уровня у пациентов с ФП отображает дисфункцию предсердий [39]. Предложенная модель позволяет также объяснить связь между НУП и ТЭО у больных ФП, так как дисфункция предсердий является доказанным ФР и механизмом тромбообразования.

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что прогрессирование ХБП и персистирование ФП — взаимно усугубляющие процессы. Вероятнее всего, у пациентов данной группы без очаговой коронарной патологии миокарда ЛЖ будет превалировать диастолическая сердечная недостаточность. Помимо этого измерение уровня NT-проBNP в сочетании клиническими шкалами стратификации риска развития ТЭО позволяет более точно прогнозировать развитие ТЭО ФП. Полученные данные свидетельствуют о вкладе снижения СКФ в формирование риска ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, что позволит персонализировать профилактические мероприятия у пациентов данной категории.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F, Llach F. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int.* 1987;31:973-980. doi:10.1038/ki.1987.94.
- Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056-1059. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.018.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
- Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Fried L, Sarnak MJ, Psaty BM, Siscovick DS, Shlipak MG. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail.* 2010;16:55-60.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158(4):629-636.
- Ohara K, Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008;126:316-321.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(25):2946-2953. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009;104:1551-1555. doi:10.1016/j.amjcard.2009.07.026.
- Tebbe U, Bramlage P, Thoenes M et al. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiovascular risk: German and Swiss results of the recent global i-SEARCH survey. *Swiss Med.* 2009;139(33-34):473-480.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360. doi:10.1016/S0140-6736(02)11403-6.
- Vaziri SM. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1995;25:1155-1160. doi:10.1161/01.HYP.25.6.1155.
- Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Kannel WB, Levy D, Emelia J. Benjamin Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007;297:709-715. doi:10.1001/jama.297.7.709.
- Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:712-719. doi:10.1016/j.accreview.2005.05.064.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-2461. doi:10.1161/01.CIR.96.7.2455.
- Шутов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Гердт А.М., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2009;12:23-26.
- Lesaffre F, Wynckel A, Nazeyrollas P, Rieu P, Metz D. Echocardiography to predict adverse cardiac and vascular events in pa-

- tients with severe chronic kidney disease(stage 4): a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(4):220-227. doi:10.1016/j.acvd.2013.01.005.
17. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:173-181. doi:10.2215/CJN.03170509.
 18. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2357-2368. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
 19. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res.* 2001;51:442-449. doi:10.1016/S0008-6363(01)00195-X.
 20. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Cleland JG. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:2353-2361. doi:10.1093/eurheartj/ehl233 2353-2361.
 21. Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2008;15(6):525-529. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02360.x.
 22. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2009;120:1768-1774. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265.
 23. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J.* 2008;16(6):73-78. doi:10.1007/bf03086122.
 24. Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F et al. Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population. *Circ J.* 2010 Feb. doi:10.1007/bf03086122.
 25. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Зайцев А.Ю., Таронишвили О.И. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). *Терапевтический архив.* 2008;8:30-38.
 26. Мухин Н.А., Фомин В.В. Гиперурикемия, артериальная гипертония и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. *Клиническая нефрология.* 2010;4:4-11.
 27. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J.* 2009;73(4):667-672. doi:10.1253/circj.CJ-08-0626.
 28. Yoshitomi R, Fukui A, Nakayama M et al. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2014;37(3):246-252. doi:10.1038/hr.2013.134.
 29. Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1260-1266. doi:10.1093/ndt/gfn621.
 30. Суворов А.В., Зубеева Г.Н., Сулова О.А., Кузьменко Ю.Н., Конюхова И.В., Вилков А.В. Нарушение сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью как предиктор сердечно-сосудистого риска. *Медицинский альманах.* 2011;3(16):162-164.
 31. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012;81(5):469-476. doi:10.1038/ki.2011.416.
 32. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363-1369. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108. 816082.
 33. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33:2821-2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274 2821-2830.
 34. Group. SRiAFW. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-554. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
 35. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304. doi:10.1160/TH07-08-0508.
 36. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-272. doi:10.1378/chest.09-1584.
 37. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
 38. Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, Sakai K, Iguchi Y. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2012;109:1303-1307. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.022.
 39. Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeldt JF, Nilsson B, Svendsen JH. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J.* 2006;27:1648-1650. doi:10.1093/eurheartj/ehl109 1648-1650.

Поступила 28.03.2016