

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.125-008.313.2:616.13-07:612.127.2

ДЕШКО

Михаил Сергеевич

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА И
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно, 2011

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Снежицкий Виктор Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, ректор учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Пристром Андрей Марьянович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиологии и ревматологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Митьковская Наталья Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 3-й кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 27.01.2012 в 11⁰⁰ на заседании Совета по защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, тел. (0152) 43 36 87, e-mail: mailbox@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан «___» декабря 2011 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент

М.А.Добродей

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) приобретает характер эпидемии. ФП имеет место у более чем 2 млн больных в США и 6 млн в Европе, при этом в ближайшие 50 лет ожидается, что это число удвоится. Высокая социоэкономическая значимость аритмии обусловлена тем, что ФП ассоциирована с увеличением смертности, развитием сердечно-сосудистых осложнений, тромбоэмболическими событиями, высокой частотой госпитализаций, инвалидизации и связанными с этим материальными затратами [Мрочек А.Г., 2009; Camm A.J., 2010].

Огромное внимание уделяется поиску маркеров, которые связаны с повышением риска развития пароксизма ФП, эффективностью антиаритмической терапии, рецидивированием аритмии либо трансформацией в постоянную форму. Среди факторов, ассоциированных с ФП, фигурируют маркеры дисфункции эндотелия [Guazzi M., 2009], окислительного стресса [Li J., 2010], субклинического воспаления [Boos C.J., 2006], гипоксии [Gramley F., 2010], гипергомоцистеинемия [Naji F., 2010], активация серотонинергической системы [Yusuf S., 2003] и т.д. Такая многофакторная зависимость ФП указывает на то, что еще не все аспекты аритмии изучены и имеют свое определенное место в патогенезе данного нарушения ритма, с одной стороны, а с другой стороны, объясняет частичную эффективность фармакотерапии ФП.

Традиционно для лечения и профилактики ФП используются мембранные антиаритмики, положительный эффект которых достигается за счет изменения ионных токов. Однако попытки исследователей повысить эффективность и безопасность такой терапии не увенчались успехом [Singh B.N., 2007], а процедура радиочастотной (или другой) абляции показана лишь ограниченному количеству пациентов с ФП [Willems S., 2010], поэтому большое внимание в настоящее время уделяется альтернативному подходу, предусматривающему переориентацию на морфологический субстрат аритмии, в частности, блокаду ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [Dorian P., 2008].

С учетом наличия большого количества механизмов, задействованных в патогенезе ФП, и параметров, описывающих данные механизмы, представляет интерес выявление ассоциаций как между ними, так и с особенностями клинического течения ФП, а также изучение динамики параметров на фоне комбинированной терапии ФП с включением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Исследование проведено в рамках НИР «Особенности регуляции сердечного ритма, состояния коагуляции и транспорта кислорода крови у

больных с пароксизмальной и постоянной формами мерцательной аритмии» (№ госрегистрации 20090002, выполнение 2008-2011 гг.) кафедры госпитальной терапии УО «Гродненский государственный медицинский университет» и НИР «Характеристика артериальной жесткости и выявление факторов, на нее влияющих, у пациентов с фибрилляцией предсердий» при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (№ госрегистрации 20114187, выполнение 2011-2013 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования: изучение структурно-функционального состояния артериального сосудистого русла и кислородтранспортной функции крови (КТФК) у пациентов с различными формами ФП.

Задачи исследования:

1. Оценить КТФК у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП и ее динамику на фоне комбинированного лечения ФП согласно стратегии контроля ритма или частоты сердечных сокращений (ЧСС) с включением иАПФ.

2. Определить состояние эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и ее динамику на фоне комбинированного лечения ФП согласно стратегии контроля ритма с включением иАПФ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

3. Провести сравнительный анализ скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и изучить ее динамику на фоне комбинированного лечения ФП согласно стратегии контроля ритма или ЧСС с включением иАПФ у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП.

4. Оценить вегетативное обеспечение сердечной деятельности при пароксизмальной и персистирующей формах ФП после восстановления синусового ритма.

5. Охарактеризовать обмен гомоцистеина (Нсу) и серотонина (5-НТ) при пароксизмальной, персистирующей и постоянной формах ФП.

6. Установить патогенетические взаимосвязи между параметрами, характеризующими КТФК, структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла, вегетативное обеспечение сердечной деятельности, обмен Нсу и 5-НТ у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При персистирующей и постоянной формах ФП нарушена КТФК. Это ассоциируется с дисфункцией эндотелия (ДЭ), сниженными упруго-эластическими свойствами артерий, дисбалансом автономной регуляции

сердечно-сосудистой деятельности и сниженной вариабельностью сердечного ритма (ВСР). Терапия контроля ритма в сочетании с иАПФ у пациентов с пароксизмальной формой ФП ведет к улучшению КТФК. Отсутствие положительной динамики КТФК на фоне данной терапии имеет негативное прогностическое значение при ФП.

2. При пароксизмальной форме ФП имеет место ДЭ. Терапия контроля ритма в сочетании с иАПФ у пациентов с пароксизмальной формой ФП ведет к увеличению ЭЗВД.

3. При постоянной форме ФП снижены упруго-эластические свойства артерий. Увеличение СРПВ ассоциируется с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП. Терапия контроля ритма в сочетании с иАПФ при пароксизмальной форме ФП и восстановление синусового ритма при персистирующей форме ФП ведет к снижению СРПВ.

Личный вклад соискателя

Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Автором отобраны 140 пациентов, сформированы группы, осуществлялось клиническое ведение в стационаре и последующее динамическое наблюдение. Объем обследования, выполненный непосредственно автором, включил определение газов крови и кислотно-основного состояния (КОС), измерение ЭЗВД и СРПВ методом реоимпедансографии, проведение суточного мониторинга электрокардиограммы с расчетом среднесуточной ЧСС, анализом аритмических событий и определением показателей ВСР. Автором осуществлены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных. Все основные научные результаты диссертационного исследования, выносимые на защиту положения, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно при консультативной помощи научного руководителя. По материалам диссертации опубликованы статьи и тезисы, в которых дана характеристика изменениям КТФК [8, 10, 11, 17, 18, 20, 21, 25] – вклад соискателя 80%; функции эндотелия [6, 12, 22, 26, 28, 31, 34, 38] – вклад соискателя 90%; упруго-эластических свойств артерий [2, 5, 7, 13, 14, 16, 23, 26, 31] – вклад соискателя 90%; ВСР [1, 19, 24, 33, 35] – вклад соискателя 100%; обмена Нсу [29] – вклад соискателя 70%; и 5-НТ [9, 15, 27] – вклад соискателя 70%; выявлены патогенетические ассоциации между перечисленными параметрами [2, 6, 7, 26, 34, 35, 37, 38] – вклад соискателя 85%; возможности фармакологической коррекции [6-8, 10-14, 17, 18, 20-22, 25, 28, 32, 34, 38] – вклад соискателя 85%, и их прогностическое значение [5, 9, 17,

30, 32, 33, 36] – вклад соискателя 90%, при различных формах ФП. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований. Предложенные способы оценки риска развития осложнений у пациентов с ФП внедрены в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер» и УЗ «Гродненская областная клиническая больница». По результатам диссертационного исследования поданы 4 заявки на получение патента РБ на изобретение, что подтверждено уведомлениями о положительном результате предварительной экспертизы. Личный вклад соискателя в выполнении диссертационного исследования составил не менее 75%.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования доложены на ежегодных итоговых научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (г. Гродно, 17 декабря 2009 г., 22 декабря 2010 г.); конференциях студентов и молодых ученых, посвященных памяти профессора Н.И.Аринчина, профессора И.П.Протасевича и профессора М.П.Шейбака (г. Гродно, 16-17 апреля 2009 г., 15-16 апреля 2010 г., 14-15 апреля 2011 г.); Республиканской научно-практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии в кардиологии и ревматологии» (г. Минск, 2 апреля 2010 г.); VI Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (г. Витебск, 20-21 мая 2010 г.); республиканской конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы» (г. Гродно, 16-17 сентября 2010 г.); VI Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Витебск, 19-20 мая 2011 г.); 5th International scientific conference of medical students and young doctors (Bialystok, 20-21 May 2010); First Winter ISHNE Young Investigators Meeting (Zakopane-Koscielisko, 3-6 March 2010); XI International Congress of Young Medical Scientists (Poznan, 13-14 May, 2011).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 7 статей объемом 4,82 авторских листа в рецензируемых научных журналах Республики Беларусь, из них 5 оригинальных в соответствии с п. 18 Положения «О присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» объемом 3,39 авторских листа; 2 главы в монографиях объемом 1,29 авторских листа; 8 статей объемом 1,34 авторских листа в сборниках материалов и трудах республиканских и международных научно-практических

конференций; 21 тезис объемом 1,41 авторских листа в сборниках тезисов международных и республиканских конференций.

Без соавторов опубликовано 19 печатных работ: 1 статья в рецензируемом научном журнале объемом 0,85 авторских листа, 1 глава в монографии объемом 0,43 авторских листа, 2 статьи в сборниках материалов республиканских и международных научно-практических конференций объемом 0,44 авторских листа, 15 тезисов в сборниках тезисов международных и республиканских конференций объемом 1 авторский лист.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертационная работа изложена на 74 страницах печатного текста и иллюстрирована 40 рисунками, 37 таблицами. Библиографический список включает 262 источника (46 русскоязычных, 216 иностранных), 38 публикаций автора. Полный объем диссертации составляет 136 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Дизайн исследования – проспективное контролируемое рандомизированное одноцентровое клиническое исследование открытым методом.

Обследованы 140 стационарных пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые были разделены на 4 группы: группа 1 – пациенты с пароксизмальной ФП (n=37); группа 2 – пациенты с персистирующей ФП (n=28); группа 3 – пациенты с постоянной ФП (n=46); группа 0 – пациенты без анамнеза ФП (n=29).

Всем пациентам диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включивших в себя анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические анализы, биохимические органические профили.

Критериями включения в исследование для групп 1, 2 и 3 было наличие ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС. Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2006 г. Критериями включения в группу сравнения было наличие АГ и/или ИБС, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования служили наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, анамнеза инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения, значимой клапанной патологии ревматической или другой этиологии, ХСН выше I функционального класса по NYHA, сахарного диабета, ожирения, некорригированной функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, нарушения функции печени, мультифокального атеросклероза, активного воспалительного процесса любой локализации, анамнеза кардиохирургического вмешательства, развитие ФП после употребления алкоголя.

Обследование пациентов с ФП выполнялось дважды. Исходно все исследования выполняли до назначения лечения в первые сутки пребывания пациента в стационаре. При этом у пациентов групп 0 и 1 обследование выполнялось на синусовом ритме, а групп 2 и 3 – на фоне ФП.

Во время пребывания в стационаре (10 (8–14) дней) лечение пациентов групп 1 и 2 соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III (амиодарон 200 (200–600) мг или соталол 120 (120–240) мг) либо II (метопролол 50 (50–100) или бисопролол 5 (2,5–7,5) мг) классов по V. Williams в модификации H. Singh и D. Harrison. Всем пациентам с персистирующей формой ФП, кроме того, восстанавливали синусовый ритм путем проведения электрической кардиоверсии при помощи бифазного дефибриллятора Zoll M-Series под внутривенной анестезией пропофолом последовательными R-синхронизированными разрядами в 100, 150 и 200 Дж на 5–7 день пребывания в стационаре. При неэффективности интервал между последующими наносимыми разрядами составлял 1 минуту. Применялось апико-стернальное положение электродов. Синусовый ритм в результате электрической кардиоверсии был восстановлен у всех пациентов в группе 2. Лечение пациентов группы 3 соответствовало стратегии контроля ЧСС, который достигался назначением бета-адреноблокатора (метопролол 50 (50–100) мг, бисопролол 5 (5–10) мг или карведилол 6,25 (6,25–12,5) мг). Блокаторы Ca^{2+} каналов и сердечные гликозиды для снижения ЧСС не использовались.

Всем пациентам с ФП назначали антитромботический препарат в зависимости от риска развития инсульта согласно шкале CHADS₂: варфарин до достижения целевого значения МНО 2,5 (2,0–3,0) (за время пребывания в стационаре было достигнуто у всех пациентов) или аспирин – 75 мг. Пациенты получали также один из иАПФ – рамиприл («Тритаце», Санофи, Франция) или лизиноприл («Диротон», Гедеон Рихтер, Венгрия) – независимо от уровня АД при условии хорошей переносимости и отсутствия противопоказаний. При этом суточная доза лизиноприла составила 10 (5–20) мг во всех трех группах

пациентов с ФП, а рамиприла 5 (5–5) мг в группе 1; 5 (2,5–5) мг в группе 2 и 5 (5–10) в группе 3.

Повторное обследование выполняли непосредственно перед выпиской пациентов из стационара без отмены лечения. Таким образом, у пациентов групп 0, 1 и 2 исследования проводили на синусовом ритме, а группы 3 – на фоне ФП.

В дальнейшем осуществляли динамическое наблюдение пациентов (длительность 11 (8–13) месяцев) путем амбулаторных визитов, телефонных собеседований, работы с медицинской документацией по месту жительства больных, при необходимости – повторных госпитализаций, с целью выявления таких событий, как развитие рецидива ФП, прогрессирование ХСН, сердечно-сосудистые осложнения, объединенные в комбинированную первичную конечную точку (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)), повторное стационарное лечение, связанное с любой из вышеперечисленных причин, смерть от сердечно-сосудистых причин.

За исследуемый промежуток времени рецидивирование ФП имело место в 10 (27,0%) случаях в группе 1 и 12 (42,9%) случаях в группе 2, из них ритм не был восстановлен у двух пациентов (неэффективность фармакологической кардиоверсии, отказ пациентов от электрической кардиоверсии).

Первичная конечная точка была достигнута у 6 (4,3%) обследованных. ТЭЛА развилась у 1 (2,2%) пациента с постоянной формой ФП. ИМ имел место в 1 (2,7%) случае при пароксизмальной форме ФП и 1 (2,2%) – постоянной форме ФП. Инсульт развился у 1 (2,7%) пациента в группе 1 и у 2 (4,3%) пациентов в группе 3.

Прогрессирование ХСН (либо развитие ХСН, если ранее она отсутствовала) в группе пациентов с ФП установлено у 14 (12,6%) пациентов с ФП: 2 (5,4%) – с пароксизмальной, 1 (3,6%) – с персистирующей и 11 (23,9%) – с постоянной формами ФП.

Определение параметров КТФК осуществлялось в автоматическом режиме на анализаторе StatProfile PhOx Plus (Nova Biomedicals, США) в гепаринизированной капиллярной крови. Определялись следующие параметры: парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$), гематокрит (Hct) и гемоглобин (Hb), насыщение гемоглобина кислородом (SO_2), $p\text{O}_2$, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50% ($p50$), кислородная емкость (O_2cap), концентрация кислорода в крови (O_2ct), альвеолярный кислород (A), артерио-альвеолярная разница по кислороду (A-aDO_2), а также параметры кислотно-основного состояния крови.

Структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла характеризовали при помощи реоимпедансографии (Импекард-М, Интекард,

РБ). ЭЗВД оценивали по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения ($\Delta dZ/dT$) в условиях декомпрессии плечевой артерии на 1 минуте реактивной гиперемии после пятиминутной ишемии конечности. Дополнительно определяли искомый параметр на 2 и 3 минутах для изучения типа реакции эндотелия. СРПВ измеряли по запаздыванию периферической реограммы (лучевая артерия) относительно центральной (сонная артерия).

Для исследования ВСР использовали суточную запись ЭКГ (Кардиотехника-04-8, Инкарт, РФ). Из анализа ВСР были исключены участки артефактной записи и эпизоды нарушения ритма. Вычислялись временные параметры: SDNN – стандартное отклонение (CO) последовательных синусовых RR интервалов (NN); SDANN – CO средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам всей записи; SDNNi – среднее значение CO интервалов NN для всех 5-минутных сегментов всей записи; pNN50 – полученное за весь период записи число пар интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN. Спектральные параметры ВСР были представлены общей мощностью спектра (TP), очень низкочастотной (VLF), низкочастотной (LF) и высокочастотной (HF) составляющими спектра, их относительным (%) вкладом в спектре, а также индексом симпатовагусного взаимодействия (LF/HF).

Определение Нсу, 5-НТ и их метаболитов проводилось методом изократической обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по флуоресценции (HPLC Agilent 1100, Agilent Technologies, США). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01.

С-реактивный белок определяли количественно методом латексной турбидиметрии в сыворотке крови (CRP-ultra (Spinreact, Испания), анализатор Architect C8000 (Abbott, США)).

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные данные – в виде абсолютной и относительной частоты. Анализ соответствия данных закону нормального распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В случае необходимости выполняли нормализующие преобразования данных (Манли). Использовали следующие непараметрические тесты: при анализе количественных данных – ранговый ДА Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких групп, U-тест Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми группами, поправку Бонферрони для коррекции значений достигнутого уровня значимости p с учетом числа тестируемых гипотез ($p < 0,0083$); при анализе категориальных данных – точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. Для оценки значимости изменений в

динамике (сравнения зависимых групп) применяли критерий Вилкоксона и Мак-Немара для количественных и категориальных данных, соответственно. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью критериев ранговой корреляции Спирмена и Кендалла. С целью учета внутригрупповой изменчивости, обусловленной различиями в половозрастном составе и нозологической структуре, проводили сравнение выборочных дисперсий посредством многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с анализом эффектов первого порядка. Предварительно выполняли анализ однородности дисперсий (тест Левена). Для анализа связи между несколькими независимыми переменными строили уравнение множественной линейной регрессии с расчетом регрессионных коэффициентов β . Для проверки влияния переменных на развитие того или иного события проводили многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов. Определение пограничного уровня параметров, для которых было установлено прогностическое значение в оценке риска развития осложнений, осуществляли по максимальной диагностической эффективности (полусумма диагностической чувствительности и специфичности), которую вычисляли на основе ROC-анализа путем построения характеристических (ROC) кривых и расчета площади под ними (AUC) Использовали следующее программное обеспечение: Statistica 6.0 (Statsoft, США), SPSS Statistics 17.0 (SPSS, США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США), Attestat 10.5.1. (И.П. Гайдышев, Россия).

Результаты исследования и обсуждение

Характеристика кислородтранспортной функции крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Наиболее высокое значение pO_2 имело место у пациентов без ФП (74,2 (69,7–79,4) мм рт. ст.). Значимые различия по pO_2 получены между группой 0 и группами 2 (68,6 (64,7–72,0) мм рт. ст., $p=0,0027$) и 3 (64,8 (62,3–69,5) мм рт. ст., $p=0,00001$), а также между пациентами с пароксизмальной (69,3 (65,3–73,9) мм рт. ст.) и постоянной формами ФП ($p=0,0082$). Соответственно, максимальное значение $A-aDO_2$ обнаружено у пациентов с постоянной формой ФП (39,9 (34,8–43,5) мм рт. ст.), по сравнению с которыми $A-aDO_2$ было значимо ниже при пароксизмальной форме ФП (33,5 (30,3–37,3) мм рт. ст., $p=0,0029$) и у пациентов без ФП (32,3 (28,7–36,6) мм рт. ст., $p=0,0002$). В группах различалась также SO_2 ($p=0,0012$): в группе 2 (87,2 (86,3–88,5)%, $p=0,0018$) и 3 (86,8 (86,0–88,2)%, $p=0,0002$) степень оксигенации была ниже, чем в группе 0 (88,9 (87,8–90,1)%). Причем указанные различия, за исключением SO_2 , оставались значимыми и после согласования по полу, возрасту, наличию АГ, ИБС, ХСН, факту курения: $F=3,0$, $p=0,035$ и $F=2,8$, $p=0,046$ для pO_2 и $A-aDO_2$, соответственно. Таким образом, ФП имеет самостоятельное значение в нарушении КТФК, наряду с другими факторами, у

пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. Другие параметры, характеризующие КТФК и КОС, между группами не различались ($p>0,05$).

При оценке динамики параметров КТФК выявлено, что значимые изменения имели место только в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне лечения согласно стратегии контроля ритма с включением иАПФ. Так, отмечалось увеличение рН с 7,40 (7,37–7,41) до 7,41 (7,38–7,43) ($p=0,0076$); pO_2 с 69,3 (65,3–73,9) до 71,8 (69,9–80,0) мм рт. ст. ($p=0,0087$); SO_2 с 87,8 (86,8–89,2) до 88,6 (88,0–90,0) % ($p=0,0038$); O_{2ct} с 19,5 (17,6–20,2) до 20,4 (19,0–21,0) мг/дл ($p=0,048$). При этом значения других параметров КТФК и КОС исходно и в динамике были сравнимы ($p>0,05$). С учетом того, что параметры КТФК у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и повторно определялись на синусовом ритме, наиболее вероятен гемодинамический эффект иАПФ в составе комбинированной терапии ФП.

При индивидуальном анализе на основе трех ключевых параметров КТФК (pO_2 , O_{2ct} и $p50$) выявлено, что среди пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне лечения согласно стратегии контроля ритма с включением иАПФ улучшение КТФК имело место у 23 (62,2%), отсутствие динамики КТФК у 10 (27,0%), а ухудшение КТФК – у 4 (10,8%) пациентов ($p=0,0005$). Среди пациентов с персистирующей формой ФП в результате аналогичной фармакотерапии и восстановления синусового ритма методом электрической кардиоверсии КТФК не изменилась у 10 (35,7%), тогда как положительная и отрицательная динамика наблюдалась в одинаковом количестве случаев – у 9 человек (32,1%). На фоне лечения согласно стратегии контроля ЧСС с включением иАПФ КТФК улучшилась у 19 (41,3%), не изменилась у 16 (34,8%) и ухудшилась у 11 (23,9%) пациентов с постоянной формой ФП. При этом в группах 2 и 3 частота положительной динамики КТФК была сравнима с отрицательными изменениями и отсутствием динамики ($p>0,05$). Таким образом, ответ на лечение более выражен у пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых параметры КТФК были снижены в меньшей степени, чем у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП.

Выявлены отрицательные корреляции между динамикой КТФК и рецидивированием ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП ($\tau=-0,24$, $p=0,043$), а также прогрессированием ХСН в группе пациентов с постоянной формой ФП ($\tau=-0,54$, $p=0,032$). Таким образом, при отрицательной динамике КТФК вероятность развития указанных событий выше, а при положительной – ниже.

Характеристика функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно значения ЭЗВД были ниже, чем у пациентов без аритмии: 6,9 (-11,9–17,5) и 16,2 (6,8–29,1)%, соответственно ($p=0,033$). После согласования по полу,

возрасту, наличию АГ, ИБС, ХСН, факту курения данные различия оставались значимыми ($F=4,93$, $p=0,03$). Таким образом, ФП имеет самостоятельное значение в развитии ДЭ, наряду с другими факторами, у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

В динамике на фоне комбинированного лечения согласно стратегии контроля ритма в сочетании с иАПФ удалось достичь улучшения ЭЗВД: $12,8 (-1,5-31,3)$ против $6,9 (-11,9-17,5)$ % ($p=0,014$). Учитывая, что ЭЗВД у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и повторно измеряли на синусовом ритме, наиболее вероятно положительное влияние иАПФ на функциональное состояние эндотелия.

В результате проведения многофакторного линейного регрессионного анализа получено, что уровень pCO_2 ассоциирован с величиной ЭЗВД ($\beta=-0,36$, $p=0,016$) независимо от пола и возраста пациентов, наличия ФП, факта курения, что указывает на взаимосвязь функции эндотелия и КТФК.

Характеристика упруго-эластических свойств артериальной стенки у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. СРПВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила $9,5 (8,8-11,6)$ м/с; персистирующей ФП $9,8 (8,8-10,7)$ м/с; постоянной ФП $10,5 (9,3-12,4)$ м/с; группе сравнения $8,9 (7,9-9,8)$ м/с ($p=0,0008$). Значимость различий обусловлена более высокой СРПВ у пациентов с постоянной формой ФП относительно лиц без ФП ($p=0,00007$). Различия были значимыми и после согласования по полу, возрасту, наличию ХСН, АГ, ИБС, факта курения ($F=5,53$, $p=0,001$). Таким образом, развитие ФП у пациентов обуславливает снижение упруго-эластических свойств артерий независимо от других факторов.

В результате лечения отмечены следующие изменения СРПВ: в группе 1 – $9,6 (8,4-10,2)$ м/с ($p=0,008$); в группе 2 – $8,8 (8,1-9,2)$ м/с ($p=0,002$); в группе 3 – $10,2 (9,2-10,6)$ м/с ($p>0,05$). Снижение СРПВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП может быть объяснено эффектами иАПФ (снижением АД и увеличением ЭЗВД), а также снижением ЧСС на фоне терапии контроля ритма. Поскольку исследование выполнялось на каротидно-радиальном (мышечном) артериальном сегменте, снижение тонуса стенки и увеличение диаметра артерии при снижении АД вело и к уменьшению СРПВ. Кроме того, артериальная стенка, с физической точки зрения, является вязкоупругой, т.е. при увеличении частоты растяжения (увеличении ЧСС) возрастает сопротивление растяжению (увеличивается ригидность артериальной стенки) и наоборот. Отсюда становится понятным уменьшение СРПВ при снижении ЧСС. Если у пациентов с пароксизмальной формой ФП измерения СРПВ до и после лечения проводили на синусовом ритме, то у пациентов с персистирующей ФП дополнительное значение в снижении СРПВ имело восстановление синусового ритма и связанные с этим положительные

гемодинамические изменения (уменьшение ЧСС, восстановление регулярного ламинарного пульсирующего тока крови, улучшение функции эндотелия).

При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа получили, что наличие ХСН ($\beta=0,29$, $p=0,01$), ФП ($\beta=0,49$, $p=0,0001$), повышение степени АГ ($\beta=0,39$, $p=0,0003$), снижение уровня pO_2 ($\beta=-0,22$, $p=0,02$) и ЭЗВД ($\beta=-0,20$, $p=0,04$), а также увеличение уровня гомоцистеинемии ($\beta=0,31$, $p=0,002$) и среднесуточной ЧСС ($\beta=0,29$, $p=0,003$) являются независимыми предикторами увеличения СРПВ. Таким образом, существует связь между упруго-эластическими свойствами артерий и функцией эндотелия, КТФК, гомоцистеинемией, хронотропной функцией сердца, АГ и ХСН, через воздействие на которые возможно снижение артериальной жесткости.

При многофакторной логистической регрессии уровень СРБ (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,01–1,76, $p=0,042$) и СРПВ (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,02–3,32, $p=0,046$) были ассоциированы независимо друг от друга с развитием сердечно-сосудистых осложнений (первичной конечной точки) в течение изучаемого периода (данные согласованы по полу, возрасту пациентов, наличию ХСН).

При проведении ROC-анализа нами установлено, что фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП является значение СРПВ 11,5 м/с и более (ОШ 7,55, 95% ДИ 1,27–44,79, $p=0,025$), и уровень СРБ 3,9 мг/л и более (ОШ 7,13, 95% ДИ 1,20–42,24, $p=0,029$).

Характеристика вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. Наиболее выраженные различия в вегетативном обеспечении работы сердца имели место у пациентов с персистирующей формой ФП после выполнения кардиоверсии (2–3 дня) на фоне антиаритмической терапии амиодароном. У них выявлены более низкие значения по сравнению с группой 0 следующих временных параметров ВСР: SDNN, соответственно, 105 (97–117) и 148 (136–160) мс ($p=0,0001$), pNN50 2 (1–5) и 6 (3–23) % ($p=0,011$), SDANN 93 (78–113) и 128 (118–144) мс ($p=0,0002$), SDNNi 39 (31–43) и 54 (47–66) мс ($p=0,0002$); спектральных параметров ВСР: TP 1367 (915–1881) и 2842 (2216–4678) мс² ($p=0,00001$), VLF 913 (674–1451) и 1897 (1387–2706) мс² ($p=0,0003$), LF 249 (147–329) и 804 (569–1504) мс² ($p=0,00001$), HF 81 (63–133) и 192 (107–536) мс² ($p=0,0026$). При этом наблюдался более высокий относительный вклад VLF (75,4 (71,7–78,7) и 62,8 (57,2–71,0) % ($p=0,0001$)) и более низкий относительный вклад LF (17,7 (13,5–21,3) и 28,4 (23,2–32,7) % ($p=0,00001$)) в составе спектра, тогда как вклад HF был сравним во всех группах ($p>0,05$).

Получены следующие значимые корреляции в группе пациентов с пароксизмальной ФП. Индекс LF/HF и относительный вклад HF в спектре коррелировали с pO_2 ($R=0,41$, $p=0,048$ и $R=-0,39$, $p=0,047$, соответственно); SO_2 ($R=0,45$, $p=0,034$ и $R=-0,43$, $p=0,046$, соответственно) и pCO_2 ($R=-0,44$ $p=0,039$ и

$R=0,42$, $p=0,049$, соответственно). O_2ct и O_2cap коррелировали с SDNN ($R=0,50$, $p=0,018$ и $R=0,42$, $p=0,049$, соответственно); RMSSD ($R=0,48$, $p=0,024$ и $R=0,46$, $p=0,032$, соответственно); SDNNi ($R=0,56$, $p=0,0065$ и $R=0,51$, $p=0,016$, соответственно); SDANN ($R=0,42$, $p=0,046$ и $R=0,38$, $p=0,049$, соответственно); TP ($R=0,59$, $p=0,0037$ и $R=0,53$, $p=0,01$, соответственно); VLF ($R=0,63$, $p=0,0017$ и $R=0,57$, $p=0,0053$, соответственно); LF ($R=0,62$, $p=0,0021$ и $R=0,58$, $p=0,0047$, соответственно). В группе пациентов с персистирующей ФП после выполнения кардиоверсии относительные вклады VLF и LF коррелировали с pO_2 ($R=-0,39$, $p=0,047$ и $R=0,35$, $p=0,048$, соответственно); SO_2 ($R=-0,47$, $p=0,033$ и $R=0,42$, $p=0,044$, соответственно) и pCO_2 ($R=0,51$, $p=0,018$ и $R=-0,45$, $p=0,043$, соответственно).

При многофакторной логистической регрессии после согласования по возрасту и полу пациентов, наличие АГ, ИБС, ХСН только SDNNi (ОШ 0,94, 95% ДИ 0,89–0,99, $p=0,02$) и наличие ИБС (ОШ 6,15, 95% ДИ 1,15–32,87, $p=0,03$) были значимыми независимыми предикторами развития рецидива ФП после восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

При проведении ROC-анализа установлено, что фактором риска рецидивирования ФП является значение SDNNi 40 мс и менее при суточном мониторингировании ЭКГ (ОШ 3,91, 95% ДИ 1,19–12,8, $p=0,022$).

Характеристика обмена гомоцистеина и серотонина у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. В результате анализа исходных данных получено, что уровень общего Нсу и цистеина (Cys синтезируется в процессе транссульфурирования Нсу) составил, соответственно, у пациентов без ФП 9,8 (8,6–12,2) и 291 (246–325) мкмоль/л; у пациентов с пароксизмальной формой ФП 10,4 (9,3–13,6) и 280 (245–334) мкмоль/л; персистирующей формой ФП 10,0 (8,8–12,1) и 293 (259–348) мкмоль/л; постоянной формой ФП 11,1 (8,7–13,1) и 260 (207–304) мкмоль/л. Межгрупповые различия по приведенным параметрам отсутствовали ($p>0,05$).

Отношение Cys/Нсу составило 29,0 (25,0–33,2) в группе 0; 26,4 (20,5–31,1) в группе 1; 32,2 (25,1–35,3) в группе 2; 24,0 (17,8–28,7) в группе 3. При сравнении отношения Cys/Нсу обнаружили значимо более низкое значение параметра в группе 3 относительно группы 2 ($p=0,0017$) и группы 0 ($p=0,008$). При согласовании по полу, возрасту, наличию АГ, ИБС, ХСН получено, что более низкий уровень Cys/Нсу обусловлен наличием у пациента ИБС ($F=7,18$, $p=0,008$). Независимое значение ФП в снижении отношения Cys/Нсу установлено не было ($F=2,47$, $p=0,06$).

Уровень 5-НТ между группами не различался ($p>0,05$): 0,027 (0,013–0,039) мкмоль/л; 0,021 (0,012–0,043) мкмоль/л; 0,019 (0,013–0,032) мкмоль/л; 0,022 (0,01–0,047) мкмоль/л в группах 0, 1, 2 и 3, соответственно.

Уровень предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана (5-НТР) и его главного метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) составил, соответственно, у пациентов без аритмии – 0,0021 (0,0019–0,0034) и 0,0027 (0,019–0,034) мкмоль/л; пациентов с пароксизмальной формой ФП – 0,0042 (0,0032–0,0053) и 0,033 (0,02–0,044) мкмоль/л; персистирующей формой ФП – 0,0036 (0,003–0,0058) и 0,033 (0,025–0,047) мкмоль/л; постоянной формой ФП – 0,0042 (0,0033–0,006) и 0,044 (0,034–0,06) мкмоль/л. При этом значение 5-НТР в группе 0 было значимо ниже, чем во всех группах с ФП ($p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,000007$ относительно групп 1, 2 и 3, соответственно). Уровень 5-НИАА у пациентов с постоянной формой ФП был значимо выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,0056$) и в группе 0 ($p=0,000002$).

Уровень 5-НИАА был ассоциирован с наличием и формой ФП даже после согласования по полу, возрасту, основной патологии, наличию ХСН ($F=3,44$, $p=0,019$). 5-НТР при согласовании по указанным параметрам различался только у пациентов с аритмией и без таковой ($F=4,04$, $p=0,046$), тогда как между группами пациентов с разными формами ФП такого различия не было.

При многофакторной логистической регрессии выявлено значение исходной ФВ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,83–0,99, $p=0,03$) и уровня 5-НИАА (ОШ 1,04, 95% ДИ 1,01–1,09, $p=0,03$) как независимых предикторов прогрессирования ХСН у пациентов с ФП (данные согласованы по полу, возрасту пациентов, среднесуточному значению ЧСС при исходном обследовании).

При проведении ROC-анализа получили, что фактором риска прогрессирования ХСН у пациентов с ФП является значение 5-НИАА 0,05 мкмоль/л и более (ОШ 9,05, 95% ДИ 2,54–32,23, $p=0,0006$) и значение ФВ 53,5% и менее (ОШ 7,82, 95% ДИ 2,27–26,88, $p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. При персистирующей и постоянной формах ФП нарушена КТФК. Это подтверждается более низким значением pO_2 в группах с персистирующей (68,6 (64,7–72,0) мм рт. ст., $p=0,0027$) и постоянной (64,8 (62,3–69,5) мм рт. ст., $p=0,00001$) формами ФП по сравнению с группой пациентов без ФП (74,2 (69,7–79,4) мм рт. ст.), а также между пациентами с пароксизмальной (69,3 (65,3–73,9) мм рт. ст.) и постоянной формами ФП ($p=0,0082$). Однонаправленно с pO_2 наблюдался более низкий уровень оксигенации крови SO_2 в группе 2 (87,2 (86,3–88,5)%, $p=0,0018$) и группе 3 (86,8 (86,0–88,2)%, $p=0,0002$) по сравнению с группой 0 (88,9 (87,8–90,1)%). В результате лечения согласно стратегии контроля ритма с включением иАПФ значимые изменения имели место у пациентов с пароксизмальной формой ФП: увеличение pO_2 с 69,3 (65,3–73,9) до 71,8 (69,9–80,0) мм рт. ст. ($p=0,0087$); SO_2 с 87,8 (86,8–89,2) до 88,6 (88,0–

90,0) % ($p=0,0038$); O_{2ct} с 19,5 (17,6–20,2) до 20,4 (19,0–21,0) мг/дл ($p=0,048$). Выявлена ассоциация между динамикой параметров КТФК и рецидивированием ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП ($\tau=-0,24$, $p=0,043$) и прогрессированием ХСН в группе пациентов с постоянной формой ФП ($\tau=-0,54$, $p=0,032$). [8, 10, 11, 17, 18, 20, 21, 25, 32].

2. При пароксизмальной форме ФП имеет место ДЭ, что подтверждается более низким значением ЭЗВД в группе 1 (6,9 (-11,9–17,5)%) по сравнению с группой 0 (16,2 (6,8–29,1)%) ($p=0,033$). В динамике на фоне комбинированного лечения согласно стратегии контроля ритма с включением иАПФ наблюдается увеличение ЭЗВД до 12,8 (-1,5–31,3)% ($p=0,014$). Повышение pCO_2 является независимым предиктором снижения ЭЗВД ($\beta=-0,36$, $p=0,016$) [2, 6, 12, 22, 26, 28, 31, 34, 38].

3. При постоянной форме ФП снижены упруго-эластические свойства артерий, о чем свидетельствует более высокое значение СРПВ у пациентов группы 3 (10,5 (9,3–12,4) м/с) по сравнению с группой 0 (8,9 (7,9–9,8) м/с) ($p=0,00007$). У пациентов с пароксизмальной ФП на фоне лечения согласно стратегии контроля ритма в сочетании с иАПФ имеют место положительные изменения – СРПВ снизилась с 9,5 (8,8–11,6) до 9,6 (8,4–10,2) м/с ($p=0,008$); у пациентов с персистирующей ФП в результате восстановления синусового ритма – с 9,8 (8,8–10,7) до 8,8 (8,1–9,2) м/с ($p=0,002$). Наличие ХСН ($\beta=0,29$, $p=0,01$), ФП ($\beta=0,49$, $p=0,0001$), увеличение степени АГ ($\beta=0,39$, $p=0,0003$), снижение уровня pO_2 ($\beta=-0,22$, $p=0,02$) и ЭЗВД ($\beta=-0,20$, $p=0,04$), а также повышение значения гомоцистеинемии ($\beta=0,31$, $p=0,002$) и среднесуточной ЧСС ($\beta=0,29$, $p=0,003$) являются независимыми предикторами увеличения СРПВ. СРПВ ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, ТЭЛА) у пациентов с ФП (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,02–3,32, $p=0,046$) [2, 5, 7, 13, 14, 16, 23, 26, 31].

4. У пациентов с персистирующей формой ФП после выполнения кардиоверсии на фоне антиаритмической терапии амиодароном выявлены более низкие значения по сравнению с пациентами без ФП временных параметров BCP (SDNN, pNN50, SDANN, SDNNi), а также всех частотных компонентов спектра и TP ($p<0,05$), при этом отличалось относительное распределение отдельных компонентов внутри спектра – более высокий вклад VLF и низкий вклад LF ($p<0,001$). Это свидетельствует о сниженной BCP и общей мощности нейрогуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой деятельности в целом, а также преобладании медленных надсегментарных нейрогуморальных и метаболических влияний в модуляции сердечного ритма и подавлении быстрых сегментарных нейровегетативных реакций. Обнаружены корреляции умеренной силы между параметрами BCP и КТФК. Так, индекс LF/HF и относительный вклад HF в спектре коррелировали

с pO_2 , SO_2 и pCO_2 ; O_{2ct} и O_{2cap} коррелировали с SDNN, RMSSD, SDNNi, SDANN, TP, VLF и LF. SDNNi является независимым предиктором рецидивирования ФП у пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП после восстановления синусового ритма (ОШ 0,94, 95% ДИ 0,89–0,99, $p=0,02$) [1, 19, 24, 33, 35, 37].

5. При постоянной форме ФП нарушено транссульфурирование Hcy, что подтверждается более низким значением отношения Cys/Hcy у пациентов группы 3 (24,0 (17,8–28,7)) по сравнению с указанным параметром у пациентов с персистирующей формой ФП (32,2 (25,1–35,3), $p=0,0017$) и у пациентов без ФП (29,0 (25,0–33,2), $p=0,008$) [29].

6. При ФП повышена активность серотонинергической системы, что подтверждается более высоким уровнем предшественника серотонина 5-НТР у пациентов с пароксизмальной (0,0042 (0,0032–0,0053) мкмоль/л, $p=0,002$), персистирующей (0,0036 (0,003–0,0058) мкмоль/л, $p=0,004$) и постоянной (0,0042 (0,0033–0,006) мкмоль/л, $p=0,000007$) формами ФП по сравнению с пациентами без аритмии (0,0021 (0,0019–0,0034) мкмоль/л), а также более высоким уровнем метаболита серотонина 5-Н1АА у пациентов группы 3 (0,044 (0,034–0,06) мкмоль/л) по сравнению с пациентами группы 1 (0,033 (0,02–0,044) мкмоль/л, $p=0,0056$) и группы 0 (0,0027 (0,019–0,034) мкмоль/л, $p=0,000002$). Уровень 5-Н1АА является независимым предиктором развития и прогрессирования ХСН у исходно стабильных пациентов с ФП (NYHA 0-I) (ОШ 1,04, 95% ДИ 1,01–1,09, $p=0,03$) [9, 15, 27, 30, 36].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Отсутствие положительной динамики КТФК (отсутствие увеличения парциального давления кислорода крови pO_2 , концентрации кислорода в крови stO_2 и давления полунасыщения гемоглобина кислородом $p50$) на фоне лечения ФП является фактором риска рецидивирования ФП после восстановления синусового ритма и прогрессирования ХСН у исходно стабильных пациентов с ФП (NYHA 0-I).

2. Выявление величины СРПВ 11,5 м/с и более является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии) у пациентов с ФП.

3. Определение уровня 5-Н1АА 0,05 мкмоль/л и более является фактором риска развития и прогрессирования ХСН у исходно стабильных пациентов с ФП (NYHA 0-I).

4. Выявление при суточном мониторинге ЭКГ значения SDNNi 40 мс и менее является фактором риска рецидивирования ФП у пациентов с ФП после восстановления синусового ритма.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Главы в монографиях

1. Дешко, М.С. Вариабельность ритма сердца у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко // Вариабельность ритма сердца : применение в кардиологии / В.А. Снежицкий [и др.] ; под ред. В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 144–151.
2. Дешко, М.С. Хронотропная функция сердца и структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Хронотропная функция сердца / В.А. Снежицкий [и др.] ; под ред. В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 171–195.

Статьи в научных журналах

3. Дешко, М.С. Кислородтранспортная функция крови и NO-синтазная функция эндотелия в патогенезе фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Медицинская панорама. – 2009. – № 6. – С. 19–21.
4. Дешко, М.С. Некоторые биомаркеры дисфункции эндотелия и воспаления при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Здоровоохранение. – 2010. – № 2. – С. 42–46.
5. Дешко, М.С. Значение артериальной жесткости и субклинического воспаления в определении прогноза тромботических осложнений при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, О.Е. Кузнецов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 23–27.
6. Снежицкий, В.А. Функция эндотелия при пароксизмальной фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, М.С. Дешко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 28–31.
7. Дешко, М.С. Артериальная жесткость при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Медицинские новости – 2011. – № 4. – С. 79–84.
8. Дешко, М.С. Кислородтранспортная функция крови и ее динамика в условиях комбинированного лечения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Т.П. Стемпень // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 2. – С. 45–56.
9. Дешко, М.С. Характеристика некоторых биогенных аминов при фибрилляции предсердий // М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 2. – С. 57–68.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Изменение кислородтранспортной функции крови у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в условиях комплексной терапии с применением ингибитора ангиотензин-превращающего фермента / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Т.С. Долгошей, Т.П. Стемпень, Г.А. Мадекина // Актуальные проблемы медицины, Гродно, 17 дек. 2009 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – С. 21–23.

11. Сравнительный анализ параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, М.С. Дешко, Т.П. Стемпень, Г.А. Мадекина // Актуальные теоретические и прикладные вопросы патофизиологии : материалы республиканской конференции с международным участием, Гродно, 14 мая 2010 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. Н.Е. Максимович [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 113–117.

12. Эндотелий-зависимая вазодилатация у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Т.С. Долгошей, Е.А. Снежицкая, Г.А. Мадекина // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : труды VI Международной научно-практической конференции, Витебск, 20-21 мая 2010 / Витебский государственный орден дружбы народов университет, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова ; редкол. А.П. Солодков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 84–88.

13. Характеристика скорости распространения пульсовой волны у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Т.С. Долгошей, Е.А. Снежицкая, Г.А. Мадекина // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : труды VI Международной научно-практической конференции, Витебск, 20-21 мая 2010 / Витебский государственный орден дружбы народов университет, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова ; редкол. А.П. Солодков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 88–92.

14. Дешко, М.С. Динамика жесткости сосудистой стенки на фоне лечения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 22 дек. 2010 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 274–276.

15. Уровень биогенных аминов у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко, Е.М. Дорошенко, В.М. Шейбак, А.В. Наумов // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научной конференции,

Гродно, 22 дек. 2010 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 277–279.

16. Изменение упруго-эластических свойств артерий у пациентов с артериальной гипертензией при развитии фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, М.С. Дешко, Т.С. Долгошей, Е.А. Снежицкая, А.В. Наумов, Г.А. Мадекина, Т.П. Стемпень // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: материалы VI Международной конференции, Витебск, 19-20 мая 2011 г. / Витебский государственный медицинский университет ; редкол. А.Г. Мрочек [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2011. – С. 122–125.

17. Дешко, М.С. Значение исследования транспорта кислорода при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Сибирский медико-биологический конгресс» (сборник статей), Барнаул, 26-27 мая 2011 г. / Алтайский государственный медицинский университет ; редкол. В.М. Брюханов [и др.]. – Барнаул: ГОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 22–23.

Тезисы докладов

18. Дешко, М.С. Состояние кислородтранспортной функции крови у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Тезисы IX Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ», С.-Петербург, 18-20 февраля 2010 / Вестник аритмологии. – 2010. – Прил. А. – С. 48.

19. Deshko, M. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation / M. Deshko // First Winter ISHNE Young Investigators Meeting: Zakopane-Koscielisko, 3-6 March 2010 / Folia Cardiologica Excerpta. – 2010. – Vol. 5 (Supl. B). – P. 15.

20. Дешко, М.С. Влияние комбинированного лечения на функцию транспорта кислорода кровью у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко // Материалы V Международной (XIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 18 марта 2010 г. / Вестник РГМУ. – 2010. – Спец. выпуск № 2. – С. 41.

21. Дешко, М.С. Состояние кислородтранспортной функции крови у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И.П. Протасевича, Гродно, 15-16 апр. 2010 г. / ГрГМУ ; редкол. П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 136.

22. Deshko, M. Flow-mediated dilation is impaired in patients with paroxysmal atrial fibrillation: causality or coincidence / M. Deshko // 18th International student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk. – Gdansk, 2010. – P. 7.

23. Deshko, M. Increased arterial stiffness in patients with atrial fibrillation / M. Deshko // 18th International student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk. – Gdansk, 2010. – P. 13.

24. Deshko, M. Long-term measures of heart rate variability in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation after cardioversion / M. Deshko // 18th International student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk. – Gdansk, 2010. – P. 14.

25. Deshko, M. Blood oxygen transport in patients with atrial fibrillation / M. Deshko // 18th International student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk. – Gdansk, 2010. – P. 24.

26. Deshko, M. Arterial stiffness and endothelial dysfunction: unidirectional changes in paroxysmal atrial fibrillation / M. Deshko // 5th International scientific conference of medical students and young doctors : Abstractbook, Bialystok, 20-21 May 2010 / Medical University of Bialystok ; ed. M. Jozwik. – Bialystok: Koncept, 2010. – P. 55–56.

27. Активация серотонинергической системы при постоянной фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко, В.М. Шейбак, А.В. Наумов // Сборник материалов республиканской конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы», Гродно, 16-17 сентября 2010 / Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 161.

28. Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при терапии контроля ритма с включением различных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента / В.А. Снежицкий, М.С. Дешко, Е.А. Снежицкая, Г.А. Мадекина // Сборник материалов республиканской конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы», Гродно, 16-17 сентября 2010 / Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 181–182.

29. Дешко, М.С. Изменение обмена гомоцистеина при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти проф. М.П. Шейбака, Гродно, 14-15 апреля 2011 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 144–145.

30. Deshko, M. Increased level of 5-hydroxyindolacetic acid predicts heart failure deterioration in patients with atrial fibrillation / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 92.
31. Deshko, M. Vascular lesions in atrial fibrillation patients / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 93.
32. Deshko, M. Improvement of hypoxic state in response to treatment has beneficial impact on patients' prognosis in atrial fibrillation / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 94.
33. Deshko, M. Decreased long-term heart rate variability predicts atrial fibrillation recurrence / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 95.
34. Deshko, M. Endothelial function in patients with paroxysmal atrial fibrillation: initial evaluation, treatment results, pathophysiological correlates / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 96.
35. Deshko, M. Heart rate variability depends on oxygen blood supply in paroxysmal atrial fibrillation / M. Deshko // XI International congress of young medical scientists: Abstract book, Poznan, 13-14 May 2011 / Poznan University of Medical Sciences – Poznan, 2011. – P. 97.
36. Deshko, M.S. Impact of serotonergic system on heart failure prognosis in initially stable patients with atrial fibrillation: results of one-year follow-up / M.S. Deshko, V.A. Snezhitsky, E.M. Doroshenko // Heart Failure 2011 Congress: Abstracts publication, Gothenburg, 22-24 May 2011 / Eur. J. Heart Fail. Suppl. – 2011. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S51.
37. Deshko, M.S. Association of blood oxygen transport and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation / M.S. Deshko, V.A. Snezhitsky, T.P. Stempen // EHRA Europace 2011: Abstracts, Madrid, 26-29 June 2011 [Electronic resource] / EP Europace. – 2011. – Vol. 13, Suppl. 3. – Mode of access: http://europace.oxfordjournals.org/content/13/suppl_3/NP.19.abstract. – Date of access: 26.06.2011.
38. Flow-mediated dilation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: initial evaluation, treatment results, pathophysiological correlates / M.S. Deshko, V.A. Snezhitskiy, T.S. Dolgoshey, G.A. Madekina, T.P. Stempen // EHRA Europace 2011: Abstracts, Madrid, 26-29 June 2011 [Electronic resource] / EP Europace. – 2011. – Vol. 13, Suppl. 3. – Mode of access: http://europace.oxfordjournals.org/content/13/suppl_3/NP.19.abstract. – Date of access: 26.06.2011.

РЕЗЮМЕ

Дешко Михаил Сергеевич

Структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла и кислородтранспортная функция крови у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ключевые слова: фибрилляция предсердий (ФП), эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), кислородтранспортная функция крови (КТФК), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), вариабельность сердечного ритма (ВСР), серотонин (5-НТ), гомоцистеин (Нсу), лечение, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Цель исследования: изучение структурно-функционального состояния артериального сосудистого русла, КТФК, обмена Нсу и 5-НТ у пациентов с различными формами ФП.

Методы исследования: клинико-anamnestический, реоимпедансография, определение газов крови и параметров кислотно-основного состояния, суточное мониторирование электрокардиограммы, высокоэффективная жидкостная хроматография, латексная турбидиметрия.

Результаты: При персистирующей и постоянной формах ФП нарушена КТФК. Это ассоциируется со сниженной ЭЗВД, повышенной СРПВ, дисбалансом автономной регуляции сердечно-сосудистой деятельности и сниженной ВСР. Терапия контроля ритма в сочетании с иАПФ у пациентов с пароксизмальной ФП ведет к улучшению КТФК. Отсутствие положительной динамики КТФК на фоне лечения ФП имеет неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с ФП. При пароксизмальной форме ФП развивается дисфункция эндотелия. Комбинированная с иАПФ терапия контроля ритма ведет к повышению ЭЗВД. При постоянной форме ФП снижены упруго-эластические свойства артерий, что ассоциируется с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП. Назначение иАПФ в сочетании с терапией контроля ритма при пароксизмальной форме ФП, а также восстановление синусового ритма при персистирующей форме ФП ведет к снижению СРПВ. Повышение СРПВ ассоциировано с гипергомоцистеинемией. У пациентов с ФП наблюдается серотонинергическая активация. Уровень 5-Н1АА является независимым предиктором прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ФП.

Новизна: показаны нарушение КТФК, снижение ЭЗВД, повышение СРПВ и серотонинергическая активация у пациентов с ФП, взаимосвязь указанных параметров, их прогностическое значение, изменения на фоне лечения.

Область применения: кардиология, терапия.

РЭЗІЮМЭ

Дзешка Міхаіл Сяргеевіч

Структурна-функцыянальнага стан артэрыяльнага сасудзістага русла і кіслародтранспартная функцыя крыві ў хворых з фібрыляцый перадсэрдзяў

Ключавыя словы: фібрыляцыя перадсэрдзяў (ФП), эндатэлій-залежная вазадылатацыя (ЭЗВД), кіслародтранспартная функцыя крыві (КТФК), хуткасць распаўсюджвання пульсавай хвалі (СРПХ), варыябельнасць сардэчнага рытму (ВСР), сератанін (5-НТ), гомацыстэін (Нсу), лячэнне, інгібітары ангіятэнзін-ператвараючага ферменту (іАПФ).

Мэта даследавання: вывучэнне структурна-функцыянальнага стану артэрыяльнага сасудзістага ложа, КТФК, абмену Нсу і 5-НТ у пацыентаў з рознымі формамі ФП.

Метады даследавання: клініка-анамнестычны, рэаімпедансаграфія, вымерванне газаў крыві і параметраў кіслотна-асноўнага стану, сутачнае манітараванне электрокардыяграмы, высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія, латэксная турбідыметрыя.

Вынікі: Пры персіставальнай і пастаяннай формах ФП парушана КТФК. Гэта асацыюецца з паніжанай ЭЗВД, павышанай СРПХ, дысбалансам аўтаномнай рэгуляцыі сардэчна-сасудзістай дзейнасці і паніжанай ВСР. Тэрапія кантролю рытму ў спалучэнні з іАПФ у пацыентаў з параксізмальнай формай ФП вядзе да паляпшэння КТФК. Адсутнасць станоўчай дынамікі КТФК на фоне лячэння ФП мае неспрыяльнае прагнастычнае значэнне ў пацыентаў з ФП. Пры параксізмальнай форме ФП развіваецца дысфункцыя эндатэлію. Камбінаваная з іАПФ тэрапія кантролю рытму вядзе да павышэння ЭЗВД. Пры пастаяннай форме ФП паніжаны пругка-эластычныя уласцівасці артэрыяў, што асацыюецца з развіццём неспрыяльных сардэчна-сасудзістых падзей у пацыентаў з ФП. Лячэнне іАПФ ў спалучэнні з тэрапіяй кантролю рытму пры параксізмальнай форме ФП, а таксама ўзнаўленне сінусавага рытму пры персіставальнай форме ФП вядзе да паніжэння СРПХ. Павышаная СРПХ асацыюецца з гіпергомацыстэінеміяй. У пацыентаў з ФП назіраецца сератанінэргічная актывацыя. Узровень 5-НІАА з'яўляецца незалежным прэдыктарам прагрэсавання сардэчнай недастатковасці.

Навізна: паказаны парушэнне КТФК, паніжэнне ЭЗВД, павышэнне СРПХ і сератанінэргічная актывацыя ў пацыентаў з ФП, узаемасувязь вызначаных параметраў, іх прагнастычнае значэнне, змены на фоне лячэння.

Галіна прымянення: кардыялогія, тэрапія.

SUMMARY

Deshko Michail Sergeevich

Structural and functional condition of arteries and oxygen blood transport in patients with atrial fibrillation

Key words: atrial fibrillation (AF), flow-mediated dilation (FMD), oxygen blood transport (OBT), pulse wave velocity (PWV), heart rate variability (HRV), 5-hydroxytryptamine (5-HT), homocysteine (Hcy), treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi).

Purpose of research: evaluation of arterial structural and functional state, oxygen blood transport, Hcy and 5-HT metabolism in patients with different types of atrial fibrillation.

Methods of research: clinical, anamnestic, rheoimpedansography, blood gases and acid-base balance, 24-hour electrocardiographic monitoring, high-performance liquid chromatography, latex turbidimetry.

Results: Impairment of OBT was obtained in persistent and permanent AF. It is associated with FMD decrease, PWV increase, autonomic heart regulation imbalance and reduced HRV. Rhythm control therapy combined with ACEi results in OBT improvement in patients with paroxysmal AF. Lack of positive OBT dynamics has adverse prognostic effect in AF patients. Endothelial dysfunction develops in paroxysmal atrial fibrillation. Rhythm control therapy combined with ACEi leads to FMD increase. Decreased arterial wall elasticity was found in patients with permanent AF. Increased PWV is associated with cardiovascular complications in AF patients. Rhythm control therapy combined with ACEi in paroxysmal AF as well as sinus rhythm recovery in persistent AF results in PWV decrease. Increased PWV correlates with hyperhomocysteinemia. Serotonergic activation is observed in AF. 5-HIAA level was yielded as an independent predictor of heart failure exacerbation in AF patients.

Novelty: impairment of OBT, decrease of FMD, increase of PWV and serotonergic activation was found in patients with AF, associations between aforementioned parameters, their prognostic impact and dynamics under treatment were revealed as well.

Field of application: cardiology, internal diseases.

Научное издание

ДЕШКО Михаил Сергеевич

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА И
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 12.12.2011. Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 80 экз. Заказ 240.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.