

АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Полунина О.С.¹, Филиппова М.О.¹, Севостьянова И.В.¹, Воронина Л.П.¹

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

В статье приводятся результаты анализа показателей активности общей супероксиддисмутазы и Cu/Zn-супероксиддисмутазы у 147 пациентов с пароксизмальной и постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и без ИБС. Группу контроля составили 42 соматически здоровых жителя Астраханского региона. В результате проведенного анализа было обнаружено уменьшение уровней общей супероксиддисмутазы и активности супероксиддисмутазы Cu/Zn у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами фибрилляции предсердий как на фоне ишемической болезни сердца, так и без ИБС. Также было обнаружено, что наибольшее снижение активности общей супероксиддисмутазы наблюдалось в группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, что, возможно, является одним из факторов, модифицирующих течение ишемической болезни сердца с появлением болевых форм.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, супероксиддисмутаза, ишемическая болезнь сердца.

SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN ATRIAL FIBRILLATION

Polunina O.S.¹, Philippova M.O.¹, Sevostyanova I.V.¹, Voronina L.P.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 activity of total superoxide dismutase and Cu/Zn-superoxide dismutase in 147 patients with paroxysmal and permanent form of atrial fibrillation against the background of coronary heart disease (CHD) and without CHD. The control group included 42 somatically healthy persons of Astrakhan region. In the result of the analysis it was found a decrease in total superoxide-sindicates and activity of superoxide dismutase Cu/Zn in patients with permanent forms and paroxysmal of atrial fibrillation on the background of coronary heart disease and without CHD. It was also discovered that the largest overall decrease in activity of super-oxidants was observed in the group of patients with permanent form of atrial fibrillation, which is probably one of the factors modifying the course of coronary heart disease with painful forms.

Keywords: atrial fibrillation, superoxide dismutase, coronary heart disease.

В настоящее время известно, что в основе развития и прогрессирования многих заболеваний лежит дисбаланс системы «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита». Изучение свободнорадикальных процессов и поиск новых наиболее показательных маркеров оксидативного стресса уже многие годы не теряет свой актуальности [3; 8].

Супероксиддисмутаза (СОД) – один из основных ферментов антиоксидантной системы. СОД представляет собой группу металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, поддерживая их концентрацию в клетке на низком уровне и уменьшая вероятность образования еще более активного синглетного кислорода. В зависимости от иона металла в активном центре фермента различают несколько изоферментов СОД, среди которых наиболее активна медь-, цинксодержащая супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД). Этот изофермент обладает совершенно феноменальной активностью: Cu/Zn-СОД почти в сто раз активнее каталазы, а одна молекула этого

изофермента за одну секунду способна разложить около миллиона молекул пероксида водорода [2; 9].

В последние годы появляется все больше работ, посвящённых изучению дисбаланса системы «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» у пациентов с различными нарушениями ритма [6]. Особое внимание в литературе уделяется фибрилляции предсердий, которая является наиболее распространенным видом аритмии у больных кардиологического профиля, а также определяет дальнейший прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), поскольку способствует возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [1; 4; 5; 7; 10].

При этом, при обзоре как отечественной, так и зарубежной литературы, мы обнаружили незначительное количество исследований, посвященных изучению уровня СОД у больных с различными формами фибрилляции предсердий (ФП).

Цель исследования. Изучить уровень общей супероксиддисмутазы и её изофермента (СОД и Cu/Zn-СОД) у пациентов с различной формой фибрилляции предсердий.

Материалы и методы исследования. Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 2.11.2015 года, протокол № 6). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. В общей сложности было обследовано 147 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 5 групп. В первую группу вошли 22 пациента с пароксизмальной ФП без ИБС. Вторую группу составили 27 пациентов с диагнозом – ИБС: стабильная стенокардия 2 функционального класса (ФК). ФП, пароксизмальная форма. В третью группу вошли 24 пациента с постоянной формой ФП без ИБС. Четвертая группа состояла из 32 пациентов с диагнозом – ИБС: стабильная стенокардия 2 ФК. ФП, постоянная форма. Группу контроля составили 42 соматически здоровых жителя Астраханского региона. Средний возраст обследованных больных составил 51,4 [40; 60] года. Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы по возрастным и гендерным параметрам.

Средняя продолжительность анамнеза ФП составила 24,0 [10,0-66,0] мес. Среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составило 44,0 [34,0-55,0] %. Пациенты получали подобранную в соответствии с современными рекомендациями терапию. У всех пациентов мы проводили сбор анамнеза, оценку клинических факторов, учитывали пол, возраст, рост, массу тела, клинический диагноз, вид ФП, наличие артериальной

гипертензии, недостаточности кровообращения, функциональный класс и стадию ХСН, наличие сахарного диабета, курение.

Для поддержания адекватной частоты сердечных сокращений использовался дигоксин 0,25 мг/сут, бета-адреноблокаторы (атенолол 100 мг/сут), антагонисты кальция (верапамил 120-240 мг/сут) отдельно или в комбинации. Комбинацию дигоксина и бета-адреноблокатора получали 78,4% больных, дигоксина и верапамила – 12,9%, только бета-адреноблокатор – 17,2%. Целью терапии было достижение ЧСС не более 80 в покое и не более 110 при физических нагрузках. Фармакологическая кардиоверсия проводилась амиодароном или новокаиномидом. При ее неэффективности проводили электрическую кардиоверсию. После успешной кардиоверсии для предупреждения рецидива ФП применяли соталол в дозе 80-160 мг/сут, амиодарон в насыщающей дозе 600 мг/сут с последующим уменьшением до поддерживающей дозы – 200 мг/сут.

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

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 ФП, 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 стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии».

Диагноз ХСН определялся в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2012 г.) при наличии трех условий: 1) симптомов и признаков сердечной недостаточности; 2) нормальной или незначительно нарушенной систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ \geq 50%); 3) нарушениях релаксации ЛЖ и/или его растяжимости.

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

мониторирования ЭКГ составляла 24 часа. На суточной записи ЭКГ изучались ST-T-нарушения (зубец T, сегмент ST), нарушения сердечного ритма и проводимости (средняя ЧСС выше и ниже возрастной нормы, миграция водителя ритма, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, эктопическая активность, синдром слабости синусового узла).

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах ALOKA-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 концентрации Cu/Zn-СОД в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем. Каталожный номер - BMS222. Фирма-производитель - Bender Medsystems. Страна-производитель – Австрия.

Определение общей ферментативной активности всех трех типов СОД (Cu/Zn-СОД + Mn-СОД + Fe-СОД) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем. Каталожный номер – 706002. Фирма-производитель – BCM Diagnostics. Страна-производитель – США.

Для проведения исследований использован вертикальный фотометр «Анализатор иммуноферментных реакций "УНИПЛАН" АИФР-01» (ЗАО «Пикон», Россия) в комплекте с «Промывателем планшетов автоматическим "ПРОПЛАН" ППА-01» (ЗАО «Пикон», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p=0,05$). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования мы предприняли попытку оценить уровень общей СОД и Cu/Zn-СОД в зависимости от формы фибрилляции предсердий. Медиана и интерпроцентильные размахи активности общей СОД у группы пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий составили 0,0541 [0,0114; 0,1760] Ед/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p=0,0001$), где активность общей СОД составила 0,1002 [0,0470; 0,2573] Ед/мл. В группе пациентов с постоянной формой ФП активность общей СОД составила 0,013

[0,0147; 0,0804] Ед/мл, что было статистически значимо ниже как относительно группы соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), так и относительно группы пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p = 0,0039$).

Медиана и интерперцентильные размахи активности Cu/Zn-СОД у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий составили 53,3 [30,1; 85,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$), где активность Cu/Zn-СОД составила 151,9 [55,65; 257,25] нг/мл. В группе пациентов с постоянной формой ФП активность Cu/Zn-СОД составила 43,1 [15,9; 73,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже относительно группы соматически здоровых лиц ($p < 0,0001$) и статистически незначимо ниже относительно группы пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p = 0,0966$).

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

На втором этапе работы мы изучили активность супероксиддисмутазы в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия ишемической болезни сердца, а именно стенокардии напряжения.

Медиана и интерперцентильные размахи активности общей СОД у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без ишемической болезни сердца (ФП без ИБС) составили 0,05 [0,0144; 0,0875] Ед/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p = 0,0008$), где активность общей СОД составила 0,10 [0,0470; 0,2573] Ед/мл.

В группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с ИБС (ФП+ИБС) активность общей СОД составила 0,054 [0,0114; 0,176] Ед/мл, что было

статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p=0,0019$) и сопоставимо с группой больных пароксизмальной формой ФП без ИБС ($p=0,2844$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП без ИБС активность СОД составила 0,03 [0,0153; 0,0531] Ед/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), но сопоставимо с группой больных пароксизмальной ФП без ИБС ($p=0,3744$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП+ИБС активность общей СОД составила 0,02 [0,0114; 0,0848] Ед/мл, что было статистически значимо ниже как относительно группы соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), так и относительно группы больных пароксизмальной ФП+ИБС ($p=0,0151$), а также статистически незначимо ниже относительно группы пациентов с постоянной ФП без ИБС ($p=0,3499$).

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

Медиана и интерпроцентильные размахи активности Cu/Zn-СОД у группы больных пароксизмальной формой ФП без ИБС составили 53,6 [39,5; 64,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), где активность Cu/Zn-СОД составила 151,9 [55,65; 257,25] нг/мл.

В группе больных пароксизмальной формой ФП+ИБС активность Cu/Zn-СОД составила 48,8 [30,1; 85,9] нг/мл, что было статистически значимо ниже относительно группы соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и статистически незначимо ниже относительно группы больных пароксизмальной формой ФП без ИБС ($p=0,7987$).

Активность Cu/Zn-СОД в группе пациентов с постоянной формой ФП без ИБС составила 43,7 [0,58; 76,8] нг/мл, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p<0,0001$), и статистически незначимо ниже, чем в группе больных пароксизмальной ФП без ИБС ($p=0,3744$).

В группе пациентов с постоянной формой ФП и ИБС активность Cu/Zn-СОД составила 39,95 [15,9; 73,5] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p<0,0001$) и статистически незначимо ниже относительно и группы больных пароксизмальной ФП+ИБС ($p=0,1472$), и группы пациентов с постоянной ФП без ИБС ($p=0,516$).

Таким образом, зависимости активности Cu/Zn-СОД от наличия стенокардии напряжения как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе с постоянной формой ФП выявить не удалось. По нашему мнению, активность Cu/Zn-СОД как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП настолько истощается, что снижение её активности у пациентов с клиническими проявлениями стенокардии напряжения не достигает статистически значимого уровня. В то же время прослеживалась тенденция к снижению активности Cu/Zn-СОД в группах больных ФП+ИБС.

Выводы. Выявлено статистически значимое уменьшение уровней общей СОД и активности Cu/Zn-СОД у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами фибрилляции предсердий как на фоне ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения), так и без таковой, по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Однако значимую взаимосвязь снижения антиоксидантной защиты, проявляющуюся снижением активности общей супероксиддисмутазы, удалось проследить только в группе пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Из вышеуказанного можно сделать вывод, что именно у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий снижение антиоксидантной защиты может быть одним из факторов, модифицирующих течение ишемической болезни сердца с появлением болевых форм.

Список литературы

1. Бокерия Л.А. Фибрилляция предсердий, дилатация левых камер сердца: пусковые механизмы развития когнитивных нарушений у кардиологических пациентов / Л.А. Бокерия, А.Г. Полунина, Н.П. Лефтерова, Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – № 1. – С. 38-45.
2. Волыхина В.Е. Супероксиддисмутазы: структура и свойства / В.Е. Волыхина, Е.В. Шафрановская // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 1-18.
3. 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.
4. Напалков Д.А. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? / Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.В. Родионов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191-195.
5. Подзолков В.И. Изменение локальной сократимости миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при

выборе различной стратегии лечения аритмии / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 160-165.

6. 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.

7. 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.

8. Тишкова О.Г. Процессы свободнорадикального окисления в патогенезе неразвивающейся беременности / О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева, Д.Л. Теплый, Д.Д. Теплый, С.А. Белявская // Естественные науки. – 2013. – № 4. – С. 072-077.

9. Qin Z. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD // Transl. Res. – 2008. – Vol. 151, № 2. – P. 68-78.

10. Stefansdottir H. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts / H. Stefansdottir, D.O. Arnar, T. Aspelund, S. Sigurdsson, M.K. Jonsdottir, H. Hjaltason, L.J. Launer, V. Gudnason // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 1020-1005.