

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

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Хабаровск – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук К.В. Жмеренецкий)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна

Официальные оппоненты:

Буевров Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, г. Москва;

Осипенко Марина Фёдоровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, г. Новосибирск.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.

Защита диссертации состоится «__» ____ 2026 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.009.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://www.fesmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 21.2.009.01

доктор медицинских наук, профессор

Сенькевич Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Фибрилляция предсердий (ФП) - самая распространенная 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 (Van Gelder I.C. et al., 2024; Голицын С.П. и др., 2025; Российское кардиологическое общество, 2025). 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 (С – comorbidity and risk factor management) (Van Gelder I.C. et al., 2024). 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 (Полозова Э.И. и др., 2019; Дудинская Е.Н. и др., 2023; Van Gelder I.C. et al., 2024). Ключевыми звеньями этиопатогенеза ФП при сопутствующей НАЖБП считают ожирение, субклиническое воспаление, нарушения углеводного, липидного и азотистого обменов (Naghbin H. et al., 2020). 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 (Лазебник Л.Б. и др., 2024). 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 (Ивашкин В.Т. и др., 2025). 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 введению коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и гипераммониемией.

Научная новизна

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 распространенность 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-аспаратом, 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.

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 апробация 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 терапевтов 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 ученых, 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 Тихоокеанской 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 ученой 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, семиотику, 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 кафедрой 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.

Методы 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 в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровска» с 2023 г. по 2025 г. Все больные были разделены 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. 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) (Буеверов А.О. и др., 2022; Ивашкин В.Т. и др., 2025). Группы обследуемых были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям.

Среди участников исследования с наличием постоянной или персистирующей формы ФП в сочетании с НАЖБП и гипераммониемия были выделены 2 рандомизированные группы: 1-я группа (n = 39) – пациенты, получающие стандартную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты); 2-я группа (n = 24) – пациенты, получающие в дополнение к стандартной терапии L-орнитин-L-аспартат в дозе 3 г 3 раза в день после еды курсом в 10 дней (Merz Pharma, Германия) Этот препарат входит в базисную терапию хронических заболеваний печени с ГА, официально зарегистрирован на территории Российской Федерации и включен в клинические рекомендации по лечению ГА (Лазебник Л.Б. и соавт., 2024).

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, лихорадка, наличие острого нарушения мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, хронической болезни почек 4-й, 5-й стадии, оперативные вмешательства на сердце в течение 1 года до проведения исследования, выраженные когнитивные нарушения.

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). 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. Степень тяжести ГА определялась согласно 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 (Лазебник Л.Б. и соавт., 2024).

Натрийуретические пептиды используются для комплексной диагностики, оценки тяжести и прогноза сердечной недостаточности (Крутиков Е.С. и др., 2021; Галявич А.С. и др., 2024; Белялов Ф.И. и др., 2024). 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.

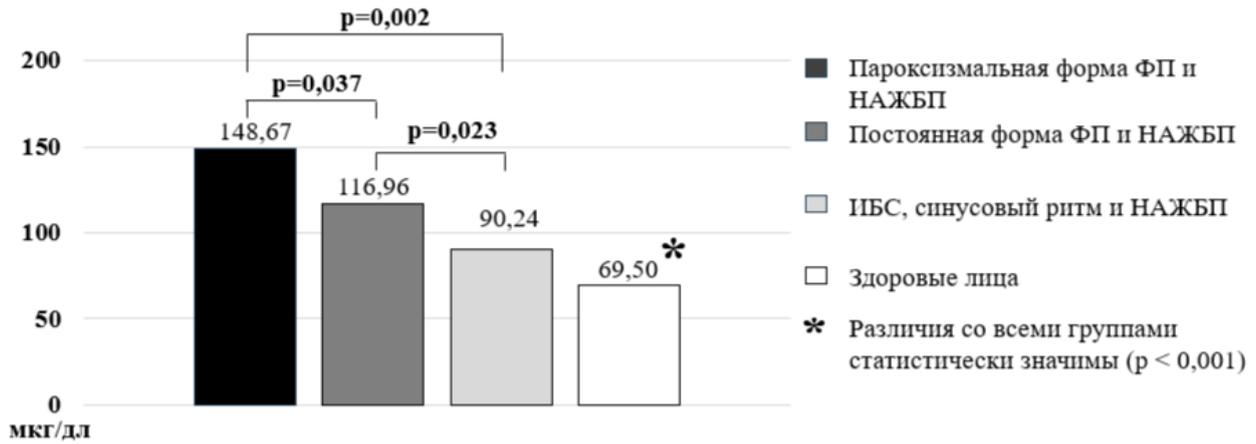
Для оценки уровня усталости, активного внимания, качества жизни были использованы валидизированные опросники: шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale), тест связи чисел, SF-36 Health Status Survey соответственно.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У 163 пациентов с различными формами ФП 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 ГА 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 1).



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

Рисунок 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 (Таблица 1).

Таблица 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	Легкая 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 у пациентов с фибрилляцией предсердий и НАЖБП были выявлены гендерные различия. У мужчин отмечался достоверно более высокий показатель аммониемии, чем у женщин, $121,24 \pm 8,7$ мкг/дл и $99,06 \pm 4,86$ мкг/дл соответственно ($p < 0,001$). У больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП достоверных гендерных изменений уровня аммиака в крови не выявлено: у мужчин показатель составил $104,96 \pm 14,91$ мкг/дл, у женщин $71,44 \pm 6,29$ мкг/дл ($p = 0,17$).

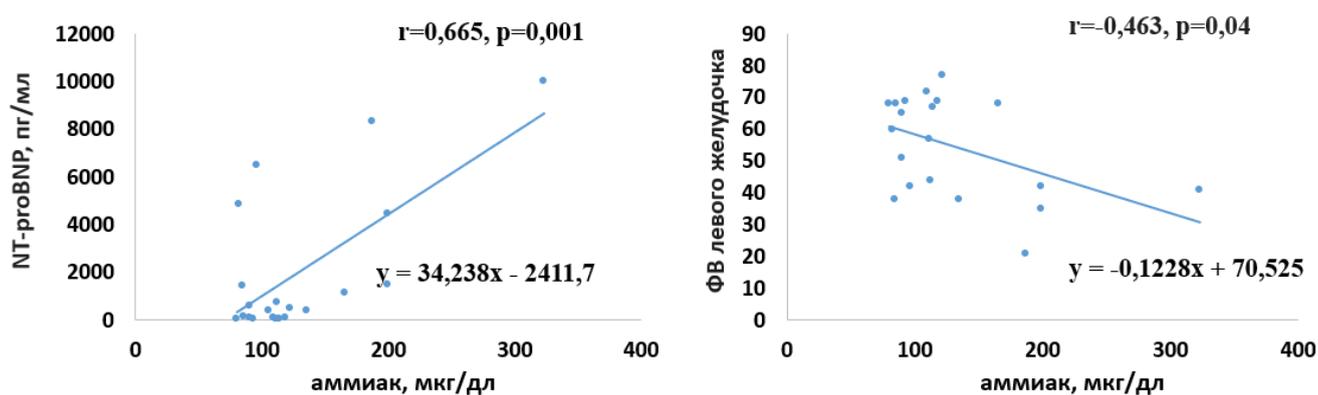
При поступлении в стационар у пациентов с ФП в сочетании с НАЖБП и у больных с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП были выявлены достоверные различия в показателях уровня усталости, активного внимания, натрийуретического пептида. Уровень усталости значимо был хуже у пациентов с постоянной или персистирующей 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 2).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика показателей уровня усталости, активного внимания, NT-proBNP 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
	M ± SD					
Усталости, баллы	31,23±0,86	32,6±0,75	33,8±0,75	0,003	0,325	<0,001
Активное внимание, секунды	131,63±3,54	137±8,12	145,5±3,04	0,826	0,42	0,031
NT-proBNP, пг/мл	-	6271±1308,8	2610±617,9	-	0,035	-

Примечание - Количественные данные представлены средним арифметическим показателем (M) ± 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

Кроме того, 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 ($r_s=0,665$, $p=0,001$), установлена достоверная умеренная отрицательная корреляция между ГА и фракцией выброса левого желудочка ($r_s=-0,463$, $p=0,04$) (Рисунок 2). У больных с ФП в сочетании с НАЖБП и ГА корреляционные связи между ГА и NT-proBNP, ФВ ЛЖ не обнаружены, $r_s=0,159$, $p=0,961$; $r_s=-0,230$, $p=0,108$ соответственно.



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

Рисунок 2 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость гипераммониемии и NT-proBNP, фракции выброса левого желудочка, у пациентов с ИБС, синусовым ритмом с НАЖБП и ГА

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 ($p < 0,001$). Достоверных корреляционных связей между уровнем аммиака в крови и значениями динамометрии не выявлено ($p > 0,05$).

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).

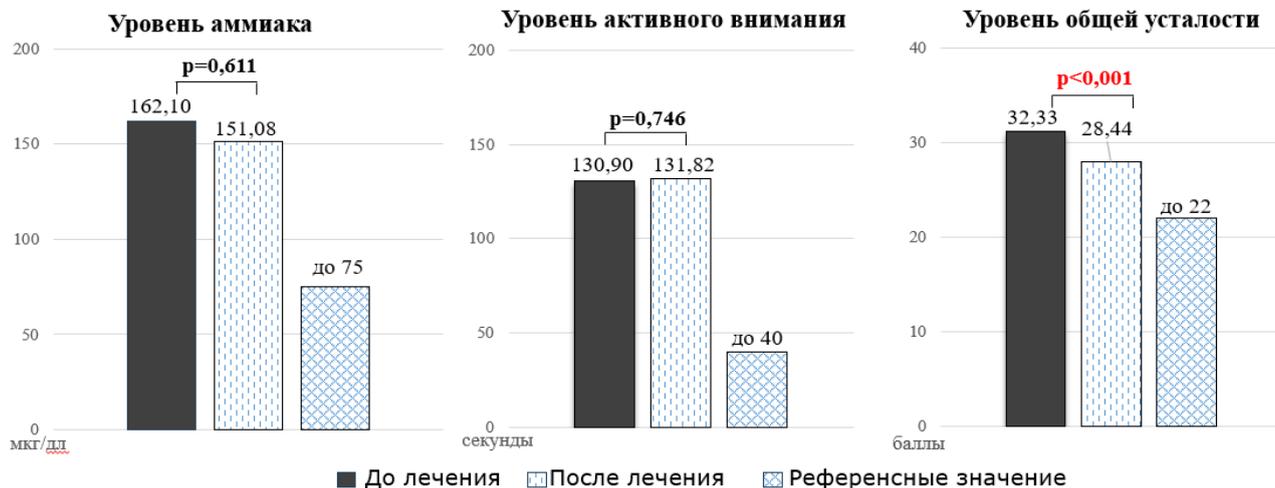
Таблица 3 - Сравнительная характеристика показателей динамометрии в исследуемых группах

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

У коморбидных пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=34) во время пароксизма среднее значение аммиака в крови превышало верхнюю границу нормы в 2 раза ($148,67 \pm 15,54$ мкг/дл). В динамике на 2-е сутки после медикаментозной кардиоверсии с восстановлением синусового ритма уровень аммиака в крови достоверно снизился до $104,61 \pm 9,19$ мкг/дл ($p = 0,019$). Показатель уровня усталости (при норме до 24 баллов) снизился с $28,53 \pm 0,86$ балла до $25,06 \pm 0,82$ балла ($p = 0,001$), уровень активного внимания (при норме до 40 секунд) не изменился (исходное значение $135,29 \pm 3,54$ сек, контрольное $133,5 \pm 2,67$ сек, $p = 0,346$). Следует отметить, что в течении следующего года наблюдения пациенты с более высоким уровнем аммониемии чаще обращались в стационар с рецидивом пароксизма фибрилляции предсердий.

При анализе влияния гипоаммониемической терапии у пациентов с постоянной формой ФП и НАЖБП с ГА были получены следующие результаты. В динамике через 10 дней у пациентов (n=39), получавших стандартную терапию, уровень аммиака в крови и значения активного внимания не имели статистически значимых различий до и после лечения, уровень общей усталости достоверно снизился (Рисунок 3).



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

Рисунок 3 - Динамика уровня аммиака в крови, активного внимания, усталости у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА (n=39), получавших в течение 10 дней стандартную терапию

У пациентов, получавших дополнительную терапию к стандартной L-орнитин-L-аспарат, зафиксировано значимое снижение уровня аммиака в крови, общей усталости, улучшение активного внимания (Рисунок 4).



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

Рисунок 4 - Динамика уровня аммиака в крови, активного внимания, усталости у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и ГА (n=24), получавших в течение 10 дней в дополнении к стандартной терапии гипоаммониемический препарат L-орнитин-L-аспарат

При сравнении основных исследуемых групп были выявлены достоверные различия в показателях качества жизни между здоровыми лицами (n=40) и пациентами с постоянной или персистирующей формой ФП в сочетании с НАЖБП и ГА (n=63) и больными с ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП (n=41). Все показатели качества жизни у пациентов с ФП и НАЖБП с ГА были достоверно ниже, чем у здоровых лиц (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели опросника SF-36 в исследуемых группах до начала лечения

Показатели опросника SF-36, баллы	Группы сравнения, Ме (Q ₁ – Q ₃)			p1	p2	p3
	ИБС, синусовый ритм и НАЖБП (n=41)	Постоянная форма ФП 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 (Me) 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.

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 или персистирующей формой ФП и НАЖБП с ГА, получавших стандартную терапию, показатели физического функционирования

(PF), а также суммарные показатели физического состояния (PCS) 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 5).

Таблица 5 - Динамика показателей опросника SF-36 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на стандартной терапии

Показатели опросника SF-36, баллы	Стандартная терапия, Me (Q1–Q3)		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 (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

У пациентов с ФП и НАЖБП с ГА (n = 24), получавших дополнительную терапию L-орнитином-L-аспаратом, было зафиксировано достоверное улучшение показателей КЖ ($p < 0,05$), за исключением значений социального (SF) и ролевого функционирования (RE), обусловленного эмоциональным состоянием ($p > 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Динамика показателей опросника SF-36 у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с гипераммониемией на дополнительной терапии L-орнитином-L-аспаратом

Показатели опросника SF-36, баллы	Терапия L-орнитином-L-аспаратом, Me (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]	0,118
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 (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

У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и НАЖБП с ГА до начала лечения статистически значимых межгрупповых различий в показателях качества жизни выявлено не было. Однако после проведенного курса лечения была зарегистрирована выраженная межгрупповая динамика. Так, в группе, получавшей только стандартную терапию, достоверно ухудшились показатели, характеризующие общее состояние здоровья (GH, p=0,042), а также параметры психического здоровья, в частности жизненная активность (VT, p=0,017) и социальное функционирование (SF, p=0,032), по сравнению с пациентами, в схему лечения которых был включен L-орнитин-L-аспарат (Таблица 7).

Таблица 7 - 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-аспаратом до и после лечения

Параметр	Пациенты с фибрилляцией предсердий и неалкогольной жировой болезнью печени с гипераммониемией, Ме (95% ДИ / Q ₁ -Q ₃)					
	До лечения		p	После лечения		p
	Стандартная терапия (n = 39)	Терапия LOLA (n = 24)		Стандартная терапия (n = 39)	Терапия LOLA (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 [25,00; 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

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-аспаратом 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 дополнение 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 ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пан, А. А. Гипераммониемия: новые аспекты этиопатогенеза / А. А. Пан, И. В. Зайкова-Хелимская, С. А. Алексеенко // ТЕРАПИЯ. - 2023. - № 8, Т. 9. – С. 92-96. **(Перечень ВАК)**

2. Пан, А. А. Клиническое значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий / А. А. Пан, И. В. Зайкова-Хелимская, С. А. Алексеенко // Журнал «Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. - № 92. – С. 85-92. **(Перечень ВАК)**

3. Пан, А. А. Качество жизни у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и неалкогольной жировой болезнью печени с гипераммониемией / А. А. Пан, И. В. Зайкова-Хелимская, С. А. Алексеенко // ТЕРАПИЯ. - № 2025. - № 11 (5). - С. 166-172. **(Перечень ВАК)**

4. Пан, А. А. Состояние азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени / А. А. Пан, И. В. Зайкова-Хелимская, С. А. Алексеенко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2025. - № 2. - С. 6-11. **(Перечень ВАК)**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГА – гипераммониемия

КЖ – качество жизни

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НУП – натрийуретический пептид

ТСЧ – тест связи чисел

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

LOLA – L-орнитин-L-аспартат

NT-proBNP – N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического пептида

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 21.2.009.01 ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России 20.02.2026 г.

Подписано в печать 20.02.2026 г. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Гарнитура «Times New Roman». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,61. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.