

На правах рукописи

ФИЛИППОВА Мария Олеговна

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

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

АСТРАХАНЬ – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

АХМИНЕЕВА Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №1, профессор

Осипова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» апреля 2020 г. в ___ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века». Установлено, что ФП является независимым предиктором смерти. Наиболее часто ФП возникает при различных нозологических формах ишемической болезни сердца (ИБС) [Мареев В.Ю., 2000; Оганов Р.Г., 2014].

Исследований, в которых комплексно изучались показатели перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты (АОЗ), кожной микроциркуляции у пациентов с ФП, судя по литературным данным, не проводилось, а имеющиеся данные отличаются отрывочностью и неопределенностью, ограничиваются констатацией выявления лишь отдельных параметров.

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.

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.

Стоит отметить, что при этом остается большое количество дискуссионных и открытых вопросов о механизмах развития ОС и продолжают исследования, направленные на поиск высокопрогностического маркера ОС и на выделении терапевтической мишени для уменьшения выраженности ОС [25; 75; 98]. Хочется подчеркнуть, что преобладающее число исследований принадлежит, к сожалению, зарубежным авторам. При этом в доступной литературе не представлены ис-

следования, посвященные комплексному исследованию состояния 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 микроротока 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 исследования

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 ФП. 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 фибрилляцией предсердий 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, липидного стресса и показателей микроциркуляции у пациентов с ФП и другими формами ИБС. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с ФП выраженность оксидативного стресса и микроциркуляторные нарушения увеличивают вероятность развития тяжелого течения ИБС. Разработан алгоритм индивидуального прогноза риска развития пароксизма ФП у пациентов с 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), ИБС: стенокардии напряжения, ИБС: 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 клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

Основные 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 фибрилляцией предсердий 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 фибрилляцией предсердий 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 результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена значительной по объему выборкой исследуемой группы пациентов, оптимально подобранными группами сравнения. При выполнении диссертационного исследования применены современные высокоинформативные методы обследования пациентов. Диссертационная работа прошла экспертную оценку корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан автором лично.

Основные положения диссертации опубликованы в Астраханском медицинском журнале (2016, 2018); Кубан-

ском научном медицинском вестнике (2016, 2017); электронном журнале «Современные проблемы науки и образования» (2016), Вестнике новых медицинских технологий (2017), Забайкальском медицинском вестнике (2017), в журналах «Новая наука» (2016), «Современные тенденции развития науки и технологий» (2016), «Успехи современной науки и образования» (2017); в материалах межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016», Международной научно-практической конференции «Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации» (2016), Национального конгресса терапевтов (Москва, 2016). Ведущие аспекты диссертации обсуждались на заседании кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, кафедры медицинской реабилитации и кафедры нормальной физиологии при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов исследования

В практику работы ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №2 имени братьев Губиных» г. Астрахани внедрен алгоритм индивидуального прогноза развития пароксизма ФП у пациентов с ИБС. Теоретические положения диссертации используются в процессе обучения студентов и ординаторов на кафедрах медицинской реабилитации и профилактической медицины и здорового образа жизни ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Связь работы с планом научных исследований

Работа выполнена в рамках реализации комплексной научно-исследовательской работы (№ государственной регистрации АААА-А17-117102450025-4 от 24.10.2017).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 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 22 таблицей, 6 рисунками и 2 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 186 источников, из них 78 – отечественных и 108 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 240 человек, однако, по мере выявления у них критериев исключения пациенты из исследования выбывали. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено Этическим комитетом (протокол №6 от 02.11.2015).

В итоге основную группу составили 85 пациентов с ФП, из них 39 пациентов имели пароксизмальную форму ФП, 46 – постоянную форму ФП. Из 39 пациентов с 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 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. Медиана возраста пациентов со-

ставила 57 лет. Продолжительность анамнеза ФП у пациентов, включенных в исследование, составила 6,0 [4,0; 16,0] лет.

В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, перенесших инсульт, в возрасте старше 65 лет, с нарушениями ритма другой этиологии, персистирующей и длительно персистирующей ФП, а также пациентов с идиопатической ФП, с впервые возникшими пароксизмами ФП. Группу контроля составили 30 соматически здоровых жителей Астраханского региона в возрасте от 49 до 60 лет.

Всем пациентам проводили стандартный набор инструментальных и лабораторных обследований. Дополнительно для анализа показателей белкового и липидного оксидативного стресса была изучена активность трех типов СОД (Cu/Zn-SOD, Mn-SOD и Fe-SOD) и СОД с неферментативной активностью. Определение их уровней в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем («BCM Diagnostics», США и «Bender Medsystems», Австрия). Определение концентрации МДА осуществляли в сыворотке крови с применением тиобар-битуровой кислоты по методу В.Б. Гавриловой и соавторов. Продукты глубокого окисления белков определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем («Immun diagnostik», Германия). Исследование микрососудистой реактивности проводилось методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02». Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами была предпринята попытка оценить активность АОЗ у пациентов с ФП по сравнению с показателями соматически здоровых лиц, а также в зависимости от формы ФП.

Установлено, что у пациентов как с пароксизмальной, так и постоянной формой ФП имеет место снижение АОЗ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что указывало на наличие супероксиддисмутазного стресса (табл. 1). Однако у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось более выраженное снижение антиоксидантной активности, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП, на что указывало статистически значимое снижение общей активности СОД. Cu/Zn-содержащая СОД также в значительной степени теряет свою активность при ФП, однако, данное снижение не имеет статистически значимой взаимосвязи с формой ФП

Таблица 1 – 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 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

На следующем этапе работы мы изучили супероксиддисмутазную активность в зависимости от формы ФП и наличия стенокардии напряжения (рис. 1).



□ Контроль ▨ Парокс. ФП без СТ ▩ Парокс. ФП со СТ

Рисунок 1 – Активность общей супероксиддисмутазы в исследуемых группах.

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 АОЗ, проявляющегося снижением активности общей СОД, с наличием СТ удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой ФП. Из этого можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой ФП снижение АОЗ 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 с постоянной формой ФП проследить не удалось.

Далее нами была предпринята попытка изучить продукты перекисного окисления липидов и белков в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП.

Так, у пациентов с ФП было выявлено повышение уровня МДА и АОРР, зависящее от формы заболевания (табл. 2). Наибольшее накопление продуктов перекисного окисления липидов и белков выявлялось в группе пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с группой пациентов с

пароксизмальной формой ФП и группой соматически здоровых лиц.

Таблица 2 – 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] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0153$
АОРП, 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 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Мы предприняли попытку изучить содержание МДА и АОРП в сыворотке крови пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП в зависимости от наличия СТ и перенесенного в прошлом ИМ. Наблюдалось статистически значимое увеличение продуктов перекисного окисления белков в группах пациентов со СТ как при пароксизмальной, так и при постоянной формах ФП. 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 приводило к накоплению преимущественно АОРП.

Далее мы предприняли попытку изучить в исследуемых группах состояние кожной микроциркуляции.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с ФП имело место снижение интенсивности кожного базального микрокотока по сравнению с группой соматически здоровых лиц, о чем свидетельствовало снижение показателя микроциркуляции (ПМ). При этом, снижение среднеквадратического отклонения (флакса) и коэффициента вариации (КВ), наблюдавшееся в группах с ФП, отражало снижение роли активных регулирующих механизмов в микроциркуляторном русле, обычно сопровождающееся процессами застоя и стаза крови в микрососудах.

Таблица 3 – Средние значения величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Показатель	Контроль n=30	Пароксизмальная форма ФП n=39	Постоянная форма ФП 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 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Данные патологические процессы были более выражены при постоянной форме ФП. 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 СТ как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП, что отражает роль микрососудистых расстройств в развитии болевых форм ИБС.

Изучив состояние базального микрокровотока у пациентов с ФП в зависимости от наличия перенесенного в прошлом ИМ, установили, что у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ (как при пароксизмальной, так и постоянной формами ФП) происходит изменение периферической микрогемодинамики со снижением перфузии тканей и угнетением активных модулирующих механизмов тканевого микрокровотока. Кроме того, выраженность данных расстройств была наибольшей 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 ИБС. При ФП 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 (Атах/М-а) и вазомоций (LF), отражающих развитие микрогемодинамических расстройств и обеднение микрокровотока. Кроме того, при постоянной форме ФП наблюдалось увеличение роли пассивных респираторно-пульсовых флуктуаций, являющихся отражением процессов стаза и застоя в микроциркуляторном русле у пациентов данной группы.

Развитие СТ у пациентов с ФП сопряжено с изменением ритмической структуры колебательных движений в микрососудах. Так, у пациентов с пароксизмальной и постоянной

формами ФП и СТ отмечалось уменьшение амплитуды активных $A_{max}/M-a$, 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. Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП присоединение СТ сопровождалось также увеличением амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, отражающим усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя.

Наличие перенесенного в прошлом ИМ у пациентов с ФП также 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 $A_{max}/M-a$, отражающее ухудшение эндотелиальной активности микрососудов, и амплитуды активных вазомоторных ритмов. У пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ было выявлено увеличение амплитуды пассивных кардио-респираторных ритмов, указывающее на усугубление нарушений микрогемодинамики с развитием процессов стаза и застоя.

Для решения поставленной цели мы при помощи прикладной программы вычисляли ряд индексов, позволяющих в большей степени объективизировать микроциркуляторные расстройства у пациентов с ФП. В результате 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-веноулярным 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.

При постоянной форме ФП развитие СТ 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. Это подтверждало наше предположение о параллельном ухудшении периферического микрокровотока и коронарного кровотока, с развитием болевых форм ИБС у пациентов с постоянной формой ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП при наличии СТ 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.

Как при постоянной форме, так и при пароксизмальной форме ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ было сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока на фоне уменьшения нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов. Однако у пациентов с постоянной формой ФП и перенесенным в прошлом ИМ микроциркуляторные расстройства оказались более глубокими, сопровождались увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и усилением артериоло-венулярного шунтирования, что отражает нарушение периферической гемодинамики и следствием чего может быть усугубление тканевой гипоперфузии.

В нашей работе мы предприняли попытку спрогнозировать развитие пароксизма ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ. Методами корреляционного и факторного анализов были выделены факторы, имеющие взаимосвязь с пароксизмальной ФП у пациентов с ИБС: перенесенным в прошлом ИМ. Статистически значимую взаимосвязь

наибольшей силы 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.

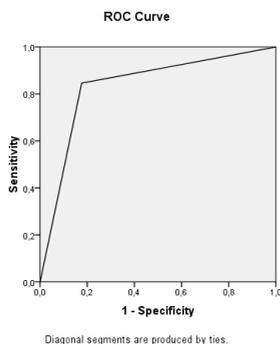
$$p=1/1+e^{-z}, \quad (\text{Формула 1})$$

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

При этом, АОРР означает суммарный уровень продуктов глубокого окисления белков; ПМ – показатель микроциркуляции при лазерной доплеровской флоуметрии.

Данная модель позволит осуществлять индивидуальный прогноз развития ФП у пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и проводить у лиц с высоким риском комплекс мероприятий по профилактике данного нарушения ритма и тромбозмболических осложнений.

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



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.

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 микрокровоотока, 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 перенесен-

ного 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 риска развитие пароксизма фибрилляции предсердий.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано оценивать нарушения кожного микрокровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Филиппова, М.О. Оксидативный стресс у больных фибрилляцией предсердий с постинфарктным кардиосклерозом / М.О. Филиппова, Е.А. Полунина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25568>
2. Филиппова, М.О. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий / О.С. Полунина, М.О. Филиппова, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25640>
3. Филиппова, М.О. Ритмическая структура колебаний микрокровотока у больных ишемической болезнью сердца / М.О. Филиппова, Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова // **Астрахан-**

ский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 129-135.

4. Филиппова, М.О. Свободно-радикальная модификация белков и липидов при фибрилляции предсердий / М.О. Филиппова, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2016. – № 6 (161). – С. 131-135.

5. Филиппова, М.О. Прогнозирование развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Л.В. Шагина // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2017. – Т. 24, № 3. – С. 114-119.

6. Филиппова, М.О. Особенности базального микроциркуляторного кровотока при фибрилляции предсердий / Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, М.О. Филиппова // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2017. – № 4. – С. 1-6.

7. Филиппова, М.О. Исследование величины перфузии тканей кровью в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия постинфарктного кардиосклероза / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 60-64.

8. Филиппова, М.О. Анализ показателей белкового и липидного оксидативного стресса у больных фибрилляцией предсердий в сочетании и без стенокардии напряжения / М.О. Филиппова, А.Х. Ахминеева, Д.С. Тарасочкина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 51-58.

9. Филиппова, М.О. Фибрилляция предсердий и ритмические компоненты частотных диапазонов по данным лазерной доплеровской флоуметрии / М.О. Филиппова, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова // **Успехи современной науки и образования.** – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 56-59.

10. Филиппова, М.О. Уровни эндогенного антиоксиданта – супероксиддисмутазы – при фибрилляции предсердий / М.О. Филиппова, Г.Т. Гусейнов, И.С. Белякова, Г.Ю. Масля-

ева, Р.Р. Муртазаева // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения – 2016» (8-9 апреля). – Астрахань, 2016. – С. 183-187.

11. Филиппова, М.О. Клинико-диагностическое значение процессов перекисного окисления липидов и белков при фибрилляции предсердий / М.О. Филиппова, Е.А. Полунина // Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей Международной научно-практической конференции / Под общ. ред. Г.Ю. Гуляева – Пенза: МЦНС «Наука и просвещение». – 2016. – С. 108-111.

12. Филиппова, М.О. Анализ влияния постинфарктного кардиосклероза на индексы микроциркуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.О. Филиппова, Е.А. Полунина, Е.А. Липницкая // Новая наука: теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 11-2 (111). – С. 27-31.

13. Филиппова, М.О. Состояние микрокровотока при сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы по результатам расчетных индексов / М.О. Филиппова, И.В. Севостьянова, В.А. Кабанов, М.С. Аджян // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 10-5. – С. 98-102.

14. Филиппова, М.О. Анализ ЛДФ-граммы у больных фибрилляцией предсердий / М.О. Филиппова // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей II Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и просвещение». – 2016. – С. 120-122.

15. Филиппова, М.О. Состояние базального тканевого кровотока при фибрилляции предсердий / М.О. Филиппова, Л.В. Шагина // Новая наука: Стратегии и вектор развития. – 2016. – № 11 (112). – С. 43-46.

16. Филиппова, М.О. Общая характеристика микрокровотока у больных фибрилляцией предсердий по результатам расчетных индексов / М.О. Филиппова, Л.П. Воронина // Новая наука: Современное состояние и пути развития. – 2016. – № 11-3 (116). – С. 81-84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	- антиоксидантная защита
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
МДА	- малоновый диальдегид
ИФА	- иммуноферментный анализ
СОД	- супероксиддисмутаза
СТ	- стенокардия напряжения
ФП	- фибрилляция предсердий
КВ	- коэффициент вариации микрокровотока
ПМ	- показатель микроциркуляции
Аmax/M-a	- эндотелиальные ритмы
АОРР	- продукты глубокого окисления белков
LF	- вазомоции, частота 4-12 колебаний/мин.

ФИЛИППОВА МАРИЯ ОЛЕГОВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121