

На правах рукописи

РУБАНЕНКО ОЛЕСЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЛАНОВОЙ ОПЕРАЦИИ
КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Казань - 2021

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

Научный консультант:

Щукин Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Мартынов Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шварц Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Либис Роман Аронович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «15» октября 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации – <https://kazangmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Гульшат Рашатовна Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарному шунтированию (КШ), увеличивает риск неблагоприятных событий, ассоциируясь с повышением частоты смертности, развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности и удлинением сроков госпитализации (Filardo G. et al., 2018; Almassi G.H. et al., 2019). Учитывая многофакторность развития ПОФП, комплексная оценка клинических, эхокардиографических показателей, параметров оперативного вмешательства, факторов воспаления, окислительного стресса, фиброобразования, миокардиального повреждения и дисфункции, значения омега-3 индекса, а также генетических полиморфизмов будет способствовать повышению эффективности прогнозирования риска возникновения данной аритмии. Первичная профилактика ПОФП является приоритетным направлением в кардиохирургии. Продолжается поиск лекарственных средств, уменьшающих риск развития данного нарушения ритма. Назначение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для снижения распространенности ПОФП и связанных с этим осложнений активно исследуется (Martino A. et al., 2016; Tribulova N. et al., 2017).

Степень разработанности исследования

В литературе встречаются единичные работы, направленные на изучение в совокупности факторов воспаления (интерлейкинов, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора роста эндотелия сосудов), фиброобразования (матриксной металлопротеиназы), окислительного стресса (супероксиддисмутазы плазмы, миелопероксидазы, оксида азота плазмы, восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы эритроцитов, малонового диальдегида эритроцитов), эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК) в мембране эритроцитов, омега-3 индекса, индекса оксигенации мембран эритроцитов и генетических полиморфизмов с риском развития ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся плановому КШ (Maesen V., 2012; Öncel C. et al, 2017). Кроме того, профилактические мероприятия ограничиваются применением противовоспалительных, антиаритмических препаратов, имеющих побочные эффекты (Conti V., 2018; Oesterle A., 2018). Нет четких обоснований включения омега-3 ПНЖК в терапию больных, подвергающихся КШ, для

предупреждения новых эпизодов ПОФП. Недостаточно сведений о воздействии омега-3 ПНЖК на содержание ЭПК, ДГК и омега-3 индекс в мембране эритроцитов у пациентов с ПОФП, которым проводится хирургическая реваскуляризация миокарда.

Цель настоящей работы: Разработать комплексную программу прогнозирования и первичной профилактики развития фибрилляции предсердий при проведении плановой операции коронарного шунтирования.

Задачи:

1. Изучить частоту возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, а также клиничко - анамнестическую характеристику пациентов с данным нарушением ритма.

2. Выявить факторы оперативного воздействия, ассоциированные с возникновением послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановому коронарному шунтированию.

3. Определить прогностическую значимость факторов воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, интерлейкина-17А, С - реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора роста эндотелия сосудов), окислительного стресса плазмы крови (продуктов окисления белков, миелопероксидазы, супероксиддисмутазы, суммарного оксида азота (нитриты и нитраты)) и эритроцитов (малонового диальдегида, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, каталазы, восстановленного глутатиона), фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-2, матриксной металлопротеиназы-9), миокардиального повреждения (тропонина), дисфункции миокарда (N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида), генетических полиморфизмов (IL6 C174G, IL10 C592A, IL10 G1082A, TNF G308A, IL17A G197A, SOD1 G8958A, SOD2 T58C, NOS3 C786T, MMP-9 A8202G, TIMP-1 C536T), оксигенации мембран эритроцитов, омега-3 индекса в развитии фибрилляции предсердий при проведении плановой операции коронарного шунтирования.

4. Проанализировать эффективность дифференцированной терапии омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и аторвастатином в первичной профилактике развития фибрилляции предсердий при проведении плановой операции коронарного шунтирования с учетом факторов

воспаления, фиброзирования, окислительного стресса, миокардиального повреждения, дисфункции миокарда и генетических полиморфизмов.

5. Установить влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении планового коронарного шунтирования с учетом содержания жирных кислот в мембране эритроцитов.

6. Создать шкалу прогнозирования возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий в группе пациентов, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, с учетом клинических, эхокардиографических параметров, показателей воспаления и окислительного стресса.

7. Разработать комплексную программу прогнозирования и первичной профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановой операции коронарного шунтирования для определения тактики ведения и проведения дифференцированной терапии.

Научная новизна

Установлено, что независимыми предикторами развития послеоперационной фибрилляции предсердий в совокупном анализе является избыточная экспрессия факторов воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-8), фиброзирования (матриксной металлопротеиназы-9), дисбаланс показателей окислительного стресса плазмы крови (супероксиддисмутазы) и эритроцитов (восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, малонового диальдегида), снижение омега-3 индекса наряду с увеличением диаметра левого предсердия и снижением фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, а также увеличением времени пережатия аорты и времени ишемии миокарда.

Выявлены изменения функциональных свойств эритроцитов после планового коронарного шунтирования среди пациентов с послеоперационной фибрилляцией предсердий при сравнении с группой без аритмии, проявляющихся снижением минимальной фазовой высоты клетки (43,8 [21,0;106,5] мкм против 50,6 [25,4;111,5] мкм соответственно, $p=0,03$) и индекса оксигенации мембраны эритроцита (2,66 [1,4;6,5] против 3,6 [1,5;6,9] соответственно, $p=0,0001$).

Проведен анализ генетических полиморфизмов факторов воспаления, окислительного стресса, фиброзирования, что позволило идентифицировать показатель, ассоциированный с риском развития послеоперационной

фибрилляции предсердий в группе пациентов, не принимавших омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, - аллель G гена MMP-9 A820G.

Впервые созданы модели прогнозирования риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом клинических показателей, параметров оперативного вмешательства, генетических и гемодинамических, провоспалительных факторов и маркеров окислительного стресса, фиброобразования, омега-3 индекса (патент РФ на изобретение № 2592148 от 20.07.2016 г.; патент РФ на изобретение № 2610922 от 17.02.2017 г.; патент РФ на изобретение № 2616130 от 12.04.2017 г., патент РФ на изобретение № 2722052 от 26.05.2020 г.).

Показано, что назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов, подвергавшихся плановому коронарному шунтированию, сопровождается снижением активности маркеров воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-10) и показателей окислительного стресса с активацией антиоксидантной защиты плазмы крови (супероксиддисмутазы) и эритроцитов (малонового диальдегида), повышением уровня докозагексаеновой кислоты, омега-3 индекса и приводит к уменьшению частоты возникновения ПОФП на 12,8% при сравнении с группой, не принимающей омега-3 ПНЖК.

Проведенный сравнительный анализ конечных точек в группах пациентов, подвергавшихся плановому коронарному шунтированию, с назначением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и аторвастатина позволяет осуществлять дифференцированный подход к предоперационной подготовке больных ишемической болезнью сердца с учетом маркеров воспаления, окислительного стресса, фиброобразования, миокардиального повреждения и дисфункции, омега-3 индекса (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017615059 от 03.05.2017 г.).

Разработана комплексная программа прогнозирования риска возникновения ПОФП при проведении планового коронарного шунтирования с целью определения эффективной тактики первичной профилактики данного нарушения ритма у больных ИБС (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021611630 от 02.02.2021 г.).

Теоретическая и практическая значимость

Оценка диаметра левого предсердия и фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, а также времени пережатия аорты, времени ишемии миокарда, послеоперационной концентрации факторов воспаления, фиброзированию и окислительного стресса, омега-3 индекса, выявление аллеля G гена MMP-9 A820G, определение значения фазовой высоты клетки и индекса оксигенации мембраны эритроцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца позволит прогнозировать риск возникновения фибрилляции предсердий.

Оценка клинических конечных точек, воспалительных факторов, маркеров окислительного стресса, фиброзированию, миокардиального повреждения, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, омега-3 индекса в ходе дифференцированной терапии в до- и послеоперационном периодах плановой операции коронарного шунтирования позволит выбрать персонализированный превентивный подход с целью уменьшения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий.

Определение содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в мембране эритроцитов с расчетом омега-3 индекса позволит оценить риск развития ПОФП и обосновать эффективность проводимой терапии омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами.

Внедрение предложенной комплексной программы прогнозирования риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий с учетом клинических, эхокардиографических показателей, маркеров воспаления, окислительного стресса в клиническую практику позволит повысить эффективность стратификации риска данной аритмии у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергавшихся плановой операции коронарного шунтирования, с последующим назначением персонализированной фармакотерапии с целью первичной профилактики данного нарушения ритма.

Методология и методы исследования

Продемонстрированное исследование включало несколько подходов. Проводился поиск источников литературы, отражающих положение о влиянии клинических, эхокардиографических показателей, факторов оперативного воздействия, маркеров воспаления, окислительного стресса, фиброзированию и генетических полиморфизмов, а также содержания

жирных кислот в мембране эритроцитов на развитие ПОФП у пациентов с ИБС, подвергавшихся плановому КШ.

Цель этапов клинического наблюдения - доказать преемственность данного положения на практике. Исследование состояло из ретроспективного и проспективного этапов, которые оценивали ассоциацию указанных параметров с развитием ПОФП у пациентов, подвергавшихся плановому КШ. Следующим этапом разрабатывались модели прогнозирования ПОФП у больных ИБС с учетом представленных показателей. Последний этап содержит результаты исследования, демонстрирующие различные терапевтические подходы к предотвращению развития ПОФП.

При подготовке дизайна исследования были приняты основополагающие принципы, отображающие: 1. Соответствие диагностической и прогностической точности исследования (рекомендации STARD); 2. Соответствие материала определению риска отклонений и значимости прогностических моделей (рекомендации TRIPOD); 3. Соответствие исследования единым стандартам представления результатов испытания (рекомендации CONSORT).

Выводы представлены на основании полученных результатов, обработанных методами статистического анализа, в том числе построение регрессионных моделей, что позволяет провести определения риска развития ПОФП.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца факторами оперативного воздействия, ассоциированными с возникновением послеоперационной фибрилляции предсердий при выполнении планового коронарного шунтирования, являются время пережатия аорты и время ишемии миокарда.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, предикторами послеоперационной фибрилляции предсердий являются повышенные концентрации факторов воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-8), фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-9), дисбаланс системы оксидативного стресса (снижение восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы эритроцитов, повышение суммарного оксида азота плазмы, супероксиддисмутазы плазмы, малонового диальдегида эритроцитов), сниженный омега-3 индекс и наличие аллеля G гена MMP-9 A8202G.

3. Применение аторвастатина на амбулаторном этапе сопровождается снижением риска развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде планового коронарного шунтирования. Длительная терапия статинами в периоперационном периоде приводит к уменьшению уровня факторов воспаления (интерлейкина-6), снижению показателей окислительного стресса (малонового диальдегида), повышению факторов антиоксидантной защиты (восстановленного глутатиона, глутатионредуктазы), снижению показателя фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-9), увеличению омега-3 индекса.

4. Терапия омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами способствует снижению риска развития фибрилляции предсердий при проведении планового коронарного шунтирования. Краткосрочное лечение омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами в периоперационном периоде сопровождается уменьшением концентрации факторов воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-8), снижением факторов окислительного стресса и повышением концентрации параметров антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза плазмы, миелопероксидаза, малонового диальдегида, восстановленного глутатиона), снижением уровня показателей фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-9), увеличению омега-3 индекса.

5. Разработана комплексная программа прогнозирования и первичной профилактики развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, с учетом клинических, эхокардиографических, показателей воспаления и окислительного стресса, что позволит повысить эффективность стратификации риска и оптимизировать дифференцированную терапию с назначением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и аторвастатина.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиохирургических отделений на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова». Ряд теоретических положений и практических выводов используется в преподавании кардиологии ординаторам кафедры кардиологии и сердечно - сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Апробация научных результатов

Основные положения диссертации доложены на Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015 г., 2016 г.), Международном

образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2015 г.; Санкт – Петербург, 2016 г.), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014 - 2020 г.), научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015» (Москва, 2015 г.), Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саратов, 2015 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015 г., Екатеринбург, 2016 г., Санкт – Петербург, 2017 г.), Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и Международном форуме молодых кардиологов (Рязань, 2016 г.), Форуме молодых кардиологов (Красноярск, 2017 г., Самара, 2021 г.), 8 Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016 г.), Европейском конгрессе кардиологов (Испания, 2017 г.), Национальном медицинском инновационном форуме (Санкт – Петербург, 2018 г.), ESC Preventive Cardiology (2021 г.), EAS Congress (2021 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 42 печатные работы, в том числе 25 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, включая 10 статей, входящих в базу данных SCOPUS, 4 патента РФ на изобретение, 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

В диссертационной работе имеются отдельные результаты, полученные соискателем в соавторстве. Оформлен патент на изобретение № 2592148 от 20.07.2016 «Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца», патент на изобретение № 2610922 от 17.02.2017 «Способ стратификации риска возникновения фибрилляции предсердий у больных с кардиоваскулярной патологией после проведения реконструктивных кардиохирургических операций», патент на изобретение № 2616130 от 12.04.2017 «Способ оценки послеоперационной фибрилляции предсердий у больных, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда», патент на изобретение № 2722052 от 26.05.2020 «Способ определения риска развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца, принимающих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, после проведения коронарного шунтирования», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017615059 от 03.05.2017 «Программа дифференцированной фармакотерапии для профилактики

послеоперационной фибрилляции предсердий», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021611630 от 02.02.2021 «Программа прогнозирования и первичной профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановой операции коронарного шунтирования».

Грантовая поддержка в рамках выполненной работы

Грант регионального отделения РФФИ (проект фундаментальных научных исследований № 297 от 24.09.2015 г.), денежные выплаты молодым ученым и конструкторам, работающим в Самарской области (договор № 287 от 19.05.2016 г. и договор № 235 от 16.05.2017 г.), областной конкурс «Молодой ученый» в номинации «Кандидат» (2018 г.), Губернский грант в области науки и техники (договор № 385 от 20.06.2019 г.).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Междисциплинарный подход в профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний» (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120060890050-7).

Личный вклад автора

Автором проведена разработка цели и задач, выбор наиболее эффективных методов их решения, обсуждение полученных результатов. Соискателем в полном объеме выполнены последовательные визиты в рамках протокола клинико-диагностических методов исследования и наблюдения больных ИБС, подвергающихся плановой операции КШ, составление регистрационной карты пациентов, вошедших в исследование, с присвоением номера идентификации, проанализированы полученные данные, проведена их статистическая обработка, сформулированы и обоснованы выводы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

На основании достаточного по объему клинического материала, современных методах исследования и статистической обработке данных продемонстрирована достоверность научных выводов и положений. Результаты исследования проанализированы с помощью общепринятых методов статистики с применением критериев доказательной медицины.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 264 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с изложением результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 26 рисунками. Список литературы включает 369 источников литературы, в том числе 292 иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект и дизайн исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», иммунологической и биохимической лабораторий Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, лаборатории генной диагностики инфекционных заболеваний ГБУЗ СО «Самарская МСЧ №2», лаборатории санитарно-химических методов исследований Научно-исследовательского института гигиены ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Для достижения поставленной цели разработан дизайн исследования, включавший в себя два этапа, последовательно решающие поставленные задачи: ретроспективный (дизайн представлен на рисунке 1) и проспективный (дизайн представлен на рисунке 2).

На **первом этапе** проводился ретроспективный анализ историй болезни 516 пациентов с ИБС (I группа), подвергавшихся КШ в период с 2013 по 2015 гг. Пациенты распределялись на группы в зависимости от поставленной задачи: распространенности ПОФП, объема и метода реваскуляризации миокарда. **Второй этап** – открытое проспективное рандомизированное исследование 306 пациентов с ИБС, которым проведено КШ в период с 2015 по 2018 гг. Методом конвертов пациенты разделены на 2 группы в зависимости от назначения омега-3 ПНЖК (Омакор, Abbott, США, 1000 мг) с оценкой риска развития ПОФП в каждой группе и определением показателей воспаления, окислительного стресса, фиброобразования, миокардиального повреждения и дисфункции, омега-3 индекса, генетических полиморфизмов, а также в группе пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК, индекса оксигенации мембраны эритроцитов.

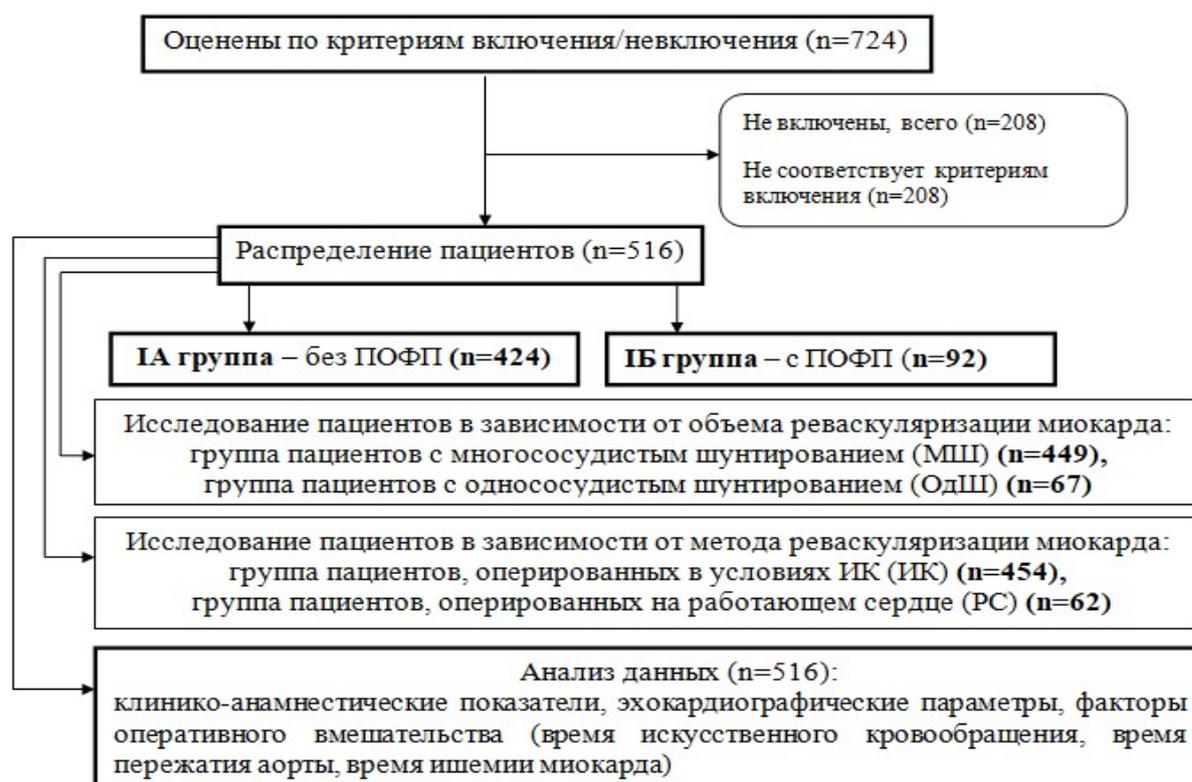


Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного этапа исследования

В дальнейшем проводился анализ эффективности дифференцированной терапии аторвастатином и омега-3 ПНЖК с последующей разработкой алгоритма ведения пациентов на предоперационном этапе для профилактики данной аритмии.

Пациентам проводилась терапия основного заболевания, включавшая бета-адреноблокаторы, аторвастатин, дезагреганты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нитраты, диуретики, антагонисты кальция по показаниям.

Критерии включения: стабильные формы ИБС (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ)), подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: возраст старше 80 лет, острые формы ИБС, фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе, пороки сердца, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, синдром Фредерика, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии, IV ф.кл. по NYHA, атриовентрикулярные блокады II - III степени, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатия, декомпенсированный сахарный диабет, применение симва- и розувастатина в предоперационном периоде, непереносимость омега-3 ПНЖК.

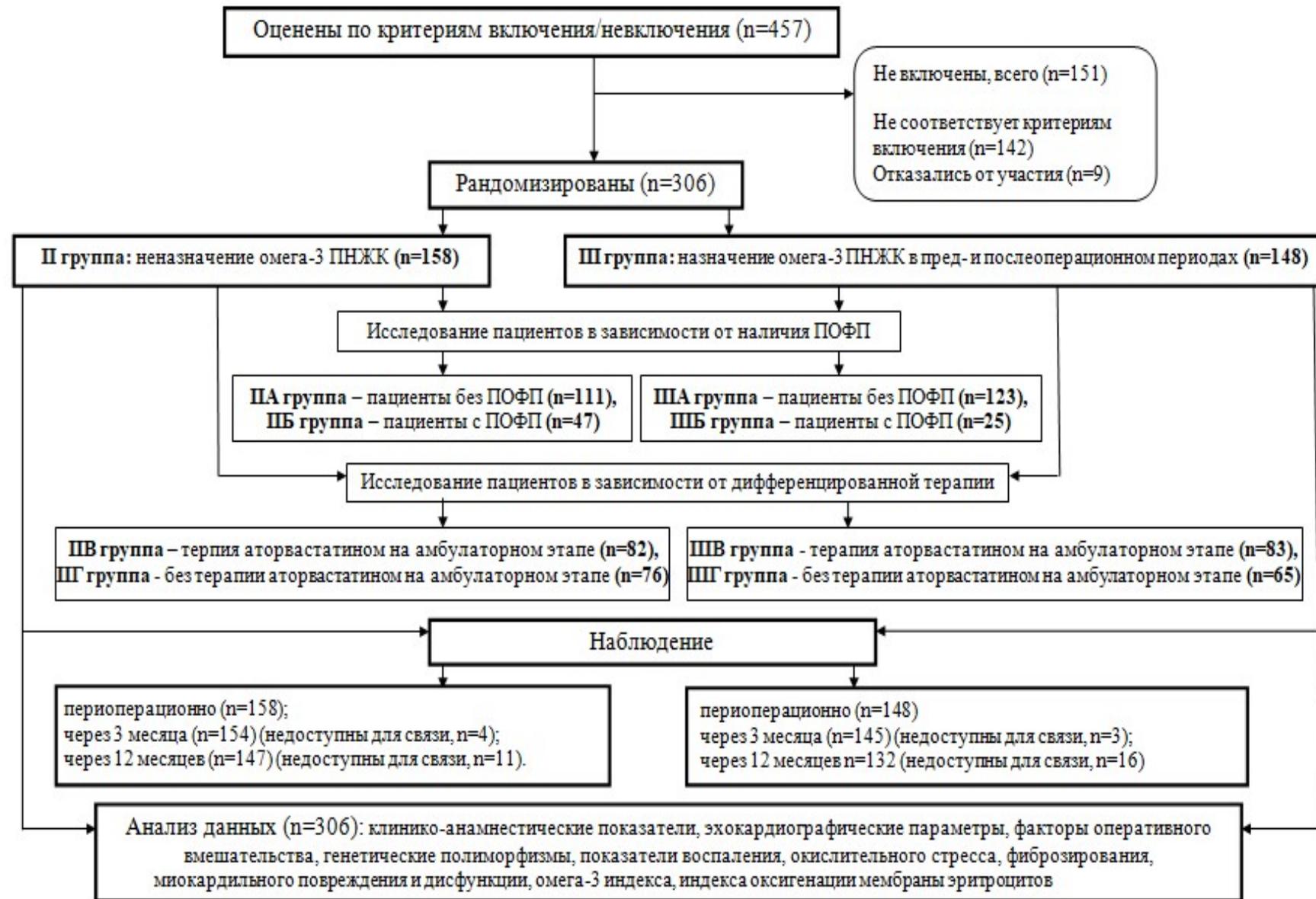


Рисунок 2 – Дизайн проспективного этапа исследования

На первом этапе с целью выявления факторов, ассоциированных с возникновением ПОФП после КШ, распределение больных осуществлялось на две группы: IA группа – без ПОФП (424 пациента, 78,5% мужчин, медиана возраста 61,0 [55,0;65,0] год), IB группа – с ПОФП (92 пациента, 76,0% мужчин, медиана возраста 63,0 [60,5;67,0] года).

В зависимости от объема оперативного вмешательства пациенты были разделены на группы: группа больных, подвергшихся однососудистому шунтированию (ОдШ) (67 больных, 79,1% мужчин, медиана возраста 59,0 [55,0;64,0] лет), группа пациентов с многососудистым шунтированием (МШ) (449 пациентов, 78,0% мужчин, медиана возраста 62,0 [56,0;66,0] года).

В зависимости от подхода к проведению КШ, больные разделялись на группы: группа пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) (454 больных, 78,2% мужчин, медиана возраста 62,0 [56,0;66,0] года), группа пациентов, оперированных на работающем сердце (РС) (62 пациента, 77,4% мужчин, медиана возраста 59,0 [56,0;64,0] лет).

На втором этапе работы проспективно выделена II группа пациентов, которые не принимали омега-3 ПНЖК (158 больных, 82,7% мужчин, медиана возраста 63,0 [57,0;67,0] года), III группа, которая принимала омега-3 ПНЖК (148 пациентов, 89,3% мужчин, медиана возраста 60,0 [57,0;64,0] лет). Омега-3 ПНЖК назначались в дозе 2000 мг в сутки за 5 дней до КШ и в дозе 1000 мг в сутки в послеоперационном периоде в течение 21 дня.

Среди 158 пациентов II группы у 111 лиц (IIA группа) ПОФП не развилась (82% мужчин, медиана возраста 62,0 [56,0; 66,0] года), у 47 больных (IIB группа) развилась ПОФП (84,4% мужчин, медиана возраста 65,0 [61,0;70,0] лет). Среди 148 больных, принимавших омега-3 ПНЖК, к IIA группе отнесены пациенты без ПОФП (123 пациента, 90,2% мужчин, медиана возраста 60,0 [56,0;63,0] лет), к IIB группе – пациенты с ФП после КШ (25 пациентов, 84,0% мужчин, медиана возраста 65,0 [59,0;68,5] лет).

Для оценки эффективности дифференцированной терапии при поступлении в стационар на операцию КШ учитывалось применение пациентами до госпитализации аторвастатина. Выявлено, что из 306 больных ИБС аторвастатин (Аторис, KRKA, Словения, 20-40мг; Липримар, Pfizer, Германия, 20-40мг) принимали 165 пациентов. На госпитальном этапе липидснижающая терапия аторвастатином (Аторис, KRKA, Словения, 40мг) назначалась всем пациентам. На данном стационарном этапе 306 больных, включенных в исследование, разделили на 4 группы: IIV – пациенты, принимавшие аторвастатин на амбулаторном этапе и без терапии омега-3

ПНЖК на госпитальном этапе (82 пациента, 79,3% мужчин, медиана возраста 63,0 [57,0;67,0] года), ПГ – без терапии аторвастатином на амбулаторном этапе и без терапии омега-3 ПНЖК на госпитальном этапе (76 больных, 86,8% мужчин, медиана возраста 63,0 [58,0;68,0] года), ПШВ – принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе и омега-3 ПНЖК на госпитальном этапе (83 больных, 88,0% мужчин, медиана возраста 59,0 [56,0;63,0] лет), ППГ – не принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе и принимавших омега-3 ПНЖК на госпитальном этапе (65 больных, 90,8% мужчин, медиана возраста 60,0 [56,0;64,0] лет). На амбулаторном этапе больные ПГ и ППГ группы не принимали статины или использовали их нерегулярно вследствие низкой приверженности к гиполипидемической терапии.

Для купирования ПОФП использовали антиаритмический препарат III класса или электрическую кардиоверсию, в ряде случаев аритмия купировалась самостоятельно. Для оценки симптомов, связанных с ПОФП, учитывали класс модифицированной шкалы симптомов при ФП ЕАРС (Европейская ассоциация ритма сердца).

Первичная «конечная точка» определена как возникновение эпизодов ПОФП. Непосредственно после КШ и во время контрольных визитов пациентов через 3 и 12 месяцев регистрировались вторичные «конечные точки», включающие новые случаи ИМ; эпизоды нестабильной стенокардии; ОНМК, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения ритма и проводимости.

Методы исследования

Всем пациентам проводился подробный клинический осмотр, выполнялась регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, в том числе после выписки из диспансера при обращении пациента с жалобами на сердцебиение или нарушения ритма. Длительность фибрилляции предсердий оценивалась в течение 30 секунд (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва, 2012).

Эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей проводились на аппаратах Logiq – 5;7 (США).

Определение уровня интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), супероксиддисмутазы (СОД) плазмы, миелопероксидазы (МПО)

проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующих тест – систем: ИЛ-6 – ИФА – БЕСТ, ИЛ-8 – ИФА – БЕСТ, ИЛ-10 – ИФА – БЕСТ, СРБ – ИФА – БЕСТ, NT-proBNP – ИФА – БЕСТ, МСР-1 – ИФА – БЕСТ, VEGF – ИФА – БЕСТ (ЗАО «Вектор – Бест», Новосибирск, Россия), СОД – ИФА, ФНО- α – ИФА, ИЛ-17А – ИФА (ООО «Цитокин», Санкт – Петербург, Россия), МПО - ИФА (HK324 HUMAN MPO Elisakit - Hycult Biotech, Netherlands). Тропонин I определялся системой иммунного анализа AccuTnI на иммунохимическом анализаторе UNICEL[®] DXI 600 ACCESS (BeckmanCoulter, USA). Продукты окисления белков (АОРР) рассчитывались колориметрическим методом в образцах ЭДТА плазмы помощью тест – системы АОРР Kit (ImmunoDiagnostik, Германия). Показатели СОД, каталазы, малонового диальдегида (МДА), уровень восстановленного глутатиона (ВГ) и активности глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах рассчитывали спектрофотометрическим методом на спектрофотометре ЛОМО СФ-56 (ОКБ Спектр, г. Санкт-Петербург). Идентификация матриксных металлопротеиназ (ММР)-2 и ММР-9 проводилась методом зимографии. Оксид азота (NO) определяли спектрофотометрически с использованием реактива Грисса на мультимодальном ридере TECAN Infinity 200 Pro (TECAN GROUP LTD, Швейцария).

Из лабораторных показателей представлены результаты со статистически значимыми различиями между группами пациентов. Данные показатели изучали при поступлении до назначения омега-3 ПНЖК и после операции КШ на 3-4 сутки.

Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови с целью последующего анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных проводилось с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» производства НПФ «ЛИТЕХ» (Россия). Изучали полиморфизмы ИЛ-6 IL6 C174G, ИЛ-10 IL10 C592A, ИЛ-10 IL10 G1082A, ФНО- α TNF G308A, ИЛ-17А IL17A G197A, СОД SOD1 G8958A, SOD2 T58C, NOS3 C786T, ММР-9 A8202G, TIMP-1 C536T с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ «ЛИТЕХ». ПЦР проводилась на термоциклере С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе «GelDoc» (BIORAD). Для генетических

полиморфизмов определялась ожидаемая частота распределения генотипов, рассчитанная по закону Харди-Вайнберга.

Определение насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот проводили хроматографическим анализом с последующим расчетом омега-3 индекса. Анализ оксигенации мембран эритроцитов проводили на компьютерном лазерном фазово-интерференционном микроскопе МИМ-340 («Швабе», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA). Оценка данных произведена методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Количественные переменные представлялись в виде медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля, качественные показатели – в виде абсолютного числа больных (%). Среди методов непараметрической статистики для несвязанных совокупностей использовался критерий U Манна – Уитни, для связанных переменных – критерий Вилкоксона. Оценка достоверности различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности, в случае если количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было 10 и более, использовался хи-квадрат, если количество наблюдений от 5 до 9, использовалась поправка Йетса на непрерывность, при количестве наблюдений менее 5 в любой из ячеек - точечный тест Фишера. Для расчетов чувствительности и специфичности показателей проведен ROC-анализ с последующим использованием бинарной логистической регрессии для расчета отношения шансов (ОШ). Определение частот возникновения ПОФП у пациентов при различных медикаментозных подходах к профилактике аритмии проводилось методом Каплан – Майера. Построение модели осуществлялось с помощью бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного этапа

На данном этапе проводился анализ новых случаев ФП в раннем периоде после КШ у 516 пациентов. За период наблюдения ПОФП возникла у 92 из 516 больных (17,8%) на 4,0 [3,0;8,0] сутки после КШ.

При многофакторном анализе факторами риска возникновения ПОФП явились время пережатия аорты >45 минут (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,05-6,2), время ишемии >19 минут (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,1-3,5), возраст >59 лет (ОШ 2,9, 95%

ДИ 1,6-5,1), диаметр левого предсердия (ЛП) >39 мм (ОШ 3,1, 95% ДИ 1,8-5,3), фракция выброса левого желудочка <52% (ОШ 4,5, 95% ДИ 2,5-7,1).

Таким образом, возникающий при пережатии аорты во время КШ феномен «ишемии-реперфузии» способствует повреждению миокарда, что приводит к усилению окислительного стресса и воспаления (Oktay V. et al., 2014; Wu N. et al., 2013), а также к электрической и структурной перестройке предсердий и запускает аритмию (Turagam M.K. et al., 2016). Проведение проспективного этапа с оценкой факторов воспаления, окислительного стресса, фиброобразования, повреждения и дисфункции миокарда, омега-3 индекса, генетических полиморфизмов в развитии ПОФП позволит определить профилактическую стратегию снижения риска возникновения данной аритмии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное наблюдение пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК

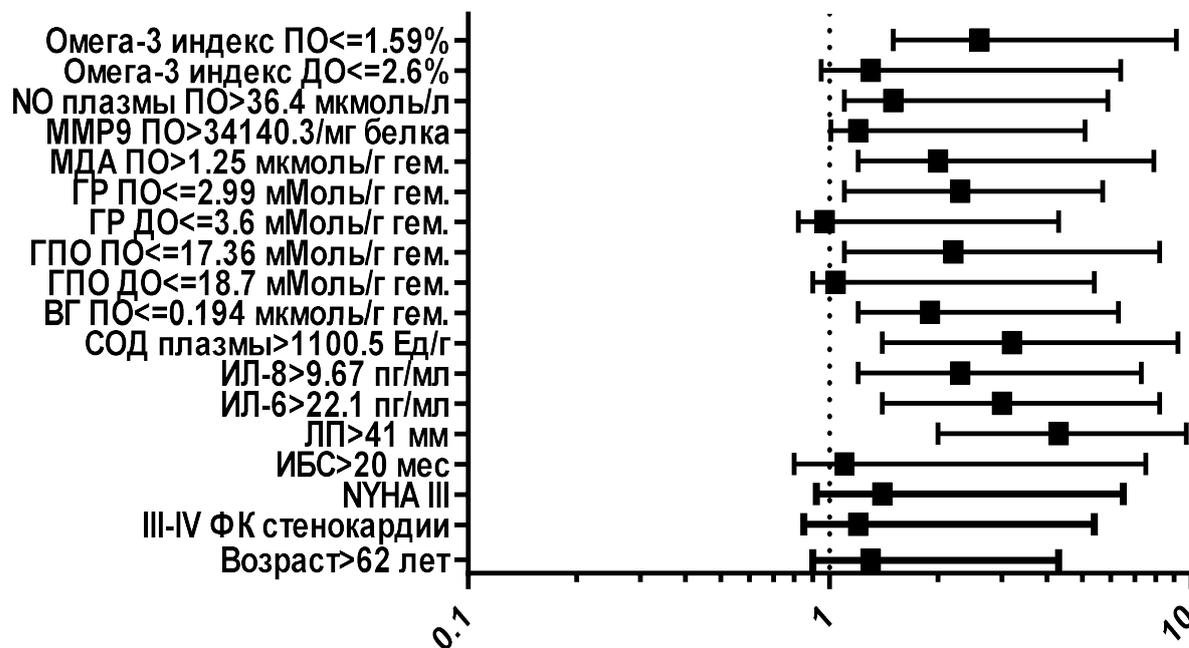
На проспективном этапе обследовано 158 больных ИБС, не принимавших омега-3 ПНЖК. За период наблюдения ПОФП возникла у 47 (29,7%) из 158 больных, на 5,2 [2,0;7,0] сутки после КШ.

У 1 (0,9%) пациента ПА группы и 3 (6,4%) пациентов ПБ группы развилось ОНМК. У 1 пациента во ПБ группе послеоперационный период осложнился синдромом слабости синусового узла.

По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами развития ПОФП явились диаметр ЛП >41 мм, ИЛ-6 после операции >22,07 пг/мл, ИЛ-8 после операции >9,67 пг/мл, СОД плазмы после операции >1100,5 Ед/г, ВГ после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина, ГПО после операции $\leq 17,36$ мМоль/г гемоглобина, ГР после операции $\leq 2,99$ мМоль/г гемоглобина, МДА после операции >1,25 мкмоль/г гемоглобина, ММР-9 после операции >34140,3 /мг белка плазмы, NO плазмы после операции >36,4 мкмоль/л, омега-3 индекс после операции $\leq 1,59\%$ (рисунок 3).

Таким образом, полученные данные показали ассоциацию послеоперационных факторов воспаления, окислительного стресса и фиброобразования с развитием ПОФП среди пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК. Представленные данные подтверждаются работой Wu N. et al. (2013) и отличаются от Vjorgvinsdottir L. et al. (2013). Также выявлено, что предиктором развития ФП в раннем послеоперационном периоде при

проведении КШ выступает омега-3 индекс. Снижение данного показателя ассоциируется с увеличением риска развития ПОФП. Указанные данные согласуются с мета-анализом Wang H. et al. (2018), который показал эффективность омега-3 ПНЖК в предотвращении ПОФП при соотношении ЭПК / ДГК <1 (0,51 (0,36-0,73), p=0,0003).



Отношение шансов

Рисунок 3 – Параметры, влияющие на развитие ПОФП у пациентов, не принимавших омега-3 ПНЖК (многофакторный анализ) ДО – до операции, ПО – после операции

Поскольку КШ сопровождается воспалением, перекисным окислением липидов, активацией антиоксидантной защиты, ассоциированных с риском возникновения ПОФП, наличие генетических полиморфизмов будет обуславливать предрасположенность к развитию аритмии после операции (Grinshtein Y.I. et al., 2016; Xingyang Y. et al., 2019).

Показано, что полиморфизм AA гена ММР-9 А8202G в ПА группе встречался чаще при сравнении с ПБ группой (33,9% против 12,5%, p=0,04).

Анализ генетических полиморфизмов в группе пациентов с ИБС, не принимавших омега-3 ПНЖК, показал, что ОШ возникновения ПОФП для аллеля G гена ММР-9 А8202G составило 2,1 (95% ДИ 1,1-9,6, p=0,04).

Таким образом, вышеуказанные данные подтверждают, что наряду с клиническими, эхокардиографическими и лабораторными показателями с развитием ПОФП ассоциируются генетические факторы, в частности полиморфизмы гена ММР-9 А8202G.

Перспективное наблюдение пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК

За период наблюдения ПОФП возникла у 25 (16,9%) из 148 больных на 4,0 [2,0;6,0] сутки после КШ.

У одного (4,0%) пациента среди больных с ПОФП развилось ОНМК.

По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами развития ПОФП явились возраст >62 лет, диаметр ЛП >40 мм, ВГ после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина, МДА после операции >1,9 мкмоль/г гемоглобина, ММР-9 после операции >24871/мг белка плазмы, омега-3 индекс после операции $\leq 1,72\%$ (рисунок 4).

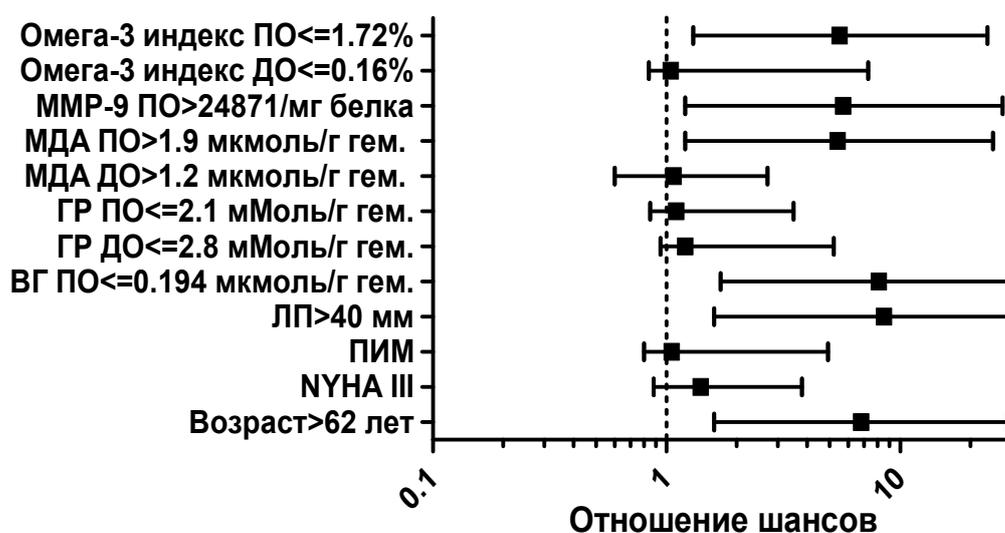


Рисунок 4 – Параметры, влияющие на развитие ПОФП у пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (многофакторный анализ) ДО – до операции, ПО – после операции

Анализ полиморфизмов генов показал отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, с ПОФП и без аритмии.

Таким образом, полученные данные наряду с клиническими и эхокардиографическими показателями продемонстрировали ассоциацию факторов окислительного стресса, фиброзирования и омега-3 индекса с развитием ПОФП у пациентов с ИБС, подвергавшихся КШ и принимавших омега-3 ПНЖК. Представленные результаты подтверждаются данными литературы (Anderson E.J. et al., 2014; Okada A. et al., 2016). Окисление ПНЖК, входящих в состав фосфолипидов мембран, может способствовать повреждению мембран и снижению омега-3 индекса, что обуславливает риск развития аритмии (Montaigne D. et al., 2013). Необходимо отметить, что среди больных с ПОФП наблюдался низкий уровень омега-3 индекса в пред-

и послеоперационном периодах, что требует коррекции медикаментозными препаратами.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОФП

Для оценки влияния различных подходов к профилактике ПОФП проводился пошаговый анализ. На данном стационарном этапе 306 больных, включенных в исследование, разделили на 4 группы (рисунок 2).

Роль терапии аторвастатином в предотвращении ПОФП

ПОФП чаще встречалась у больных ИГ группы при сравнении с ПВ группой (42,1% против 18,3%, $p=0,002$). Применение аторвастатина ассоциировалось с уменьшением новых случаев ФП в раннем периоде после КШ (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,14-0,77, $p=0,01$).

После КШ уровень ИЛ-6 был выше на 22,4%, ММР-9 - выше на 26,5% ($p=0,03$) среди пациентов ИГ группы ($p=0,043$) при сравнении с ПВ группой.

После КШ во ИГ группе уровень ВГ был ниже на 36,7% ($p=0,02$), ГР - на 10% ($p=0,04$), МДА выше на 73,8% ($p=0,01$) при сравнении с ПВ группой.

После операции уровень ДГК был ниже на 41,7% ($p=0,04$) и омега-3 индекс - на 42,7% ($p=0,02$) во ИГ группе при сравнении с ПВ группой.

Таким образом, длительное применение аторвастатина обуславливало в послеоперационном периоде меньшую активацию параметров воспаления и окислительного стресса и меньшее снижение омега-3 индекса, что свидетельствует о противовоспалительном и антиоксидантном эффекте ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Указанные данные сопоставимы с результатами Куо С. D. et al. (2011). Более того, предшествующая гиполипидемическая терапия ассоциировалась с более низкой распространенностью ПОФП по сравнению с отсутствием применения данного препарата на амбулаторном этапе, что подтверждается исследованием ARMYDA-3 (Patti G. et al., 2006). Следовательно, требуется тщательный контроль лечения пациентов с ИБС, подвергающихся КШ, на амбулаторном этапе для снижения риска ПОФП.

Влияние омега-3 ПНЖК на риск ПОФП

ПОФП чаще встречалась среди больных ИГ группы (42,1% против 18,4%; $p=0,003$) на 4,0 [3,0;7,5] сутки.

У пациентов обеих групп наблюдалось разное течение послеоперационного периода. Из значимых осложнений в ИГ группе у двух

больных на фоне ФП возникло ОНМК, у одного - периоперационное ОНМК. У одного больного IIГ группы и одного IIIГ группы развился периоперационный инфаркт миокарда, что сопровождалось рестернотомией, решунтированием артерии. У 1 пациента IIIГ группы во время КШ отмечался эпизод фибрилляции желудочков, своевременно купированный.

Применение омега-3 ПНЖК ассоциировалось с уменьшением новых эпизодов ПОФП (ОШ 0,66, 95% ДИ 0,43-0,9; $p=0,04$).

В послеоперационном периоде в IIIГ группе концентрация фибриногена была выше на 18,4% ($p=0,002$), ИЛ-6 – ниже на 46,7% ($p=0,002$), ИЛ-8 – ниже на 25,8% ($p=0,035$), СРБ был выше на 43,5% ($p<0,0001$) при сравнении с IIГ группой.

После операции уровень ММР-9 был выше во IIГ группе на 25,1% ($p=0,02$) при сравнении с IIIГ группой. После КШ продемонстрировано, что в IIIГ группе был ниже уровень МПО на 21,6% ($p<0,0001$), СОД плазмы - на 78,4% ($p=0,006$), МДА эритроцитов – на 53,9% ($p=0,04$), выше ВГ на 34,5% ($p=0,01$) при сравнении с IIIГ группой.

В послеоперационном периоде в IIIГ группе концентрация ЭПК была выше на 50% ($p=0,03$), ДГК – на 37,4% ($p=0,001$), омега-3 индекса – на 45% ($p=0,008$) при сравнении с IIГ группой.

Полученные данные показали, что применение омега-3 ПНЖК в группе пациентов, не принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе ввиду низкой приверженности, сопровождалось менее значимым повышением уровня факторов воспаления, окислительного стресса и фиброзированию при сравнении с группой пациентов без соответствующего лечения. В литературе также описывается противовоспалительный эффект омега-3 ПНЖК (Calder P.C. et al., 2013; Zhang F. et al., 2016).

Более того, положительный эффект применения омега-3 ПНЖК проявлялся в увеличении ЭПК, ДГК и омега-3 индекса в ходе терапии у больных, подвергавшихся КШ, что согласуется с данными литературы (Harris W.S. et al., 2016). В экспериментальных исследованиях установлено, что омега-3 ПНЖК обладают плеiotропными эффектами: антиаритмическим, гипотриглицеридным, антитромботическим, противовоспалительным, которые объясняются действием различных механизмов (De Caterina R. et al., 2011). В данном исследовании риск развития ПОФП у пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК, был статистически значимо ниже при сравнении с группой без применения препарата.

Комбинация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и аторвастатина в снижении риска ПОФП

Выделено 165 больных ИБС, принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе в средней дозе 25,3 мг/сутки. В зависимости от назначения омега-3 ПНЖК в периоперационном периоде пациенты распределены на 2 группы: ПВ группа не получала препарат, ШВ группа принимала омега-3 ПНЖК. В стационаре применение аторвастатина было продолжено.

ПОФП возникала на 5,0 [1,0;9,5] сутки. Не выявлены различия по частоте встречаемости аритмии между группами (18,3% в ПВ группе и 15,6% в ШВ группе, $p=0,65$).

После КШ в ШВ группе уровень ИЛ-6 был ниже на 34% ($p=0,04$), ИЛ-10 – ниже на 25,5% ($p=0,03$), СРБ – выше на 47,3% ($p<0,0001$). После КШ в ШВ группе уровень МДА был выше на 32,7% ($p=0,01$), СОД плазмы ниже на 79% ($p<0,0001$), NO плазмы ниже на 21,4% ($p=0,03$) при сравнении с ПВ группой.

В послеоперационном периоде в ШВ группе концентрация ЭПК была выше на 60,5% ($p=0,004$), ДГК - выше на 33,7% ($p=0,016$), омега-3 индекс выше на 32,6% ($p=0,02$).

Таким образом, на фоне комбинированной терапии отмечается разнонаправленные изменения факторов воспаления и окислительного стресса, что, вероятно, обуславливает недостаточный эффект данной терапии по снижению риска ПОФП. Представленные результаты, возможно, обусловлены ингибирующим эффектом статинов на омега-3 ПНЖК, что уменьшает протективное действие последних в предотвращении кардиоваскулярных осложнений (de Lorgeril M. et al., 2013).

В группе комбинированного лечения послеоперационная концентрация МДА была больше, концентрации СОД и NO были меньше при сравнении с группой, принимавшей аторвастатин, что свидетельствует об интенсификации окислительного стресса и активации показателей антиоксидантной защиты, которая сопровождается потреблением СОД плазмы и снижением его концентрации (Kabel A. M. et al., 2016). Изменение концентрации ЭПК, ДГК и омега-3 индекса показало их статистически значимое увеличение в группе комбинированного лечения.

Алгоритм дифференцированной терапии пациентов с ИБС, подвергавшихся КШ, для профилактики ПОФП

Для разработки алгоритма прогнозирования и профилактики ПОФП среди пациентов с ИБС, подвергавшихся КШ, за основу взята II группа больных, не принимавших омега-3 ПНЖК. Учитывались наиболее доступные для стационара показатели, по которым выявлены статистически значимые различия между ПА и ПБ группами: клинические, эхокардиографические и дооперационные лабораторные параметры.

В качестве независимых факторов развития ПОФП при проведении КШ при регрессионном анализе определены возраст, давность ИБС, диаметр ЛП, ИЛ-6, ВГ, СОД плазмы. При проведении логистического регрессионного анализа были получены регрессионные коэффициенты, построено уравнение регрессии:

$$FA = -6,2144 + 2,2157 * A + 2,0383 * B + 1,8830 * C + 1,6185 * D + 1,6454 * E + 1,7323 * F \quad (1)$$

где: FA – стандартное уравнение регрессии;

-6,2144 – константа; A – возраст, лет; B – давность ИБС, мес; C – диаметр ЛП в мм; D – концентрация ИЛ-6 в пкг/мл; E – концентрация СОД плазмы в Ед/г; F – концентрация ВГ в мкмоль/г гемоглобина.

Для определения риска возникновения аритмии значение, которое получается при решении данного уравнения, подставляется в формулу бинарной логистической регрессии:

$$fa = \frac{1}{1 + e^{-FA}} \quad (2)$$

где fa – вероятность возникновения ПОФП,

e – основание натуральных логарифмов, составляет 2,71.

если fa меньше 0,5 - развитие ФП у пациента после КШ не прогнозируют; если индекс fa больше или равен 0,5 - у пациента прогнозируют развитие ПОФП.

При проведении оценки показателей качества созданной модели была получена высокая адекватность модели изучаемому признаку и ее высокая предсказательная ценность (AUC 0,885 (95% ДИ 0,812-0,937), критерий Хи-квадрат - 53,873, p < 0,0001).

В дальнейшем проводился анализ матрицы классификации разработанной модели. К ПА группе пациентов (без пароксизмов ФП) правильно было отнесено 92,77% пациентов, к ПБ группе пациентов (с пароксизмами ФП) - 65,62%. Итоговый процент правильных классификаций составил 85,22%, что свидетельствует о хорошем качестве созданной модели и позволяет успешно ее использовать у подавляющего количества пациентов.

Далее разработана балльная шкала для определения риска развития ПОФП. Для расчетов использовали качественные признаки, поэтому количественные показатели кодировали по уровню медианы. Прогностически значимым признаком считали возраст >62 лет, давность ИБС >20 мес, диаметр ЛП >41 мм, уровень ВГ $\leq 0,338$ мкмоль/г гемоглобина, ИЛ-6 $>10,56$ пг/мл, СОД плазмы $>1075,18$ Ед/г (таблица 1).

Таблица 1 – Независимые прогностические факторы развития ПОФП у больных, подвергавшихся КШ, не принимавших омега-3 ПНЖК

Прогностический признак	ОШ	95% ДИ	Балл для шкалы
Возраст >62 лет	4,61	от 1,38 до 15,31	1
Давность ИБС >20 мес	3,75	от 1,13 до 12,40	1
ЛП >41 мм	7,55	от 2,23 до 25,59	2
ИЛ-6 $>10,56$ пг/мл	5,32	от 1,39 до 20,33	1
ВГ $\leq 0,338$ мкмоль/г гемоглобина	5,89	от 1,52 до 22,88	2
СОД плазмы $>1075,18$ Ед/г	4,88	от 1,19 до 20,06	1

В результате регрессионного анализа для каждого независимого прогностического признака получены значения ОШ с 95% ДИ. На основании полученных значений ОШ каждому независимому прогностическому признаку присвоен вес, равный величине его ОШ, деленному на 4, и разработана балльная система для подсчета риска развития ПОФП. Для практического использования шкалы определены пограничные значения суммы баллов, разделяющие пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ПОФП с помощью ROC-анализа.

По данным ROC-анализа площадь под кривой АУС шкалы прогноза ПОФП составила 0,867 (95% ДИ 0,8-0,918, $p < 0,0001$). Критерий хи-квадрат полученной модели составил 53,873 при $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 85,22%.

Таким образом, при использовании приведенных выше независимых прогностических факторов получены 3 группы риска развития данной аритмии: I — группа низкого риска развития ПОФП: 0-2 балла; II — группа среднего риска развития ПОФП: 3-4 балла; III — группа высокого риска развития ПОФП: 5-8 баллов. Рассчитано количество пациентов с ПОФП из 158 больных ИБС, включенных в модель, при каждой сумме баллов: I группа низкого риска развития ПОФП включала 3 пациента (1,9%); II группа среднего риска – 9 больных (5,7%); III группа высокого риска – 35 пациентов (22,2%).

Разработанный алгоритм прогнозирования риска возникновения ПОФП на предоперационном этапе позволит определить необходимость назначения омега-3 ПНЖК в дополнении к стандартной терапии пациентов с ИБС, подвергающихся КШ. Комплексная программа прогнозирования и первичной профилактики ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся КШ с обозначением тактики ведения представлена на рисунке 5.

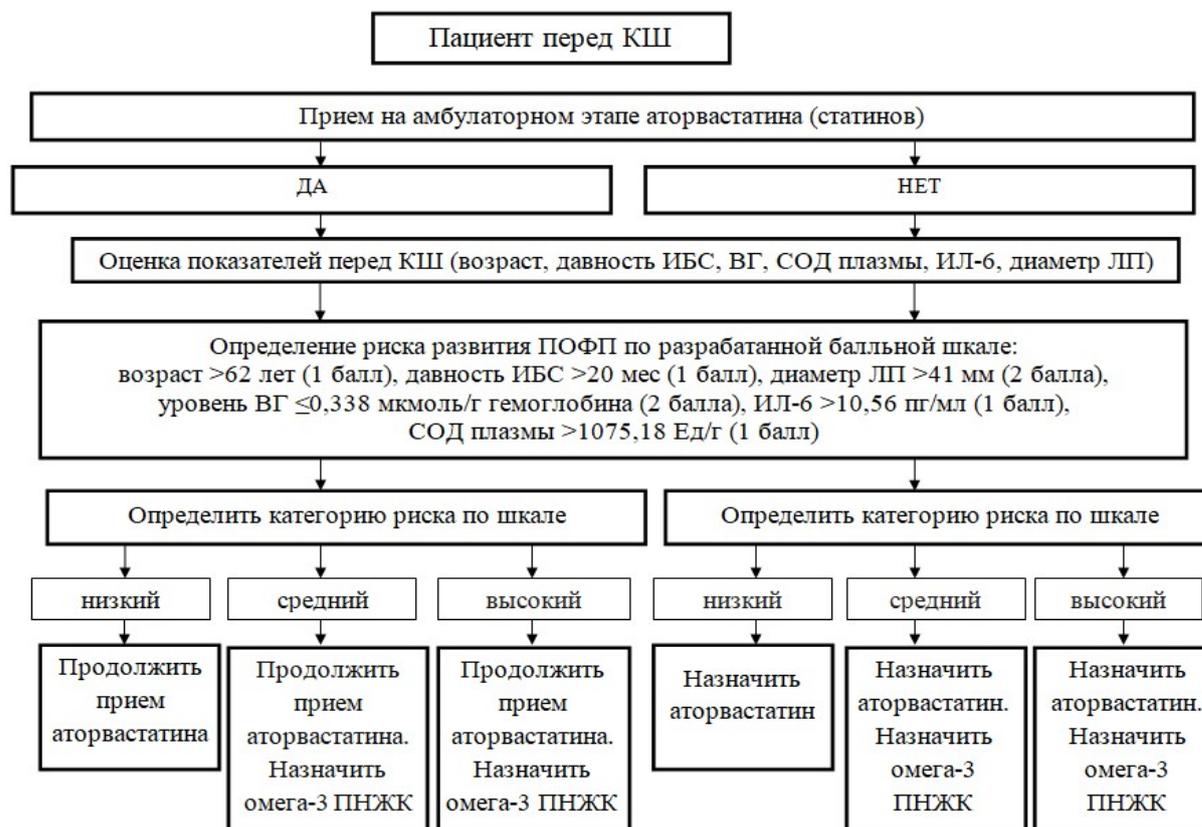


Рисунок 5 – Комплексная программа прогнозирования и первичной профилактики ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся КШ

Таким образом, по результатам проводимого исследования выявлены показатели, определявшие риск развития ПОФП у больных, подвергавшихся КШ. Профилактическая стратегия для пациентов на стационарном предоперационном этапе предполагает ряд последовательных мероприятий:

1. Оценить в предоперационном периоде уровень клинических (возраст, давность ИБС) гемодинамических (диаметр ЛП), концентрацию лабораторных (ИЛ-6, ВГ, СОД плазмы) маркеров для расчета прогноза риска развития ПОФП.

Статистически значимыми показателями в отношении прогноза развития ПОФП у больных, подвергавшихся КШ, на предоперационном этапе явились возраст > 62 лет, давность ИБС >20 месяцев, диаметр ЛП >41

мм, ИЛ-6 >10,56 пг/мл, СОД плазмы >1075,18 Ед/г, ВГ \leq 0,338 мкмоль/г гемоглобина.

2. Провести расчет риска возникновения ПОФП по разработанной балльной шкале: низкий риск (0-2 балла); средний риск (3-4 балла); высокий риск (5-8 баллов).

3. Принять решение о назначении омега-3 ПНЖК в предоперационном периоде в дополнении к аторвастатину с последующим продолжением терапии в течение 3 недель в послеоперационном периоде КШ.

Применение омега-3 ПНЖК в комбинации с аторвастатином у пациентов с ИБС сопровождалось дополнительным снижением риска развития ПОФП на 12,8% ($p=0,008$). Если пациент отнесен к группе низкого риска развития ПОФП, назначение омега-3 ПНЖК не требуется. Если больной отнесен к группе среднего риска, рекомендуется назначение омега-3 ПНЖК в дополнение к аторвастатину. Если пациент отнесен к группе высокого риска, требуется назначение омега-3 ПНЖК для снижения риска возникновения ПОФП.

4. Оценить на фоне применения омега-3 ПНЖК эффективность предоперационной подготовки больных ИБС, подвергающихся КШ, по клиническим данным, учитывая частоту новых случаев ПОФП, по динамике показателей воспаления, окислительного стресса и фибрирования.

Положительный эффект омега-3 ПНЖК по снижению риска ПОФП, продемонстрированный в исследовании, возможно, обусловлен несколькими механизмами. Воспаление является одним из ключевых компонентов, который наблюдается при проведении КШ, поэтому меньшая степень активации факторов воспаления может способствовать уменьшению риска возникновения ПОФП. По полученным данным отмечается более низкий уровень интерлейкинов в группе омега-3 ПНЖК при сравнении с группой без соответствующего лечения, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата.

Омега-3 ПНЖК оказывают антиоксидантный эффект (Innes J. K. et al., 2018). В группе пациентов, принимающих омега-3 ПНЖК, отмечалось незначительное повышение уровня МДА и значимое снижение СОД плазмы. Очевидно, это свидетельствует о незначимой активации окислительного стресса на фоне интенсивного потребления факторов антиоксидантной защиты. В литературе рассматривается воздействие омега-3 ПНЖК на мембранные фосфолипиды, а также их прямое влияние на неэстерифицированные жирные кислоты в миокарде. ПНЖК предупреждают

ингибирование натрий-калиевой АТФ-азы, снижая транспорт кальция внутрь клетки. ЭПК и ДГК также могут прямо влиять на активность кальциевых каналов L-типа, что приводит к уменьшению содержания свободного цитозольного иона кальция, который стабилизирует электрическую возбудимость миоцитов для предотвращения аритмии (Billman G.E., 2013; Calder P., 2013). В представленном исследовании наблюдалось повышение омега-3 индекса, низкий уровень которого ассоциирован с развитием ПОФП при проведении КШ.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий составила 29,7% при выполнении планового коронарного шунтирования. Пациенты с ПОФП оказались старше на 3 года ($p=0,008$), имели на 44,5 месяца большую длительность ИБС ($p=0,01$); у них на 21% чаще встречался III ФК стенокардии ($p=0,0003$) и на 18,7% ХСН III класса по NYHA ($p=0,002$) по сравнению с больными без аритмии.
2. Факторами оперативного воздействия, ассоциированными с развитием ПОФП, у пациентов с ИБС, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, явились время пережатия аорты более 45 минут (ОШ 2,4, $p=0,04$) и время ишемии более 19 минут (ОШ 2,0, $p=0,02$).
3. Предикторами развития ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, явились диаметр левого предсердия >41 мм (ОШ 4,3, 95% ДИ 2,0-9,7), послеоперационный уровень интерлейкина-6 $>22,07$ пг/мл (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,4-8,2), послеоперационный уровень интерлейкина-8 $>9,67$ пг/мл (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,2-7,3), послеоперационная концентрация супероксиддисмутазы плазмы $>1100,5$ Ед/г (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,4-9,2), восстановленный глутатион после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,2-6,3), глутатионпероксидаза после операции $\leq 17,36$ мМоль/г гемоглобина (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,1-8,2), глутатионредуктаза после операции $\leq 2,99$ мМоль/г гемоглобина (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,1-5,7), малоновый диальдегид после операции $>1,25$ мкмоль/г гемоглобина (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,2-7,9), активность матриксной металлопротеиназы-9 после операции $>34140,3$ /мг белка плазмы (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,01-5,1), суммарный оксид азота плазмы (нитриты+нитраты) после операции $>36,4$ мкмоль/л (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1-5,9), омега-3 индекс после операции $\leq 1,59\%$ (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,5-9,1).

4. Анализ генетических полиморфизмов в группе пациентов с ИБС, не принимавших омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, показал, что отношение шансов возникновения фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования для аллеля G гена MMR-9 A8202G составило 2,1 (95% ДИ 1,1-9,6, $p=0,04$).

5. Среди пациентов с ИБС, принимавших омега-3 ПНЖК, ПОФП возникла у 16,9% больных против 29,7% пациентов, не принимавших данный препарат. Факторами риска возникновения ПОФП явились возраст >62 лет (ОШ 6,8, 95% ДИ 1,6-28,7), диаметр левого предсердия >40 мм (ОШ 8,5, 95% ДИ 1,6-45,5), восстановленный глутатион после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина (ОШ 8,1, 95% ДИ 1,7-38,6), малоновый диальдегид после операции $>1,9$ мкмоль/г гемоглобина (ОШ 5,4, 95% ДИ 1,2-24,9), активность матриксной металлопротеиназы-9 после операции >24871 /мг белка плазмы (ОШ 5,7, 95% ДИ 1,2-27,4), омега-3 индекс после операции $\leq 1,72\%$ (ОШ 5,5, 95% ДИ 1,1-21,3).

6. Применение аторвастатина способствовало уменьшению новых случаев фибрилляции предсердий после плановой операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца и составило 18,3% против 42,1% пациентов, не принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе ($p=0,002$). В группе больных, принимавших аторвастатин, отмечается более низкий уровень интерлейкина-6 на 22,4% ($p=0,043$), малонового диальдегида на 73,8% ($p=0,01$), матриксной металлопротеиназы-9 на 26,5% ($p=0,03$), высокая концентрация восстановленного глутатиона на 36,7% ($p=0,02$), глутатионредуктазы на 10% ($p=0,04$), омега-3 индекса на 42,7% ($p=0,02$) в послеоперационном периоде при сравнении с пациентами без соответствующего лечения.

7. Назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в периоперационном периоде коронарного шунтирования в данном исследовании сопровождалось снижением числа эпизодов послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, не принимавших аторвастатин на амбулаторном этапе, при сравнении с группой больных без указанной терапии (18,4% против 42,1%, $p=0,003$). Среди больных, принимавших омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, в послеоперационном периоде наблюдалась меньшая концентрация интерлейкина-6 на 46,7% ($p=0,002$), интерлейкина-8 на 25,8% ($p=0,035$), супероксиддисмутаза плазмы на 78,4% ($p=0,006$), миелопероксидаза на 21,6% ($p<0,0001$), малонового диальдегида на 53,9% ($p=0,04$), матриксной

металлопротеиназы-9 на 25,1% ($p=0,02$), высокая концентрация восстановленного глутатиона на 34,5% ($p=0,01$), омега-3 индекса на 45% ($p=0,008$) при сравнении с пациентами без соответствующего лечения.

8. Созданная балльная шкала (возраст >62 лет (1 балл), давности ИБС >20 мес (1 балл), диаметра ЛП >41 мм (2 балла), уровня ИЛ-6 $>10,56$ пг/мл (1 балл), уровня СОД плазмы $>1075,18$ Ед/г (1 балл), концентрации ВГ $\leq 0,338$ мкмоль/г гемоглобина (2 балла)) позволяет прогнозировать риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, на предоперационном этапе.

9. Разработана комплексная программа прогнозирования и первичной профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, с учетом клинических, эхокардиографических показателей, параметров воспаления и окислительного стресса, что позволит оптимизировать дифференцированную терапию омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и аторвастатином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца при подготовке к коронарному шунтированию рекомендуется оценка риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий в соответствии с разработанной балльной шкалой с учетом таких показателей, как возраст больного, давность ишемической болезни сердца, диаметр левого предсердия, супероксиддисмутаза плазмы, восстановленный глутатион эритроцитов, интерлейкин-6.

2. Следует определить группу риска, присваивая каждому показателю определенное количество баллов: возраст >62 лет (1 балл), давность ИБС >20 мес (1 балл), диаметр ЛП >41 мм (2 балла), уровень ИЛ-6 $>10,56$ пг/мл (1 балл), уровня СОД плазмы $>1075,18$ Ед/г (1 балл), концентрация ВГ $\leq 0,338$ мкмоль/г гемоглобина (2 балла). Необходимо выделение групп риска: I — группа низкого риска развития ПОФП: 0-2 балла; II — группа среднего риска развития ПОФП: 3-4 балла; III — группа высокого риска развития ПОФП: 5-8 баллов.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию, необходимо определить тактику ведения и назначения дифференцированной терапии с помощью созданной

комплексной программы первичной профилактики ПОФП. Рекомендуется назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам среднего и высокого риска развития ПОФП при отсутствии противопоказаний.

4. Аторвастатин следует назначить тем пациентам, которые не принимали его на амбулаторном этапе, и продолжить прием препарата в стационаре в случае предшествующего применения его на амбулаторном этапе.

5. В случае предшествующего применения аторвастатина пациентам среднего и высокого риска следует назначить омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты для дополнительного снижения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении планового коронарного шунтирования.

6. Оценка показателей воспаления (интерлейкина-6, интерлейкина-8), фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-9) и маркеров окислительного стресса плазмы крови (миелопероксидазы, супероксиддисмутаза) и эритроцитов (восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, малонового диальдегида), докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот с расчетом омега-3 индекса, также аллеля G гена MMP-9 A8202G может использоваться для углубленного изучения состояния пациентов при проведении коронарного шунтирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Совершенствование разработанной комплексной программы прогнозирования и профилактики фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановому коронарному шунтированию, анализ целесообразности включения новых показателей воспаления, окислительного стресса, фиброобразования, генетических полиморфизмов позволит повысить эффективность стратификации риска развития указанной аритмии и проведения персонализированной медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т.95, №8. – С. 693–699.**

2. Динамика показателей воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиальной ишемии при коронарном шунтировании с

использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, Л. В. Лимарева // Российский медицинский журнал. - 2016. – Т. 22, № 3. – С. 116–120.

3. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, А. О. Рубаненко, Ю. В. Щукин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 72–79.

4. Комбинация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и статинов в профилактике фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 817–823.

5. Объем оперативного вмешательства при проведении коронарного шунтирования и риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, Д. В. Дупляков // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 11. – С. 55–59.

6. Полиморфизм гена матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко, С. А. Шавкунов, Н. А. Кириченко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2015. – № 82. – С. 21–26.

7. Полиморфизм генов интерлейкина-6, интерлейкина-10, супероксиддисмутазы и ангиотензинпревращающего фермента и риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, С. А. Шавкунов // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, №10. – С. 37–42.

8. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, Л. В. Лимарева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 20–24.

9. Рубаненко, О. А. NT-proBNP и С-реактивный белок как предикторы возникновения фибрилляции предсердий при операции коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2016. - Т. 15, № 2(88). – С. 88–92.

10. Рубаненко, О. А. Аторвастатин снижает риск развития фибрилляции предсердий при открытых операциях на сердце / О. А. Рубаненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы V научно-

образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа. – Нальчик, 2015. – № 14. – С. 45.

11. Рубаненко, О. А. Вклад клинико-инструментальных и хирургических показателей в развитие послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Российский кардиологический журнал. Материалы форума 3-й международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва, 2015. – № 4, S1. – С. 84–85.

12. Рубаненко, О. А. Влияние многососудистого шунтирования на возникновение фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2015. – С. 540–541.

13. Рубаненко, О. А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – Т. 140, № 1. – С. 18–22.

14. Рубаненко, О. А. Комбинированная терапия аторвастатином и омега-3 ПНЖК в первичной профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы VI Всероссийской конференции. – Самара, 2017. – С. 83.

15. Рубаненко, О. А. Послеоперационная фибрилляция предсердий при разных методах реваскуляризации миокарда / О. А. Рубаненко // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы IV Всероссийской конференции. – Самара, 2015. – С. 73.

16. Рубаненко, О. А. Послеоперационная фибрилляция предсердий у лиц пожилого возраста / О. А. Рубаненко // Вестник аритмологии. – 2015. – № 80. – С. 26–30.

17. Рубаненко, О. А. Превентивный подход к послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы V Всероссийской конференции. – Самара, 2016. – С. 152.

18. Рубаненко, О. А. Предикторы воспаления и миокардиального повреждения в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы V научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа – Нальчик, 2015. – № 14. – С. 44.

19. Рубаненко, О. А. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий при операциях на сердце / О. А. Рубаненко // Кардиология 2016: вызовы и пути решения. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2016. – С. 68.

20. Рубаненко, О. А. Роль NT-proBNP и С-реактивного белка в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2016. – № 15. – С. 163.

21. Рубаненко, О. А. Роль показателей окислительного стресса в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы VII Всероссийской конференции. – Самара, 2018. – С. 19.

22. Рубаненко, О. А. Роль факторов воспаления в развитии фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов // Кардиология: новости, мнение, обучение. – 2015. – № 2. – С. 43-47.

23. Рубаненко, О. А. Факторы воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения в развитии фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / О. А. Рубаненко // Кардиология в XXI веке: традиции и инновации. Материалы Всероссийской конференции и Международного форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества. – Рязань, 2016. – С. 87.

24. Рубаненко, О. А. Факторы риска развития фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / О. А. Рубаненко // Успехи геронтологии. – 2016. – Т.29, № 3. – С. 481–486.

25. Рубаненко, О. А. Эффективность терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 461–466.

26. Рубаненко, О. А. Динамика маркеров окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, А. О. Рубаненко // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Самара, 2019. – С. 16–17.

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

28. Рубаненко, О. А. Распространенность фибрилляции предсердий после реваскуляризации миокарда у больных пожилого возраста / О. А. Рубаненко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы VI Международного форума кардиологов и терапевтов. - 2017. – № 16. – С. 248–249.

29. Рубаненко, О. А. Участие генетического полиморфизма матриксной металлопротеиназы и его ингибитора в иницировании фибрилляции предсердий после реваскуляризации миокарда / О. А. Рубаненко // Российский кардиологический журнал. Материалы 4-й международного образовательного форума «Российские дни сердца». - Москва, 2016.- № 4, S 1. – С. 73-74.

30. **Факторы воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиального повреждения при коронарном шунтировании у пациентов с одно- и многососудистым поражением коронарного русла / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. - № 3(24). – С. 89-94.**

31. **Факторы, ассоциированные с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, Д. В. Кузнецов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 9. – С. 50–54.**

32. Фибрилляция предсердий как осложнение кардиохирургических вмешательств / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы IV Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2015. – № 4S – С. 189.

33. **Фибрилляция предсердий при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 11. – С. 13–17.**

34. **Фибрилляция предсердий при проведении коронарного шунтирования / О. А. Рубаненко, О. В. Фатенков, С. М. Хохлунов, Л. В. Лимарева // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 4. – С. 53–56.**

35. **Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase - 9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase - 1 and development of postoperative atrial fibrillation in elderly patients / O. A. Rubanenko, A. O. Rubanenko, L. V. Limareva, Iu. V. Shchukin // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 48–52.**

36. **Rubanenko, O. A. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft / O. A. Rubanenko, O. V. Fatenkov, S. M. Khokhlunov // Journal of Geriatric Cardiology. – 2016. – Т. 13, № 5. – P. 444–449.**

ИЗОБРЕТЕНИЯ И СВИДЕТЕЛЬСТВА РФ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пат. RU 2592148 С1, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца / Авторы: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О. Патентообладатель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка 2015131248/14 от 27.07.2015, опубл. 20.07.2016, бюл. № 20.

2. Пат. RU 2610922 С, МПК А61В 5/00 (2006.01); G01N 33/48 (2006.01). Способ стратификации риска возникновения фибрилляции предсердий у больных с кардиоваскулярной патологией после проведения реконструктивных кардиохирургических вмешательств / Автор: Рубаненко О. А. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка 2015149169 от 16.11.2015, опубл. 17.02.2017, бюл. № 5.

3. Пат. RU 2616130 С1, МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ оценки послеоперационной фибрилляции предсердий у больных, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда / Авторы: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка: 2016108381 от 09.03.2016, опубл. 12.04.2017, бюл. № 11.

4. Программа дифференцированной фармакотерапии для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2017615059 от 03.05.2017 / Авторы: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Фатенков О. В. Правообладатели: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Фатенков О. В. Номер и дата поступления заявки: 2017611993 от 13.03.2017.
5. Пат. RU 2722052 С1, МПК А61В 17/00 (2020.02); А61К 31/20 (2020.02); А61В 8/00 (2020.02). Способ определения риска развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца, принимающих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, после проведения коронарного шунтирования / Авторы: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Щукин Ю. В. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка 2019145633 от 30.12.2019, опубл. 26.05.2020, бюл. № 15.
6. Программа прогнозирования и первичной профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергающихся плановой операции коронарного шунтирования. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2021611630 от 02.02.2021 / Авторы: Рубаненко О. А., Щукин Ю. В., Богущ В. В., Рязанова Т. К., Рубаненко А. О. Правообладатели: Рубаненко О. А., Щукин Ю. В., Богущ В. В., Рязанова Т. К., Рубаненко А. О. Номер и дата поступления заявки: 2021610294 от 13.01.2021, бюл. № 2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГ – восстановленный глутатион
ГМК-КоА – 3-гидрокси-3 -метилглутарил-коэнзим А
ГПО – глутатионпероксидаза
ГР – глутатионредуктаза
ДГК – докозагексаеновая кислота
ДО – до операции
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИЛ – интерлейкин
КШ – коронарное шунтирование
ЛП – левое предсердие

МДА – малоновый диальдегид
МИМ – метод лазерной интерференционной микроскопии
МПО – миелопероксидаза
МШ – многососудистое шунтирование
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОдШ – однососудистое шунтирование
ОШ – отношение шансов
ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПО – после операции
ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий
РС – работающее сердце
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С-реактивный белок
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ФП – фибрилляция предсердий
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота
АОРР – продукты окисления белков
IL – интерлейкин
ММП – матриксные металлопротеиназы
МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
NO – оксид азота (нитриты и нитраты)
NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пропептид
NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов (New York Heart Association)
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
SOD – супероксиддисмутаза

