

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФИЛИППОВА Мария Олеговна

КЛИНИКО - ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИКРОСОСУДИСТОЙ
РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Специальность 14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Ахминеева Азиза Халиловна

АСТРАХАНЬ – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Фибрилляция предсердий – актуальная проблема современной медицины	14
1.2. Оксидативный стресс	18
1.2.1. Активные формы кислорода	18
1.2.2. Прооксидантно-антиоксидантный баланс	21
1.2.3. Биомаркеры выраженности оксидативного стресса	24
1.3. Патогенетические механизмы окислительного стресса и клинко-прогностическое значение определения биомаркеров оксидативного стресса при фибрилляции предсердий	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Дизайн исследования и клинко-анамнестическая характеристика обследуемых	32
2.2. Специальные методы исследования	35
2.2.1. Лазерная доплеровская флоуметрия	35
2.2.2. Биохимические методы исследования	36
2.3. Статистическая обработка материалов	37
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	39
3.1. Клинко-диагностическое значение нарушений супероксиддисмутазной активности при фибрилляции предсердий	39
3.2. Клинко-диагностическое значение процессов перекисного окисления липидов и белков при фибрилляции предсердий	48

Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	57
4.1. Состояние базального тканевого кровотока у пациентов с фибрилляцией предсердий	57
4.2. Амплитудо - частотный анализ ритмических составляющих сигнала лазерной доплеровской флоуметрии в интерпретации микроциркуляторных нарушений	66
4.3. Характеристика микрокровоотока у пациентов с фибрилляцией предсердий по результатам расчетных индексов	84
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСЕННЫМ В ПРОШЛОМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	95
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	103
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной проблемой общественного здравоохранения из-за высокой распространенности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году на их долю приходилось 39% всех случаев смерти в мире. Развитие ФП у пациентов с ИБС приводит к увеличению риска тромбообразования и увеличению количества госпитализаций, значительно ухудшает клиническую картину, повышает вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф и значительно ухудшает качество жизни пациентов [42; 44].

Среди пациентов с ФП регистрируется высокий процент смертельных и инвалидизирующих осложнений [152; 163]. Именно ФП является основной причиной инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [30; 62].

По данным крупных эпидемиологических исследований во всем мире наблюдается рост числа пациентов с ФП. При этом прогнозы носят неутешительный характер и свидетельствуют о дальнейшем ежегодном приросте пациентов с ФП [31; 114; 173].

Наблюдается тенденция также к увеличению распространенности модифицируемых факторов риска ФП: сидячий образ жизни, курение, ожирение, сахарный диабет (СД), обструктивное апноэ сна и повышенное кровяное давление. Также наблюдается тенденция к постарению населения и увеличению продолжительности жизни, а, как известно, возраст является одним из ведущих факторов, влияющих на увеличение числа пациентов с ФП [1; 2; 120; 170].

ФП является наиболее распространенной серьезной сердечной аритмией в хирургической практике [60; 65]. Частота послеоперационной ФП у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами составляет от 20% до 40% [89].

Высокая распространенность пациентов с ФП и необходимость хирургического вмешательства для данной категории лиц обуславливает тяжелое социально-экономическое бремя [31; 33].

В связи с высокой актуальностью проблемы ФП ежегодно появляется большое число исследований, посвященных поиску путей решения данной проблемы и изучению механизмов патогенеза [14; 18; 54; 123; 126].

Активно изучается и дискутируется в современной литературе роль активных форм кислорода и оксидативного стресса (ОС) в механизме развития ФП, а также ряда заболеваний, выступающих в качестве патогенетической основы развития и прогрессирования коморбидной патологии у пациентов с ФП [1; 8; 51; 112; 132; 135].

Уже накоплены многочисленные данные о важной патогенетической роли перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и нарушения защитных функций антиоксидантной системы, лежащих в основе оксидативного стресса при ФП, но при этом пути и механизмы активации ОС у пациентов с ФП остаются до конца неизученными [126; 129; 165].

При этом еще одним механизмом, лежащим в основе патогенеза ФП и привлекающим в последние десятилетия большое внимание ученых и клиницистов, является нарушение эндотелиальной функции и микрососудистой реактивности, в основе которых лежит изменение биодоступности оксида азота. В свою очередь, на биодоступность оксида азота, как известно, оказывают влияние активные формы кислорода. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и нарушение микрососудистой реактивности могут усиливать выраженность оксидативного стресса. Все это создает «порочный круг» и оказывает значимый вклад в механизмы развития и прогрессирования ФП [23; 34; 69; 117].

Исследования, в которых комплексно изучались показатели перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, состояния антиоксидантной защиты и выраженности микроциркуляторных нарушений среди пациен-

тов с ФП, судя по литературным данным, не проводились, а имеющиеся данные отличаются отрывочностью и неопределенностью.

Также требуется уточнение связи ОС и характером микроциркуляторных нарушений с клиническими проявлениями ФП различных форм и изучение вклада ОС и микроциркуляторных нарушений в темпы прогрессирования ФП.

Степень разработанности темы исследования

Роль оксидативного стресса и микроциркуляторных нарушений в патогенезе ишемической болезни сердца на сегодняшний день, благодаря большому количеству проведенных исследований, не вызывает сомнения [7; 25; 101].

Исследования по изучению роли ОС в патогенезе ФП представлены в достаточно большом количестве и носят разнонаправленный характер. Авторы изучают роль ОС в развитии фибрилляции предсердий как постоперационном осложнении у пациентов, большое число исследователей изучают ОС как один из возможных триггеров ФП, активно изучается роль ОС в патогенезе ФП при коморбидных состояниях [54; 65; 123; 128; 184].

Стоит отметить, что при этом остается большое количество дискуссионных и открытых вопросов о механизмах развития ОС и продолжаются исследования, направленные на поиск высокопрогностического маркера ОС и на выделение терапевтической мишени для уменьшения выраженности ОС [25; 75; 98]. Хочется подчеркнуть, что превалирующее число исследований принадлежит, к сожалению, зарубежным авторам. При этом в доступной литературе не представлены исследования, посвященные комплексному исследованию состоянию микроциркуляторного русла и выраженности ОС у пациентов с разными формами ФП.

Цель исследования

Повысить эффективность прогнозирования риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца: перенесенным в прошлом инфарктом миокарда на основе комплексного исследования показателей антиоксидантной защиты, продуктов окисления белков и липидов, кожной микроциркуляции.

Задачи исследования

1. Изучить общую ферментативную активность трех типов супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD и Fe-SOD) и Cu/Zn супероксиддисмутазы с неферментативной активностью у пациентов с фибрилляцией предсердий.

2. Исследовать концентрацию суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков (AOPP) и продуктов перекисного окисления липидов (МДА) у пациентов с фибрилляцией предсердий.

3. Изучить состояние базального тканевого кровотока и провести амплитудо-частотный анализ ритмических составляющих сигнала лазерной доплеровской флоуметрии в интерпретации микроциркуляторных нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

4. Изучить и проанализировать характеристику микрокровотока на основании расчетных индексов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

5. На основе изучения показателей перекисного окисления белков, липидов, антиоксидантной защиты и кожной микроциркуляции составить алгоритм прогнозирования риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца: перенесенным в прошлом ИМ.

Научная новизна

Изучена общая ферментативная активность трех типов супероксиддисмутазы (СОД) и Cu/Zn СОД с неферментативной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца. Получен факт о связи ослабления антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением активности трех типов СОД, с наличием стенокардии напряжения только в группе пациентов с постоянной формой ФП.

Установлено статистически значимое повышение суммарного уровня АОРР и МДА у пациентов с ишемической болезнью сердца. Выявлено неблагоприятное влияние избыточного суммарного уровня АОРР на клиническое течение ишемической болезни сердца, с развитием болевых форм. Доказано, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул.

Проведено комплексное исследование у пациентов с ишемической болезнью сердца показателей кожного микрокровотока. Доказано, что нарушение микрокровотока более выражено при постоянной форме ФП со стенокардией напряжения и перенесенного в прошлом ИМ. Изучено изменение ритмической структуры колебательных процессов в микроциркуляторном русле во всех группах наблюдения.

Выявлено уменьшение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, сопровождавшееся увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, снижение капиллярного кровотока у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Доказано, что при постоянной форме фибрилляции предсердий со стенокардией напряжения и перенесенным в прошлом инфарктом микроциркуляторные расстройства были более выражены.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые дана комплексная оценка выраженности оксидативного белкового и липидного стресса и показателей микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с фибрилляцией предсердий выраженность оксидативного стресса и нарушения микроциркуляторных функций увеличивают вероятность развития тяжелого течения ишемической болезни сердца. Разработан алгоритм индивидуального прогноза развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов перенесенным в прошлом ИМ.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились работы отечественных и зарубежных авторов в области изучения ИБС: нарушение ритма (ФП), стенокардии напряжения, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, их патогенеза, а также работы по изучению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и кожной микроциркуляции. В соответствии с целью исследования и поставленными задачами был разработан дизайн исследования с критериями включения и исключения пациентов. В работе использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено статистически значимое уменьшение общей ферментативной активности трех типов СОД и Cu/Zn СОД с неферментативной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля.
2. Установлено статистически значимое повышение АОРР и МДА у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП. Обнаружено увеличение АОРР в группах

пациентов со стенокардией, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме фибрилляции предсердий, что указывает на неблагоприятное влияние АОПР на клиническое течение ИБС, с развитием болевых форм.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца имело место снижение интенсивности кожного микрокровотока по сравнению с группой соматически здоровых лиц, о чем свидетельствовало снижение показателя микроциркуляции. При этом, снижение флакса и коэффициента вариации, наблюдавшееся в группах с фибрилляцией предсердий, отражало снижение роли активных регулирующих механизмов в микроциркуляторном русле, обычно сопровождающееся процессами застоя и стаза в крови в микрососудах.

4. Проведенный регрессионный анализ доказал клинико - диагностическую важность комплексного исследования показателей окислительно-восстановительных реакций и показателей микроциркуляции в совокупности с другими лабораторно-инструментальными методами при обследовании пациентов с фибрилляцией предсердий. Полученное на основе модели регрессионного анализа уравнение регрессии позволяет прогнозировать развитие пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов перенесенным в прошлом ИМ.

Степень достоверности и апробация исследования

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствует достаточная выборка: обследовано 240 человек, по мере выявления у них критериев исключения пациенты из исследования выбывали. В результате отбора основная группа состояла из 85 пациентов с ФП. Дизайн исследования соответствует поставленным задачам.

В диссертационном исследовании использованные методы обследования пациентов (клинические, инструментальные, лабораторные) и методы обработки полученных данных (статистические) соответствуют современным стандартам.

Представленные в диссертационном исследовании научные положения, выводы и рекомендации логически вытекают из полученных данных и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Полученные результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными современной отечественной и зарубежной литературы.

Результаты исследования (алгоритм индивидуального прогноза развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ) внедрены в практическую работу ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №2 имени братьев Губиных» г. Астрахани. Теоретические положения диссертации используются в процессе обучения студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре медицинской реабилитации, кафедре профилактической медицины и здорового образа жизни ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации представлены в сборнике статей Международной научно-практической конференции «Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации» (2016), на Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2016). Ведущие аспекты диссертации обсуждались на заседаниях кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, кафедры медицинской реабилитации, кафедры нормальной физиологии и кафедры анатомии при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, из них 8 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 21 таблицей, 6 рисунками и 2 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 186 источников, из них 78 – отечественных и 108 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фибрилляция предсердий – актуальная проблема современной медицины

В настоящее время в клинической практике фибрилляция предсердий (ФП) является самым часто встречающимся нарушением ритма при ИБС [79; 81; 97; 103; 105; 171].

Среди пациентов с ФП регистрируется высокий процент смертельных и инвалидизирующих осложнений [163]. Именно ФП является основной причиной инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти [30; 62].

По сравнению с другими нарушениями ритма ФП ассоциирована с наибольшим показателем госпитализаций.

По данным отчета Biosense Webster за 2018 год, представленного в рамках недели, посвященной осведомленности о ФП в каждой из следующих стран Европы (Франция, Германия, Италия и Англия), зарегистрировано более миллиона пациентов с ФП. По всей Европе зарегистрировано более 11 миллионов пациентов с ФП и ежегодно прибавляется еще около 886 000 новых пациентов с ФП. К 2030 году прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП в Европе на 70% [173].

В США около 1-2% популяции страдает ФП, по прогнозам, количество пациентов с ФП увеличится в 2,5 раза и достигнет около 7,5 миллионов к 2050 году [76].

На территории Африки к 2050 году прогнозируется рост числа пациентов с ФП до 12,5 млн, в Индии – до 7,5 млн, в Китае – до 10 млн [173].

Самое небольшое количество пациентов и низкий прогноз по уровню заболеваемости ФП в Японии [173].

В Российской Федерации количество пациентов с ФП составляет около 2,3 млн человек и, по прогнозам, будет ежегодно увеличиваться. Число госпитализаций может составить 1,2 млн ежегодно, а среднее значение койко-дня на один

случай ФП составляет 6,9 дня. К 2022 году количество пациентов с ФП может увеличиться на 10,92% [31].

Одним из факторов, влияющих на увеличение числа пациентов с ФП, является возраст [76]. Так, по данным Краснослободской О.В. с соавторами (2011) распространённость ФП составляет 0,4-1% среди населения в целом, а у людей старше 80 лет достигает 10% [33].

В Европе ФП чаще регистрируется в возрасте 40 лет, при этом ФП в 40 лет регистрируется у одного человека из четырех, а к 65 годам – у восьми из десяти человек, то есть к 65 годам ФП в Европе регистрируется у 80% населения [173].

Данный процент в Российской Федерации значительно выше, чем в США и Европе. Стоит так же учитывать тот факт, что на фоне прогноза увеличения продолжительности жизни ожидается и рост количества пациентов с ФП [76].

ФП также является наиболее распространенной серьезной сердечной аритмией для кардиохирургов. Частота послеоперационной ФП у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами составляет от 20% до 40%. Сопутствующие неблагоприятные последствия послеоперационной ФП включают гемодинамическую нестабильность, повышенный риск инсульта, удлинение сроков пребывания в больнице и, в частности, в отделении интенсивной терапии [89; 162].

Высокая распространенность пациентов с ФП обуславливает тяжелое социально-экономическое бремя. По результатам ретроспективного анализа Коробейникова А.Н. и Мальчикова С.В. за 2013 год «затраты на одну госпитализацию пациента с ФП составили $10\,633,46 \pm 6057,71$ рублей» [33]. По данным Колбина А.С. с соавторами в РФ показатель распространенности ФП на 100 000 населения в 2010 году составлял 1766, а в 2017 – уже 2536. Стоимость госпитализации одного пациента на 2017 год составила 17879 рублей [31].

Лечение ФП предсердий требует и хирургического вмешательства – абляции. Для проведения абляции при ФП используются дорогостоящие технологии и оборудование. По результатам проведенного анализа Roger A.W. с соавторами (2013) в США стоимость оборудования для проведения абляции колеблется от

\$6,637 до \$22,284 за случай. На территории РФ, судя по преискурентам Московский клиник и госпиталей, – от 19790 до 594000 рублей [162].

Среди ведущих факторов риска ФП в настоящее время выделяют: пожилой возраст, мужской пол и европейское происхождение [170].

Многочисленные исследования показали, что ФП менее распространена у лиц африканского происхождения по сравнению с лицами европейского происхождения. Полученные данные согласуются с гипотезой о том, что или африканское происхождение имеет защитный эффект против ФП, или европейское происхождение повышает восприимчивость к ФП [93].

К другим модифицируемым факторам риска ФП относят сидячий образ жизни, курение, ожирение, сахарный диабет (СД), обструктивное апноэ сна и повышенное кровяное давление [83; 93; 138; 161].

Доказано, что ФП является осложнением большого числа сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиомиопатии, миокардита [42; 170].

При этом самой частой патологией, приводящей к развитию фибрилляции предсердий, является ИБС. Наличие ФП у пациентов с ИБС оказывает негативное влияние на течение заболевания. К примеру, известно, что как ИБС, так и ФП повышают риск развития тромбоэмболических событий, но механизм тромбообразования в коронарных сосудах при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромба в левых камерах сердца при ФП. Также наличие ФП у пациентов с ИБС значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [44].

По данным, полученным Подзолковым В.И. с соавторами (2016), у 42,8% пациентов с ИБС зарегистрировано прогрессирование ФП с пароксизмальной формы в персистирующую или перманентную. Среднее значение прогрессии ФП составило 10,7% в год. Среди предикторов прогрессирования ФП у пациентов с ИБС были: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, ХСН, выраженная мит-

ральная регургитация и необратимые изменения локальной сократимости миокарда левого желудочка [53].

Инфаркт миокарда увеличивает риск ФП и, создавая петлю обратной связи, увеличивает смертность, ассоциируется с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности, а также обуславливает увеличение риска летального исхода у данной группы пациентов [87; 161].

Так, Юрьева С. В. с соавторами (2010) в своем исследовании установила, что ФП увеличивает показатель смертности в 2 раза, в значительной степени это обусловлено развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий чаще встречается у пациентов, средний возраст которых 65 лет, мужчин, злоупотребляющих алкоголем, курящих, имеющих ожирение и идиопатическую форму фибрилляции предсердий [77].

Ardestani A. (2010) выявил, что появление ФП в 3 раза повышает риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в 2,5 раза увеличивает риск смерти. Риск развития тромбоэмболических осложнений, в частности, мозговых инсультов у пациентов с ФП возрастает в 5-7 раз [83].

Татарский Б.А. и соавторы (2016) пришли к выводу, что недостаточно изученным представляется вопрос о влиянии ФП на ремоделирование сердца и состояние системной гемодинамики у пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда. При этом не вызывает сомнения, что ФП усугубляет нарушения кровообращения и способствует прогрессированию сердечной недостаточности [70].

В начале тысячелетия были выявлены редкие семейные формы ФП. Последующие популяционные исследования показали, что семейный анамнез ФП в 40% случаев связан с повышенным риском развития ФП у родственников первой степени [84].

Наличие ФП оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Так, Деменко Т.Н. с соавторами (2017) установил снижение уровня когнитивных функций у пациентов с ФП на фоне АГ и/или ИБС [17].

Развитие ФП у пациентов с ИБС является негативным прогностическим признаком и показателем, ухудшающим качество жизни пациентов в связи с увеличением количества госпитализаций [118].

В последнее время в литературе ФП часто называют «проклятием практикующего кардиолога». Связано это с тем, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ФП, чаще возникает больше вопросов, чем появляется ответов, особенно в области механизмов возникновения ФП. При этом достижения в области инструментальных исследований, новых лабораторных и лечебных методов, к сожалению, идут в ногу с увеличением бремени данной патологии.

Также к настоящему времени механизмы, лежащие в основе ФП, до конца остаются неизученными, а лучшее их понимание имеет важное значение для разработки новых терапевтических стратегий.

При этом одним из приоритетных направлений, безусловно, является изучение основ патогенеза развития и прогрессирования ФП, среди которых лидируют острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические нарушения. Также в последние десятилетия большое внимание уделяется оксидативному стрессу как одной из ведущих основ ФП.

1.2. Оксидативный стресс

1.2.1. Активные формы кислорода

Кислород – элемент, необходимый для жизни и в то же время несущий потенциально вредные побочные эффекты [95].

В нашем организме кислород участвует в процессах образования энергии через окисление определенных субстратов. Около 95-98% потребляемого клеткой кислорода восстанавливается в митохондриях до воды, а около 2-5% за счет побочных реакций превращаются сначала в частично восстановленный супероксид

кислорода, а затем в гидроксильный радикал $\text{OH}\bullet$, которые относятся к активным формам кислорода (АФК). В литературе также можно встретить синоним «реактивные формы кислорода (РФК, англ. Reactive oxygen species, ROS) [80; 169; 176].

К АФК относятся супероксид (O_2), синглетный кислород, H_2O_2 , радикал гидроксила ($-\text{OH}$) и др. [167, 185, 179].

Ранее в литературе использовался исключительно термин «свободные радикалы», но позже стало очевидно, что не только свободные радикалы, но и нерадикальные продукты, такие как H_2O_2 или HOCl , также являются мощными окислителями. Тогда появился общий термин АФК.

АФК образуются в клетке не только в процессе метаболизма кислорода, но также под воздействием ионизирующего излучения, при контакте с токсинами и через другие механизмы в зависимости от типа тканей и клеток [143].

АФК способны вызывать цепные химические реакции, легко реагируя с другими молекулами. Эти реакции называются окислением [143].

Низкий уровень продукции АФК необходим для поддержания физиологических функций, включая пролиферацию, сигнальную трансдукцию и экспрессию генов, борьбу с инфекцией, содействие нормальному созреванию и оплодотворению в репродуктивных системах и др. [40, 41].

Также АФК могут выступать индукторами процесса адаптации, либо индукторами апоптоза [148].

Накопление АФК в клетках может привести к повреждению любой биологической молекулы, будь то белок, липид, дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) или рибонуклеиновая кислота (РНК) [119].

Еще в 1997 году Krokan Н.Е. и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что АФК легко атакуют ДНК и генерируют различные ее повреждения, такие как окисление основания ДНК, разрывы цепей ДНК, что в конечном итоге приводит к геномной нестабильности [133].

АФК также могут изменять структуру и функцию РНК и мешать взаимодействию между РНК и другими клеточными молекулами. Окисление матричных

РНК приводит к ненормальной продукции белка и является причиной дисфункции рибосомы [109].

Окисление липидов мембран АФК приводит к потере эластичности мембран, нарушению функционирования клеток и даже разрыву клеток. Окисление белка может вызвать фрагментацию аминокислотных остатков, образование перекрестных связей белок-белок и окисление белковой основы, что в конечном итоге приводит к потере функции. В своем исследовании Перевозкина М.Г. (2014), наблюдая кинетические модели для тестирования антиоксидантов, сделала вывод, что АФК повреждают не только липиды мембран, но и другие макромолекулы: нуклеиновые кислоты и белки. И если липиды мембран защищены от радикальной атаки жирорастворимыми антиоксидантами, то белки, находящиеся в водном окружении, такой защитой не обладают. Причем, изучению окислительной модификации белков уделяется в последнее время большое внимание [52].

Однако вовлечение АФК в патогенез патологических состояний не ограничивается только макромолекулярным повреждением. Появляется все больше доказательств того, что АФК способствуют развитию патологических изменений в организме и ряда заболеваний [88, 107, 125, 164].

Вызывает интерес воздействие АФК на нервную систему. Установлено, что присутствие АФК необходимо для передачи внутриклеточных сигналов в центральной нервной системе, но при этом чрезмерное накопление АФК в мозге может вызывать окислительное повреждение клеток [88].

Доказано, что АФК способствуют метастазированию опухоли через активацию генов. При этом результаты исследований свидетельствуют, что клеточная сигнальная трансдукция и регуляция генов опосредованы не только непосредственно АФК, но и молекулами, полученными в ходе опосредованного АФК окисления [125].

Недавно было установлено, что АФК индуцируют сборку и активацию инфламмасом, которые представляют собой многобелковые цитоплазматические комплексы, участвующие в опосредовании клеточного воспаления в ответ на раз-

личные повреждающие агенты. Избыток АФК не только приводит к сборке и активации инфламмасомы NLRP3, но также ингибирует процесс митофагии, которая является специализированным типом аутофагии, ответственным за удаление неисправных митохондрий [164].

Также доказано, что высокий уровень АФК может увеличить возможность бесплодия, действуя опосредованно через гипоталамические оси с высвобождением гормонов [107].

При этом в настоящее время тонкая грань между «физиологической необходимостью» в АФК для функционирования организма и патологическим их воздействием остается еще неизученной.

1.2.2. Прооксидантно-антиоксидантный баланс

Структуры нашего организма находятся под постоянной окислительной атакой АФК [35; 90; 94].

В свою очередь, сложная система противooksидлительной обороны ежедневно старается сдерживать это нападение благодаря антиоксидантной защите. Антиоксидантная система обеспечивает связывание и модификацию АФК, предупреждает образование перекисей и осуществляет их разрушение [36; 90; 134].

Одним из таких факторов защиты является супероксиддисмутаза (СОД) – специфический фермент, катализирующий переход O_2 в H_2O_2 , которая была открыта в 1968 году Ирвином Фридовичем. Это был крупный прорыв в области свободнорадикальной биологии. Несколько лет спустя Chance и соавторы сообщили, что митохондрии – ключевой генератор O_2 [144]. Эти два открытия имели решающее значение, поскольку они демонстрировали, что свободные радикалы, с одной стороны, образуются в биологических системах, а с другой стороны, существует ферментативный механизм, регулирующий их концентрацию. С тех пор началось активное изучение антиоксидантной системы [92; 100].

По механизму действия антиоксидантная активность подразделяется на [21; 181]:

1. специфическая антиоксидантная защита (прямое разрушение и связывание АФК). В зависимости от характера действия выделяют ферментативные и неферментативные компоненты специфической антиоксидантной защиты
 - ферментативные компоненты: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза;
 - неферментативные компоненты: трансферрин, церулоплазмин, витамины А, С, Д, Е, К, селен, мочевая кислота;
2. неспецифическая антиоксидантная защита (снижение возможности дополнительной генерации АФК).

Антиоксиданты делятся на гидрофильные и липофильные. Первые антиоксиданты вступают в реакцию с окислителями в цитозоле клеток и плазме крови, в то время как вторые защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов [153].

Выраженность антиокислительных реакций в целостной структуре организма человека связана со свойствами антиоксидантов, их количеством, возможностью взаимного воздействия [20; 22].

Также в норме для поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса необходима своевременная мобилизация антиоксидантной системы в ответ на увеличение количества АФК [26].

Считается установленным фактом наличие дефицита естественных антиоксидантов при различных патологических состояниях. Не исключено, что этот дефицит вызван повышенным расходом антиоксидантов, возникающим при различных патологических состояниях [3; 6; 71; 74; 111].

В исследовании Полуниной О.С. и соавторов (2013) было установлено, что присоединение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно снижает активность СОД. Низкая активность антиоксидантной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью

легких, в свою очередь, способствовала повреждению сосудов АФК, следствием чего являлось развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая способствовала прогрессированию атеросклероза и развитию ИБС [57].

Изучая антиоксидантную способность у пациентов с хроническим пародонитом без коморбидной патологии (в виде ИБС) и при наличии таковой, Punj A. с соавторами (2017) обнаружили снижение уровня биомаркеров антиоксидантной защиты – общей антиоксидантной емкости, СОД, глутатионпероксидазы и каталазы – у всех обследуемых пациентов по сравнению с соматически здоровыми лицами [158].

Также возможно повышение суммарной активности антиоксидантной системы в основном на ранних этапах развития заболеваний в качестве защитного механизма. Так, в своем исследовании Майкова Е.В. с соавторами (2012) показала, что большее число пациентов с ИБС характеризуется повышенной суммарной активностью антиоксидантной системы, что может быть связано с усилением процессов окисления и возникновением очагов некроза тканей на фоне ИБС, особенно при ИМ на фоне сниженного или нормального содержания продуктов окисления липидов (ПОЛ) [39].

Возникновение нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу первого приводит к развитию ОС. Необходимо учитывать, что нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланс может быть вызвано изменениями по обе стороны от равновесия, например, аномально высокой генерацией АФК или дефицитом антиоксидантной защиты [49; 82; 156; 166; 168].

К настоящему времени уже накоплено огромное количество данных о том, что ОС играет центральную роль в патофизиологии самых различных заболеваний, ускоряет процессы старения организма и участвует в патогенезе острых патологий (травмы, инсульт), что, в свою очередь, обуславливает повышенный интерес к изучению данного процесса [55; 58; 72; 136; 180].

Главным направлением для изучения выраженности ОС в организме при различных заболеваниях является определение клинически значимого уровня

биомаркеров ОС и антиоксидантной защиты, выявление корреляционных связей между уровнем биомаркеров с клинической картиной, тяжестью заболевания. Также ведется активный поиск путей воздействия на уменьшение губительных эффектов АФК, поиск химических соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, разработка на их основе новых лекарственных препаратов, действующих на все или определенные звенья ОС.

1.2.3. Биомаркеры выраженности оксидативного стресса

Биомаркеры ОС можно классифицировать как молекулы, модифицированные взаимодействием с АФК в микроокружении (ДНК, липиды (включая фосфолипиды), белки и углеводы), и молекулы, изменяющиеся в ответ на повышенный окислительно-восстановительный стресс (антиоксидантная система) [121].

Некоторые из этих модификаций, как известно, оказывают прямое влияние на функцию молекулы (например, ингибируют ферментативную функцию), но другие просто отражают степень ОС в местной среде [102; 113; 137; 145].

Липиды являются чувствительными мишенями окисления из-за их молекулярной структуры, изобилующей реактивными двойными связями. Как уже было упомянуто выше, накопление АФК в клетках может привести к ПОЛ, тем самым повреждая клеточные мембраны и липопротеины. Это, в свою очередь, приводит к образованию малонового диальдегида (МДА) и конъюгированных диенов - продуктов ПОЛ, которые, как известно, являются цитотоксическими, а также мутагенными [85].

По результатам многочисленных исследований, МДА признан важным показателем (маркером) ПОЛ. Повышение уровня МДА зарегистрировано при широком ряде патологических процессов и заболеваний [11; 37; 141].

Madole M.B. и соавторы (2015) установили повышение уровня МДА у пациентов с ИМ [141]. Высоких М.Ю. и соавторы (2017) изучали уровень МДА при преждевременных родах, при этом авторами было установлено повышение уров-

ня МДА и предложено использование уровня данного показателя в качестве негативного прогностического признака при угрозе преждевременных родов [11].

Также МДА является потенциально важным фактором повреждения ДНК и мутации, которая производится эндогенно через ПОЛ [157].

К наиболее изученным маркерам ПОЛ также относятся изопростаны и 4-гидрокси-2-ноненаль. Изопростаны – это семейство стабильных простагландиноподобных соединений, образующихся при перекисном окислении арахидоновой кислоты, полиненасыщенной жирной кислоты, присутствующей в фосфолипидах клеточных мембран [85].

Применение изопростанов в качестве биомаркеров ОС имеет ряд преимуществ перед другими биомаркерами, т.к. они химически стабильны и на них не влияет содержание липидов в пище [160].

В обзорной статье Czerska М. и соавторов (2016) представлены данные об увеличении уровня изопростанов у пациентов с заболеваниями сердца, неврологической патологией, бронхиальной астмой и др [106].

4-гидрокси-2-ноненаль – это альдегид, который образуется при перекисном окислении омега-6 жирных кислот. Небольшая концентрация этого альдегида приводит к истощению глутатиона, ингибированию синтеза ДНК, РНК и белка [85].

Белки также могут быть повреждены ОС, подвергаясь модификациям, которые могут определять потерю или ухудшение их ферментативной активности. Они являются не только мишенью окислительного воздействия, но и могут выступать как катализаторы окислительного повреждения [96].

Также окислительная модификация белков служит пусковым механизмом окислительной деструкции других молекул (ДНК, липиды) [178].

Оценка результатов окислительной модификации белков (ОМБ) является более сложной задачей в связи с тем, что белки содержат 20 разнообразных по структуре аминокислот, каждая из которых может быть атакована АФК разнообразными путями. Окисление белков АФК может приводить к образованию amino-

кислотных радикалов, которые, реагируя с кислородом, образуют пероксильные органические радикалы, а они, в свою очередь, способны к образованию многочисленных продуктов окисления. При этом выделяют два типа ОМБ: окисление аминокислотных остатков и самой полипептидной цепи [154].

Биомаркерами ОМБ служат значения уровня нитротирозина, глутатионилированных белков, миелопероксидазы, пировиноградной кислоты и др. АФК при ОМБ также могут вызывать образование конечных продуктов гликирования и продуктов глубокого окисления белков (АОРР) [99; 140].

Последние активно изучаются в настоящее время в качестве перспективного биомаркера ОМБ при различных патологических состояниях и заболеваниях, среди которых СД 2 типа, атеросклероз, артериальная гипертензия, ХСН [138; 149; 182; 183].

Диагностика ОС невозможна без учета состояния антиоксидантной системы организма [90].

Для измерения общей антиоксидантной способности применяют ряд методов: спектрометрические методы, флуориметрические методы, электрохимические, биосенсорные и др.

Антиоксидантная активность также может быть измерена по уровню конкретных биомаркеров, например, глутатиона, СОД и каталазы [66; 74; 124].

По данным исследований, СОД, каталазу и глутатион можно отнести к антиоксидантам “первой линии защиты”, которые незаменимы во всей стратегии защиты антиоксидантов, особенно в отношении супероксидного анионного радикала (O_2^-), который постоянно генерируется в нормальном метаболизме организма [124].

Изменение уровня данных биомаркеров активно изучается у пациентов с кардиальной, бронхолегочной, коморбидной патологией, онкопатологией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и др. [65; 67; 74].

Ранее проводились попытки количественного определения АФК как перспективного биомаркера, отражающего выраженность ОС. Однако это оказалось

сложной задачей, учитывая «мимолетный характер» АФК. Короткий период полураспада АФК делает их отличными сигнальными молекулами, но мешает их измерению [116].

Таким образом, в настоящее время предложено большое количество биомаркеров для оценки выраженности ОС. Диагностическое значение многих из них подтверждено рядом экспериментальных и клинических исследований. При этом все еще не предложены референтные значения определяющие выраженности клинической картины заболеваний. И остается еще большое количество вопросов о механизмах образования и взаимодействия биомаркеров ОС с другими структурами в организме и между собой.

1.3. Патогенетические механизмы окислительного стресса и клинико-прогностическое значение определения биомаркеров оксидативного стресса при фибрилляции предсердий

ОС играет определенную роль в развитии и прогрессировании ФП, в настоящее время это уже доказанный и многократно подтвержденный факт [126; 129; 165].

При этом необходимо подчеркнуть, что в настоящее время пути и механизмы активации ОС в патогенезе ФП до конца неизучены. Доказано лишь, что это сложный, зачастую многоэтапный процесс, зависящий от многих факторов и сопутствующих заболеваний.

В современной литературе рассматривают несколько причин и механизмов активации ОС у пациентов с ФП.

Одна из них и наиболее изучаемая в последнее время это воспаление, которое играет ведущую роль в патогенезе ФП. Доказано, что у пациентов с ФП регистрируется повышенная выработка биомаркеров воспаления, которые опосредуют электрофизиологическое и структурное ремоделирование, тем самым увеличивая уязвимость по отношению к АФК [15; 16; 122].

В своем исследовании Lei Meng с соавторами (2018) доказал потенциал противовоспалительной терапии для уменьшения рецидива ФП и установил, что F2-изопростан является наиболее чувствительным биомаркером ОС по сравнению с другими биомаркерами [159].

Ранее Nam J.H. и соавторы (2017) изучили уровень 8-изопростагландина у пациентов с ФП в качестве маркера ОС и выявили не только изменение его уровня у пациентов с ФП, но и наличие корреляционных взаимосвязей с маркерами воспаления [147].

С другой стороны, сами АФК участвует в структурном и электрическом ремоделировании сердца [86].

Развитие и прогрессирование фиброза предсердий является признаком структурного ремоделирования при ФП и считается основой для «увекочечения» ФП [110].

Еще в 1997 году Rasala R. с соавторами у пациентов с «изолированной» ФП выявили наличие фиброза и воспалительных изменений. Данный факт доказывает связь воспаления и ФП. В свою очередь, воспалительно-клеточная инфильтрация и перегрузка кальцием способствует окислительному повреждению ткани предсердий, стимулирует формирование предсердного фиброза и поддержание ФП [19; 27; 43; 150].

Другая активно изучаемая причина – влияние АФК на развитие ЭД и микроциркуляторных нарушений при ФП. Известно, что ФП сопровождается ослаблением насосной функции сердца, вызывая не только нарушение центральной гемодинамики, но и имея своим последствием расстройства микроциркуляции [69].

С другой стороны, доказано, что АФК могут повлиять на доступность оксида азота (NO) и нарушать функциональность NO, который является основным медиатором, обеспечивающим эндотелий-зависимую вазодилатацию [68; 115; 142; 155].

Доступность NO для расширения кровеносных сосудов зависит от баланса между АФК в сосудистой стенке и продукцией NO. Снижение доступности NO

может приводить к развитию ЭД, степень которой, в свою очередь, по данным ряда исследований, коррелируется с исходом у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и играет ведущую роль в инициации развития и прогрессирования ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при ФП [4; 13; 56; 69; 172].

Наиболее полно, на наш взгляд, «порочный круг ассоциации» ФП с ЭД, который включает воспаление, ОС и снижение вазорелаксации, раскрыт в статье Guazzi M. и Arena R. (2009) [117].

В современной литературе представлено также большое количество исследований, посвященных изучению различных биомаркеров ОС и наличию корреляционных связей уровня данных маркеров с развитием ФП, клиническими проявлениями, поиску прогностических маркеров, в том числе для прогнозирования ответа на абляцию.

Samman Tahhan A. с соавторами (2017) установил, что увеличение уровня биомаркеров ОС, таких как глутатион и цистеин, может служить независимым предиктором развития ФП.

В своих исследованиях Kim Ym (2005) и Chang J.P. (2011) с соавторами доказали, что повышенный уровень АФК, включая супероксид и H_2O_2 , связан с непосредственно с развитием ФП. Однако молекулярные механизмы увеличения продукции АФК при ФП не раскрыты.

Tsiachris D. и соавторы (2019) в своей работе представили результаты анализа уровня биомаркеров для прогнозирования ответа на абляцию при ФП и использовании их в качестве предикторов успешной процедуры абляции. При этом особое внимание авторы, помимо биомаркеров ОС, уделяют роли биомаркеров повреждения миокарда, натрийуретических пептидов и традиционных маркеров воспаления [175].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что АФК могут играть роль не только как триггеры ФП, но и как фактор, поддерживающий сердечную аритмию после развития ФП. Кроме того, доказано, что АГ, СД, ХСН, ожирение являются независимым фактором риска развития ФП, а одним из меха-

низмов, лежащим в основе данных заболеваний и, возможно, в основе индуцирования развития ФП при данных заболеваниях, является ОС [128; 139].

Широкий ряд исследований посвящен изучению состояния антиоксидантной защиты при ФП и использованию антиоксидантной терапии для уменьшения развития ФП [174; 177].

Daniele P. и соавторы (2016), изучив у 909 пациентов с ФП уровень СОД и каталазы, установили, что снижение уровня данных биомаркеров увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП [151].

Рубаненко О.А. и соавторы (2017), оценив уровень СОД у пациентов с ИБС, подвергающихся коронарному шунтированию, пришли к выводу, что данный вид операционного вмешательства сопровождается активацией ОС со снижением уровня СОД. При этом по результатам однофакторного и многофакторного анализа был доказан вклад изменения уровня СОД в развитие послеоперационной ФП у пациентов с ИБС [66].

К похожему выводу ранее в своем исследовании пришел Montaigne D. с соавторами (2013), который доказал, что увеличение АФК до хирургического вмешательства может способствовать возникновению послеоперационной ФП [146].

В обзорной статье Tong Liu и соавторы (2012 г.) пришли к выводу, что использование антиоксидантов при ФП более эффективно на ранних этапах заболевания [174].

К настоящему времени предложено несколько стратегий и проведено большое количество исследований по использованию антиоксидантов при ФП, но оптимального клинического решения еще не найдено.

Также хотелось бы отметить, что преобладающее количество исследований по изучению биомаркеров ОС принадлежит зарубежным авторам. При этом полученные ими данные по изучению биомаркеров ОС свидетельствуют о перспективности данного направления, а эпидемиологические данные о распространенности ФП в Российской Федерации диктуют необходимость более глубокого изучения данной проблемы отечественными учеными и клиницистами.

Таким образом, безусловно, патогенез ФП является очень сложным и многофакторным, и подробный молекулярный механизм, лежащий в основе развития ФП, до сих пор не определен, но по анализу данных, полученных в большом количестве исследований, видно, что роль ОС является одной из ведущей в патогенезе ФП.

При этом не стоит забывать, что остается огромное количество дискуссионных и неизученных вопросов как о самом патогенезе ФП, так и о роли ОС в нем. До сих пор остаются открытыми и малоосвещенными вопросы влияния выраженности ОС на клиническую картину, выраженность прогрессирования ФП при коморбидных патологиях, в том числе на фоне ИБС. Поэтому полученные новые знания в данной области будут являться полезными и актуальными для современной медицины.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клинико - анамнестическая характеристика обследуемых

Пациенты включались в исследование в соответствии с критериями включения при их поступлении в отделение кардиологии ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани в период с сентября 2013 года по сентябрь 2015 года. Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 02.11.2015 г., протокол №6).

Всего обследовано 240 человек, однако по мере выявления у них критериев исключения пациенты из исследования выбывали.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов склерозирующего атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного коронарографией, постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий, документированной ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения, фибрилляция предсердий, подтвержденных ЭКГ по Холтеру, и перенесенного в прошлом ИМ).

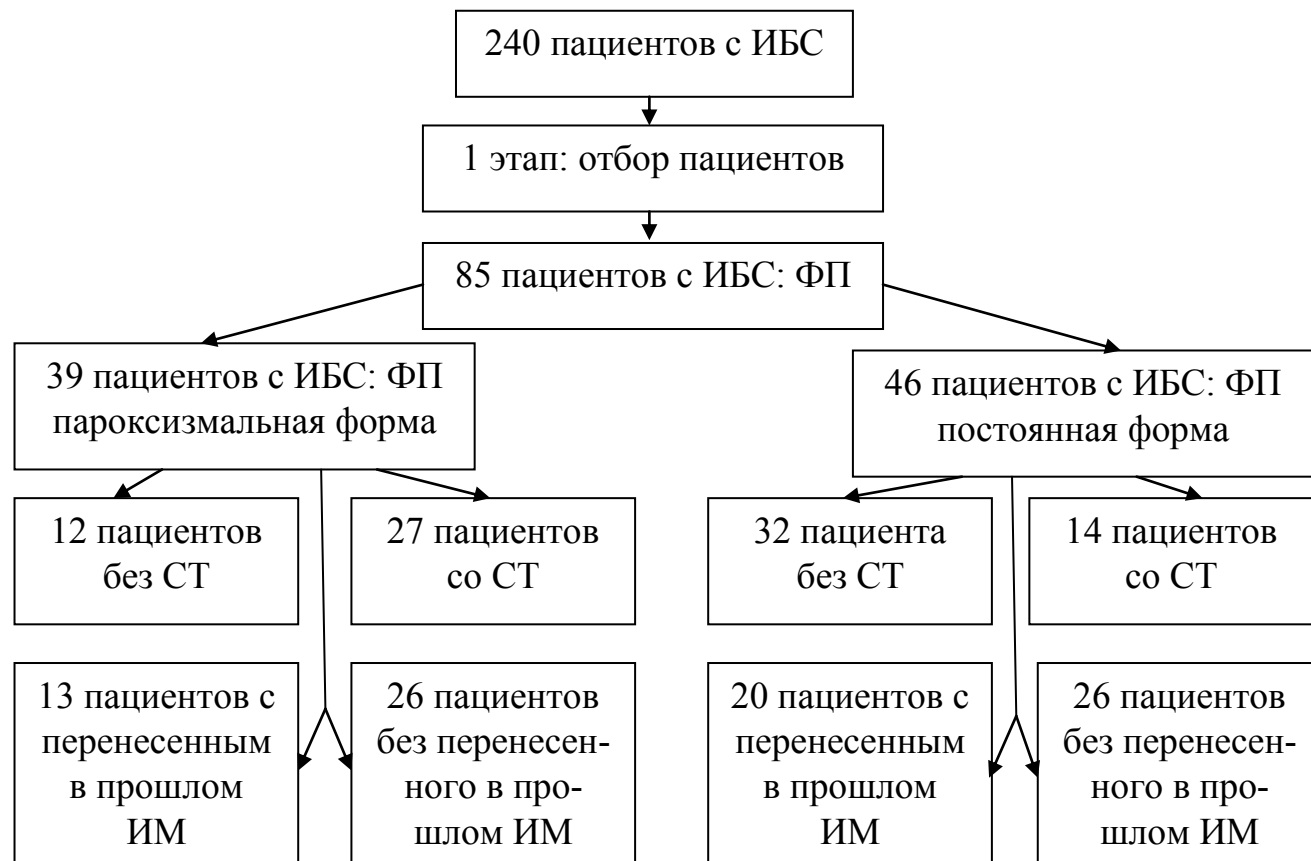
В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, перенесших инсульт, в возрасте старше 65 лет, с персистирующей и длительно персистирующей ФП, с нарушениями ритма другой этиологии, а также пациентов с идиопатической ФП, с впервые возникшими пароксизмами ФП.

В итоге основную группу составили 85 пациентов с ФП, из них 39 пациентов имели ИБС : пароксизмальную форму ФП, 46 – ИБС : постоянную форму ФП. Из 39 пациентов с ИБС : пароксизмальной формой ФП у 27 человек была выявлена стенокардия напряжения (СТ), у 12 человек СТ выявлено не было; 13 человек в прошлом перенесли ИМ, у 26 человек перенесенный в прошлом ИМ отсутствовал. Из 46 пациентов с постоянной формой ФП у 32 человек была диагностирована

на СТ, у 14 человек СТ выявлено не было; у 20 человек зафиксирован перенесенный в прошлом

ИМ и у 26 человек перенесенный в прошлом ИМ отсутствовал (Рисунок 1).

240 пациентов с ИБС



2 этап: клинико-лабораторные и функциональные исследования

- Опрос пациента (сбор жалоб, анамнез); физикальный осмотр;
- изучение медицинской документации (выписные эпикризы, амбулаторные карты, протоколы исследований);
- общий анализ крови; общий анализ мочи; определение в крови глюкозы, креатинина, калия, общего белка, натрия, активности аланиновой и аспарагиновой трансфераз, билирубина, триглицеридов, фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности.
- КФК-МВ; NT-проBN
- ШОКС и 6МХТ.
- ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки; коронарография; эхокардиографическое

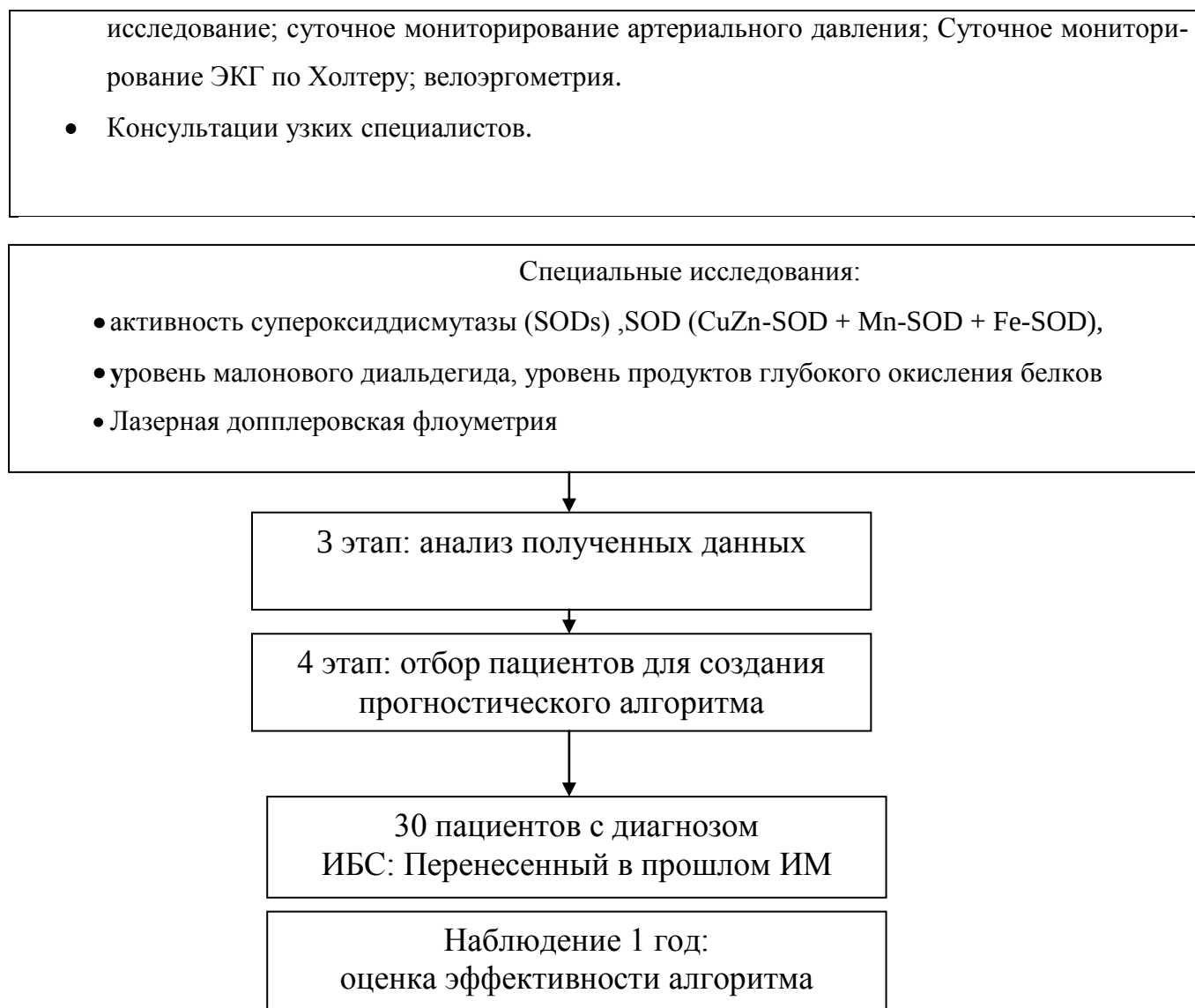


Рис. 1 – Дизайн исследования

Группу контроля составили 30 соматически здоровых жителей Астраханского региона в возрасте от 49 до 60 лет. Лица контрольной группы (соматически здоровые лица) проходили обследование в поликлинике ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина». Достоверных различий между группами пациентов с ИБС и соматически здоровыми лицами по полу, возрасту и по наличию сопутствующей патологии не наблюдалось.

Всем пациентам проводили сбор анамнеза, оценку клинических симптомов. Учитывали пол, возраст, рост, массу тела, клинический диагноз, выраженность недостаточности кровообращения, наличие сахарного диабета, факта курения.

Диагноз ИБС выставляли согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца Минздрава России 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра) [29, 45, 47]. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA), а также результаты теста с 6-минутной ходьбой. Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой [28; 46].

Оценка клинической симптоматики ХСН проводилась по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.).

Клинико – анамнестическая и функциональная характеристика пациентов с ИБС представлена в табл 1.

Таблица 1 – Клинико - анамнестическая и функциональная характеристика пациентов исследуемых групп

	Пароксизмальная форма ФП	Постоянная форма ФП
Пол:		
мужчины, n (%)	29 чел. (74,3%)	40 чел. (86,9%)
женщины, n (%)	10 чел. (25,7%)	6 чел. (13,1%)
Возраст, лет	56 [45; 62]	59 [43; 67]
Длительность анамнеза ИБС (годы)	5,1 [4; 14]	6,3 [5; 16]
Наличие ИБС, n (%)	39 чел. (100%)	40 (100%)
Длительность симптомов ХСН, годы	3,4 [2; 9]	4,2 [3; 15]
Стадия ХСН		
I, n (%)	9 чел. (23,0%)	23 чел. (50%)
IIA, n (%)	30 чел. (77%)	23 чел. (50%)
ФК ХСН (по NYHA)		
1 ФК	7 (18%)	6 (15,3%)
2 ФК	22 (56%)	26 (56,4%)

3ФК	10 (26%)	8 (17,3%)
Артериальная гипертензия, п (%)	39 чел. (100%)	46 чел. (100%)
Стенокардия, п (%)	27 чел. (69,2%)	32 чел. (69,5%)
Без стенокардии, п (%)	12 чел. (30,7%)	14 чел. (30,4%)
ФК стенокардии п (%)		
2	25 чел. (64,1%)	30 чел. (65,2%)
3	2 чел. (5,1%)	2
Ангинозная боль, п (%)	22 чел. (56,4%)	32 чел. (69,5%)
Одышка, п (%)	39 чел. (100%)	46 чел. (100%)
Перенесенный ранее ИМ, п (%)	13 чел. (33,3%)	20 чел. (43,4%)
Курение, п (%)	28 чел. (71,7)	26 чел. (56,5%)
Коронарография	39 чел. (100%)	46 чел. (100%)
6-минутный тест ходьбы, м	380 [163; 507]	354,0 [156; 481]
ШОКС, баллы	5,21 [1; 8]	5,9 [2; 9]
САД, мм рт. ст.	155 [130; 175]	160 [140; 180]
ДАД, мм рт. ст.	100 [90; 110]	100 [90; 115]

2.2. Специальные методы исследования

2.2.1. Лазерная доплеровская флоуметрия

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия и состояния микроциркуляции крови был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с применением аппарата «ЛАКК-02» (ООО НПП «ЛАЗМА»). Исследование с использованием ЛДФ проводилось по ранее предложенной методике [38]. Данный метод является неинвазивным, обладает высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации в сосудистом русле и широко используется в исследованиях зарубежных и отечественных авторов для анализа состояния функционирования механизмов управления кровотоком [10; 12; 24; 50; 59; 78].

Все доплерограммы подвергались обработке в специальной программе LDF 2.20.0.507 WL (НПП «Лазма», Москва), затем полученные данные подвергались статистической обработке в программе STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc.

Нами оценивалось значение следующих показателей ЛДФ-граммы, характеризующих параметры базального кровотока:

- показатель микроциркуляции (ПМ), перфузионные единицы (прф. ед.);
- σ , флакс – или среднеквадратическое отклонение (СКО) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения ПМ (прф. ед.);
- коэффициент вариаций (КВ). Рассчитывается КВ по формуле: $KB = \sigma / M * 100\%$.

Нами были проанализированы амплитуды ритмических компонентов следующих частотных диапазонов:

- эндотелиальные ритмы ($A_{max}/M-\alpha$, частота 2-3 колебания в минуту), прф. ед.;
- вазомоции (LF, частота 4-12 колебаний в минуту), прф. ед.;
- дыхательные ритмы двух диапазонов (HF1, частота 13-30 колебаний в минуту и HF2, частота 31-49 колебаний в минуту), прф. ед.;
- кардиоритмы двух диапазонов (CF1, частота 50-99 колебаний в минуту, и CF2, частота колебаний 100-180 колебаний в минуту), прф. ед.

Для решения поставленной цели мы при помощи прикладной программы (LDF 2.20.0.507 WL) вычисляли ряд индексов, позволяющих в большей степени объективизировать микроциркуляторные расстройства:

- индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ);
- нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ); миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ);
- показатель шунтирования (ПШ).

2.2.2. Биохимические методы исследования

Исследование маркеров оксидативного стресса в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа, с помощью анализатора иммунофер-

ментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия, согласно инструкции, приложенной производителями реактивов.

Были проанализированы уровни следующих маркеров:

- уровень Cu/Zn СОД, нг/мл, с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Bender Medsystems» (Австрия);
- уровень продуктов глубокого окисления белков (АОРР), мкмоль/л, с помощью коммерческой тест-системы фирмы «Imundiagnostik» (Германия);
- уровень общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), ед./мл, с помощью коммерческой тест-системы фирмы «BCM Diagnostics» (США).

В качестве основного показателя, позволяющего судить об интенсивности перекисного окисления липидов, использовали определение уровня малонового диальдегида (МДА), мкмоль/мл, – одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов. Исследование проводилось по методу К. Jagi (1968) в модификации М. Uchiyama, М. Mihara (1995) с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК).

2.3. Статистическая обработка материалов

Статистическая обработка данных проводилась в специальных программах для статистической обработки данных STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16 [61]. Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для сравнения трех и более независимых групп количественных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), при обнаружении статистически значимых различий для апостериорных сравнений использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при сравнении

трех и более независимых групп рассчитывался по формуле $p=1-0,95^{1/n}$, где n – количество проводимых сравнений. Так при проверке статистических гипотез в 2 исследуемых группах количество сравнений с группой контроля равно 2, количество межгрупповых сравнений равно 1, общее количество сравнений равно 3. Критический уровень статистической значимости p принимался равным 0,017. При проверке статистических гипотез в 4 исследуемых группах количество сравнений с группой контроля равно 4, количество межгрупповых сравнений равно 4, общее количество сравнений равно 8. Критический уровень статистической значимости p принимали равным 0,006. Тест Левене использовался для проверки гипотез о гомогенности генеральных дисперсий.

Данные представлены в виде значения медианы и значения 5 и 95 перцентилей (Me [5; 95]). Для изучения взаимосвязи с развитием ФП у пациентов с ИБС использовался метод факторного анализа.

Для расчета прогнозирования развития события использовался метод бинарной логистической регрессии по формуле, представленной на Рисунке 2.

$$p = 1/(1 + e^{-z}),$$

где $z=b_1*X_1+b_2*X_2+...+b_n*X_n+a$,

e – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72,

$X_{1, 2 ...n}$ – значения независимых переменных,

$b_{1, 2...n}$ – коэффициенты,

a – некоторая константа.

Рисунок 2 – Формула логистической регрессии.

При значении $p<0,5$ предполагалось, что событие не наступит; в противном случае предполагалось наступление события.

При разработке алгоритма прогнозирования оценивались его диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, точность алгоритма, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата.

Значимость разработанных моделей оценивалась при помощи Omnibus Test и Hosmerand Lemeshow Test. Значимость коэффициентов модели проверяли при помощи критерия Вальда. Для каждой переменной в уравнениях рассчитывались: β -коэффициент регрессии, стандартная ошибка β -коэффициента, значение статистического критерия Вальда, число степеней свободы. Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста (γ -коэффициент валидности).

Для оценки качества разработанных алгоритмов использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1. Клинико-диагностическое значение нарушений супероксиддисмутазной активности при фибрилляции предсердий

На первом этапе исследования мы предприняли попытку оценить активность антиоксидантной защиты (АОЗ) у пациентов с ФП по сравнению с показателями соматически здоровых лиц.

В первую очередь мы поставили задачу изучить уровень СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) Ед./мл и СОД Cu/Zn, так как она обладает совершенно феноменальной активностью: почти в сто раз активнее каталазы, а одна молекула этого фермента за одну секунду способна разложить около миллиона молекул пероксида водорода.

При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каске-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=43,11$; $df=2$; $p<0,0001$ для СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD и $\chi^2=28,11$; $df=2$; $p<0,0001$ для СОД Cu/Zn). Медиана активности общей супероксиддисмутазы у группы пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий составила 0,0541 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0114; 0,1760] ед./мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0001$), где медиана активности общей СОД составила 0,1502 ед./мл, а интерпроцентильные размахи [0,0770; 0,2573] ед./мл. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана активности общей СОД составила 0,013 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0047; 0,0804] ед./мл, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0039$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели антиоксидантной защиты в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль n=30	Пароксизмальная форма ФП, n=39	Постоянная форма ФП, n=46
СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), ед./мл	0,1502 [0,0770; 0,2573]	0,0541 [0,0114; 0,1760] $p_1=0,0001$	0,013 [0,0047; 0,0804] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0039$
СОД Cu/Zn, нг/мл	151,9 [55,65; 257,25]	53,3 [30,1; 85,8] $p_1<0,0001$	43,1 [15,9; 73,5] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0966$

Примечания: p_1 – по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Уровень медианы активности СОД Cu/Zn в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 53,3 нг/мл, интерпроцентильные размахи [30,1; 85,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где медиана активности СОД Cu/Zn составила 151,9 нг/мл, а интерпроцентильные размахи [55,65; 257,25] нг/мл. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана активности СОД составила 43,1 нг/мл, интерпроцентильные размахи [15,9; 73,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0966$).

Таким образом, у пациентов, как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП, было выявлено снижение антиоксидантной защиты по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что указывало на наличие супероксиддисмутазного стресса. Однако у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение антиоксидантной активности, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП, на что указывало статистически значимое снижение общей активности СОД. В результате проделанной работы было установлено, что медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза в значи-

тельной степени теряет свою активность при ФП, однако, данное снижение не имеет статистически значимой взаимосвязи с формой фибрилляции предсердий. По всей видимости, активность СОД Cu/Zn настолько значительно истощается даже при пароксизмальной ФП, что снижение ее активности при постоянной ФП не имеет статистически значимых различий с пароксизмальной ФП.

На следующем этапе работы мы изучили супероксиддисмутазную активность у пациентов с ФП в зависимости от наличия стенокардии.

Таблица 3 – Показатели супероксиддисмутазной антиоксидантной защиты у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия стенокардии

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без СТ n=12	Пациенты со СТ n=27	Пациенты без СТ n=14	Пациенты со СТ n=32
СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), ед./мл	0,1502 [0,0770; 0,2573]	0,0720 [0,0450; 0,1760] p ₁ =0,0008	0,054 [0,0114; 0,1116] p ₁ =0,0019 p ₂ =0,0544	0,0406 [0,0329; 0,0804] p ₁ <0,0001 p ₃ =0,0074	0,0075 [0,0047; 0,0311] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,0051 p ₃ =0,0099
СОД Cu/Zn, нг/мл	151,9 [55,65; 257,25]	53,6 [39,5; 64,5] p ₁ <0,0001	48,8 [30,1; 85,9] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,7987	43,7 [0,58; 76,8] p ₁ <0,0001 p ₃ =0,3744	39,95 [15,9; 73,5] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,1472 p ₃ =0,516

Примечания: p₁ – с группой контроля; p₂ – по сравнению с группой пациентов без стенокардии напряжения; p₃ – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий;

При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах пациентов с ФП ($\chi^2=13,11$; df=3; p=0,021 для СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD). Для СОД Cu/Zn и $\chi^2=7,12$; df=3; p=0,319) различия были статистически не значимы.

Как видно из таблицы 3, медиана активности общей супероксиддисмутазы в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без стенокардии напряжения (ФП без СТ) составила 0,0720 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0450; 0,1760] ед./мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0008$), где медиана активности общей СОД составила 0,1502 ед./мл, а интерпроцентильные размахи [0,0770; 0,2573] ед./мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании со стенокардией (ФП со СТ) медиана активности общей СОД составила 0,054 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0114; 0,1116] ед./мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0019$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0544$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана активности СОД составила 0,0506 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0329; 0,0848] ед./мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), но сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0074$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана активности общей СОД составила 0,02 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0047; 0,0311] ед./мл, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0051$), а также статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0099$).

Таким образом, было выявлено снижение активности общей СОД в группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ относительно группы пациентов с постоянной формой ФП без СТ, что указывало на взаимосвязь клинических проявлений ИБС, а именно стенокардии напряжения со снижением антиоксидантной защиты, у пациентов с постоянной формой ФП. Зависимости активности общей

СОД от наличия стенокардии в группе пациентов с пароксизмальной ФП выявить не удалось.

Уровень медианы активности СОД Cu/Zn в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ составил 53,6 нг/мл, интерпроцентильные размахи [39,5; 64,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), где медиана активности СОД Cu/Zn составила 151,9 нг/мл, а интерпроцентильные размахи [55,65; 257,25] нг/мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана активности СОД Cu/Zn составила 48,8 нг/мл, интерпроцентильные размахи [30,1; 85,9] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), и статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p = 0,7987$).

Уровень медианы активности СОД Cu/Zn у пациентов с постоянной формой ФП без СТ составил 43,7 нг/мл, интерпроцентильные размахи [0,58; 76,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p = 0,3744$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана активности СОД Cu/Zn составила 39,95 нг/мл, интерпроцентильные размахи [15,9; 73,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и статистически незначимо ниже по сравнению как с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p = 0,1472$), так и с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p = 0,516$).

Таким образом, зависимости активности СОД Cu/Zn от наличия стенокардии как при пароксизмальной форме ФП, так и при постоянной форме ФП выявить не удалось. По нашему мнению, активность СОД Cu/Zn как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП настолько истощается, что снижение её активности у пациентов с клиникой СТ не достигает статистически значимого

уровня. В то же время тенденция к снижению активности СОД Cu/Zn в группах пациентов со СТ прослеживалась, эта тенденция изображена на рисунке 3.

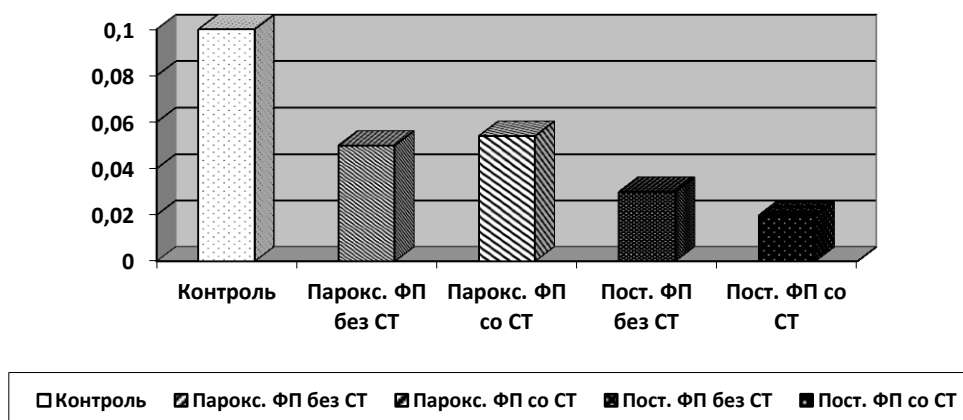


Рисунок 3 – Активность общей супероксиддисмутазы в исследуемых группах.

Сделать рисунок по СОД Cu/Zn, нг/мл

Таким образом, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое уменьшение активности общей СОД и СОД Cu/Zn у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП, как на фоне СТ, так и без СТ, по сравнению с группой контроля. Однако значимую взаимосвязь ослабления антиоксидантной защиты у пациентов со СТ, проявляющейся снижением активности общей СОД, удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой ФП. Из этого можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой ФП снижение антиоксидантной защиты может быть одним из факторов, модифицирующих течение ИБС с появлением болевых форм.

Затем мы предприняли попытку изучить активность общей СОД и СОД Cu/Zn у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ.

При проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса статистической значимости различий изучаемых показателей в группах пациентов с ФП выявлено не было ($\chi^2=6,25$; $df=3$; $p=0,391$ для СОД (Cu/Zn-

SOD + Mn-SOD + Fe-SOD). Для СОД Cu/Zn и $\chi^2=5,88$; $df=3$; $p=0,421$) различия были статистически не значимы.

Как видно из Таблицы 4, медиана активности общей СОД в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без перенесенного в прошлом ИМ составила 0,0594 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0342; 0,176] ед./мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где медиана активности общей СОД составила 0,1502 ед./мл, а интерпроцентильные размахи [0,0770; 0,2573] ед./мл.

Таблица 4 – Показатели антиоксидантной защиты в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия перенесенного в прошлом инфаркта миокарда

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без перене- сенного ИМ n=26	Пациенты с перенесенным ИМ n=13	Пациенты без перене- сенного ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=20
СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), ед./мл	0,1502 [0,0770; 0,2573]	0,0594 [0,0342; 0,176] $p_1<0,0001$	0,0511 [0,0114; 0,169] $p_1<0,0001$ $p_2=0,1041$	0,0152 [0,0114; 0,0804] $p_1<0,0001$ $p_3=0,0107$	0,0115 [0,0047; 0,0748] $p_1=0,00001$ $p_2=0,0059$ $p_3=0,0546$
СОД Cu/Zn, нг/мл	151,9 [55,65; 257,25]	53,9 [30,1; 85,9] $p_1<0,0001$	50,5 [42,1; 82,6] $p_1<0,0001$ $p_2=0,975$	42,25 [18,3; 66,8] $p_1<0,0001$ $p_3=0,025$	37,5 [15,9; 73,5] $p_1<0,0001$ $p_2=0,1691$ $p_3=0,0172$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана активности СОД составила 0,0511 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0114; 0,169] ед./мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), но было сопоставимо с

группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,1041$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана активности СОД составила 0,0152 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0114; 0,0804] ед./мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0107$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана активности СОД составила 0,0115 ед./мл, интерпроцентильные размахи [0,0047; 0,0748] ед./мл, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,00001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0059$), но сопоставимо с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0546$).

Таким образом, зависимости активности общей СОД от наличия перенесенного в прошлом ИМ, как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе пациентов с постоянной формой ФП, проследить не удалось.

Уровень медианы активности СОД Cu/Zn в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составил 53,9 нг/мл, интерпроцентильные размахи [30,1; 85,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где медиана активности СОД Cu/Zn составила 151,9 нг/мл, а интерпроцентильные размахи [55,65; 257,25] нг/мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана активности СОД Cu/Zn составила 50,5 нг/мл, интерпроцентильные размахи [42,1; 82,6] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,975$).

Уровень медианы активности СОД Cu/Zn в группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составил 42,25 нг/мл, интерпроцентильные размахи [0,18; 66,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с пароксизмальной ФП и без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,025$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана активности СОД Cu/Zn составила 37,5 нг/мл, интерпроцентильные размахи [15,9; 73,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), но сопоставимо и с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p = 0,1691$), и с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,0172$).

Таким образом, также не удалось проследить зависимости активности СОД Cu/Zn от наличия перенесенного в прошлом ИМ в группах пациентов как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП.

В результате проведенных исследований было установлено, что наличие перенесенного в прошлом ИМ не оказывает значимого влияния на исходно сниженные показатели антиоксидантной защиты у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП.

Таким образом, у пациентов как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП было выявлено снижение антиоксидантной защиты по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что указывало на наличие персистирующего оксидативного стресса. Однако у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение антиоксидантной активности, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП, на что указывало статистически значимое снижение общей активности СОД. В результате проделанной работы было установлено, что медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза в значительной степени теряет свою активность при фибрилляции предсердий, однако,

данное снижение не имеет статистически значимой взаимосвязи с формой фибрилляции предсердий. По всей видимости, активность СОД Cu/Zn настолько значительно истощается даже при пароксизмальной ФП, что снижение ее активности при постоянной ФП не имеет статистически значимых различий с пароксизмальной ФП.

Кроме того, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое уменьшение активности общей СОД и СОД Cu/Zn у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП, как на фоне СТ, так и без СТ, по сравнению с группой контроля. Однако значимую взаимосвязь ослабления антиоксидантной защиты с наличием СТ, проявляющейся снижением активности общей СОД, удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой ФП. Из этого можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой ФП снижение антиоксидантной защиты может быть одним из факторов, модифицирующих течение ИБС с появлением болевых форм.

Зависимости активности общей СОД и СОД Cu/Zn от наличия перенесенного в прошлом ИМ, как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе пациентов с постоянной формой ФП, проследить не удалось.

3.2. Клинико-диагностическое значение процессов перекисного окисления липидов и белков при фибрилляции предсердий

По результатам анализа уровня маркеров ОС белков (АОРР) и липидов (МДА) при ИБС при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=15,11$; $df=2$; $p=0,014$ для МДА и $\chi^2=23,11$; $df=2$; $p=0,001$ для АОРР).

По результатам анализа уровня маркеров ОС белков (АОРР) и липидов (МДА) при ИБС было установлено, что медиана концентрации МДА в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 5,21 мкмоль/мл, интерпроцен-

тельные размахи [4,39; 8,4] мкмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p_1 < 0,0001$), где медиана МДА составила 2,07 мкмоль/мл, а интерпроцентильные размахи [0,62; 4,22] мкмоль/мл. У пациентов с постоянной формой ФП медиана МДА составила 5,9 мкмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,91; 9,6] мкмоль/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p = 0,0153$). Данные приведены в Таблице 5.

Уровень медианы АОРР в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составил 94,2 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [40,26; 223,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p = 0,001$), где медиана АОРР составила 60,46 мкмоль/л, а интерпроцентильные размахи [16,69; 153,57] мкмоль/л. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана АОРР составила 162,6 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [96,73; 315,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,001$) и статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p = 0,015$).

Таблица 5 – Показатели оксидативного стресса в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль n=30	Пароксизмальная форма ФП n=39	Постоянная форма ФП n=46
МДА, мкмоль/мл	2,07 [0,62; 4,22]	5,21 [4,39; 8,4] $p_1 < 0,0001$	5,9 [4,91; 9,6] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0153$
АОРР, мкмоль/л	60,46 [16,69; 153,57]	94,2 [40,26; 223,5] $p_1 = 0,001$	162,6 [96,73; 315,3] $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,015$

Примечания: p_1 – по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Таким образом, у пациентов с ФП было выявлено повышение уровня МДА и АОРР, зависящее от формы ФП. Наибольшее накопление продуктов перекисного окисления липидов и белков выявлялось у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий по сравнению с пароксизмальной формой ФП и группой соматически здоровых лиц.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, интенсификация процессов перекисного окисления липидов и белков и истощение или снижение АОЗ сопровождается патологическими реакциями с нарушением гомеостаза и снижением адаптивных возможностей организма, что может влиять как на состояние сосудистой стенки, дестабилизируя течение ИБС, так и на состояние миокарда, усугубляя процессы ремоделирования, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда. В связи с этим мы предприняли попытку изучить содержание МДА и АОРР в сыворотке крови пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП в зависимости от наличия стенокардии и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда.

По результатам анализа уровня маркеров ОС белков (АОРР) и липидов (МДА) при ИБС при проведении межгрупповых сравнений у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия СТ с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=28,11$; $df=3$; $p=0,0003$) для АОРР. Для МДА различия были статистически не значимы ($\chi^2=6,14$; $df=3$; $p=0,054$).

Как видно из Таблицы 6, медиана АОРР в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без стенокардии (ФП без СТ) составила 76,79 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [40,26; 294,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0046$), где медиана АОРР составила 60,46 мкмоль/л, а интерпроцентильные размахи [16,69; 53,57] мкмоль/л.

Таблица 6 – Показатели перекисного окисления белков и липидов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия стенокардии

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без СТ n=12	Пациенты со СТ n=27	Пациенты без СТ n=14	Пациенты со СТ n=32
АОРР, мкмоль/л	60,46 [16,69; 53,57]	76,79 [40,26; 194,0] $p_1=0,0046$	170,75 [98,67; 223,0] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0041$	126,1 [46,73; 245,8] $p_1<0,0001$ $p_3=0,0032$	203,2 [154,2; 315,3] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0033$ $p_3=0,0057$
МДА, мкмоль/мл	2,07 [0,62; 4,22]	5,45 [4,39; 5,7] $p_1<0,0001$	5,045 [4,59; 8,4] $p_1<0,0001$ $p_2=0,7358$	5,79 [4,91; 6,3] $p_1<0,0001$ $p_3=0,3686$	6,095 [5,52; 9,6] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0166$ $p_3=0,016$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов без стенокардии напряжения; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

У пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана АОРР составила 170,75 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [98,67; 223,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0041$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана АОРР составила 126,1 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [46,73; 245,8] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0032$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана АОРР составила 203,2 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [154,2; 315,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной

ФП со СТ ($p=0,0033$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0057$).

Таким образом, наблюдалось статистически значимое увеличение продуктов перекисного окисления белков у пациентов со СТ, как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП, что указывает на роль процессов пероксидации белковых молекул в дестабилизации ИБС с развитием болевых форм.

Медиана уровня МДА в сыворотке крови в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ составила 5,45 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,39; 5,7] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где медиана активности МДА составила 2,07 нмоль/мл, а интерпроцентильные размахи [0,62; 4,22] нмоль/мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана уровня МДА составила 5,045 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,59; 8,4] нмоль/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,7358$).

Медиана уровня МДА в группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ составила 5,79 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,91; 6,3] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,3686$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана уровня МДА составила 6,095 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,52; 10,8] нмоль/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0166$), но сопоставимо с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,016$).

Итак, в результате проведенного исследования было установлено увеличение АОРР в группах пациентов со СТ как при пароксизмальной, так и при посто-

янной форме ФП, что указывает на неблагоприятное влияние избыточной перекисидации белковых молекул на клиническое течение ИБС с развитием болевых форм.

По результатам анализа уровня маркеров ОС белков (АОРР) и липидов (МДА) при ИБС при проведении межгрупповых сравнений у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=28,11$; $df=3$; $p=0,0003$) для АОРР и ($\chi^2=15,25$; $df=3$; $p=0,011$).

Как видно из таблицы 7, медиана уровня АОРР у группы пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без перенесенного в прошлом ИМ составила 94,2 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [40,26; 203,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0001$), где медиана АОРР составила 60,46 мкмоль/л, а интерпроцентильные размахи [16,69; 153,57] мкмоль/л.

Таблица 7 – Показатели перекисного окисления белков и липидов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия перенесенного в прошлом инфаркта миокарда

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без перене- сенного ИМ n=26	Пациенты с перенесенным ИМ n=13	Пациенты без перене- сенного ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=20
АОРР, мкмоль/л	60,46 [16,69; 153,57]	94,2 [40,26; 203,5] $p_1=0,0001$	152,85 [87,67; 223,5] $p_1 < 0,0001$ $p_2=0,0021$	137,3 [96,73; 254,0] $p_1 < 0,0001$ $p_3=0,0056$	208,03 [144,91; 315] $p_1=0,0001$ $p_2=0,0006$ $p_3=0,0038$

МДА, мкмоль/мл	2,07 [0,62; 4,22]	5,17 [4,39; 6,0] $p_1 < 0,0001$	5,37 [4,59; 8,4] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,175$	5,09 [4,91; 5,44] $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,83$	7,0 [5,52; 9,6] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0013$ $p_3 = 0,0042$
-------------------	-------------------------	---------------------------------------	--	--	--

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов без перенесенного в прошлом ИМ; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана уровня АОРР составила 152,85 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [87,67; 223,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше относительно и группы соматически здоровых лиц ($p_1 < 0,0001$), и группы пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,0021$).

У пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана уровня АОРР составила 137,3 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [96,73; 254,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше относительно и группы соматически здоровых лиц ($p = 0,0001$), и группы пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,0056$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП с ИБС медиана уровня АОРР составила 208,03 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи [144,91; 315] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p = 0,0006$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,0038$).

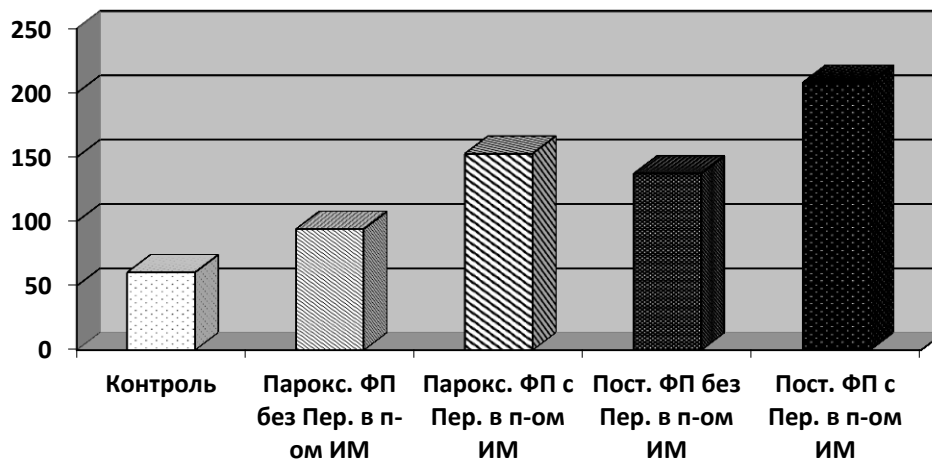


Рисунок 4 – Показатели перекисного окисления белков в исследуемых группах

Таким образом, было выявлено увеличение уровня продуктов перекисного окисления белков в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП (Рисунок 4), что может быть плацдармом для дальнейшего повреждения сосудистой стенки свободными радикалами, прогрессирования ИБС с развитием осложнений.

Медиана уровня МДА в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 5,17 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,39; 6,0] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), где медиана МДА составила 2,07 нмоль/мл, а интерпроцентильные размахи [0,62; 4,22] нмоль/мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана уровня МДА составила 5,37 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,59; 8,4] нмоль/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,175$).

Медиана уровня МДА в группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 5,09 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [4,91; 5,44] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,83$).

У пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана уровня МДА составила 7,0 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи [5,52; 9,6] нмоль/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p = 0,0042$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p = 0,0013$).

Таким образом, было выявлено увеличение уровня МДА в группе пациентов с перенесенным в прошлом ИМ при постоянной форме ФП. В группе пациентов с пароксизмальной ФП зависимости уровня МДА от наличия перенесенного в прошлом ИМ проследить не удалось.

Итак, в результате проделанной работы была выявлена активация процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих перенесенный в прошлом ИМ. Однако у пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ сопровождалось накоплением преимущественно продуктов перекисного окисления белков. По-видимому, окисление белковых молекул, являясь более ранним маркером оксидативного стресса у пациентов с ФП, перенесших ИМ, запускает оксидативный каскад у данных пациентов и приводит в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосу-

дистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания с развитием осложнений.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено:

- статистически значимое повышение АОРР и МДА у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий относительно группы пациентов с пароксизмальной формой ФП;

- увеличение АОРР в группах пациентов со стенокардией, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, что указывает на неблагоприятное влияние избыточного суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков на клиническое течение ИБС с развитием болевых форм;

- активация процессов перекисного окисления у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих перенесенный в прошлом ИМ. Однако у пациентов с постоянной формой ФП усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ приводило к увеличению суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков. По-видимому, окисление белковых молекул, являясь более ранним маркером оксидативного стресса у пациентов с ФП, перенесших ИМ, запускает оксидативный каскад у данных пациентов и приводит в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосудистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания с развитием осложнений.

Установлено, что формирование клинического течения ИБС взаимосвязано с интенсификацией процессов перекисного окисления белков и липидов и изменениями активности супероксиддисмутазной активности.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

4.1. Состояние базального тканевого кровотока у пациентов с фибрилляцией предсердий

Основными показателями, характеризующими состояние базального тканевого кровотока, являются: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение (СКО) и коэффициент вариации (КВ).

По результатам анализа средних значений величины перфузии тканей кровью при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каске-ла-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=17,16$; $df=2$; $p=0,009$ для ПМ и $\chi^2=15,08$; $df=2$; $p=0,011$ для СКО и $\chi^2=13,23$; $df=2$; $p=0,021$ для КВ).

По результатам нашего исследования медиана ПМ в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 4,82 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,35; 8,46] прф. ед., что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0046$), где медиана ПМ составила 5,6 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,09; 9,95] прф. ед. Данные приведены в таблице 8.

В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана ПМ составила 3,26 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,86; 7,02] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0008$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0046$).

Таблица 8 – Средние значения величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль	Пароксизмальная форма ФП	Постоянная форма ФП
------------	----------	--------------------------	---------------------

	n=30	n=39	n=46
ПМ, прф. ед.	5,6 [4,09; 9,95]	4,82 [3,35; 8,46] $p_1=0,0046$	3,26 [2,86; 7,02] $p_1=0,0008$ $p_2=0,0046$
СКО, прф. ед.	0,3 [0,17; 0,94]	0,29 [0,11; 0,81] $p_1=0,076$	0,15 [0,065; 0,79] $p_1<0,0001$ $p_2=0,006$
КВ, %	6,58 [3,43; 11,99]	4,65 [2,64; 10,16] $p_1=0,375$	3,43 [1,27; 7,13] $p_1<0,0001$ $p_2=0,003$

Примечания: p_1 – по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Уровень медианы среднеквадратического отклонения в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий составил 0,29 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,11; 0,81] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,076$), где медиана СКО составила 0,3 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,17; 0,94] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана СКО составила 0,15 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,065; 0,79] прф. ед., что было статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p_1<0,0001$), и группы пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,006$).

Медиана коэффициента вариации у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 4,65%, интерпроцентильные размахи [2,64; 10,16] %, что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,375$), где медиана КВ составила 6,58%, а интерпроцентильные размахи [3,43; 11,99] %. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана КВ составила 3,43%, интерпроцентильные размахи [1,27; 7,13] %, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,003$).

Таким образом, у пациентов с ФП имело место снижение интенсивности кожного микрокровотока по сравнению с группой соматически здоровых лиц, о чем свидетельствовало снижение ПМ. При этом, снижение флакса и КВ, наблюдавшееся в группах пациентов с фибрилляцией предсердий, отражало снижение

роли активных регулирующих механизмов в микрососудах, обычно сопровождающееся процессами застоя и стаза крови. Данные патологические процессы были более выражены при постоянной форме ФП.

Далее мы предприняли попытку изучить состояние базального микрокровотока у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия стенокардии напряжения.

По результатам анализа средних значений величины перфузии тканей кровью при проведении межгрупповых сравнений у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия СТ с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=15,16$; $df=3$; $p=0,014$ для ПМ и $\chi^2=14,37$; $df=3$; $p=0,023$ для СКО и $\chi^2=15,07$; $df=2$; $p=0,018$ для КВ).

Как видно из Таблицы 9, медиана ПМ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без СТ составила 4,96 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,65; 8,46] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0442$), где медиана ПМ составила 5,6 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,09; 9,95] прф. ед.

Таблица 9 – Средние значения величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия стенокардии напряжения

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без СТ n=12	Пациенты со СТ n=27	Пациенты без СТ n=14	Пациенты со СТ n=32
ПМ, прф. ед.	5,6 [4,09; 9,95]	4,96 [3,65; 8,46] $p_1=0,0442$	3,94 [3,35; 7,25] $p_1=0,0042$ $p_2=0,0053$	4,28 [3,37; 7,02] $p_1=0,0048$ $p_3=0,0153$	3,09 [2,86; 6,31] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0021$ $p_3=0,0053$

СКО, прф. ед.	0,3 [0,17; 0,94]	0,33 [0,14; 0,81] $p_1=0,0716$	0,25 [0,11; 0,56] $p_1=0,0051$ $p_2=0,0053$	0,28 [0,18; 0,79] $p_1=0,0426$ $p_3=0,0229$	0,14 [0,065; 0,28] $p_1=0,0022$ $p_2=0,0052$ $p_3=0,0054$
КВ, %	6,58 [3,43; 11,99]	5,53 [3,92; 10,16] $p_1=0,3275$	4,41 [2,64; 8,15] $p_1=0,0024$ $p_2=0,0056$	4,20 [2,12; 7,13] $p_1=0,003$ $p_3=0,0043$	3,16 [1,27; 5,54] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0026$ $p_4=0,0045$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов без стенокардии напряжения; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

У пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана ПМ составила 3,94 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,35; 7,25] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0042$) и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0053$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана ПМ составила 4,28 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,37; 7,02] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0098$), и статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0153$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана ПМ составила 3,09 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,86; 6,31] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0021$) и с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0053$).

Таким образом, было выявлено статистически более значимое (по сравнению с другими группами исследования) снижение ПМ в группах пациентов со СТ, что отражало роль микроциркуляторных расстройств в развитии болевых форм ИБС.

Значение медианы среднеквадратичного отклонения у пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ составило 0,33 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,14; 0,81] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0716$), где медиана активности СКО составила 0,3 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,17; 0,94] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана активности СКО составила 0,25 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,11; 0,56] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0051$) и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0053$).

Значение медианы СКО в группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ составило 0,28 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,18; 0,79] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0426$), и статистически незначимо ниже, чем в группе пациентов с пароксизмальной ФП и без СТ ($p=0,0229$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана СКО составила 0,14 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,065; 0,28] прф. ед., что было статистически значимо ниже относительно группы соматически здоровых лиц ($p=0,0022$), группы пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0054$) и группы пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0052$).

Таким образом, было выявлено статистически значимое снижение СКО в группах пациентов со СТ, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, указывающее на снижение активных модуляций микрокровотока при болезненных формах ИБС.

Медиана коэффициента вариации в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без СТ составила 5,53%, интерпроцентильные размахи [3,92; 10,16] %, что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p_1=0,3275$), где медиана ПМ составила 6,58%, а интерпроцентильные размахи [3,43; 11,99] %.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана КВ составила 4,41%, интерпроцентильные размахи [2,64; 8,15] %, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0024$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0056$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана КВ составила 4,20%, интерпроцентильные размахи [2,12; 7,13] %, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,003$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0043$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана КВ составила 3,16%, интерпроцентильные размахи [1,27; 5,54] %, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0026$) и с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0045$).

Таким образом, было выявлено снижение КВ в группах пациентов со СТ (и при пароксизмальной, и при постоянной формах ФП), указывающее на роль снижения активных пропульсивных движений микрососудов в развитии болевых форм ИБС.

Итак, после проведенного изучения базального микрокровотока у пациентов с ФП в зависимости от наличия СТ можно сделать вывод о снижении интенсивности микрокровотока, угнетении активных механизмов регуляции микрокровотока со снижением активных пропульсивных движений микрососудов у пациентов со стенокардией напряжения, как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП, что отражает роль микрососудистых расстройств в развитии болевых форм ИБС.

По результатам анализа средних значений величины перфузии тканей кровью при проведении межгрупповых сравнений у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значи-

мость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=16,22$; $df=3$; $p=0,011$ для ПМ и $\chi^2=15,82$; $df=3$; $p=0,015$ для СКО и $\chi^2=17,07$; $df=3$; $p=0,007$ для КВ).

Как видно из Таблицы 10, медиана ПМ у пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 5,04 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,65; 8,46] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0531$), где медиана ПМ составила 5,6 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [3,09; 9,95] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана ПМ составила 3,54 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,24; 7,06] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0039$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана ПМ составила 4,35 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,32; 7,02] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,004$).

Таблица 10 – Средние значения величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия перенесенного в прошлом ИМ

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без перенесенного ИМ n=26	Пациенты с перенесенным ИМ n=13	Пациенты без перенесенного ИМ n=26	Пациенты с перенесенным ИМ n=20
ПМ, прф. ед.	5,6 [3,09; 9,95]	5,04 [3,65; 8,46] $p_1=0,0531$	3,54 [3,24; 7,06] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0039$	4,35 [3,32; 7,02] $p_1=0,0001$ $p_2=0,004$	3,01 [2,86; 5,01] $p_1<0,0001$ $p_3=0,0015$ $p_4=0,0059$

СКО, прф. ед.	0,3 [0,17; 0,94]	0,30 [0,14; 0,81] $p_1=0,7862$	0,23 [0,11; 0,3] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0023$	0,26 [0,14; 0,79] $p_1=0,2393$ $p_3=0,4008$	0,11 [0,065; 0,51] $p_1=0,0032$ $p_2=0,0041$ $p_4=0,0058$
КВ, %	6,58 [3,43; 11,99]	5,35 [3,84; 10,16] $p_1=0,0294$	3,87 [2,64; 7,12] $p_1=0,001$ $p_2=0,0051$	4,18 [2,02; 7,13] $p_1=0,004$ $p_3=0,0047$	3,09 [1,27; 5,24] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0047$ $p_4=0,0055$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов без перенесенного в прошлом ИМ; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана ПМ составила 3,01 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [2,86; 5,01] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0015$) и по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0059$).

Таким образом, было выявлено статистически значимое снижение ПМ в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП (Рисунок 5), отражающее развитие периферической гипоперфузии у пациентов с ФП, перенесших ИМ.

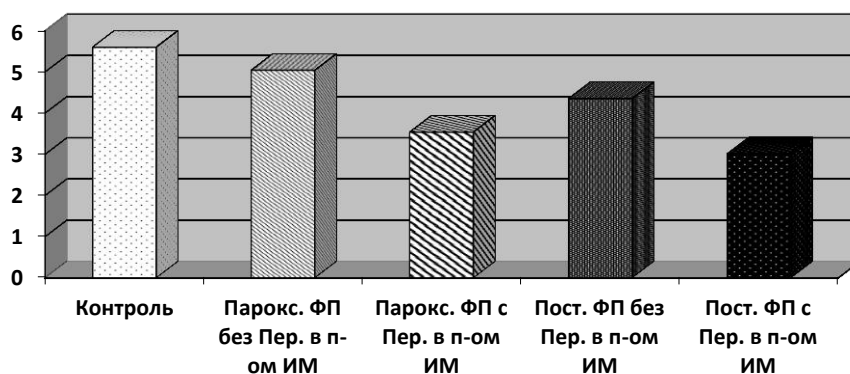


Рисунок 5 – Значение показателя микроциркуляции в исследуемых группах.

Значение медианы СКО в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составило 0,30 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,14; 0,81] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,7862$), где медиана СКО составила 0,3 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,17; 0,94] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП с перенесенным в прошлом ИМ медиана СКО составила 0,23 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,11; 0,3] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0023$).

Значение медианы СКО в группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составило 0,26 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,14; 0,79] прф. ед., что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,2393$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,4008$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана СКО составила 0,11 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,065;

0,51] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0032$), по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0041$) и по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0058$).

Таким образом, было выявлено статистически значимое уменьшение СКО в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, как при постоянной, так и при пароксизмальной формах ФП, отражающее угнетение активной регуляции микроциркуляции у больных, перенесших ИМ.

Значение медианы коэффициента вариации (КВ) в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составило 5,35%, интерпроцентильные размахи [3,84; 10,16] %, что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0294$), где медиана КВ составила 6,58%, а интерпроцентильные размахи [3,43; 11,99] %.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана КВ составила 3,87%, интерпроцентильные размахи [2,64; 7,12] %, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,001$) и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0051$).

Значение медианы КВ в группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составило 4,18%, интерпроцентильные размахи [2,02; 7,13] %, что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,004$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0047$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана КВ составила 3,09%, интерпроцентильные размахи [1,27; 5,24] %, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесен-

ным в прошлом ИМ ($p=0,0047$) и с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0055$).

Таким образом, было выявлено статистически значимое снижение КВ в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП, отражающее уменьшение активных пропульсивных движений микрососудов у пациентов с ФП и перенесенным в прошлом ИМ.

Итак, изучив состояние базального микрокровотока у пациентов с ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ, установили, что у пациентов, как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП, перенесших ИМ, происходит изменение периферической микрогемодинамики со снижением перфузии тканей и угнетением активных модулирующих механизмов тканевого микрокровотока. Кроме того, описанные микроциркуляторные расстройства были в большей степени выражены в группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ.

4.2. Амплитудо-частотный анализ ритмических составляющих сигнала лазерной доплеровской флоуметрии в интерпретации микроциркуляторных нарушений

На следующем этапе работы нами был проведен анализ колебаний перфузии, зарегистрированных в ЛДФ-грамме. В результате спектрального разложения доплерограммы на гармонические составляющие колебаний тканевого кровотока (при помощи математических фильтров Butterworth) появляется возможность дифференцирования различных ритмических составляющих флуксуаций, что необходимо для диагностики нарушений модуляций кровотока.

По результатам анализа ритмических компонентов частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=15,34$;

df=2; $p=0,019$ для $A_{\max}/M-\alpha$; $\chi^2=16,29$; df=2; $p=0,012$ для LF; $\chi^2=14,27$; df=2; $p=0,018$ для HF1; $\chi^2=15,02$; df=2; $p=0,02$ для HF2; $\chi^2=16,15$; df=2; $p=0,014$ для CF1; $\chi^2=14,34$; df=2; $p=0,026$ для CF2)

Как видно из Таблицы 11, медиана $A_{\max}/M-\alpha$ в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий составила 7,52 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,09; 21,18] прф. ед., что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0161$), где медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 10,65 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,74; 23,22] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 5,83 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,55; 18,63] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0039$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0151$).

Таким образом, было выявлено уменьшение амплитуды эндотелиальных ритмов у пациентов с ФП по сравнению с группой соматически здоровых лиц, косвенно свидетельствующее об уменьшении продукции вазодилататоров и развитии дисфункции эндотелия, в большей степени, в группе пациентов с постоянной формой ФП.

Таблица 11 – Ритмические компоненты частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль n=30	Пароксизмальная форма ФП n=39	Постоянная форма ФП n=46
$A_{\max}/M-\alpha$, прф. ед.	10,65 [4,74; 23,22]	7,52 [3,09; 21,18] $p_1=0,0161$	5,83 [2,55; 18,63] $p_1=0,0039$ $p_2=0,0151$
LF, прф. ед.	7,49 [4,07; 14,89]	5,54 [2,64; 11,42] $p_1=0,0094$	3,73 [1,905; 7,34] $p_1=0,001$ $p_2=0,0034$
HF1, прф. ед.	3,39 [1,7; 5,48]	3,16 [1,38; 7,47] $p_1=0,136$	4,38 [2,21; 19,4] $p_1=0,0015$ $p_2=0,0051$

HF2, прф. ед.	1,77 [0,94; 3,2]	1,8 [0,72; 3,99] $p_1=0,0565$	2,5 [1,95; 8,19] $p_1=0,0007$ $p_2=0,0005$
CF1, прф. ед.	1,4 [0,94; 2,88]	1,38 [0,6; 3,93] $p_1=0,3872$	2,02 [1,62; 5,37] $p_1=0,0033$ $p_2=0,0042$
CF2, прф. ед.	0,65 [0,41; 1,37]	0,64 [0,46; 1,46] $p_1=0,0605$	1,75 [0,95; 2,88] $p_1=0,0087$ $p_2=0,0035$

Примечания: p_1 – по сравнению с группой контроля; p_2 – уровень по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Медиана LF в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 5,54 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,64; 11,42] прф. ед., что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0094$), где медиана LF составила 7,49 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,07; 14,89] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана LF составила 3,73 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,905; 7,34] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0034$).

Таким образом, у пациентов с ФП было выявлено уменьшение амплитуды вазомоций, более выраженное при постоянной форме ФП, что свидетельствовало об обеднении ритмической структуры флаксмоций за счет угнетения собственной (нейрогенной и миогенной) активности микрососудов у пациентов, как с постоянной, так и с пароксизмальной формой ФП.

Медиана HF1 в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 3,16 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,38; 7,47] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,136$), где медиана HF1 составила 3,39 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [1,7; 5,48] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана HF1 составила 4,38 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,21; 19,4] прф. ед., что было статистически значимо

выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0015$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0051$).

Медиана HF2 у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 1,8 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,72; 3,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0565$), где медиана HF2 составила 1,77 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 3,2] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана HF2 составила 2,5 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,95; 8,19] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0007$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0005$).

Таким образом, у пациентов с постоянной формой ФП было выявлено увеличение амплитуды пассивных дыхательных ритмов как по сравнению с группой соматически здоровых лиц, так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Медиана CF1 у группы пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 1,38 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,6; 3,93] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3872$), где медиана CF1 составила 1,4 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 3,88] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана CF1 составила 2,02 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,62; 5,37] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0033$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0042$).

Медиана CF2 у группы пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 0,64 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,46; 1,46] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0605$), где медиана CF2 составила 0,65 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,41; 1,37] прф. ед. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана CF2 составила 1,75 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,95; 2,88] прф. ед., что было статистически значимо

выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0087$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0105$).

При постоянной форме ФП было выявлено увеличение амплитуды пассивных кардиоритмов как по сравнению с группой соматически здоровых лиц, так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Таким образом, при фибрилляции предсердий наблюдалось изменение ритмической структуры колебательных процессов в микроциркуляторном русле. У пациентов, как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП, было выявлено угнетение активных микрососудистых ритмов – эндотелиальных ритмов и вазомоций, отражающее развитие микрогемодинамических расстройств и обеднение микрокровотока.

Уменьшение амплитуды эндотелиальных ритмов у пациентов с ФП, в большей степени выраженное при постоянной форме ФП и косвенно свидетельствующее об уменьшении продукции вазодилататоров и развитии дисфункции эндотелия, может явиться плацдармом для дальнейшего прогрессирования ИБС, дестабилизации ее клинического течения с развитием осложнений.

Кроме того, при постоянной форме ФП наблюдалось увеличение роли пассивных респираторно-пульсовых флуктуаций, являющееся отражением процессов стаза и застоя микроциркуляторном русле у пациентов данной группы.

Далее мы изучили ритмическую структуру колебаний микрокровотока у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения.

По результатам анализа ритмических компонентов частотных диапазонов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=16,12$; $df=3$; $p=0,008$ для $A_{\max}/M-\alpha$; $\chi^2=16,85$; $df=3$; $p=0,009$ для LF ; $\chi^2=14,38$; $df=3$;

$p=0,019$ для HF1; $\chi^2=14,08$; $df=3$; $p=0,022$ для HF2; $\chi^2=15,01$; $df=3$; $p=0,019$ для CF1; $\chi^2=14,55$; $df=2$; $p=0,027$ для CF2)

Как видно из Таблицы 12, медиана Аmax/ М-α в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без стенокардии напряжения составила 9,88 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,86; 21,18] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0323$), где медиана Аmax/М-α составила 10,65 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,74; 23,22] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана Аmax/М-α составила 6,17 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,09; 13,02] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0027$) и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0051$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана Аmax/ М-α составила 7,39 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,75;18,63] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0011$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0043$).

Таблица 12 – Ритмические компоненты частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и стенокардии напряжения

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без СТ n=12	Пациенты со СТ n=27	Пациенты без СТ n=14	Пациенты со СТ n=32
Аmax/М-α, прф. ед.	10,65 [4,74; 23,22]	9,88 [3,86; 21,18] $p_1=0,0323$	6,17 [3,09;13,02] $p_1=0,0027$ $p_2=0,0051$	7,39 [2,75;18,63] $p_1=0,0011$ $p_3=0,0043$	4,31 [2,55;9,46] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0041$ $p_3=0,0054$

LF, прф. ед.	7,49 [4,07; 14,89]	6,34 [4,06; 11,42] $p_1=0,0752$	4,72 [2,64; 9,39] $p_1=0,0044$ $p_2=0,0056$	4,06 [3,3; 7,34] $p_1<0,0001$ $p_3=0,0043$	2,22 [1,9; 5,58] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0027$ $p_3=0,0024$
HF1, прф. ед.	3,39 [1,7; 5,48]	3,13 [1,38; 4,27] $p_1=0,0823$	3,23 [1,38; 7,47] $p_1=0,0711$ $p_2=0,3791$	3,35 [2,21;5,8] $p_1=0,9$ $p_3=0,2543$	5,86 [3,46;19,4] $p_1=0,0025$ $p_2=0,0052$ $p_3=0,0034$
HF2, прф. ед.	1,77 [0,94; 3,2]	1,79 [0,72; 2,99] $p_1=0,062$	1,9 [0,83; 3,99] $p_1=0,0541$ $p_2=0,055$	2,19 [1,95;5,22] $p_1=0,7576$ $p_3=0,2543$	2,68 [2,27;8,19] $p_1=0,005$ $p_2=0,003$ $p_3=0,0016$
CF1, прф. ед.	1,4 [0,94; 2,88]	1,39 [0,6; 2,39] $p_1=0,0559$	2,29 [0,9; 3,93] $p_1=0,0227$ $p_2=0,0123$	1,97 [1,62; 4,46] $p_1=0,0057$ $p_3=0,0043$	3,3 [2,27; 5,37] $p_1=0,001$ $p_2=0,0058$ $p_3=0,0037$
CF2, прф. ед.	0,65 [0,41;1,37]	0,63 [0,46;0,9] $p_1=0,3393$	0,68 [0,56;1,46] $p_1=0,5557$ $p_2=0,2951$	1,29 [0,95;1,76] $p_1=0,005$ $p_3=0,0033$	1,99 [1,37; 2,88] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0019$ $p_3=0,0026$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов без стенокардии напряжения; p_3 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана Атах/ М-α составила 4,31 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,54;9,46] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0041$) и группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0054$).

Таким образом, у пациентов, как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП, развитие стенокардии напряжения сопряжено с разбалансировкой эндотелиальной активности микрососудов, проявляющейся снижением амплитуды активных эндотелиальных ритмов, более выраженным в группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и стенокардией напряжения.

Значение медианы LF в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 6,34 прф. ед., интерпроцентильные размахи [4,06; 13,42] прф. ед., что бы-

ло статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0752$), где медиана LF составила 7,49 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,07; 14,89] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана LF составила 4,72 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,64; 9,39] прф. ед., что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0044$) и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0056$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана LF составила 4,06 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,3; 7,34] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0043$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана LF составила 2,22 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,9; 5,58] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0027$) и группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0024$).

Таким образом, развитие стенокардии напряжения у пациентов, как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП сопряжено со снижением активной ритмической составляющей флуксуций, а именно с уменьшением амплитуды активных вазомоторных ритмов, усугубляющим нарушенную атеросклеротическим процессом перфузию тканей и органов и способствующим клиническим проявлениям ИБС с развитием болевых форм.

Значение медианы HF1 в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 3,13 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,38; 4,27] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0823$), где медиана HF1 составила 3,39 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [1,7; 5,48] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана HF1 составила 3,23 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,88; 7,47] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0711$) и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,3791$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана HF1 составила 3,35 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,25; 5,8] прф. ед., что было сопоставимо как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,9$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,2543$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана HF1 составила 5,86 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,46; 19,4] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0025$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0052$) и группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0034$).

Значение медианы HF2 в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 1,79 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,72; 2,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,062$), где медиана HF2 составила 1,77 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 3,2] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана HF2 составила 1,9 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,83; 3,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0541$) и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,055$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана HF2 составила 2,19 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,95; 5,22] прф. ед., что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,7576$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,2543$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана HF2 составила 2,68 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,27; 8,19] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц

($p=0,005$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0016$) и группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,003$).

Таким образом, у пациентов с постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопровождалось увеличением амплитуды пассивных дыхательных ритмов. При этом в группе пациентов с пароксизмальной ФП увеличения амплитуды дыхательных ритмов при присоединении СТ проследить не удалось.

Значение медианы CF1 в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 1,39 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,6; 2,39] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0559$), где медиана CF1 составила 1,4 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 2,88] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана CF1 составила 2,29 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,9; 3,93] прф. ед., что было статистически незначимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0227$) и статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,0123$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана CF1 составила 1,97 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,62; 4,46] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0057$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0043$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана CF1 составила 3,3 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,27; 5,37] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,001$), так и по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0058$), и статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0037$).

Значение медианы CF2 в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 0,63 прф. ед. интерпроцентильные размахи [0,46; 0,9], что было стати-

стически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,3393$), где медиана CF2 составила 0,65, а интерпроцентильные размахи [0,41; 1,37] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана CF2 составила 0,68 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,56; 1,46] прф. ед., что было статистически незначимо выше по сравнению и с группой соматически здоровых лиц ($p=0,5557$), и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,2951$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана CF2 составила 1,29 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,95; 1,76] прф. ед., что было статистически значимо выше относительно группы соматически здоровых лиц ($p=0,005$), и группы пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,0033$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана CF2 составила 1,99 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,37; 2,88] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0026$) и группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0019$).

Таким образом, у пациентов с постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопровождалось увеличением амплитуды пассивных кардиоритмов. У пациентов с пароксизмальной формой ФП данной тенденции проследить не удалось.

Итак, можно сделать вывод, что развитие стенокардии напряжения у пациентов с ФП сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах (Рисунок 6). Так, у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП отмечалось уменьшение амплитуды активных эндотелиальных ритмов, отражающее разбалансировку эндотелиальной активности микрососудов, и амплитуды активных вазомоторных ритмов. Это, по нашему мнению, может усугублять нарушенную атеросклеротическим процессом перфузию тканей и органов и способствовать клиническим проявлениям ИБС с развитием болевых форм.

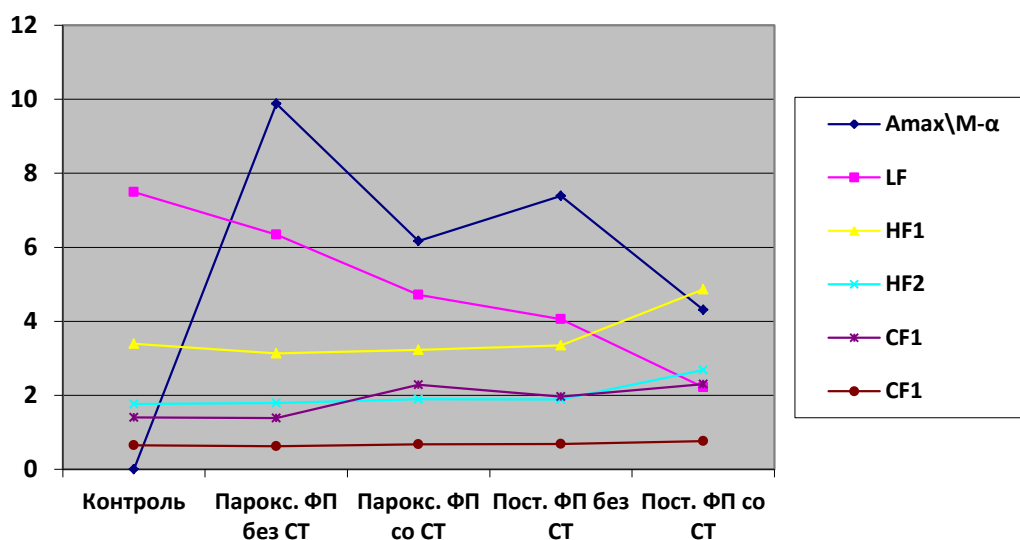


Рисунок 6 – Показатели амплитудно-частотного спектра в исследуемых группах

Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП присоединение стенокардии напряжения сопровождалось также увеличением амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя. Данные процессы могут быть как отражением уже имеющейся у пациентов недостаточности кровообращения, так и быть плацдармом для развития более глубоких гемодинамических расстройств и осложнений.

По результатам анализа ритмических компонентов частотных диапазонов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=16,73$; $df=3$; $p=0,008$ для Amax/M-α; $\chi^2=16,09$; $df=3$; $p=0,01$ для LF; $\chi^2=15,21$; $df=3$; $p=0,013$ для HF1; $\chi^2=14,28$; $df=3$; $p=0,022$ для HF2; $\chi^2=15,17$; $df=3$; $p=0,018$ для CF1; $\chi^2=14,73$; $df=3$; $p=0,029$ для CF2)

Таблица 13 – Ритмические компоненты частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и перенесенного в прошлом ИМ

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без перенесен- ного ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=13	Пациенты без перенесен- ного ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=20
Amax/ M-α, прф. ед.	10,65 [4,74; 23,22]	9,93 [4,87; 21,18] p ₁ =0,0327	6,04 [3,09; 15,79] p ₁ =0,0023 p ₂ =0,005	8,39 [3,98; 18,63] p ₁ =0,0076 p ₃ =0,0247	3,61 [2,55; 8,8] p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ =0,0031
LF, прф. ед.	7,49 [4,07; 14,89]	6,4 [4,13; 11,42] p ₁ =0,3431	4,65 [2,64; 8,13] p ₁ =0,0009 p ₂ =0,0016	4,85 [2,01; 7,34] p ₁ =0,0028 p ₃ =0,0053	2,22 [1,9; 5,1] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,0015 p ₃ =0,0017
HF1, прф. ед.	3,39 [1,7; 5,48]	3,51 [1,38; 5,84] p ₁ =0,2375	3,79 [2,61; 7,47] p ₁ =0,0302 p ₂ =0,0449	3,13 [2,21; 6,18] p ₁ =0,0691 p ₃ =0,1086	5,98 [3,95; 19,62] p ₁ =0,0036 p ₂ =0,0041 p ₃ =0,0046
HF2, прф. ед.	1,77 [0,94; 3,2]	1,76 [0,72; 2,99] p ₁ =0,2331	1,95 [1,85; 3,99] p ₁ =0,0381 p ₂ =0,0423	1,87 [1,95; 3,16] p ₁ =0,1155 p ₃ =0,243	2,66 [2,13; 8,19] p ₁ =0,0033 p ₂ =0,0041 p ₃ =0,0048
CF1, прф. ед.	1,4 [0,94; 2,88]	1,18 [0,6; 2,93] p ₁ =0,4305	2,11 [1,64; 3,93] p ₁ =0,0045 p ₂ =0,0041	1,93 [1,62; 4,08] p ₁ =0,0027 p ₂ =0,0021	3,4 [2,54; 5,37] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,0034 p ₃ =0,0025
CF2, прф. ед.	0,65 [0,41; 1,37]	0,64 [0,46; 0,98] p ₁ =0,5294	0,71 [0,62; 1,46] p ₁ =0,1459 p ₂ =0,0922	1,3 [0,95; 1,65] p ₁ =0,0068 p ₃ =0,0062	1,98 [1,32; 2,88] p ₁ <0,0001 p ₂ =0,0019 p ₃ =0,0024

Примечания: p₁ – с группой контроля; p₂ – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий p₃ – по сравнению с группой пациентов с перенесенным в прошлом ИМ;

Как видно из таблицы 13, медиана Amax/M-α в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 9,93 прф.

ед., интерпроцентильные размахи [4,87; 21,18] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0327$), где медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 10,65 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,74; 21,18] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 6,04 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,09; 15,79] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0023$), так по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,005$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 8,39 прф. ед., интерпроцентильные размахи [3,98; 18,63] прф. ед., что было статистически незначимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0076$) и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0247$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана $A_{\max}/M-\alpha$ составила 3,61 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,55; 8,8] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p<0,0001$), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0031$).

Таким образом, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП было выявлено снижение амплитуды эндотелиальных α -ритмов у пациентов с наличием перенесенного в прошлом ИМ, отражающее ухудшение эндотелиальной активности микрососудов.

Медиана амплитуды вазомоторных ритмов в группе пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 6,4 прф. ед., интерпроцентильные размахи [4,13; 11,42] прф. ед., что было статистически незначимо ни-

же, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,3431$), где медиана LF составила 7,49 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [4,07; 14,89] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана LF составила 4,65 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,64; 8,13] прф. ед., что было статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p=0,0009$), и с группы пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0016$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана LF составила 4,85 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,01; 7,34] прф. ед., что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0028$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0053$).

У пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана LF составила 2,22 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [1,9; 5,1] прф. ед., что было статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), и группы пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0017$), и группы пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0115$).

Таким образом, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП было выявлено снижение амплитуды вазомоторных ритмов у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ, отражающее развитие микрогемодинамических расстройств. Данные расстройства могут быть как проявлением тканевой гипоперфузии на фоне развивающейся ХСН, так и являться фактором риска дальнейшего поражения сосудов с развитием нестабильных состояний и осложнений.

Медиана HF1 у пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 3,51 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,38; 5,84] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,2375$), где медиана HF1 составила 3,39 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [1,7; 5,48] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана HF1 составила 3,79 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,61; 7,47] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0302$) и группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0449$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана HF1 составила 3,13 прф. ед., интерпроцентильные размахи [2,21; 6,18] прф. ед., что было статистически незначимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0691$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,1086$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана HF1 составила 5,98 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [3,95; 19,62] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0036$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0046$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0041$).

Медиана HF2 у пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 1,76 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,72; 2,99] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,2331$), где медиана HF2 составила 1,77 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 3,2] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана HF2 составила 1,95 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,85; 3,67] прф. ед., что было статистически незначимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0381$) и группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0423$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана HF2 составила 1,87 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,95;

3,16] прф. ед., что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,1155$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,243$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана HF2 составила 2,66 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [2,13; 8,19] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0033$), группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0041$) и группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0048$).

Таким образом при постоянной форме ФП было выявлено увеличение амплитуды пассивных респираторных ритмов у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ. Причем у пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ наблюдалось статистически значимое увеличение амплитуды дыхательных ритмов обоих диапазонов, что отражало большую выраженность застойных процессов в микроциркуляторном русле по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП.

Медиана CF1 у пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 1,18 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,6; 3,13] прф. ед., что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,4305$), где медиана CF1 составила 1,4 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,94; 3,88] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана CF1 составила 2,11 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,64; 3,93] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0045$) и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0041$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана CF1 составила 1,93 прф. ед., интерпроцентильные размахи [1,62;

4,08] прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0027$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0021$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана CF1 составила 3,4, интерпроцентильные размахи [2,54; 5,37], что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0068$), по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0034$) и с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0025$).

Медиана CF2 у пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 0,64 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,46; 0,98] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,5294$), где медиана CF2 составила 0,65 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [0,41; 1,37] прф. ед.

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана CF2 составила 0,71 прф. ед., интерпроцентильные размахи [0,62; 1,46] прф. ед., что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,1459$) и группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0922$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана CF2 составила 1,3 прф. ед. интерпроцентильные размахи [0,95; 1,65] прф. ед., что было статистически незначимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0068$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0622$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана CF2 составила 1,98 прф. ед., а интерпроцентильные размахи [1,32; 2,88] прф. ед., что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом

ИМ ($p=0,0024$) и с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0019$).

Таким образом, как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП было выявлено увеличение амплитуды кардиоритмов у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ. Однако у пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ статистически значимо увеличивалась амплитуда кардиоритмов только в CF1 диапазоне. У пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ увеличивалась амплитуда кардиоритмов обоих диапазонов, что отражало большую выраженность процессов стаза и застоя в микроциркуляторном русле по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП.

Итак, можно сделать вывод, что наличие перенесенного в прошлом ИМ у пациентов с фибрилляцией предсердий сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах. У пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП и перенесенным в прошлом ИМ отмечалось уменьшение амплитуды активных эндотелиальных ритмов, отражающее ухудшение эндотелиальной активности микрососудов, и амплитуды активных вазомоторных ритмов. Данные микрогемодинамические расстройства могут усугублять гипоперфузию тканей и органов на фоне развивающейся ХСН, а также являться фактором риска дальнейшего поражения сосудов с развитием нестабильных состояний и осложнений.

Кроме того, у пациентов с ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ сопровождалось увеличением амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя. Причем, эти нарушения были более выраженными в группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ, что отражало большую выраженность процессов стаза и застоя в микроциркуляторном русле по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП.

4.3. Характеристика микрокровотока у пациентов с фибрилляцией предсердий по результатам расчетных индексов

Доказано, что для большей степени объективизации микроциркуляторных расстройств целесообразно проводить анализ ряда индексов.

По результатам анализа расчетных индексов в зависимости от формы фибрилляции предсердий при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=18,02$; $df=2$; $p=0,011$ для ИЭМ; $\chi^2=14,1$; $df=2$; $p=0,023$ для НТ; $\chi^2=14,02$; $df=2$; $p=0,022$ для МТ; $\chi^2=16,14$; $df=2$; $p=0,011$ для ПШ)

По данным нашего исследования, медиана индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) составила 1,83, интерпроцентильные размахи [1,13; 2,47], что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0023$), где медиана активности ИЭМ составила 2,59, а интерпроцентильные размахи [1,88; 2,85] (таб. 14).

В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана ИЭМ составила 1,41, интерпроцентильные размахи [0,895; 2,325], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0123$).

Значение медианы нейрогенного тонуса прекапиллярных микрососудов (НТ) у пациентов с пароксизмальной формой ФП составило 0,63, интерпроцентильные размахи [0,45; 0,92], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3379$), где медиана активности НТ составила 0,62, а интерпроцентильные размахи [0,52; 0,85]. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана активности НТ составила 0,47, интерпроцентильные размахи [0,24; 0,7], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здо-

ровых лиц ($p=0,004$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,009$).

Таблица 14 – Индексы микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль n=30	Пароксизмальная форма ФП n=39	Постоянная форма ФП n=46
ИЭМ	2,59 [1,88; 2,85]	1,83 [1,13; 2,47] $p_1=0,0023$	1,41 [0,895; 2,325] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0123$
НТ	0,62 [0,52; 0,85]	0,63 [0,45; 0,92] $p_1=0,3379$	0,47 [0,24; 0,7] $p_1=0,004$ $p_2=0,009$
МТ	0,85 [0,68; 1,04]	0,85 [0,54; 1,12] $p_1=0,6677$	1,02 [0,74; 1,19] $p_1=0,0148$ $p_2=0,0157$
ПШ	1,29 [1; 1,68]	1,3 [0,92; 1,85] $p_1=0,3379$	1,7 [1,3; 2,19] $p_1<0,0001$ $p_2<0,0001$

Примечания: p_1 – по сравнению с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Значение медианы миогенного тонуса метаартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) у пациентов с пароксизмальной формой ФП составило 0,85, интерпроцентильные размахи [0,54; 1,12], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,6677$), где медиана МТ составила 0,85, а интерпроцентильные размахи [0,68; 1,04]. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана МТ составила 1,02, а интерпроцентильные размахи [0,74; 1,19], что было статистически значимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0148$), так и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0157$).

Значение медианы показателя шунтирования в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП составило 1,3, интерпроцентильные размахи [0,92; 1,85], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3379$), где медиана активности ПШ составила 1,29, а интерпроцентильные размахи [1; 1,68]. В группе пациентов с постоянной формой ФП медиана ПШ составила 1,7, интерпроцентильные размахи [1,3; 2,19], что было статистически значимо выше как по

сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,0001$).

Таким образом, у пациентов с постоянной формой ФП было выявлено статистически значимое по сравнению с контролем и группой пациентов с пароксизмальной ФП уменьшение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, сопровождавшееся увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров.

Это, в свою очередь, приводило к сбросу крови по артериоло-венулярным шунтам и снижению капиллярного кровотока, на что указывало увеличение показателя шунтирования и уменьшение индекса эффективности микроциркуляции. В группе пациентов с пароксизмальной ФП капиллярный кровоток снижался по сравнению с контролем, однако, статистически значимых изменений расчетных индексов выявлено не было.

По результатам анализа расчетных индексов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2=19,34$; $df=2$; $p=0,005$ для ИЭМ; $\chi^2=16,4$; $df=2$; $p=0,013$ для НТ; $\chi^2=15,01$; $df=2$; $p=0,021$ для МТ; $\chi^2=16,02$; $df=2$; $p=0,012$ для ПШ)

Как видно из Таблицы 15, медиана индекса эффективности микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной формой ФП без стенокардии напряжения составила 1,93, интерпроцентильные размахи [1,55; 2,1], что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0459$), где медиана ИЭМ составила 2,59, а интерпроцентильные размахи [1,88; 2,85].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана ИЭМ составила 1,67, интерпроцентильные размахи [1,13; 2,07], что было статистически значимо ниже по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0037$), так и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0051$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана ИЭМ составила 1,68, интерпроцентильные размахи [1,29; 2,3], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,023$) и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,1229$).

Таблица 15 – Индексы микроциркуляции у пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия стенокардии напряжения

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без СТ, n=12	Пациенты со СТ, n=27	Пациенты без СТ, n=14	Пациенты со СТ, n=32
ИЭМ	2,59 [1,88; 2,85]	1,93 [1,55; 2,47] $p_1=0,0459$	1,67 [1,13; 2,07] $p_1=0,0037$ $p_2=0,0051$	1,68 [1,29; 2,3] $p_1=0,023$ $p_3=0,1229$	1,46 [0,85; 1,7] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0044$ $p_3=0,0056$
НТ	0,62 [0,52; 0,85]	0,7 [0,52; 0,92] $p_1=0,2695$	0,61 [0,45; 0,82] $p_1=0,2679$ $p_2=0,0971$	0,57 [0,44; 0,7] $p_1=0,0576$ $p_3=0,0018$	0,46 [0,24; 0,53] $p_1=0,0015$ $p_2=0,0046$ $p_3=0,0032$
МТ	0,85 [0,68; 1,04]	0,83 [0,54; 0,86] $p_1=0,0568$	0,89 [0,65; 1,12] $p_1=0,1028$ $p_2=0,1319$	0,9 [0,74; 1,08] $p_1=0,3647$ $p_3=0,4562$	1,03 [0,9; 1,19] $p_1=0,0242$ $p_2=0,0351$ $p_3=0,0434$
ППШ	1,29 [1; 1,68]	1,07 [0,92; 1,5] $p_1=0,2321$	1,49 [1,1; 1,85] $p_1=0,3112$ $p_2=0,2741$	1,39 [1,3; 1,73] $p_1=0,0881$ $p_3=0,0529$	1,93 [1,49; 2,19] $p_1<0,0001$ $p_2=0,0036$ $p_3=0,0026$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий p_3 – уровень по сравнению с группой пациентов без стенокардии напряжения.

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана ИЭМ составила 1,46, интерпроцентильные размахи [0,85; 1,7], что было статистически значимо

ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p = 0,0044$), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p = 0,0056$)

Значение медианы нейрогенного тонуса прекапиллярных микрососудов в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 0,7, интерпроцентильные размахи [0,52; 0,92], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,2695$), где медиана НТ составила 0,62, а интерпроцентильные размахи [0,52; 0,85].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана НТ составила 0,61, интерпроцентильные размахи [0,45; 0,82], что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,2679$), так и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p = 0,0971$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана НТ составила 0,57, интерпроцентильные размахи [0,44; 0,7], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,0576$) и статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p = 0,0018$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана НТ составила 0,46, интерпроцентильные размахи [0,24; 0,53], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p = 0,0015$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p = 0,0032$), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p = 0,0046$).

Значение медианы миогенного тонуса метаартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 0,83, интерпроцентильные размахи [0,54; 0,86], что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p = 0,0568$), где медиана МТ составила 0,85, а интерпроцентильные размахи [0,68; 1,04].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана МТ составила 0,89, интерпроцентильные размахи [0,65; 1,12], что было статистически незначимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,1028$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,1319$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана МТ составила 0,9, интерпроцентильные размахи [0,74; 1,08], что было статистически незначимо выше по сравнению как с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3647$), так и с группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,4562$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана МТ составила 1,03, интерпроцентильные размахи [0,9; 1,19], что было статистически незначимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0242$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП со СТ ($p=0,0434$), а также статистически незначимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p=0,0351$).

Значение медианы показателя шунтирования в группе пациентов с пароксизмальной ФП без СТ составило 1,07, а интерпроцентильные размахи [0,95; 1,5], что было статистически незначимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,2321$), где медиана ПШ составила 1,29, а интерпроцентильные размахи [1; 1,68].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП со СТ медиана ПШ составила 1,49, интерпроцентильные размахи [1,1; 1,85], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3112$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без СТ ($p=0,2741$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без СТ медиана ПШ составила 1,39, а интерпроцентильные размахи [1,3; 1,73], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0881$) и группой пациентов с пароксизмальной ФП без СТ ($p=0,1229$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ медиана ПШ составила 1,93, интерпроцентильные размахи [1,49; 2,19], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без ИБС ($p = 0,0026$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без СТ ($p = 0,0036$).

Таким образом, при постоянной форме фибрилляции предсердий наличие развитие стенокардии напряжения было сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока на фоне уменьшения нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов и усиления артериоло-венулярного шунтирования. Это подтверждало наше предположение о параллельном ухудшении периферического микрокровоотока и коронарного кровотока, с развитием болевых форм ИБС, у пациентов с постоянной формой ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП при наличии стенокардии напряжения также наблюдалось усиление артериоло-венулярного шунтирования со снижением капиллярного кровотока, однако, нарушения микроциркуляции были менее глубокими, чем при постоянной форме ФП, не затрагивая значимо резистивные микрососуды, метартериолы и прекапиллярные сфинктеры.

По результатам анализа расчетных индексов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения при проведении межгрупповых сравнений с использованием критерия Каскела-Уоллиса выявлена статистическая значимость различий изучаемых показателей в группах исследования ($\chi^2 = 19,22$; $df = 3$; $p = 0,005$ для ИЭМ; $\chi^2 = 15,51$; $df = 3$; $p = 0,019$ для НТ; $\chi^2 = 14,24$; $df = 3$; $p = 0,033$ для МТ; $\chi^2 = 16,04$; $df = 3$; $p = 0,012$ для ПШ)

Как видно из таблицы 16, медиана индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без перенесенного в прошлом ИМ составила 1,95, а интерпроцентильные размахи [1,53; 2,47], что было статистически незначимо ниже, чем в группе сома-

тически здоровых лиц ($p=0,0594$), где медиана ИЭМ составила 2,59, а интерпроцентильные размахи [1,88; 2,85].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана ИЭМ составила 1,69, интерпроцентильные размахи [1,13; 1,9], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0035$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0053$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана ИЭМ составила 1,72 интерпроцентильные размахи [1,34; 2,32], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1 < 0,0001$), но сопоставимо с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0153$).

Таблица 16 – Индексы микроциркуляции у больных в зависимости от формы фибрилляции предсердий и перенесенного в прошлом ИМ

Показатель	Контроль, n=30	Пароксизмальная форма ФП		Постоянная форма ФП	
		Пациенты без перенесенно- го ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=13	Пациенты без перенесенно- го ИМ n=26	Пациенты с перенесен- ным ИМ n=20
ИЭМ	2,59 [1,88; 2,85]	1,95 [1,53; 2,47] $p_1=0,0594$	1,69 [1,13; 1,9] $p_1=0,0035$ $p_2=0,0053$	1,72 [1,34; 2,32] $p_1 < 0,0001$ $p_3=0,0153$	1,25 [0,89; 1,6] $p_1 < 0,0001$ $p_2=0,0035$ $p_3=0,0049$
НТ	0,62 [0,52; 0,85]	0,67 [0,52; 0,92] $p_1=0,4548$	0,58 [0,45; 0,67] $p_1=0,0716$ $p_2=0,0149$	0,57 [0,44; 0,7] $p_1=0,0419$ $p_2=0,0586$	0,41 [0,24; 0,57] $p_1=0,0014$ $p_2=0,0055$ $p_3=0,0057$

МТ	0,85 [0,68;1,04]	0,86 [0,54; 0,92] $p_1=0,3853$	0,87 [0,65; 1,12] $p_1=0,2433$ $p_2=0,0723$	0,89 [0,74;1,04] $p_1=0,6184$ $p_2=0,9047$	1,09 [0,89; 1,19] $p_1=0,0043$ $p_2=0,0057$ $p_3=0,0158$
ПШ	1,29 [1; 1,68]	1,27 [0,92; 1,65] $p_1=0,6962$	1,35 [1,1; 1,85] $p_1=0,4281$ $p_2=0,3791$	1,23 [1,3; 1,65] $p_1=0,2515$ $p_2=0,1074$	1,98 [1,58; 2,19] $p_1 <0,0001$ $p_2=0,0015$ $p_3=0,0056$

Примечания: p_1 – с группой контроля; p_2 – по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий; p_3 – по сравнению с группой пациентов без перенесенного в прошлом ИМ.

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана ИЭМ составила 1,25, интерпроцентильные размахи [0,89; 1,6], что было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1 <0,0001$), так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0049$), а также статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0035$).

Медиана нейрогенного тонуса прекапиллярных микрососудов (НТ) в группе пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 0,67, интерпроцентильные размахи [0,52; 0,92], что было статистически незначимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,4548$), где медиана НТ составила 0,62, а интерпроцентильные размахи [0,52; 0,85].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана НТ составила 0,58, интерпроцентильные размахи [0,45; 0,67], что сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0716$) и статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0149$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана НТ составила 0,57, интерпроцентильные размахи [0,44; 0,7], что бы-

ло статистически незначимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0419$) и статистически незначимо ниже по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0586$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана НТ составила 0,41, интерпроцентильные размахи [0,24; 0,57], что было статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p=0,0014$), и группы пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0057$), и группы пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0055$).

Медиана миогенного тонуса метаартериол и прекапиллярных сфинктеров у пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 0,86, интерпроцентильные размахи [0,54; 0,92], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,3853$), где медиана МТ составила 0,85, а интерпроцентильные размахи [0,68; 1,04].

У пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана МТ составила 0,87, интерпроцентильные размахи [0,65; 1,12], что было сопоставимо с группой контроля ($p=0,2433$) и группой пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0723$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана МТ составила 0,89, интерпроцентильные размахи [0,74; 1,04], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,6184$) и группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,9047$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана МТ составила 1,09, интерпроцентильные размахи [0,89; 1,19], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0043$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0057$).

Медиана показателя шунтирования у пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ составила 1,27, интерпроцентильные размахи [0,92;

1,65], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,6962$), где медиана ПШ составила 1,29, а интерпроцентильные размахи [1; 1,68].

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП и перенесенным с прошлым ИМ медиана ПШ составила 1,35, интерпроцентильные размахи [1,1; 1,85], что было статистически незначимо выше относительно группы соматически здоровых лиц ($p=0,4281$) и группы пациентов с пароксизмальной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,3791$).

У пациентов с постоянной формой ФП без перенесенного в прошлом ИМ медиана ПШ составила 1,23 интерпроцентильные размахи [1,3; 1,65], что было сопоставимо с группой соматически здоровых лиц ($p=0,2515$) и группой пациентов с пароксизмальной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,1074$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ медиана ПШ составила 1,78, интерпроцентильные размахи [1,08; 2,13], что было статистически значимо выше относительно и группы соматически здоровых лиц ($p=0,0095$), и группы пациентов с пароксизмальной ФП и перенесенным в прошлом ИМ ($p=0,0015$), и группы пациентов с постоянной ФП без перенесенного в прошлом ИМ ($p=0,0066$).

Таким образом, как при постоянной форме, так и при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий наличие перенесенного в прошлом ИМ было сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока. Однако при постоянной форме ФП и перенесенном в прошлом ИМ микроциркуляторные расстройства оказались более глубокими, сопровождались уменьшением нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и усилением артериоло-веноулярного шунтирования, что отражает нарушение периферической гемодинамики у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и постоянной формой фибрилляции предсердий, следствием чего может быть усугубление тканевой гипоперфузии и прогрессирование процессов тромбообразования на фоне стаза и застоя с развитием рецидивов и осложнений.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПЕРЕНЕСЕННЫМ В ПРОШЛОМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В нашей работе мы предприняли попытку спрогнозировать развитие пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ. Данные приведены в Таблицах 17 и 18.

Таблица 17 – Данные корреляционного анализа

Показатель	Spearman	P-level
ПМ, прф. ед.	-0,676437	0,000041
СКО (флакс), прф. ед.	-0,467237	0,009235
КВ, %	-0,493886	0,005541
A max/M-альфа, прф. ед.	-0,509271	0,004049
LF, прф. ед.	-0,423698	0,019638
HF1, прф. ед.	-0,229571	0,222327
HF2, прф. ед.	-0,346302	0,060840
CF1, прф. ед.	-0,128447	0,498755
CF2, прф. ед.	0,101633	0,593066
ИЭМ	-0,393126	0,031624
Нейрогенный тонус	-0,416573	0,022026
Миогенный тонус	0,058424	0,759097
Показатель шунтирования	0,175155	0,354558
Общая активность 3-х типов СОД, ед./мл	0,276263	0,139462
Cu/Zn супероксиддисмутаза, нг/мл	0,229571	0,222327
АОРР, мкмоль/мл	0,789001	0,000000
МДА, мкмоль/мл	-0,191388	0,310995

Методами корреляционного и факторного анализов были выделены факторы, имеющие взаимосвязь с пароксизмальной фибрилляцией предсердий у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ: АОРР ($r=0,79$ $p<0,001$ при корреляционном и $r=0,73$ $p<0,001$ при факторном анализе соответственно), ПМ ($r=-0,68$ $p<0,001$ и $r=-0,76$ $p<0,001$ соответственно), СКО ($r=-0,48$ $p=0,009$ и $r=-0,45$ $p>0,05$), КВ ($r=-0,49$ $p=0,005$ и $r=-0,55$ $p>0,05$ соответственно), амплитуда альфа ритмов ($r=-0,51$

$p=0,004$ и $r=-0,62$ $p>0,05$ соответственно), амплитуда вазомоций ($r=-0,43$ $p=0,004$ и $r=-0,61$ $p>0,05$ соответственно), ИЭМ ($r=-0,39$ $p=0,032$ и $r=-0,69$ $p>0,05$ соответственно), НТ ($r=-0,42$ $p=0,022$ и $r=-0,69$ $p>0,05$ соответственно).

Статистически значимую взаимосвязь с развитием ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ по данным корреляционного и факторного анализа имели 2 фактора: уровень АОРР и ПМ.

Таблица 18 – Данные факторного анализа

	Factor	p-level
ПМ, прф. ед.	-0,757717	$p<0,001$
СКО (флакс), прф. ед.	-0,452417	$p>0,05$
КВ, %	-0,554986	$p>0,05$
Амах/М-альфа, прф. ед.	-0,621323	$p>0,05$
LF, прф. ед.	-0,607638	$p>0,05$
ИЭМ	-0,685846	$p>0,05$
НТ	-0,528988	$p>0,05$
АОРР, мкмоль/мл	0,829517	$p<0,001$

Далее методом бинарной логистической регрессии мы попытались создать математическую модель для прогнозирования развития ФП с расчетом коэффициента вероятности ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ.

$$p=1/1+e^{-z}, \quad \text{(Формула 1)}$$

где $z=0,101 \cdot \text{АОРР} - 1,345 \cdot \text{ПМ} - 8,996$,

АОРР – суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков;

ПМ – показатель микроциркуляции при лазерной доплеровской флоуметрии.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели составил

0,020, что меньше 0,05 и указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной модели (Таблица 19).

Таблица 19 – Переменные в уравнении

	В (Коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (значение стат. критерия Вальда)	df	Sig. (значимость)	Exp (B)
Step 0 Constant	-0,921	0,319	5,211	1	0,020	0,382

Также значимость разработанной модели была оценена при помощи Omnibus Test (Таблица 20). Результаты указывают на статистическую значимость модели ($\chi^2=29,538$; $df=2$; $p<0,0001$).

Таблица 20 – Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	29,538	2	$p<0,0001$
Block	29,538	2	$p<0,0001$
Model	29,538	2	$p<0,0001$

Далее приводится классификационная таблица, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 – нет ФП, 2 – есть ФП) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели.

Из Таблицы 21 можно сделать вывод о том, что из общего числа пациентов включенных в работу (30 человек) «строго положительные» результаты получены у 12 пациентов (40%), ложно отрицательные (признаны тестом здоровыми, хотя являются больными) результаты – у 2 пациентов (6,7%). «Строго отрицательные» результаты получены у 15 пациентов (50%), ложно положительные (признаны больными, хотя являются здоровыми) результаты – у 1 больного (3,3%). В общем, правильно были распознаны 27 случаев, что составляет 90%.

Таблица 21 – Классификационная таблица

Наблюдаемый показатель			Predicted	
			ФП	
			1	2
Step 1				
Нет ФП	1		15	2
Есть ФП	2		1	12
Overall Percentage (суммарный процентный показатель)				
				88,2
				92,3
				90,0

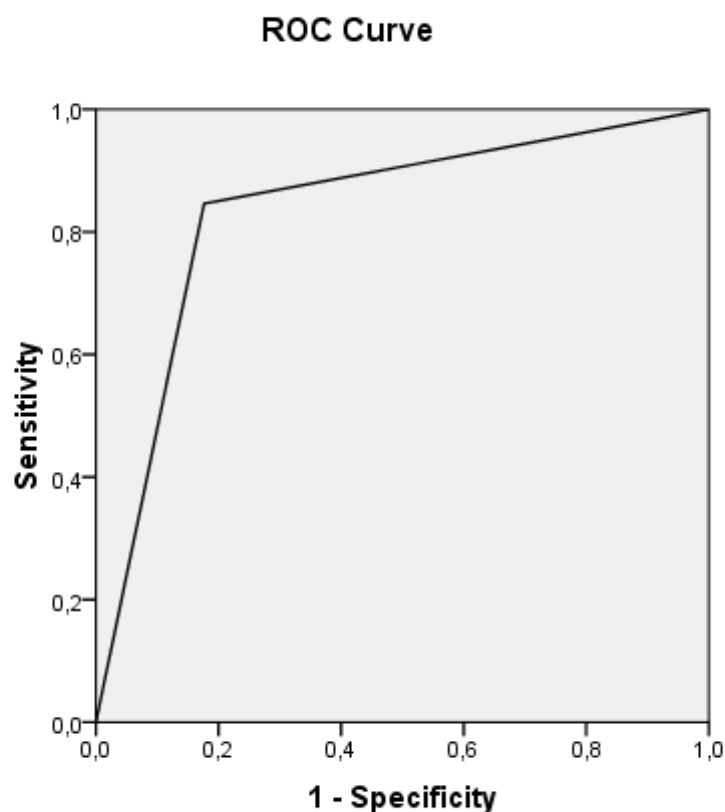
Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда (Таблица 22). Уровень статистической значимости коэффициентов менее 0,05, что позволяет использовать данные показатели в прогностической модели.

Таблица 22 – Проверка значимости коэффициентов

		B	Wald	df	Sig.
Step 1 ^a	ПМ	-1,345	4,593	1	0,03
	AOPP	0,101	8,606	1	0,003
	Constant	-8,996	4,387	1	0,35

Диагностическая чувствительность разработанной нами прогностической модели составила 86%. Диагностическая специфичность теста составила 94%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 90%. Прогностическая ценность положительного результата составила 86%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 94%. Была рассчитана прогностическая категориальная валидность теста. Коэффициент валидности $r=0,6$.

Также оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).



Diagonal segments are produced by ties.

Для разработанной модели, AUC составил $0,835 \pm 0,08$ (95 % ДИ 0,678; 0,992), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Предложенная модель, позволяет спрогнозировать развитие фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ.

С целью установления пороговых значений ПМ и АОПР для прогноза развития фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ с помощью ROC-анализа были определены «точки разделения» (cut off).

Пороговое значение ПМ, значимое для прогноза развития фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ, составил 4,65 прф. ед, при этом площадь под кривой ROC составила $0,65 \pm 0,12$ [0,52 – 0,78] ($p = 0,001$).

Пороговый уровень АОРР, значимый для прогноза развития фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ, составил 98,4 мкмоль/л, при этом площадь под кривой ROC составила $0,71 \pm 0,08$ [0,68 – 0,83] ($p < 0,001$)

Клинический пример №1

Больной М., 59 лет (№ медицинской карты амбулаторного больного 3832/1041), находился на лечении в поликлинике «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» с диагнозом ИБС: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. ХСН II Б.

7 лет назад перенес инфаркт миокарда. Лечился стационарно. В течение 7 лет наблюдается у кардиолога.

При осмотре: Рост 167 см, вес 76 кг. Индекс массы тела = $27,3 \text{ кг/м}^2$. ЧДД 16 в мин. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное. ЧСС 74 в мин. Артериальное давление 120/75 мм рт.ст. Размеры печени по Курлову 12х8х8 см. Живот мягкий, безболезненный. Отеки нижних конечностей.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,37 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 140 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$, э 2, н 1, с 62, л 32, м 3, тромбоциты 197, СОЭ 20 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, холестерин 6,8 ммоль/л, ХС ЛПНП 1,60 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,24 ммоль/л, триглицериды 0,94 ммоль/л, СРБ – отрицательный.

$\text{SaO}_2 = 92\%$, тест с 6-минутной ходьбой 560 м.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок без особенностей. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиоскопия: ЛП 43х51х38мм, КСР ЛЖ 42 мм, КДР ЛЖ 55 мм, КСО ЛЖ 79 мл, КДО ЛЖ 130 мл, ФВ ЛЖ 47%, ТЗС 10,9 мм, характер движения правильный, гипокинезия. ТМЖП 10,1 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. ПП 47х36 мм, КДР ПЖ 25 мм, ТПСЖ 4,2 мм. Ширина аорты 32 мм. Расхождение аортальных створок 17,2 мм. Створки аорты уплотнены утолщены. СрДЛА 28 мм рт. ст., диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу, дилатация ЛП, снижение сократительной способности

миокарда ЛЖ. Незначительная легочная гипертензия, нарушение диастолической функции ЛЖ по I типу.

Данные суточного мониторирования ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, суправентрикулярных экстрасистол – 2, желудочковая экстрасистолия – 1.

Уровень АОРР=165,5 мкмоль/л

Значение ПМ=4,33 прф. ед.

Подставив указанные параметры в формулу, где

$z=0,101 \cdot \text{АОРР} - 1,345 \cdot \text{ПМ} - 8,996$,

получили:

$z=0,101 \cdot 165,5 - 1,345 \cdot 4,33 - 8,996 = 1,895$.

$$p = \frac{1}{1 + 2,27^{-1,8957}} = 0,879$$

Так как вероятность наступления события $p > 0,5$, было предположено развитие у пациента пароксизма ФП с вероятностью 0,879 или 88%.

При дальнейшем наблюдении за пациентом через 8 месяцев у него развился пароксизм ФП.

Клинический пример №2

Больной Д., 84 лет (№ медицинской карты амбулаторного больного 3830/1032), находился на лечении в поликлинике «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» с диагнозом ИБС: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. ХСН I А.

6 лет назад перенес инфаркт миокарда. Лечился стационарно. В течении 6 лет наблюдается у кардиолога.

При осмотре: Рост 177 см, вес 83 кг. Индекс массы тела = 26,5 кг/м². ЧДД 18 в мин. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное. ЧСС 76 в мин. Артериальное давление 125/70 мм рт.ст. Размеры печени по Курлову 9х8х7 см. Живот мягкий, безболезненный.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,33 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 137 г/л, лейкоциты $7,5 \times 10^9/л$, э 1, п 2, с 55, л 37, м 5, тромбоциты 219, СОЭ 15 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,3 ммоль/л, холестерин 6,1 ммоль/л, ХС ЛПНП 1,59 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,14 ммоль/л, триглицериды 0,93 ммоль/л, СРБ – отрицательный.

$SpO_2 = 94\%$, тест с 6-минутной ходьбой 560 м.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок без особенностей. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиоскопия: ЛП 44x52x39мм, КСР ЛЖ 40 мм, КДР ЛЖ 56 мм, КСО ЛЖ 80 мл, КДО ЛЖ 100 мл, ФВ ЛЖ 48%, ТЗС 11 мм, характер движения правильный, гипокинезия. ТМЖП 10 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. ПП 47x35 мм, КДР ПЖ 24 мм, ТПС ПЖ 4 мм. Ширина аорты 33 мм. Расхождение аортальных створок 17 мм. Створки аорты уплотнены утолщены. СрДЛА 27 мм рт. ст., диастолическая функция ЛЖ нарушена по первому типу, дилатация ЛП, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. Незначительная легочная гипертензия, нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу.

Данные суточного мониторирования ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, суправентрикулярных экстрасистол – 3, желудочковая экстрасистолия – 2.

Уровень АОРР=118 мкмоль/л

Значение ПМ=6,2 прф. ед.

Подставив указанные параметры в формулу, где

$z = 0,101 * АОРР - 1,345 * ПМ - 8,996$?

получили:

$z = 0,101 * 118 - 1,345 * 6,2 - 8,996 = -6,56$.

$$p = \frac{1}{1+2,27^{-(-6,56)}} = 0,001$$

Так как вероятность наступления события $p < 0,5$, предположительная вероятность развития у пациента пароксизма ФП была низка и составила 0,001 или 0,1%

При дальнейшем наблюдении за пациентом в течение 2 лет ритм оставался синусовым, пароксизмов ФП не возникало.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью, нашего исследования, стало повышение эффективности прогнозирования риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца: перенесенным в прошлом инфарктом миокарда на основе комплексного исследования показателей антиоксидантной защиты, продуктов окисления белков и липидов, кожной микроциркуляции.

Исходя из поставленной цели, были сформулированы 5 задач для ее решения.

Далее нами был сформирован дизайн исследования с критериями включения и исключения из исследования.

Все больные получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию.

Всего было обследовано около 240 человек, однако по мере выявления у них критериев исключения пациенты из исследования выбывали. Все пациенты были разделены на группы в соответствии с дизайном исследования. Основная группа состояла из 85 пациентов с фибрилляцией предсердий. Из них 39 пациентов имели пароксизмальную форму ФП, 46 – постоянную форму ФП. Из 39 пациентов пароксизмальной формой ФП у 27 человек была выявлена стенокардия напряжения, у 12 человек стенокардии напряжения выявлено не было; 13 человек в прошлом перенесли инфаркт миокарда, у 26 человек перенесенный в прошлом ИМ отсутствовал. Из 46 пациентов с постоянной формой ФП у 32 человек была диагностирована стенокардия напряжения, у 14 человек стенокардии напряжения выявлено не было; у 20 человек зафиксирован перенесенный в прошлом ИМ и у 26 человек, перенесенный в прошлом ИМ отсутствовал.

Группу контроля составили 30 соматически здоровых жителей Астраханского региона в возрасте от 49 до 60 лет. Достоверных различий между группами пациентов с ИБС и соматически здоровыми лицами по полу, возрасту и сопутствующей патологии не наблюдалось.

Далее, исходя из поставленных задач, нами была предпринята попытка оценки активности АОЗ и изучения значений показателей ряда маркеров оксидативного стресса у пациентов с ФП по сравнению с показателями у соматически здоровых лиц, а также в зависимости от формы фибрилляции предсердий.

На начальном этапе обработки данных сопоставлялись медианы уровней одного из основных ферментов АОЗ – супероксиддисмутаза. В первую очередь мы предприняли попытку изучить общую ферментативную активность всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) и СОД Cu/Zn в сыворотке крови, так как она обладает совершенно феноменальной активностью – почти в сто раз активнее каталазы, а одна молекула этого фермента за одну секунду способна разложить около миллиона молекул пероксида водорода.

В результате проделанной работы у пациентов, как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП было выявлено снижение антиоксидантной защиты по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что указывало на наличие супероксиддисмутазного стресса. Однако у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение антиоксидантной активности, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП, на что указывало статистически значимое снижение общей активности СОД. В результате проделанной работы было установлено, что медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза в значительной степени теряет свою активность при фибрилляции предсердий, однако, данное снижение не имеет статистически значимой взаимосвязи с формой фибрилляции предсердий. По всей видимости, активность СОД Cu/Zn настолько значительно истощается даже при пароксизмальной ФП, что снижение ее активности при постоянной ФП не имеет статистически значимых различий с пароксизмальной ФП.

На следующем этапе работы мы изучили супероксиддисмутаза активность в зависимости от формы фибрилляции предсердий. Выявлено снижение активности общей СОД в группе пациентов с постоянной формой ФП со СТ по сравнению с группой пациентов с постоянной формой ФП без СТ, что указывало

на взаимосвязь клинических проявлений ИБС, а именно стенокардии напряжения, со снижением антиоксидантной защиты у пациентов с постоянной формой ФП. Зависимости активности общей СОД от наличия стенокардии в группе пациентов с пароксизмальной ФП выявить не удалось.

Нами не обнаружено зависимости активности СОД Cu/Zn от наличия стенокардии как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе пациентов с постоянной формой ФП. По нашему мнению, активность СОД Cu/Zn как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП настолько истощается, что снижение её активности у пациентов с клиникой СТ не достигает статистически значимого уровня. В то же время тенденция к снижению активности СОД Cu/Zn в группах пациентов со СТ прослеживалась.

Таким образом, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое уменьшение уровней общей СОД и активности СОД Cu/Zn у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП, как на фоне СТ, так и без СТ, по сравнению с группой контроля. Однако значимую взаимосвязь ослабления антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением активности общей СОД, удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой ФП. Из этого можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой ФП снижение антиоксидантной защиты может быть одним из факторов, модифицирующих течение ИБС с появлением болевых форм.

Затем мы предприняли попытку изучить общую ферментативную активность всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) и СОД Cu/Zn у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ.

В результате проделанной работы зависимости активности общей СОД от наличия перенесенного в прошлом ИМ как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе пациентов с постоянной формой ФП проследить не удалось. Также не удалось проследить зависимости активности СОД Cu/Zn от наличия перенесенного в прошлом ИМ как при пароксизмальной, так и при постоянной

формах ФП. Было установлено, что наличие перенесенного в прошлом ИМ не оказывает значимого влияния на исходно сниженные показатели антиоксидантной защиты у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП.

Мы пришли к выводу, что у пациентов как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП наблюдается снижение антиоксидантной защиты по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что указывало на наличие персистирующего оксидативного стресса. Однако у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение антиоксидантной активности, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП, на что указывало статистически значимое снижение общей активности СОД. В результате проделанной работы было установлено, что медь-, цинк-содержащая супероксиддисмутаза в значительной степени теряет свою активность при фибрилляции предсердий, однако, данное снижение не имеет статистически значимой взаимосвязи с формой фибрилляции предсердий. По всей видимости, активность СОД Cu/Zn настолько значительно истощается даже при пароксизмальной ФП, что снижение ее активности при постоянной ФП не имеет статистически значимых различий с пароксизмальной ФП.

Кроме того, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое уменьшение общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) и СОД Cu/Zn в сыворотке крови у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП как на фоне СТ, так и без СТ по сравнению с группой контроля. Однако значимую взаимосвязь ослабления антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением активности общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой ФП. Из этого можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой ФП снижение антиоксидантной защиты может быть одним из факторов, модифицирующих течение ИБС с появлением болевых форм.

Таким образом, зависимости общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) и СОД Cu/Zn от наличия перенесенного в прошлом ИМ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП проследить не удалось.

Белки очень чувствительны к оксидативному повреждению, которое может привести к образованию продуктов их окисления. Ученые предлагают измерение (суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков) АОПР как достоверного маркера степени оксидативного повреждения белков, наблюдаемого у пациентов при оксидативном стрессе, в том числе для прогноза эффективности различных терапевтических стратегий, направленных на снижение оксидативного стресса.

В связи с вышесказанным нами была предпринята попытка изучить продукты перекисного окисления белков и липидов в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Получены данные, что у пациентов с ФП было выявлено повышение уровня МДА и АОПР, зависящее от формы заболевания. Наибольшее накопление продуктов перекисного окисления липидов и белков выявлялось в группе пациентов с постоянной формой фибрилляцией предсердий по сравнению с пароксизмальной формой ФП и группой соматически здоровых лиц.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, интенсификация процессов перекисного окисления липидов и белков и истощение или снижение АОЗ сопровождается патологическими реакциями с нарушением гомеостаза и снижением адаптивных возможностей организма, что может изменять состояние сосудистой стенки, дестабилизируя течение ИБС, влиять на состояние миокарда, усугубляя процессы ремоделирования, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда [20; 39; 88; 95]. В связи с этим мы предприняли попытку изучить содержание МДА и АОПР в сыворотке крови пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП с зависимости от наличия стенокардии и перенесенного в прошлом ИМ.

По данным исследования наблюдалось статистически значимое увеличение продуктов перекисного окисления в группах пациентов со СТ как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП, что указывает на роль процессов пероксидации белковых молекул в дестабилизации ИБС с развитием болевых форм.

Таким образом, зависимость уровня МДА от наличия других нозологических форм ИБС как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе пациентов с постоянной формой ФП проследить не удалось.

Итак, в результате проведенного исследования было установлено увеличение уровня АОРР в группах пациентов со стенокардией как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, что указывает на неблагоприятное влияние избыточной пероксидации белковых молекул на клиническое течение ИБС с развитием болевых форм. Было выявлено увеличение уровня продуктов перекисного окисления белков в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, что может быть плацдармом для дальнейшего повреждения сосудистой стенки свободными радикалами, прогрессирования ИБС с развитием осложнений.

Таким образом, было выявлено увеличение уровня МДА в группе пациентов с перенесенным в прошлом ИМ при постоянной форме ФП. В группе пациентов с пароксизмальной ФП зависимость уровня МДА от наличия перенесенного в прошлом ИМ проследить не удалось.

Итак, в результате проделанной работы была выявлена активация процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих перенесенный в прошлом ИМ. Однако у пациентов с постоянной формой ФП усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ приводило к накоплению преимущественно продуктов перекисного окисления белков. По-видимому, окисление белковых молекул является более ранним маркером оксидативного стресса

у пациентов ФП, перенесших ИМ, и запускает оксидативный каскад у данных пациентов, приводя в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосудистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания с развитием осложнений.

В результате проведенного исследования было выявлено:

- статистически значимое повышение АОРР и МДА у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП;

- увеличение АОРР в группах пациентов со стенокардией как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, что указывает на неблагоприятное влияние избыточного суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков на клиническое течение ИБС с развитием болевых форм;

- активация процессов перекисного окисления у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих перенесенный в прошлом ИМ. Однако у пациентов с постоянной формой ФП усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ приводило к увеличению суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков. По-видимому, окисление белковых молекул является более ранним маркером оксидативного стресса у пациентов ФП, перенесших в прошлом ИМ, запускает оксидативный каскад у данных больных, приводя в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосудистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания с развитием осложнений.

Данные, полученные в нашем исследовании, мы решили сопоставить с данными других ученых. В современной литературе представлено большое количество исследований, подтверждающих роль ОС в патогенезе ИБС. Имеется и большое количество исследований, свидетельствующих о «триггерной роли» факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ФП [139;

143; 147; 149]. При этом, с другой стороны, имеется большое число дискуссионных и открытых вопросов. Среди отечественных ученых и клиницистов роль ОС в патогенезе ФП изучается заметно менее активно, чем в зарубежной литературе. К схожим с нашими выводам пришел Böhm A. с соавторами (2016), который выявил повышение продуктов окисления белков (АОРР) и липидов (МДА) у пациентов с ФП до и после процедуры изоляции легочных вен [91]. Huang Z. и соавторы (2019), изучая уровень маркеров оксидативного стресса, выявили статистически значимое увеличение АОРР у пациентов с ФП по сравнению с группой контроля и пришли к выводу, что определение уровня АОРР у пациентов с ФП может быть использовано в качестве терапевтической мишени, а ОС наряду с ремоделированием предсердий, фиброзом и воспалением вносит весомый вклад в патогенез ФП [123]. Рубаненко О.А. и соавторы (2016) обнаружили повышенный уровень СОД у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами. По мнению авторов, данный факт свидетельствует об активации факторов оксидативного стресса и усиленной активации антиоксидантной защиты в изучаемой группе пациентов. При этом известно, что усиленная активация АОЗ в дальнейшем приводит к истощению АОЗ и снижению уровня ее маркеров [65]. Результаты данных работ и других авторов еще раз подчеркивают актуальность изучения ОС у пациентов с ФП и поиска высокопрогностических маркеров ОС. Стоит отметить, что в доступной литературе нами не обнаружено исследований по изучению маркеров ОС, аналогичных нашему дизайну исследования.

На следующем этапе работы мы исследовали кожную микроциркуляцию у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Было установлено, что у пациентов с ФП имело место снижение интенсивности кожного микрокровотока по сравнению с группой соматически здоровых лиц, о чем свидетельствовало снижение ПМ. При этом, снижение флакса и КВ, наблюдавшееся в группах пациентов с фибрилляцией предсердий, отражало снижение роли активных регулирующих механизмов в микроциркуляторном русле.

Затем для решения поставленных задач мы предприняли попытку изучить состояние базального микрокровотока у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП в зависимости от наличия стенокардии напряжения.

Было установлено статистически значимое снижение СКО в группах пациентов со СТ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП. Также было выявлено снижение КВ в группах пациентов со СТ как при пароксизмальной, так и постоянной ФП.

Итак, после проведенного изучения базального микрокровотока у пациентов с ФП в зависимости от наличия СТ можно сделать вывод о снижении интенсивности микрокровотока, угнетении активных механизмов регуляции микрокровотока со снижением активных пропульсивных движений микролсосудов у пациентов со стенокардией напряжения как при пароксизмальной, так и при постоянной формой ФП.

Выявлено статистически значимое снижение ПМ в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, отражающее развитие периферической гипоперфузии у пациентов с ФП, перенесших в прошлом ИМ. Доказано статистически значимое уменьшение СКО в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ как при постоянной, так и при пароксизмальной формах ФП, отражающее угнетение активной регуляции микрокровотока у пациентов, перенесших в прошлом ИМ.

Было выявлено статистически значимое снижение КВ в группах пациентов с перенесенным в прошлом ИМ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, отражающее уменьшение активных пропульсивных движений микро-сосудов.

У пациентов как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП, перенесших в прошлом ИМ, происходит изменение периферической микрогемодинамики со снижением перфузии тканей и угнетением активных модулирующих механизмов тканевого микрокровотока. Кроме того, данные расстройства были в

большей степени выражены в группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ.

На следующем этапе работы нами был проведен анализ колебаний перфузии, зарегистрированных в ЛДФ-грамме у пациентов с ФП.

В результате были получены следующие данные.

Выявлено уменьшение амплитуды эндотелиальных ритмов у пациентов с ФП по сравнению с группой соматически здоровых лиц, косвенно свидетельствующее об уменьшении продукции вазодилататоров и развитии дисфункции эндотелия, выраженной в большей степени в группе пациентов с постоянной формой ФП.

У пациентов с ФП было выявлено уменьшение амплитуды вазомоций, более выраженное при постоянной форме ФП, что свидетельствовало об обеднении ритмической структуры флаксмоций за счет угнетения собственной (нейрогенной и миогенной) активности микрососудов при постоянной и пароксизмальной формах ФП.

У пациентов с постоянной формой ФП было выявлено увеличение амплитуды пассивных дыхательных ритмов по сравнению как с группой соматически здоровых лиц, так и с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП.

При постоянной форме ФП было выявлено увеличение амплитуды пассивных кардиоритмов как по сравнению с группой соматически здоровых лиц, так и по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Таким образом, при ИБС наблюдалось изменение ритмической структуры колебательных процессов в микроциркуляторном русле. У пациентов и с пароксизмальной, и с постоянной формой ФП было выявлено угнетение активных микрососудистых ритмов – эндотелиальных ритмов и вазомоций, отражающее развитие микрогемодинамических расстройств и обеднение микрокровотока.

Кроме того, при постоянной форме ФП наблюдалось увеличение роли пассивных респираторно-пульсовых флуктуаций, являющееся отражением процессов стаза и застоя микроциркуляторном русле у пациентов данной группы.

Далее мы изучили ритмическую структуру колебаний микрокровотока при пароксизмальной и постоянной форме фибрилляции предсердий в зависимости от наличия стенокардии напряжения. Мы доказали, что у пациентов как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП и стенокардии напряжения сопряжено с разбалансировкой эндотелиальной активности микрососудов.

Таким образом, в группе пациентов с постоянной формой ФП развитие стенокардии напряжения сопровождалось увеличением амплитуды пассивных кардиоритмов. В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП данной тенденции проследить не удалось.

Развитие стенокардии напряжения у пациентов с фибрилляцией предсердий сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах. Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП присоединение стенокардии напряжения сопровождалось также увеличением амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя. Данные процессы могут быть как отражением уже имеющейся у пациентов недостаточности кровообращения, так и быть плацдармом для развития более глубоких гемодинамических расстройств осложнений.

Далее мы изучили ритмические компоненты частотных диапазонов в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия перенесенного в прошлом ИМ пришли к выводу, что наличие перенесенного ранее инфаркта миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах. Данные микрогемодинамические расстройства могут усугублять гипоперфузию тканей и органов на фоне развивающейся ХСН, а также являться фактором риска дальнейшего поражения сосудов с развитием нестабильных состояний и осложнений.

Кроме того, у пациентов с ФП и перенесенным в прошлом ИМ обнаружено увеличение амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, отражающее усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и за-

стоя, причем более выраженных в группе пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ, что отражало большую выраженность процессов стаза и застоя в микроциркуляторном русле по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП.

Для решения поставленной цели мы при помощи прикладной программы LDF 2.20.0.507 WL (НПП «Лазма», Москва) вычисляли ряд индексов.

У пациентов с постоянной формой ФП было выявлено статистически значимое по сравнению с контролем и группой пациентов с пароксизмальной ФП уменьшение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, сопровождавшееся увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, что в свою очередь приводило к сбросу крови по артериоло-венулярным шунтам и снижению капиллярного кровотока, на что указывало увеличение показателя шунтирования и уменьшение индекса эффективности микроциркуляции. В группе пациентов с пароксизмальной ФП капиллярный кровоток также снижался по сравнению с контролем, однако, статистически значимых изменений расчетных индексов выявлено не было.

При постоянной форме фибрилляции предсердий развитие стенокардии напряжения было сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока на фоне уменьшения нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, увеличения миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и усиления артериоло-венулярного шунтирования.

Также было выявлено, что наличие перенесенного в прошлом инфаркта миокарда и при постоянной форме, и при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий было сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока. Однако у пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ микроциркуляторные расстройства были более глубокими, сопровождались увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и усилением артериоло-венулярного шунтирования.

Полученные результаты по изучению микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции мы сравнили с данными других ученых. Ахминеева А.Х. и соавторы (2014) на основании проведенного комплексного (функционального, биохимического и генетического) исследования у пациентов с ИБС подтвердили наличие эндотелиальной дисфункции [5]. Улятовский В.А. в своем диссертационном исследовании (2011) пришел к выводу, что у пациентов с ИБС, перенесших ИМ, дисрегуляторные типы микрогемодинамики выявляются значительно чаще, чем у сопоставимых по возрасту и полу пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [73]. В 2012 г. Крыжановский С.А. с соавторами выявил нарушение состояния микроциркуляторного русла у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом: уменьшение числа функционирующих капилляров, увеличение степени внутрисосудистой агрегации, существенное нарушение барьерной функции сосудов и микрогемодикуляции [34].

Мы спрогнозировали развитие пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ.

Методами корреляционного и факторного анализов были выделены факторы, имеющие взаимосвязь с пароксизмальной фибрилляцией предсердий у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ: АОРР ($r=0,79$ $p<0,001$ при корреляционном и $r=0,73$ $p<0,001$ при факторном анализе соответственно), ПМ ($r=-0,68$ $p<0,001$ и $r=-0,76$ $p<0,001$ соответственно), СКО ($r=-0,48$ $p=0,009$ и $r=-0,45$ $p>0,05$), КВ ($r=-0,49$ $p=0,005$ и $r=-0,55$ $p>0,05$ соответственно), амплитуда альфа ритмов ($r=-0,51$ $p=0,004$ и $r=-0,62$ $p>0,05$ соответственно), амплитуда вазомоций ($r=-0,43$ $p=0,004$ и $r=-0,61$ $p>0,05$ соответственно), ИЭМ ($r=-0,39$ $p=0,032$ и $r=-0,69$ $p>0,05$ соответственно), НТ ($r=-0,42$ $p=0,022$ и $r=-0,69$ $p>0,05$ соответственно). Статистически значимую взаимосвязь с развитием ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ по данным корреляционного и факторного анализа имели 2 фактора: уровень АОРР и ПМ.

Далее методом бинарной логистической регрессии мы попытались создать математическую модель для прогнозирования развития ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ с расчетом коэффициента вероятности ФП.

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов менее 0,05, что позволяет использовать данные показатели в указанной прогностической модели. Диагностическая чувствительность разработанной нами прогностической модели составила 86%. Диагностическая специфичность теста составила 94%. Точность (диагностическая эффективность теста) составила 90%. Прогностическая ценность положительного результата составила 86%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 94%. Была рассчитана прогностическая категориальная валидность теста. Коэффициент валидности $r=0,6$.

Таким образом, выявленный у пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий оксидативный липидный и белковый стресс с микроциркуляторными нарушениями обусловлены комплексом системных влияний, требуют своевременной диагностики и тщательной оценки.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий в сыворотке крови имеет место дисбаланс общей ферментативной активности трех типов супероксиддисмутазы (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD и Fe-SOD) и Cu/Zn супероксиддисмутазы с неферментативной активностью по сравнению с соматически здоровыми лицами.

2. Выявлена активация процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с фибрилляцией предсердий, статистически значимо более выраженная при постоянной форме ФП. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом инфаркта миокарда приводило к накоплению преимущественно продуктов перекисного окисления белков. У пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ выявлено накопление в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул.

3. Установлено, что у пациентов, как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП при наличии стенокардии напряжения, а также перенесенного в прошлом инфаркта миокарда происходит изменение периферической микрогемодинамики со снижением перфузии тканей и угнетением активных модулирующих механизмов тканевого микрокровотока, статистически значимо более выраженное при постоянной форме ФП.

4. У пациентов с постоянной формой ФП было выявлено статистически значимое по сравнению с контролем и группой пациентов с пароксизмальной ФП уменьшение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, увеличение миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и снижение капиллярного кровотока. У пациентов с пароксизмальной ФП и стенокардии напряжения и перенесенного в прошлом ИМ нарушения микроциркуляции были менее выражены, чем при постоянной форме ФП, не затрагивая значимо резистивные микрососуды, метартериолы и прекапиллярные сфинктеры.

5. Использование уравнения регрессии позволяет прогнозировать у пациентов с ишемической болезнью сердца с перенесенным в прошлом ИМ развитие пароксизма фибрилляции предсердий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано оценивать нарушения кожного микрокровотока у пациентов с фибрилляцией предсердий для выявления ранних признаков микроциркуляторных расстройств на основе исследования состояния базального тканевого кровотока и проведения амплитудо-частотного анализа ритмических составляющих лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Для клинической практики предложено уравнение регрессии с целью прогнозирования развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца - перенесенным в прошлом инфарктом миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	- антиоксидантная защита
АОС	- антиоксидантная система
АФК	- активные формы кислорода
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИЭМ	- индекс эффективности микроциркуляции
КВ	- коэффициент вариации
КДО ЛЖ	- конечно-диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	- конечно-систолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	- конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ	- конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
МДА	- малоновый диальдегид
МТ	- миогенный тонус
НТ	- нейрогенный тонус
ОМБ	- окислительная модификация белков
ОС	- оксидативный стресс
ПМ	- показатель микроциркуляции
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПОЛ (Б)	- перекисное окисление липидов (белков)
ПП	- правое предсердие
ПШ	- показатель шунтирования
РНЭК	- региональный независимый этический комитет
СКО	- среднеквадратическое отклонение колебаний
СОД	- супероксиддисмутаза
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СрДЛА	- среднее давление в легочной артерии
СТ	- стенокардия напряжения
ТБК	- тиобарбитуровая кислота
ТЗС	- толщина задней стенки
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ТПСПЖ	- толщина передней стенки правого желудочка
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ФП	- фибрилляция предсердий

ХС	- холестерин
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния
ЭКГ	- электрокардиография
Аmax/М-а	- эндотелиальные ритмы
АОРР	- продукты глубокого окисления белков
CF1	- кардиоритмы с частотой колебаний 50-99 колебаний в мин
CF2	- кардиоритмы с частотой колебаний 100-180 колебаний в мин
HF1	- дыхательные ритмы с частотой колебаний 13-30 в мин
HF2	- дыхательные ритмы с частотой колебаний 31-49 в мин
LF	- вазомоции, частота 4-12 колебаний в мин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Л. Н. Возрастные особенности возникновения и течения фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии / Л. Н. Александрова, М. Ф. Баллюзек // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129). – С. 45-50.
2. Александрова, Л. Н. Особенности возникновения и течения фибрилляции предсердий в пожилом возрасте / Л. Н. Александрова, И. Г. Семенова, М. Ф. Баллюзек // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – №1. – С. 123-125.
3. Ахминеева, А. Х. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 4. – С. 8-12.
4. Ахминеева, А. Х. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 43-46.
5. Ахминеева, А. Х. Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №1 (142). – С. 29-31.
6. Беднякова, А. В. Вазорегулирующая функция эндотелия и оксидативный стресс при бронхиальной астме / А. В. Беднякова, Л. П. Воронина, И. В. Нуржанова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6 S1. – С. 36.
7. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – №. 1. – С. 14-22.

8. Бхаттарай, Р. Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда различной локализации / Р. Бхаттарай, С. А. Сайганов, Е. В. Трофимова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т11, № 1. – С. 12-30.
9. Воронина, Л. П. Гемодинамические типы микроциркуляции при бронхиальной астме / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 1. – С. 50а.
10. Воронина, Л. П. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина -1 у больных бронхиальной астмой / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 12. – С. 46-47.
11. Высоких, М. Ю. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах / М. Ю. Высоких, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 62-67.
12. Гаджиева, П. Х. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции фетоплацентарного комплекса на фоне табакокурения / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 81-89.
13. Гринберг, Н. Б. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и его влияние на ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой / Н. Б. Гринберг, Л. П. Воронина, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 58-61.
14. Громыко, Т. Ю. Прогнозирование рецидивов фибрилляции предсердий при различных способах восстановления синусового ритма / Т. Ю. Громыко, С. А. Сайганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (3). – С. 285-290.
15. Дедкова, А. А. Значение процессов воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Дедкова,

И. В. Кологривова, Т. Е. Суслова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 40-43.

16. Дедкова, А. А. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий / А. А. Дедкова, Т. Е. Суслова, И. В. Кологривова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – № 60. – С. 49-53.

17. Деменко, Т. Н. Особенности когнитивных функций, качества жизни и психологического состояния пациентов с разными формами фибрилляции предсердий / Т. Н. Деменко, Г. А. Чумакова, Н. Г. Веселовская // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 2. – С.123-134.

18. Деревнина, Е. С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Деревнина, Н. С. Акимова, Т. В. Мартынович [и др.] // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 87-94.

19. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляции предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 417-419.

20. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е. Е. Дубинина // Физиологические и клинко-биохимические аспекты. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – С. 10.

21. Еликов, А. В. Липопероксидация и антиоксидантная защита при умеренной и напряженной мышечной деятельности / А. В. Еликов, П. И. Цапок // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 3. – С. 43-46.

22. Занозина, О. В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Н.Н. Боровков [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 167-170.

23. Золотовская, И. А. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И. А. Золотов-

ская, И. Л. Давыдкин, А. А. Федорович [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 764-770.

24. Кабанов, В. А. Неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности / В. А. Кабанов, Е. А. Полунина, Г. Ю. Масляева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 46-48.

25. Капелько, В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В. И. Капелько // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 21. – С. 1185.

26. Кашибадзе, К. Н. Оксидантно-антиоксидантные процессы в тканях при ишемическом и реперфузионном повреждениях тонкого кишечника / К. Н. Кашибадзе, И. М. Накашидзе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 2. – С. 19-22.

27. Климчук, Д. О. Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза / Д. О. Климчук, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 74-76.

28. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности и Российское кардиологическое общество. – 2016. – 92 с.

29. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ, 2013

30. Ключихина, О. А. Прогнозирование вероятности отдаленного летального исхода инсульта по данным территориально-популяционного регистра / О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская, Е. А. Полунина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 33-37.

31. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42-48.
32. Коробейникова, А. Н. Оценка прямых и непрямых затрат в анализе «стоимость болезни» у больных фибрилляцией предсердий / А. Н. Коробейникова, С. В. Мальчикова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2017. – Т. 2, № 28. – С. 49-57.
33. Краснослободская, О. В. Медицинские аспекты качества жизни у больных с фибрилляцией предсердий / О. В. Краснослободская // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 90-93.
34. Крыжановский, С. А. Состояние микроциркуляции у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / С. А. Крыжановский, Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 6-9.
35. Кудряшева, И. А. Оксидативный стресс и геном второй фазы детоксикации NAT2 в формировании характера течения хронической обструктивной болезни легких / И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева, Е. А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 50-56.
36. Купчинская, С. С. Биологическая и патогенетическая роль антиоксидантной системы в функционировании живого организма (Обзор литературы) / С. С. Купчинская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 1-2. – С. 56-59.
37. Лаврентьева, О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44-45.
38. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.

39. Майкова, Е. В. Антиоксидантный статус и полиморфизм генов антиоксидантной системы при ишемической болезни сердца у населения Республики Татарстан / Е. В. Майкова, Р. К. Исмагилова, Ф. К. Алимова [и др.] // Практическая Медицина. – 2012. – № 56. – С. 137-138.

40. Мартусевич, А. К. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин // Боирадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 5-18.

41. Мирекина, Е. В. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Н. Р. Бедлинская // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 15-22.

42. Михин, В. П. Структура госпитализации и анти- тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра рекваза ФП-Курск) / В. П. Михин, Ю. В. Масленникова, М. М. Лукьянов // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 217-223.

43. Мясоедова, Е. И. Маркеры миокардиального фиброза у больных с ишемической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий / Е. И. Мясоедова, Е. А. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 4. – С. 81-86.

44. Напалков, Д. А. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? / Д. А. Напалков, А. А. Соколова, А. В. Родионов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191-195.

45. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6). – Приложение 4. – 37 с.

46. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7. – С. 379-472.

47. Национальные рекомендации РКО, НОА и РосОКР по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (пятый пересмотр), 2012.
48. Национальные Российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 2 (106). – С. 6-71.
49. Новикова, Н. Е. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, №3. – С. 87-90.
50. Нуржанова, И. В. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 35-36.
51. Осипова, О. А. Анализ выявляемости частоты диссинхронии сердца и ее влияние на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом / О. А. Осипова, А. И. Нагибина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 1087-1091.
52. Перевозкина, М. Г. Тестирование антиоксидантной активности полифункциональных соединений кинетическими методами. – Новосибирск : Изд. СибАК, 2014. – 240 с.
53. Подзолков, В. И. Клиническое течение фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / В. И. Подзолков, А. И. Тарзимова, Р. Г. Гатаулин // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 591-595.
54. Подзолков, В. И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. И. Подзолков, А. И. Тарзимова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – Р. 613-617.

55. Полунина, Е. А. Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Попов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 34-39.

56. Полунина, Е. А. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 69-74.

57. Полунина, О.С. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 120, №5. – 2013. – С. 54-56.

58. Полунина, О. С. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 74-80.

59. Прокофьева, Т. В. Тепловая проба у больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса в процессе стационарного лечения при ЛДФ-тестировании / Т. В. Прокофьева, М. К. Яценко, Л. П. Воронина // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12-1. – С. 91-92.

60. Протасов, М. Е. Оценка состояния здоровья больных с фибрилляцией предсердий в отдаленном периоде после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной абляции по схеме «Лабиринт» / М. Е. Протасов, Р. Е. Баталов, М. С. Хлынин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 4. – С. 27-33.

61. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

62. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 7, № 147. – С. 7-86.

63. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013 г.

64. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.

65. Рубаненко, О. А. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2016. – № 84. – С. 17-21.

66. Рубаненко, О. А. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 20-24.

67. Садретдинов, Р. А. Нарушение процессов перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты при развитии бесплодия у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путём / Р. А. Садретдинов, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1 (156). – С. 121-124.

68. Севостьянова, И. В. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 83-85.

69. Таскина, В. Ю. Регионарный мозговой кровоток и микроциркуляция у пациентов с фибрилляцией предсердий в раннем послеоперационном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2014. – 18 с.

70. Татарский, Б. А. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности / Б. А. Татарский, Н. В. Казеннова // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 3. – С. 54-59.

71. Уклистая, Т. А. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии / Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Е. А. Полунина [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 12-18.

72. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53-58.

73. Улятовский, В. А. Нарушения микроциркуляции и возможности их фармакологической коррекции у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и операции коронарной реваскуляризации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011. – 15 с.

74. Хушвактова, З. О. Содержание супероксиддисмутазы у больных, перенесших острый инфаркт миокарда / З. О. Хушвактова, Г. А. Кухарчик, Н. А. Крапивка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № S2. – С. 128-129.

75. Чернышева, Е. Н. Влияние сиофора на процесс перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 744-748.

76. Эпидемиологические данные Института показателей и оценки здоровья США. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>

77. Юрьева, С. В. Фибрилляция предсердий: симптомное и бессимптомное течение, анализ выживаемости (результаты 25-летнего наблюдения) / С. В.

Юрьева, Е. В. Сердечная, В. В. Попов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 189–190.

78. Якушева, Э. В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 132-134.

79. Adderley, N. J. Prevalence and treatment of atrial fibrillation in UK general practice from 2000 to 2016 / N. J. Adderley, R. Ryan, K. Nirantharakumar [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105, № 1. – P. 27-33.

80. Alfadda, A. A. Reactive Oxygen Species in Health and Disease / A. A. Alfadda, R. M. Sallam // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2012. - URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/936486>.

81. Alonso, A. A. Rising tide: The global epidemic of atrial fibrillation / A. A. Alonso, L. G. Bengtson // Circulation. – 2014. - № 129. – P. 829-830.

82. Anderson, E. J. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart / E. J. Anderson, A. P. Kypson, E. Rodriguez [et al.] // Journal Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1891-1898.

83. Ardestani, A. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation / A. Ardestani, H. J. Hoffman, H. A. Cooper // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 106, № 3. – P. 369-73.

84. Arnar, D. O. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland / D. O. Arnar, S. Thorvaldsson, T. A. Manolio [et al.] // Eur Heart. – 2006. – Vol. 27. – P. 708-712.

85. Ayala, A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal / A. Ayala, M. F. Muñoz, S. Argüelles // Oxid Med Cell Longev. – 2014. – Vol. 2014. – P. 360-438.

86. Babusikova, E. Oxidative modification of rat cardiac mitochondrial membranes and myofibrils by hydroxyl radicals / E. Babusikova, P. Kaplan, J. Lehotsky [et al.] // *Gen Physiol Biophys.* – 2004. – Vol. 23. – P. 327–335.
87. Batul, S. A. Atrial Fibrillation in Heart Failure / S. A. Batul, R. Gopinathannair, C. J. Korean // *Therapeutic Challenge of Our Times.* – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 644-662.
88. Beckhauser, T. F. Reactive Oxygen Species: Physiological and Pathophysiological Effects on Synaptic Plasticity / T. F. Beckhauser // *Journal of Experimental Neuroscience.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 23-48.
89. Bessissow, A. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: An overview / A. Bessissow, J. Khan, P. J. Devereaux [et al.] // *ThrombHaemost.* – 2015. – Vol. 13, № 11. – P. 21-34.
90. Birben, E. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, O. Kalayci // *WAO Journal.* – 2012. – Vol. 5. – P. 9-19.
91. Böhm, A. The relation between oxidative stress biomarkers and atrial fibrillation after pulmonary veins isolation / A. Böhm, L. Tothova, L Urban [et al.] // *J Electrocardiol.* – 2016. - Vol. 49, № 3. – P. 423-428.
92. Boveris, B. A. The cellular production of hydrogen peroxide / B. A. Boveris, N. Oshino, B. Chance // *Biochem.* – 1972. – Vol. 128, № 15. – P. 617-630.
93. Brandes, A. Risk Factor Management In Atrial Fibrillation / A. Brandes, M. D. Smit, B. O. Nguyen [et al.] // *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 118-27.
94. Bukowska, A. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia / A. Bukowska, L. Schild, G. Keilhoff [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2008. – Vol. 233. – P. 558-574.
95. Burton, G. J. Oxidative stress / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 287-99.

96. Cai, Z. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Z. Cai, L. J. J. Yan // *Biochem Pharmacol Res.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.
97. Camm, A. J. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Europace.* – 2012. – Vol. 10, № 14. – P. 1385-1413.
98. Carnes, C. A. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation / C. A. Carnes, M. K. Chung, T. Nakayama [et. al.] // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 32-38.
99. Cha, S. J. Protein Glutathionylation in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases / S. J. Cha, H. Kim, H. J. Choi [et. al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. - URL: <https://doi.org/10.1155/2017/2818565>.
100. Chance, B. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs / B. Chance, H. Sies, A. Boveris // *Physiol.* – 1979. – Vol. 59. – P. 527-605.
101. Chang, J. P. Atrial myocardial NOX2 containing NADPH oxidase activity contribution to oxidative stress in mitral regurgitation: Potential mechanism for atrial remodeling / J. P. Chang, M. C. Chen, W. H. Liu [et al.] // *Cardiovascular Pathol.* – 2011. – Vol. 20. – P. 99-106.
102. Chmielowska-Bąk, J. Products of lipid, protein and RNA oxidation as signals and regulators of gene expression in plants / J. Chmielowska-Bąk, K. Izbiańska, J. Deckert // *Front Plant Sci.* – 2015. - № 6. – P. 405.
103. Chugh, S. S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* – 2014. – № 129. – P. 837.
104. Cotte, F. E. Burden of stroke and other cardiovascular complications in patients with atrial fibrillation hospitalized in France / F. E Cotte, G. Chaize, A. F. Gaudin [et al.] // *Europace.* – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 501-507.

105. Curtis, J. P. A Fresh Perspective on Atrial Fibrillation / J. P. Curtis, J. G. Akar // J Am Coll Cardiol. – 2016. Vol. 68, № 9. – P. 905-907.
106. Czerska, M. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers / M. Czerska, M. Zieliński, J. Gromadzińska // International Journal Occup Med Environ Health. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 179-190.
107. Darbandi, S. Lifestyle modifications on further reproductive problems. Cresco / S. Darbandi, M. Darbandi // Reprod Sci. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 1-2.
108. Dewland, T. A. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites / T. A. Dewland, J. E. Olgin, E. Vittinghoff [et al.] // Circulation. – 2013. - Vol. 128. – P. 2470-2477.
109. Ding, Q. Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease / Q. Ding, W. R. Markesbery, Q. Chen [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2005. – Vol. 25, № 40. – P. 9171-9175.
110. Dzeshka, M. S. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation mechanisms and clinical implications / M. S. Dzeshka, G. Y. H. Lip, V. Snezhitskiy [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2015. – Vol. 66, № 8. – P. 943-957.
111. Gandhi, G. Oxidative DNA Damage, Oxidative Stress and Genetic Susceptibility-Prognostic Scores in 'Missing' COPD Cases / G. Gandhi, G. Kaur // Int. J Hum. Genet. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 97-119.
112. Gawlik, K. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes / K. Gawlik, J. W. Naskalski, D. Fedak [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2016. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2352361>.
113. Ghosh, M. Role of oxidative stress and nitric oxide in regulation of spontaneous tone in aorta of DOCA-salt hypertensive rats / M. Ghosh, H. D. Wang, J. R. McNeill // Br J Pharmacol. – 2004. – Vol. 141, № 4. – P. 562–573.
114. Global Burden of Disease Collaborative Network (2016) Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

115. Goette, A. The impact of rapid atrial pacing on ADMA and endothelial NOS / A. Goette // *International journal cardiology*. – 2012. – Vol. 154. – P. 141-146.
116. Griendling, K. K. Oxidative stress and cardiovascular injury: part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS / K. K. Griendling, G. A. FitzGerald // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1912-1916.
117. Guazzi, M. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation / M. Guazzi, R. Arena // *Heart*. – 2009. – Vol. 95, № 2. – P. 102–106.
118. Haim, M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / Haim M., Hoshen M., Reges O. [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. e001486.
119. Hang, C. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging / C. Hang, K. Yahui, Z. Hong // *Journal of Signal Transduction*. – 2012. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/646354>
120. Healey, J. S. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients / J. S. Healey, M. Alings, A. Ha [et al.] // *Circulation*. – 2017. – № 136. – P. 1276.
121. Ho, E. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice / E. Ho, G. K. Karimi, C. C. Liu // *Redox Biol.* – 2013. – № 1. – P. 483-91.
122. Hu, Y. F. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y. F. Hu, Y. J. Chen, Y. J. Lin [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 230-243.
123. Huang, Z. Analysis of atrial remodeling, fibrosis, oxidative stress and insulin resistance levels in patients with atrial fibrillation / Z. Huang, X. C. Wang, J. L. Sheng [et al.] // *Journal of Hainan Medical University Journal of Hainan Medical University*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 52-55.
124. Ighodaro, O. M. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in

the entire antioxidant defence grid / O. M. Ighodaro, O. A. Akinloye // *Alexandria journal of medicine*. – 2018. – Vol. 54, № 4. – P. 287-293.

125. Ishikawa, K. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis / K. Ishikawa, K. Takenaga, M. Akimoto [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 320, № 5876. – P. 661-664.

126. Jason, P. Atrial Fibrillation: Mechanisms, Therapeutics, and Future Directions / P. Jason, S. Farah // *Compr Physiol*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 649-665.

127. Joung, B. 2018 Korean Guideline of Atrial Fibrillation Management / B. Joung, J. M. Lee, K. H. Lee, T. H. Kim [et al.] // *Am. J Respir. Korean Circ J*. – 2018. – Vol. 48, № 12. – P. 1033-1080.

128. Karam, B. S. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B. S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 120.

129. Kim, Y. M. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation / Y. M. Kim, T. J. Guzik, Y. H. Zhang [et al.] // *Circ Res*. – 2005. – Vol. 97. – P. 629-636.

130. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur Heart Journal* – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893-2962.

131. Kirchhof, P. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9989. – P. 154-162.

132. Korantzopoulos, P. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update / P. Korantzopoulos, K. Letsas, N. Fragakis [et al.] // *Free Radic Res*. – 2018. – Vol. 52, № 11-12. – P. 1199-1209.

133. Krokan, H. E. DNA glycosylases in the base excision repair of DNA / H. E. Krokan, R. Standal, G. Slupphaug // *Biochemical Journal*. – 1997. – Vol. 325, № 1. – P. 1-16.

134. Kuciel-Lewandowska, J. M. The assessment of the integrated antioxidant system of the body and the phenomenon of spa reaction in the course of radon therapy: A pilot study / J. M. Kuciel-Lewandowska, L. Pawlik-Sobecka, S. Płaczkowska [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2018. – Vol. 27, № 10. – P. 1341-1346.
135. Lenaerts, I. Role of nitric oxide and oxidative stress in a sheep model of persistent atrial fibrillation / I. Lenaerts // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P. 754-760.
136. Li, W. Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: Upstream and downstream therapeutic strategies / W. Li, S. Yang // *Brain Circ.* – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 153-163.
137. Liang, D. A Salutary Role of Reactive Oxygen Species in Intercellular Tunnel-Mediated Communication / D. Liang // *Front Cell Dev Biol.* – 2018. – № 6. – P. 2.
138. Liang, M. Increased plasma advanced oxidation protein products is an early marker of endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients without albuminuria 2 / M. Liang, J. Wang, C. Xie [et al.] // *Journal of Diabetes.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 417-426.
139. Liang, X. Reactive oxygen species mediated oxidative stress links diabetes and atrial fibrillation / X. Liang, Q. Zhang, X. Wang [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 4933-4940.
140. Lin, H. Myeloperoxidase-mediated protein lysine oxidation generates 2-aminoadipic acid and lysine nitrile in vivo / H. Lin, B.S. Levison, J.A. Buffa [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol. 4, № 104. – P. 20-31.
141. Madole, M. B. Study of oxidants and antioxidants in patients of acute myocardial infarction / M. B. Madole, N. P. Bachewar, C. M. Aiyar // *Adv Biomed Res.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 241.
142. Matsubara, K. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia / K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 4600-4614.

143. Mazur, O. O. Role of active forms of oxygen in the aging process (literature review) / O. O. Mazur // *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. – 2016. – № 3. – P. 24-28.

144. McCord, J. M. The reduction of cytochrome c by hypoxanthine and xanthine oxidase / J. M. McCord, I. Fridovich // *Biochem.* – 1968. – Vol. 243. – P. 5753-5760.

145. Miletić, J. Prooxidant-antioxidant balance, advanced oxidation protein products and lipid peroxidation in Serbian patients with Parkinson's disease / J. Miletić, D. Drakulić, S. Pejić [et al.] // *Int J Neurosci.* – 2018. - Vol. 128, № 7. – P. 600-607.

146. Montaigne, D. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops / D. Montaigne, X. Marechal, P. Lefebvre [et al.] // *Journal of the American College Cardiology.* – 2013. – Vol. 62, № 16. – P. 1466-1473.

147. Nam, J. H. Discordant relationships between systemic inflammatory markers and burden of oxidative stress in patients with atrial fibrillation / J. H. Nam, K. H. Park, J. H. Lee [et al.] // *Korean Circulation Journal.* – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 752-761.

148. Nesteruk, S. V. The role of active forms of oxygen in the apoptosis mechanisms in case of experimental injury of the cornea and the ways of its correction / S. V. Nesteruk, I. M. Klishch // *Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences.* – 2017. – Vol 7, № 8. – P. 1750-1756.

149. Ou, H. The characteristics and roles of advanced oxidation protein products in atherosclerosis / H. Ou, Z. Huang, Z. Mo [et al.] // *CardiovascToxicol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 1-12.

150. Pacala, R. Effect of serotonin and tromboxane A₂ on endothelial cell proliferation: effect of specific receptor antagonist / R. Pacala, C. R. Benedict // *J Lab Clin Med.* – 1998. – № 131. – P. 527-537.

151. Pastori, D. Aging-Related Decline of Glutathione Peroxidase 3 and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation / D. Pastori, P. Pignatelli, A. Farcomeni [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. e003682.
152. Paulus, K. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS 2016 ESC / Paulus K., Stefano B., Dipak K. [et. al] // European Heart Journal. – 2016. – № 37. – P. 2893-2962.
153. Pertuzatti, P. B. Antioxidant activity of hydrophilic and lipophilic extracts of Brazilian blueberries / P. B. Pertuzatti, M. T. Barcia, D. Rodrigues [et al.] // Food Chem. – 2014. – Vol. 1, № 164. – P. 81-86.
154. Phaniendra, A. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases / A. Phaniendra, D. B. Jestadi, L. Periyasamy // Indian Journal Clin Biochem. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 11-26.
155. Pierini, D. Nitric oxide availability as a marker of oxidative stress / D. Pierini, N. S. Bryan, Y. M. Kim [et al] // Methods in molecular biology. – 2015. – Vol. 1208. – P. 63-71.
156. Pizzino, G. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health / G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
157. Placer, Z. A. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems / Z. A. Placer, L. L. Cushman, B. C. Johnson // Biochem. – 1966. – Vol. 16, № 2. – P. 359-364.
158. Punj, A. Estimation of antioxidant levels in saliva and serum of chronic periodontitis patients with and without ischemic heart disease / A. Punj, S. Shenoy, N. S. Kumari [et al.] // International journal of dentistry. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-9.
159. Ricko, L. M. Urinary biomarkers of oxidative stress in atrial fibrillation / L. M. Ricko, W. M. Yin, T. Gary [et al.] // The Open Biomarkers Journal. – 2018. – Vol. 8. – P. 25-33.

160. Roberts, L. J. Measurement of F₂-isoprostanes as index of oxidative stress in vitro / L. J. Roberts, J. D. Morrow // *Free Radic Biol Med.* – 2000. – Vol. 28, № 13. – P. 505.

161. Rodriguez, C. J. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / C. J. Rodriguez, E. Z. Soliman, A. Alonso [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 71-76.

162. Roger, A. Physician-controlled costs: the choice of equipment used for atrial fibrillation ablation / A. Roger, R. Winkle, M. G. E. Hardwin [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 157-165.

163. Sakuma, I. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis / I. Sakuma, S. Uchiyama, H. Atarashi // *Heart Vessels.* – 2019. – URL: [https://doi:10.1007/s00380-019-01425-x](https://doi.org/10.1007/s00380-019-01425-x).

164. Salminen, A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes / A. Salminen, K. Kaarniranta, A. Kauppinen // *Aging.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 166-175.

165. Samman, T. A. Association between oxidative stress and atrial fibrillation / T. A. Samman, P. B. Sandesara, S. S. Hayek [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2017. – Vol. 14, № 12. – P. 1849-1855.

166. Shirley, R. Oxidative Stress and the Use of Antioxidants in Stroke / R. Shirley, E. N. J. Ord, L. M. Work // *Antioxidants.* – 2014. – Vol. 3. – P. 472-501.

167. Shiv, K. Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System / K. Shiv // *Advances in Applied Science Research.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 129-135.

168. Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D. P. Jones // *Annual Review of Biochemistry.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715-748.

169. Sorbara, M. T. Mitochondrial ROS fuel the inflammasome / M. T. Sorbara, S. E. Girardin // *Cell Research.* – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 558-560.

170. Staerk, L. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, E. J. Benjamin // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 1501-1517.
171. Svennberg, E. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The strokestop Study. *Circulation.* – 2015. – № 131. – P. 2176.
172. Tejero, J. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation / J. Tejero, S. Shiva, M. T. Gladwin // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 311-379.
173. The burden of atrial fibrillation 2018 Full Report. Understanding the Impact of the New Millennium Epidemic across Europe. – 2018. – P. 1-49 URL: https://www.jnjmedicaldevices.com/sites/default/files/user_uploaded_assets/pdf_assets/2018-11/AF_Full_Report_DIGITAL_095102-2509.pdf
174. Tong, L. Antioxidant therapies for the management of atrial fibrillation / L. Tong, P. Korantzopoulos, G. Li // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 298-307.
175. Tsiachris, D. Biomarkers determining prognosis of atrial fibrillation ablation / D. Tsiachris, G. Giannopoulos, S. Deftereos [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 925-937.
176. Venditti, P. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species / P. Venditti, L. Stefano, S. Meo // *Mitochondrion.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 71-82.
177. Violi, F. Antioxidants for prevention of atrial fibrillation: a potentially useful future therapeutic approach. A review of the literature and meta-analysis / F. Violi, D. Pastori, P. Pignatelli [et al.] // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 1107-1116.
178. Wall, S. B. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling / S. B. Wall, J. Y. Oh, A. R. Diers [et al.] // *Front Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 369.
179. Weidinger, A. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction / A. Weidinger, A. V. Kozlov // *Biomolecules.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 472-84.

180. Weng, M. The Sources of Reactive Oxygen Species and Its Possible Role in the Pathogenesis of Parkinson's Disease / M. Weng, X. Xie, C. Liu [et al.] // *Parkinsons Dis.* – 2018. – URL: <https://doi.org/10.1155/2018/9163040>.
181. William, L. Biochemistry, Antioxidants. L. S. William, B. Hajira, S. M. Shamim. 2019. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541064>.
182. Xu, H. Increased Levels of Modified Advanced Oxidation Protein Products Are Associated with Central and Peripheral Blood Pressure in Peritoneal Dialysis Patients / H. Xu, I. Cabezas-Rodriguez, A. R. Qureshi [et al.] // *Perit Dial Int.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 460-470.
183. Yavuzer, S. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension / S. Yavuzer, H. Yavuzer, M. Cengiz [et al.] // *Aging Clinical and experimental research.* – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 625-632.
184. Young, M. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery / M. Young, M. Y. Kim, H. Kattach [et al.] // *Journal of the American College Cardiology.* – 2008. - Vol. 51. – P. 68-74.
185. Zhang, D. Photochemically induced formation of reactive oxygen species (ROS) from effluent organic matter / D. Zhang, S. Yan, W. Song // *Environ Sci Technol.* – 2014. – Vol. 48, № 21. – P. 12645-53.
186. Zulkifly, H. Epidemiology of atrial fibrillation / H. Zulkifly, G. Y. H. Lip, D. A. Lane [et al.] // *International Journal of Clinical Practice.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 3070.