

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Филиппова М.О.¹, Полунина Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

В статье приводятся результаты анализа маркеров оксидативного стресса (продуктов окисления белков и липидов) у больных с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза. Изучен уровень малонового диальдегида и продуктов окисления белков у пациентов с фибрилляцией предсердий. В результате проведенного анализа была обнаружена активация процессов перекисного окисления белков, липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляцией предсердий, имеющих постинфарктный кардиосклероз. Доказано, что у больных с постоянной формой фибрилляций предсердий усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул, а у больных с пароксизмальной формой фибрилляций предсердий – к накоплению преимущественно продуктов перекисного окисления белков.

Ключевые слова: перекисное окисление белков, перекисное окисление липидов, фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз

OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Philippova M.O.¹, Polunina E.A.¹

¹Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

The article presents the results of the analysis of indicators of oxidative stress (oxidation products of proteins and lipids) in patients with paroxysmal and permanent forms of atrial fibrillation depending on the presence of postinfarction cardiosclerosis. We studied the level of malondialdehyde and protein oxidation products in patients with atrial fibrillation. As a result of the analysis showed activation of processes of peroxidation of proteins, lipids and a decrease in antioxidant protection in patients with paroxysmal and permanent forms of atrial fibrillation with postinfarction cardiosclerosis. It is proved that in patients with persistent form of atrial fibrillation increased activation of peroxidation accumulate in the serum products of peroxidation as protein and lipid molecules, and in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation mainly to the accumulation of products of peroxidation of proteins.

Keywords: lipid peroxidation oxidation of proteins, peroxidation of lipids, atrial fibrillation, postinfarction cardiosclerosis

Нарушение сердечного ритма, или аритмия сердца, возникает в том случае, когда электрические импульсы, инициирующие сердечное сокращение, функционируют неправильно, заставляя сердце биться слишком быстро или слишком медленно, или нерегулярно, неритмично. Самым распространенным нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий (ФП), частота которого в популяции большинства стран, включая Россию, составляет 1–2%. Фибрилляция предсердий оказывает негативное влияние на прогноз жизни пациента, прежде всего за счет увеличения риска развития мозгового инсульта и хронической сердечной недостаточности [9].

В настоящее время известно, что механизмы возникновения нарушений сердечного ритма неоднородны. И одним из актуальных направлений в изучении патогенеза данной

патологии является исследование сложного биохимического процесса – оксидативного стресса [8].

Оксидативный, или окислительный, стресс – это нарушение обменных процессов и энергии, а также накопление в организме активных агентов, которые повреждают или запускают механизм повреждения клеток, вследствие чего в организме происходят различные патологические процессы [2-6]. Этот процесс еще называют перекисным окислением белков и липидов.

Накоплены многочисленные данные о важной патогенетической роли перекисного окисления липидов, являющегося неотъемлемой составляющей окислительного стресса, при различных видах патологических состояний организма. Значительно меньше внимания уделялось вопросу о возможности и наличии в условиях оксидативного стресса окислительной модификации белковых структур. Вместе с тем, как свидетельствуют исследования последних лет, влияние активных форм кислорода наряду с липидами распространяется и на белки, в том числе на белковые компоненты ферментов, рецепторов, ионных каналов плазматических мембран, определяющих возможность нормального функционирования различных клеток и тканей в целостном организме. Посттрансляционная модификация белка является начальной реакцией клетки на изменение условий ее функционирования, а ее продукты являются маркерами раннего окислительного стресса. Одновременно с этим модификации белка, облегчающие его протеолитический распад, служат сигналами для изменения метаболизма клетки, а также участвуют в срочной адаптации клетки к изменившимся условиям. Поэтому исследование процессов свободнорадикального окисления белков при сердечно-сосудистой патологии в настоящее время приобретает актуальность и является одним из перспективных направлений, способных внести реальный вклад в понимание патогенеза целого ряда заболеваний [1].

В результате проведенных исследований доказано, что усиление процессов окислительного стресса оказывает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствуя аритмогенной активности миокарда, а определение уровня продуктов окисления оказалось более информативным при установлении взаимосвязи интенсивности окислительных процессов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, в частности выраженности стенокардии, аритмии. Кроме того, доказано, что классические факторы риска развития сосудистых заболеваний – дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет – запускают процессы перекисного окисления, причем, чем больше факторов риска выявляется у пациента, тем выраженнее протекают процессы окисления [1, 7].

При этом в современной литературе имеется крайне мало работ, посвященных изучению процессам окислительного стресса у больных фибрилляцией предсердий [9].

Цель исследования. Проанализировать уровень маркеров оксидативного стресса у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

Материалы и методы исследования. Исходя из цели исследования, в общей сложности было обследовано 127 пациентов. Все пациенты находились на лечении в кардиологическом отделении и обследовались в условиях объединения «стационар – поликлиника» ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» в 2012–2015 гг.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на группы. В первую группу вошли 27 пациентов с пароксизмальной ФП без ПИКС. Вторую группу составили 12 пациентов с диагнозом «ИБС: постинфарктный кардиосклероз. ФП, пароксизмальная форма». В третью группу вошли 26 пациентов с постоянной формой ФП без ПИКС. Четвертая группа состояла из 20 пациентов с диагнозом «ИБС: постинфарктный кардиосклероз. ФП, постоянная форма». Средний возраст обследованных больных составил 51,4 [40; 60] года. Группу контроля составили 42 соматически здоровых жителя Астраханского региона.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 2.11.2015 г., протокол № 6). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст пациентов > 18 лет; фибрилляция предсердий (постоянная или пароксизмальная формы), документированная на электрокардиограмме (ЭКГ) или с помощью мониторинга ЭКГ по Холтеру.

Критерии исключения из исследования: недееспособные пациенты по психоневрологическим состояниям; острые состояния (острый коронарный синдром, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.); порок сердца, требующий хирургической коррекции; жизнеугрожающие нарушения ритма (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), имеющие некардиологические заболевания; обратимые причины фибрилляции предсердий, такие как: тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация, недавнее большое хирургическое вмешательство; пациенты, в анамнезе у которых уже было выполнено одно из следующих вмешательств по поводу ФП; сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA.

Диагноз ИБС выставляли согласно Рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК, 2008 г., Рекомендациям по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) 2012 г., Рекомендациям по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013 г.; Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра).

Электрокардиографию проводили в покое в 12 стандартных отведениях в первый день госпитализации, а затем в динамике по показаниям. Для записи электрокардиограмм был использован электрокардиограф «SICARD-440S» (Германия) и «CARDIMAX» (Япония). Анализ полученных результатов проводили по общепринятым методикам.

Суточное исследование ЭКГ осуществлялось с использованием систем холтеровского мониторирования ЭКГ «Del Mar Avionics», модель 483 (США). Длительность мониторирования ЭКГ составляла 24 часа.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «АЛОКА-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии (с использованием импульсного и постоянно волнового спектрального доплера, а также цветного и тканевого доплеровского картирования кровотока).

Определение продуктов окисления белков (АОРР) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем. Каталожный номер — К 7811w. Фирма-производитель — Immundiagnostik. Страна-производитель — Германия.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрически на биохимическом автоматическом анализаторе «HumaStar-80», Германия, при длине волн 535 нм и 570 нм по методу K. Jagi (1968) в модификации M. Uchiyama, M. Mihara (1995 г.).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p=0,05$). Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна—Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования мы предприняли попытку проанализировать уровень продуктов окисления белков у пациентов всех исследуемых групп (табл. 1).

Показатели продуктов окисления в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия постинфарктного кардиосклероза [медиана, 5 и 95 процентиля]

Показатель	Контроль n=42	Пароксизмальная форма ФП без ПИКС n=27	Пароксизмальная форма ФП с ПИКС n=12	Постоянная форма ФП без ПИКС n=26	Постоянная форма ФП с ПИКС n=20
АОРР (мкмоль/л)	60,46 [16,69; 153,57]	94,2 [40,26; 293,5] p ₁ =0,0001	152,85 [18,67; 315,3] p ₁ =0,0078 p ₂ =0,035	157,3 [46,73; 294,0] p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0096	178,03 [54,91; 432,0] p ₁ =0,0001 p ₃ =0,0066 p ₄ =0,0038

Примечания:

p₁ — уровень статистической значимости различий с группой контроля

p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без ПИКС

p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и ПИКС

p₄ — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с постоянной формой фибрилляции предсердий без ПИКС.

Медиана уровня АОРР у группы больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без постинфарктного кардиосклероза (ФП без ПИКС) составила 94,2 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи — [40,26; 293,5] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц (p=0,0001), где медиана АОРР составила 60,46 мкмоль/л, а интерпроцентильные размахи — [16,69; 153,57] мкмоль/л.

В группе больных пароксизмальной формой ФП с ПИКС медиана уровня АОРР составила 152,85 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи – [18,67; 315,3] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц (p=0,0078), так по сравнению с группой больных пароксизмальной формой ФП без ПИКС (p=0,035). В группе больных постоянной формой ФП без ПИКС медиана уровня АОРР составила 157,3 мкмоль/л, интерпроцентильные размахи – [46,73; 294,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц (p=0,0001), так и по сравнению с группой больных пароксизмальной ФП без ПИКС (p=0,0096).

В группе больных постоянной формой ФП с ИБС медиана уровня АОРР составила 178,03 мкмоль/л, интерперцентильные размахи – [54,91; 432,0] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0001$), по сравнению с группой больных пароксизмальной ФП с ПИКС ($p=0,0066$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с постоянной ФП без ПИКС ($p=0,0038$).

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

На втором этапе исследования мы проанализировали уровень малонового диальдегида (МДА). Медиана уровня МДА в группе больных пароксизмальной формой ФП без ПИКС составила 5,21 нмоль/мл, интерперцентильные размахи – [4,6; 6,0] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где медиана МДА составила 2,07 нмоль/мл, а интерперцентильные размахи – [0,62; 4,22] нмоль/мл (табл. 2).

Таблица 2

Уровень малонового диальдегида в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия постинфарктного кардиосклероза [медиана, 5 и 95 перцентили]

Показатель	Контроль n=42	Пароксизмальная форма ФП без ПИКС n=27	Пароксизмальная форма ФП с ПИКС n=12	Постоянная форма ФП без ПИКС n=26	Постоянная форма ФП с ПИКС n=20
МДА, мкмоль/мл	2,07 [0,62; 4,22]	5,21 [4,6; 6,0] $p_1<0,0001$	5,17 [4,59; 8,4] $p_1<0,0001$ $p_2=0,975$	5,09 [4,26; 6,44] $p_1<0,0001$ $p_2=0,83$	7,0 [4,52; 10,8] $p_1<0,0001$ $p_3=0,0083$ $p_4=0,0002$

Примечания:

p_1 — уровень статистической значимости различий с группой контроля

p_2 — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без ПИКС

p_3 — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и ПИКС

p_4 — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой больных с постоянной формой фибрилляции предсердий без ПИКС.

В группе больных пароксизмальной формой ФП с ПИКС медиана уровня МДА составила 5,17 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи – [4,59; 8,4] нмоль/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и сопоставимо с группой больных пароксизмальной формой ФП без ПИКС ($p = 0,975$).

Медиана уровня МДА в группе больных с постоянной формой ФП без ПИКС составила 5,09 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи – [4,26; 6,44] нмоль/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и сопоставимо с группой больных пароксизмальной ФП без ПИКС ($p = 0,83$).

В группе больных постоянной формой ФП с ПИКС медиана уровня МДА составила 7,0 нмоль/мл, интерпроцентильные размахи – [4,52; 10,8] нмоль/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и по сравнению с группой больных пароксизмальной ФП с ПИКС ($p = 0,0083$), а также статистически значимо выше по сравнению с группой больных постоянной ФП без ПИКС ($p = 0,0002$).

Таким образом, было выявлено увеличение уровня МДА в группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при постоянной форме ФП. В группе пациентов с пароксизмальной ФП зависимости уровня МДА от наличия ПИКС проследить не удалось.

Выводы

Выявлена активация процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих постинфарктный кардиосклероз. Однако у пациентов с постоянной формой ФП усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул.

У пациентов с пароксизмальной формой ФП перенесенный ранее инфаркт миокарда и наличие ПИКС приводили к накоплению преимущественно продуктов перекисного окисления белков. По-видимому, окисление белковых молекул является более ранним маркером оксидативного стресса у больных ФП, перенесших инфаркт миокарда, запускает оксидативный каскад у данных пациентов, приводя в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосудистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания с развитием осложнений.

Список литературы

1. Ахминеева А.Х. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-

кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 4. – С. 8–12.

2. Воронина Л.П. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме / Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, И.А. Кудряшева, А.В. Кагин, В.Г. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. № 4. – С. 54–57.

3. Лаврентьева О.В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О.В. Лаврентьева, Л.П. Воронина, Д.Ш. Дубина, О.С. Полунина, Г.Ю. Масляева // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44–45.

4. Меснянкина О.А. Свободнорадикальные процессы в патологии печени у лиц пожилого возраста / О.А. Меснянкина, В.З. Наумов, О.В. Дегтярев, В.В. Дуйко // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. № 3. – С. 39–42.

5. Полунина В.А. Влияние оксидативного стресса на линейные размеры правых отделов сердца при бронхиальной астме / В.А. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, Н.Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. № 2. – С. 72–79.

6. Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследований перекисного окисления липидов крови при хроническом бронхите у пожилых: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Астрахань, 2000. – 16 с.

7. Полунина О.С. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. № 2. – С. 74–80.

8. Пчелинцев В.П. Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В.П. Пчелинцев, И.В. Симагина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 1–3.

9. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О.С. Сычев, Н.Н. Безюк // Здоровье Украины. – 2009. – № 18/1. – С. 20–21.