

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВАСИЛЕЦ ЛЮБОВЬ МИХАЙЛОВНА

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАРОКСИЗ-
МАЛЬНОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

14.00.06 - кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск - 1991

Работа выполнена в Пермском
государственном медицинском институте

Научный руководитель: доктор медицинских наук
профессор А.В.ТУЕВ

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
профессор А.В.ЛИРМАН
доктор медицинских наук
профессор Я.И.КОЦ

Ведущая организация: НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова
ВКНЦ АМН СССР

Защита диссертации состоится "23" октября 1991 г.
в 10 часов на заседании Специализированного Совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ПФП) является одним из часто встречающихся нарушений ритма сердца (А.В.Недоступ, 1982; А.А.Обухова, 1986; А.С.Сметнев и соавт., 1988; I.S. Alpert et al., 1988; R. Frey et al., 1988). Она может осложнять течение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, но нередко возникает и при отсутствии каких-либо явных органических поражений сердца (А.Г.Горгаслидзе и соавт., 1989; В.Н.Дзяк, 1979; И.К.Латогуз и соавт., 1988; А.В.Недоступ, 1987; R. Frey et al., 1988; R. Hait et al., 1987; W.H. Lee, 1985; N. Takahashi et al., 1981). Регулярно повторяясь на протяжении длительного времени, эта аритмия приобретает характер самостоятельного заболевания и требует специального лечения. Оно может проводиться в настоящее время с помощью лекарственных препаратов, электроимпульсной терапии и электрической стимуляции сердца, а также с помощью некоторых хирургических вмешательств (Л.А.Бокерия, 1989; А.В.Недоступ, 1987; В.И.Чазов, 1972; J. Bredikis, 1987). Несмотря на достаточно большой арсенал антиаритмических препаратов, лечение больных с данным нарушением ритма сердца представляет сложную задачу и не всегда достаточно эффективно (Абдан Абдалла, 1988; Р.С.Шифрина, 1980; L. Olhaberriquet et al., 1989).

Лечение больных с пароксизмальными нарушениями ритма направлено на купирование пароксизмов и предупреждение новых приступов (В.С.Гасилин и соавт., 1979; Н.А.Мазур, 1988; D.S. Morris et al., 1980). Если купирование приступов в большинстве случаев не вызывает существенных затруднений, то основные сложности возникают при проведении их профилактики. Ни одно из существующих антиаритмических средств не лишено побочных явлений, опасных взаимодействий при комбинации с другими лекарственными препаратами, индивидуальных особенностей фармакокинетики и не может считаться идеальным и безопасным препаратом (Абдан Абдалла, 1990). Все это обуславливает поиск эффективных методов лечения в процессе изучения новых аспектов патогенеза ПФП.

Один из возможных подходов к коррекции нарушения ритма сердца является изучение механизмов ритмогенеза на молекулярном уровне. В настоящее время доказано, что развитие многих патологических процессов в живых клетках связано с нарушением структуры и функции их биологических мембран (Ю.М.Лопухин и соавт.,

1983; Л.И.Ольбинская, 1986). Это положение приемлемо и к клеткам миокарда и проводящей системы сердца, функции которых, прежде всего, обеспечиваются мембранными структурами. Среди молекулярных механизмов нарушения структуры и функции мембран выделяют перекисное окисление липидов (ПОЛ), активацию фосфолипидов, механическое растяжение мембраны, обусловленное нарушением осмотического баланса, адсорбцию на мембране поверхностно-активных веществ (Л.И.Абрамова и соавт., 1985). Все четыре механизма тесно взаимосвязаны, но очевидно, что основным является ПОЛ (Ю.П.Владимиров и соавт., 1972; Л.В.Кактуровский, 1986).

В ряде работ показано выраженное аритмогенное действие индукции ПОЛ (Л.А.Василец и соавт., 1989; Ф.З.Меерсон и соавт., 1988). Некоторые авторы считают, что существует несомненная связь между интенсификацией ПОЛ, снижением антиокислительной активности (АОА) крови и нарушением ритма сердца и проводимости у людей (В.И.Ибрагимова, 1989; А.И.Олесин и соавт., 1991; А.В.Туев и соавт., 1991). Кроме того, в экспериментальных исследованиях, выполненных на изолированных препаратах сердца крысы, убедительно продемонстрировано возникновение фибрилляции сердца при патологической индукции ПОЛ и возможность ее коррекции или уменьшения предварительным введением антиоксидантов (АО) (Л.А.Василец, 1986; И.М.Корочкин и соавт., 1989; В.В.Фролькис и соавт., 1986). Сообщений, посвященных роли ПОЛ в патогенезе ПЖФП у людей и возможности применения АО для профилактики пароксизмов в доступной литературе мы не встретили.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось изучение состояния показателей системы перекисного окисления липидов – антиокислительной активности (ПОЛ-АОА) крови, их взаимосвязь с аритмогенной готовностью миокарда у больных с ПЖФП и оценка эффективности применения АО в комплексной терапии у больных при этом нарушении ритма сердца.

Для реализации указанной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить основные показатели электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ) у больных с ПЖФП.

2. Изучить состояние системы ПОЛ-АОА крови больных с ПЖФП в зависимости от электрофизиологических параметров проводящей системы сердца, варианта гиперлиппротеидемии (ГЛП) и аритмогенной готовности миокарда у больных с ПЖФП.

3. Определить взаимосвязь между показателями системы ПОЛ-АОА крови, липидного спектра и аритмогенной готовности миокарда у больных с ПФФП.

4. Изучить динамику показателей ЭФИ, ПОЛ, АОА и липопротеидного спектра крови у больных с ПФФП при лечении АО, базисными антиаритмическими препаратами и их сочетанным применением.

5. Оценить эффективность лечения АО больных с ПФФП при их курсовом (21 день) и длительном (4 месяца) применении в комплексе с антиаритмическими препаратами и отдельно.

6. Определить показания и разработать методику антиоксидантной терапии у больных с ПФФП.

Научная новизна работы. Впервые изучено состояние системы ПОЛ-АОА крови больных с ПФФП в зависимости от электрофизиологических параметров сердца, варианта ГЛП и диагноза основного заболевания. Показано, что у больных с ПФФП имеется дисбаланс системы ПОЛ-АОА крови, заключающийся в повышении уровня малонового диальдегида эритроцитной массы ($МДА_{эМ}$) у всех больных и снижении уровня антиокислительной активности эритроцитной массы ($АОА_{эМ}$) у больных с нарушением функции синусового узла. Степень дисбаланса зависит от ГЛП, базисного диагноза и наличия дисфункции синусового узла (ДСУ). Наиболее значимые изменения наблюдаются при идиопатической ПФФП (ИПФФП), ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), при идиопатическом СССУ (ИСССУ) и СССУ на фоне ИБС, а также при нарушении липидного обмена - при ГЛП ПА и IY типов.

Нарушение системы ПОЛ-АОА крови при ПФФП, тесно связанные с ГЛП, являются одним из звеньев патогенеза фибрилляции предсердий (ФП), что подтверждается наличием прямой связи между повышением уровня $МДА_{эМ}$ и высокой аритмогенной готовностью миокарда больных с ПФФП, выраженными нарушениями липидного обмена, тесно связанными с нарушениями ПОЛ и положительной динамикой клинических, биохимических, электрофизиологических параметров в процессе лечения АО.

В работе установлена положительная динамика клинико-биохимических и электрофизиологических показателей в процессе АО-терапии, независимо от диагноза основного заболевания. Выявлена зависимость эффективности АО-терапии при ПФФП от ряда показателей ЭФИ, исходного состояния ПОЛ, АОА и липидного спектра (ЛС).

Практическая ценность работы заключается в том, что в ней содержатся научно-клиническое обоснование и конкретная фактическая информация по оценке терапевтической эффективности применения АО у больных с ПЭФП. Разработаны схемы лечения АО у больных с ПЭФП, определена длительность назначения АО в комплексе с антиаритмическими препаратами (ААП) и отдельно в зависимости от состояния ПОЛ, АОА, ЛС крови и возраста больного. Изучены основные показания для назначения АО при ПЭФП.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. ПЭФП сопровождается дисбалансом системы ПОЛ-АОА крови, проявляющаяся повышением уровня $MDA_{гм}$ и снижением $AOA_{эм}$. Степень дисбаланса зависит от диагноза основного заболевания, наличия гиперлипидемии и нарушения функции синусового узла.

2. Тесная корреляционная связь между повышением уровня $MDA_{эм}$ и высокой аритмогенной готовностью миокарда при "идиопатической" пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, между гиперлипидемией и нарушением ПОЛ, а также положительная динамика клинических, биохимических и электрофизиологических параметров в процессе лечения антиоксидантами указывает на участие системы ПОЛ-АОА в патогенезе фибрилляции предсердий.

3. Терапия АО является целесообразной при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, независимо от диагноза основного заболевания. Эффект антиоксидантной терапии проявляется улучшением функции синусового узла, снижением аритмогенной готовности миокарда, а также положительной динамикой клинических, биохимических и электрофизиологических параметров, более выраженной при длительном применении антиоксидантной терапии. Длительный курс зависит от исходных показателей ПОЛ, АОА, липидного спектра крови и возраста больного.

Реализация работы. Результаты исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения Пермской орден на "Знак Почета" областной клинической больницы, Пермского областного кардиологического диспансера и отделения острой коронарной патологии МСЧ № 4 г.Перми.

Апробация работы и публикации. Основные положения диссертации доложены на заседаниях Пермских научных медицинских обществ терапевтов и кардиологов в 1990 г. и опубликованы в тезисах докладов III съезда терапевтов Пермской области "Актуальные

вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов", Пермь, 1989; в материалах научно-практической конференции, посвященной памяти профессора М.В.Бургсдорфа, Челябинск, 1990; тезисах докладов научно-практической межтерриториальной конференции "Амбулаторная бальнеофизиотерапия", Пермь, 1990. Аprobация диссертации состоялась 27 мая 1991 г. на совместном заседании кафедр госпитальной терапии № I, внутренних болезней педиатрического факультета и научной проблемной комиссии "Физиология и патология сердечно-сосудистой системы" Пермского государственного медицинского института.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных данных, выводов, списка литературы, приложения. Работа содержит 10 рисунков и 65 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных больных и использованных методов. Обследовано 130 больных с ПФП и 20 здоровых лиц (контрольная группа). В основную группу включены 84 мужчины и 46 женщин в возрасте от 20 до 66 лет (средний возраст $47,6 \pm 19,38$). У двух третей больных (59,23%) основным диагнозом была ИБС, миокардиодистрофия различного генеза у 10%, идиопатическая ПФП у 15% больных. Продолжительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 22 лет. В 51,5% случаев длительность заболевания составила 1-2 года, более 5 лет - у 26,1% и меньше года у 5,3% больных. Частота пароксизмов у 35,3% больных была реже 1 раза в 3 месяца, у 30,77% - ежемесячно, у 23,1% еженедельно и только у 8,4% - ежедневно и чаще. Продолжительные приступы, более 6 часов, наблюдались у 39,2% пациентов, средней продолжительности от 30 минут до 6 часов - у 37,6%. Длительный анамнез, частые и продолжительные пароксизмы были в основном у больных с сочетанной патологией. При ИПФП наблюдались короткие пароксизмы до 30 минут, реже от 30 минут до 6 часов, анамнез заболевания у этих больных составил 1-2 года.

Комплекс обследования включал общеклинические методы, ЭФИ сердца, длительное (24-часовое) мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (ВЭМ) или тест предсердной стимуляции (ТПС), исследова-

ние ПОЛ крови по уровню малонового диальдегида плазмы и эритро-массы ($\text{МДА}_\text{п}$, $\text{МДА}_\text{эм}$), а также общей антиокислительной активности плазмы и эритро-массы ($\text{АОА}_\text{п}$, $\text{АОА}_\text{эм}$) и липопротеидного спектра крови (ЛС). Обследование проводилось до и после лечения.

Электрофизиологическое исследование сердца проводили методом чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧпЭС) на интактном фоне, а также после полной фармакологической вегетативной блокады (ФВБ) (З.Д.Римша, 1983; M.Nishimura et al., 1986; P.Alboni, 1984; K.K.Sethi et al., 1986). Для ЧпЭС использовали модифицированный кардиостимулятор ЭКСН-1, 2- или 6-канальный "Элкар" с кардиоскопом, многополюсные электроды производства СКБ г.Каменец-Подольска. Определяли следующие параметры: исходная ЧСС, ЧСС после ФВБ-истинная ЧСС (ЧСС_0), время восстановления функции СУ максимальное и среднее на интактном фоне и после ФВБ-истинное ($\text{ВВ}\Phi\text{СУ}_\text{макс}$, $\text{ВВ}\Phi\text{СУ}_\text{ср}$, $\text{ВВ}\Phi\text{СУ}_\text{о/макс}$, $\text{ВВ}\Phi\text{СУ}_\text{о/ср}$), коррелированное $\text{ВВ}\Phi\text{СУ}$ на интактном фоне и после ФВБ-истинное ($\text{КВВ}\Phi\text{СУ}_\text{макс}$, $\text{КВВ}\Phi\text{СУ}_\text{ср}$, $\text{КВВ}\Phi\text{СУ}_\text{о/макс}$, $\text{КВВ}\Phi\text{СУ}_\text{о/ср}$) "точку" Венкебаха АВ-проводящей системы (ТВ). Проводили провокацию пароксизмов учащающей, конкурирующей, сверхчастой и программированной стимуляцией.

Длительное мониторирование ЭКГ проводили в течение 24 часов, отечественными портативными кардиомониторами с последующим анализом на дешифраторе (комплекс "Лента М-Т").

Пробу с дозированной физической нагрузкой проводили по методу С.В.Клименко и соавт., 1984.

Тест предсердной стимуляции проводили и оценивали по методу Ю.Ю.Бредикиса, 1987.

Перекисное окисление липидов оценивали по ТБК-тесту (И.Д. Стальная, Т.Г.Гаршвили, 1977; В.Б.Гаврилов, 1985), определяя $\text{МДА}_\text{п}$ и $\text{МДА}_\text{эм}$. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-16. Исследование выполняли в дуплетах. АОА плазмы и эритро-массы определяли по степени ингибирования ПОЛ в модельной системе (суспензия липопротеидов желтка куриных яиц), в качестве маркера пероксидации использовали МДА (А.И.Марзоев и соавт., 1985).

Липидный спектр крови. Общий холестерин (ХС) определяли по методу Илька (В.Г.Колб, 1962), альфа-ХС (ХС) (В.Г.Колб, 1982), триглицериды исследовали с помощью стандартных наборов фирмы

"Lachema" (ЧССР). ДЛП фенотипировали согласно методическим рекомендациям А.Н.Климова с соавт., 1984, по Фредриксону.

Программы лечения. Проведено лечение по семи программам, из них три были основными, содержащими антиоксиданты (АО), и три - контрольными, содержащими антиаритмические препараты (ААП) и плацебо. Комплекс АО состоял из токоферола (ТФ) - 300 мг/сут., ретинола (Р) - 35 мг/сут и аскорбиновой кислоты (АК) - 250 мг/сут. Антиаритмическая терапия предусматривала применение ААП по стандартным схемам: кордарон по схеме ВКНЦ или этацинин - 150 мг/сут или ритмилен - 200 мг/сут.

1 программа - комплекс АО в течение 21 дня - 30 больных.

2 программа - комплекс АО в сочетании с ААП в течение 21 дня - 35 больных.

3 программа - ААП в течение 21 дня - 27 больных.

4 программа - комплекс АО в течение 4 месяцев - 12 больных.

5 программа - комплекс АО в сочетании с ААП в течение 4 месяцев - 9 больных.

6 программа - ААП в течение 4 месяцев - 10 больных.

7 программа - плацебо в течение 21 дня - 7 больных.

Программы - 1, 2, 4 и 5 были основными; 3, 6 и 7 - контрольными, причем 7 программа была контрольной для 1 программы, 3 - для 2 программы, 6 - для 4 и 5 программ.

1 программа предусматривала внутримышечное введение комплекса АО. 3 программа включала антиаритмическую терапию в зависимости от диагноза основного заболевания, применялся один из ААП. 2 программа объединяла комплекс 1 и 3 программ. При проведении 4 программы больные в течение 21 дня получали комплекс АО внутримышечно, затем лечение продолжали поддерживающими дозами ТФ - 150 мг/сут, и АК 250 мг/сут перорально в течение 3 месяцев. 6 программа предусматривала антиаритмическую терапию по схеме 3 программы в течение 21 дня, затем ААП назначались в поддерживающих дозах: кордарон - 200 мг/сут, этацинин - 50 мг/сут, ритмилен - 50 мг/сут через день в течение 3 месяцев, причем использовался только один ААП. 5 программа предусматривала применение комплекса АО и ААП по схемам 5 и 6 программ.

Математическая обработка материала проведена методом вариационной статистики (А.Афифи, 1962; Л.С.Каминский, 1964; В.В.Власов, 1988) с применением ЭВМ IBM PC AT, на языке BASIC. Составлены специальные программы многомерного статистического анализа с применением интегральных индексов и многомерного сравнительного анализа эффективности. Интегральные индексы были ве-

дены для системы ПОЛ, ЛС и ЭЭГ параметров, они учитывали показатели у здоровых лиц, возрастные и половые колебания и отражали степень изменения этих параметров при ПФФП. Индексы были введены в связи с большой вариабельностью данных как у здоровых лиц, так и у больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-электрофизиологическая характеристика больных с ПФФП. Взаимосвязь липидной пероксидации, электрофизиологических параметров и липидного обмена у больных с ПФФП. Основным этиологическим фактором развития ПФФП явилась ИБС - 59,23% больных, из них у 13,07% - в сочетании с ГБ, у 16,16% ИБС осложнялась СССУ, у 11,56% - ИБС сочеталась с ГБ и осложнялась СССУ. Миокардиодистрофии (МД) различного генеза диагностированы в 13% случаев. Небольшую группу составили больные с синдромами ВПУ и ССУ - 5,38% и 10%, соответственно. У 15,38% больных не удалось выявить причину аритмии доступными нам методами и она была расценена как ИПФФП.

Продолжительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 22 лет. В 51,54% случаев длительность заболевания составила 1-2 года. Частота пароксизмов реже 1 раза в 3 месяца была у 36,38% больных, ежемесячно - у 30,77%, еженедельно - у 23,07% и ежедневно и чаще - у 8,46% больных. Длительный анамнез и частые пароксизмы были в основном у больных с сочетанной патологией. При ИПФФП длительность болезни была 1-2 года в 75,76% и характеризовалась наличием редких приступов.

В процессе ЭЭГ сердца патологии со стороны проводящей системы в виде СССУ обнаружена у 37,69% больных, причем максимальные изменения наблюдались при ИБС в сочетании с ГБ. Ускоренная АВ-проводимость диагностирована у больных ИПФФП, что составило 15,38% и синдром презкитации желудочков выявлен у 5,38%. При провокации пароксизмов аритмогенная готовность миокарда была наиболее выражена у пациентов ИБС в сочетании с ГБ (56,19%), ИБС, осложненной СССУ (65,12%) и ИБС в сочетании с ГБ, осложненной СССУ (76,14%), т.е. аритмогенная готовность миокарда была более выражена у больных с сочетанной патологией, особенно при нарушенной функции СУ.

В процессе изучения состояния системы ПОЛ-АОА, исследовали показатели этой системы в виде количественных характеристик, а также в виде качественных характеристик с применением интегральных индексов (ИИ). При исследовании ПОЛ, АОА крови здоровых лиц выявлены колебания уровней МДА, АОА в широких пределах, что соответствует данным П.Г.Комарова с соавт., 1985 и I.Fechner, 1986. Установлено также, что в старшей возрастной группе отмечаются более высокие показатели МДА_{эм} и АОА_{эм} в отличие от лиц молодого возраста, что, возможно, является компенсаторным в отношении возрастной интенсификации ПОЛ (В.В.Банкова и соавт., 1986; Г.Г.Гацко и соавт., 1985).

У всех больных с ИФФП выявлен дисбаланс в системе ПОЛ,АОА, проявляющийся в повышении уровня МДА_{эм}, за исключением пациентов с ИФФП на фоне СССУ и ИБС, и ИБС, осложненной ССУ, у которых обнаружено снижение АОА_{эм}. Степень дисбаланса зависела от основного заболевания. При изучении этой зависимости выявлен ряд закономерностей. Для более детального обследования все больные были подразделены на две подгруппы: пациенты с ИПФП и пациенты с сочетанной патологией. В первой подгруппе наиболее тяжелые нарушения выявлены у больных ИПФП с нормальной функцией - интегральный индекс 0,78 и с СССУ - интегральный индекс - 0,69. При сочетанной патологии большие изменения обнаружены у больных ИБС в сочетании с ГБ, осложненной СССУ - ИИ = 1,0 и ИБС, осложненной СССУ - ИИ = 0,95 (диаграмма I).

Степень дисбаланса системы ПОЛ-АОА зависела от наличия ДЛП (таблица I). Нарушения липидного обмена были выявлены у 57,27% больных в основном виде ГЛП ПА и IY типов. ДЛП проявлялась в большей степени за счет изменения уровня ХС, ρ ХС и пре- ρ ХС. ГЛП составила наибольший процент у больных с базисными диагнозами: ИБС в сочетании с ГБ (64,71%), ИПФП (65%) и ИБС в сочетании с ГБ, осложненной СССУ (60%). При оценке ИИ значимые изменения обнаружены у больных ИПФП ИИ = 1,44, ИБС в сочетании с ГБ ИИ = 1,50 и ПФФП на фоне СССУ ИИ = 1,38 (диаграмма I). У больных с частыми и сверхчастыми пароксизмами в 100% выявлена ГЛП. Обнаружена также тесная корреляционная связь между дисбалансом системы ПОЛ-АОА, проявляющаяся повышением уровня МДА и снижением АОА и повышением показателей ХС, ρ ХС и пре- ρ ХС. Индексы корреляции, характеризующие эту взаимосвязь, колебались в пределах $r = 0,95 - 1,00$ ($P < 0,01$), особенно у больных ИБС в сочетании с ГБ с нормальной функцией СУ и осложненной СССУ.

диаграмма 1

пол. АОР и АС крови больных с ПФП
в зависимости от базисного диагноза

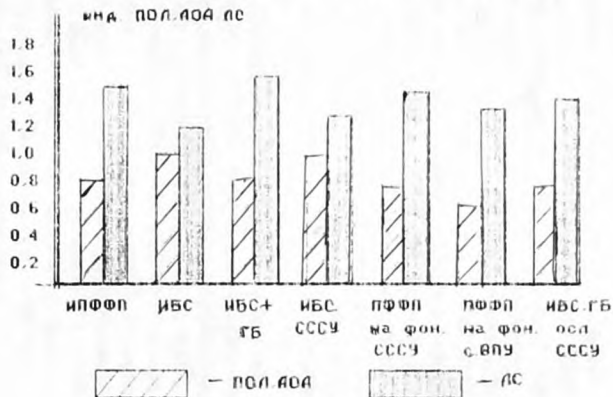


Таблица I

Корреляционная взаимосвязь между ПОЛ, АОА и ДЛП у больных ПФФП
с различными базисными диагнозами

Параметры	МДА _п , ПОА _п , ХС, р	ХС, пре-р	МДА _{эм} , АОА _{эм} , ХС, р	ХС, пре-р
Диагноз	ДЛП	ПА	ПБ	ПУ
ИПФП	r 0,28 P > 0,4	1,00 P < 0,001	0,17 P > 0,05	0,79 P < 0,002
ИБС	r 0,01 P > 0,4	0,10 P > 0,5	1,00 P < 0,001	0,84 P < 0,05
ИБС + ГБ	r 0,95 P < 0,05	1,00 P < 0,01	0,10 P > 0,4	0,82 P < 0,05
ИБС, осл.СССУ	r 0,47 P < 0,08	1,00 P < 0,001	0,10 P > 0,05	0,92 P < 0,5
ПФП на фоне ИСССУ	r 0,10 P > 0,4	0,10 P > 0,4	0,20 P > 0,5	1,00 P < 0,05
ПФП на фоне с ВПУ	r 1,00 P < 0,05	1,20 P < 0,4	1,00 P < 0,001	0,28 P > 0,05
ИБС + ГБ осл.СССУ	r 0,95 P < 0,05	0,14 P > 0,5	0,24 -	0,73 P < 0,05
МД	r 0,46 P < 0,08	0,28 P > 0,4	0,24 P > 0,05	0,46 P < 0,08

Дисбаланс в системе ПОЛ-АОА влиял на степень изменения аритмогенной готовности миокарда при ФП (таблица 2). Данное положение подтвердилось при изучении корреляционной взаимосвязи между повышением уровня $МДА_{эм}$ и повышением аритмогенной готовности миокарда у больных с ПФФП при ИБС в сочетании с ГБ с нормальной и нарушенной функцией СУ $r = 0,74$ и $r = 0,98$ ($P < 0,05$), а также снижением $АОА_{эм}$ и повышением аритмогенной готовности у больных ИБС, осложненной СССУ $r = 0,88$ ($P < 0,05$). При ИПФФП у больных с наиболее высоким показателем ИИ ПОЛ в 100% повышена аритмогенная готовность.

Таким образом, у большинства больных с ПФФП имеются нарушения проводящей системы сердца в виде СССУ, с ВПУ и ускоренного АВ-проведения, а также повышение аритмогенной готовности миокарда. Отмечаются нарушения липидного обмена, наиболее выраженные при сочетании с ГБ, ИПФФП с нормальной функцией СУ и при СССУ. ФП сопровождается дисбалансом системы ПОЛ-АОА, проявляющимся повышением уровня $МДА_{эм}$ и снижением $АОА_{эм}$. Степень дисбаланса зависит от основного заболевания, наличия ГЛП и нарушения функции СУ. Тесная корреляционная связь между повышением уровня $МДА_{эм}$ и высокой аритмогенной готовности миокарда при ИПФФП, между ГЛП и нарушениями ПОЛ указывает на участие системы ПОЛ-АОА в патогенезе ФП.

Эффективность АО-терапии у больных с ПФФП. Роль дисбаланса системы ПОЛ-АОА в патогенезе ПФФП наиболее полно подтверждается положительной динамикой электрофизиологических параметров в процессе АО-терапии. Большое значение придавали динамике показателей $КВВ\dot{C}У_0$ как наиболее адекватному показателю функции СУ, а также снижению аритмогенной готовности миокарда.

Анализ ЭФИ параметров выявил (таблица 3), что у всех больных, которые лечились по основным программам, наблюдалось улучшение функции СУ, заключающееся в уменьшении $КВВ\dot{C}У_0/cp$ на 15-20% у 50-60% больных. По эффективности статистически достоверных различий в программах не выявлено ($\chi^2 = 3,06$, $P > 0,05$).

Аритмогенная готовность миокарда также изменилась в процессе лечения АО, причем положительная динамика достигнута у 60-75% пациентов, достоверных различий между программами не выявлено ($\chi^2 = 2,98$, $P > 0,05$). Данное положение ярко отразилось при оценке эффективности по интегральным индексам, которые уменьшились в 1,5-2 раза (для 1, 2, 4 и 5 программ интегральные

Таблица 2

Корреляционная связь параметров липидной пероксидации и аритмогенной готовности миокарда при ПФФП в зависимости от базисного диагноза

Параметр	ИПФФП п=20	ИБС п=24	ИБС + ГБ п=17	ИБС, осл. СССУ п=21	ИСССУ на фоне ПФФП п=13	ПФФП на фоне ВПУ п=7	ИБС + ГБ осл. СССУ п=15	ИД п=13
МДА _{эм} (нм/мл)	25,82	28,00	33,47	18,88	31,59	32,13	43,17	24,01
АОА _{эм} (%)	50,33	56,35	54,58	39,86	49,86	61,33	62,94	58,26
Интегральные индексы ПОЛ	0,78	0,92	0,77	0,95	0,69	0,53	1,00	0,60
Аритмогенная готовность миокарда	п 9 % 27,64	10 41,16	10 56,10	14 65,12	3 26,80	2 28,57	11 76,14	3 24,6
r	0,85 P < 0,05	0,83 P < 0,05	0,74 P < 0,05	0,88 P < 0,05	0,57 P < 0,05	0,48 P > 0,06	0,98 P < 0,001	0,48 P > 0,05

Таблица 3

Динамика клинико-биохимических и электрофизиологических параметров
в процессе лечения по программам, содержащим АО

Параметр		1 программа n=30	2 программа n=35	4 программа n=12	5 программа n=9	Всего n=86	χ^2
1	2	3	4	5	6	7	8
КВВЭСУ (мс)	п	18	15	7	6	46	
	σ	61,13	44,18	72,14	68,13	53,49	3,06
	степень измен.	-15,57	-5,32	-14,59	-9,19		$P > 0,05$
АГ (%)	п	22	25	10	7	64	2,98
	σ	72,18	70,28	82,16	79,14	74,42	$P > 0,05$
МДА _п (нм/мл)	п	10	8	10	5	33	4,9
	σ	32,16	24,11	74,33	50,10	38,37	$P < 0,05$
	степень измен.	-	-	-48,45	-		
МДА _{эм} (нм/мл)	п	19	21	8	6	54	3,9
	σ	62,86	61,13	68,43	66,24	62,79	$P < 0,05$
	степень измен.	-23,68	-20,07	-46,73	-39,23		
АОА _п (%)	п	15	13	9	3	40	5,21
	σ	50,18	38,14	73,24	34,18	46,51	$P < 0,05$
	степень измен.	-	-	+41,77	-		

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8
AOA _{эм} (%)	п	19	11	8	4	42	3,95
	%	64,13	30,80	66,84	42,16	48,84	P < 0,05
	степень измен.	+20,37	-	+23,41	-		
Положит. клинич. эффект	п	20	19	9	7	55	4,48
	%	67	54	75	76	64	P < 0,05
Отрицат. клинич. эффект	п	2	6	0	1	9	2,86
	%	7	17	-	12	10	P > 0,05
Без эф- фекта	п	8	10	3	1	22	3,01
	%	27	29	25	11	25	P > 0,05

индексы уменьшились от 1,05 до 0,49, от 0,56 до 0,28, от 0,36 до 0,1 и от 1,15 до 0,59, соответственно, $P < 0,05$).

Отсутствие преимущества 2 и 5 программ, включающих наряду с А0 и ААП, в сравнении с 1 и 4 программами, содержащими только А0, а также меньший эффект при лечении по 3 и 6 программам, содержащим одни ААП, позволяет предположить антиаритмическое действие А0 и еще раз доказывает, что ААП достаточно часто обладают проаритмическим эффектом. Полученные данные не противоречат мнению некоторых авторов о возможном применении А0 при пароксизмальных нарушениях ритма с целью профилактики пароксизмов (О.Л.Барбараш, 1969).

Анализ воздействия А0-терапии на клиническое течение ППФП установил ряд закономерностей (таблица 3). В процессе лечения по 1 и 2 программам, т.е. при коротких курсах А0, у 58-62% больных уменьшилась длительность пароксизмов. При пролонгированном приеме А0 зарегистрировано не только уменьшение длительности приступов, но и снижение их частоты у 68-70%. В целом, при лечении по всем программам, содержащим А0, улучшение клинического течения наблюдалось у 60-70% больных, но более эффективен длительный прием А0 ($\chi^2 = 4,46$, $P < 0,05$).

При изучении динамики параметров системы ПОЛ-А0А, зарегистрировано снижение уровня $МДА_{эм}$, а также повышение $А0А_{эм}$ у пациентов, получавших А0 изолированно - 1 и 4 программы (таблица 3). При длительном приеме А0 отмечалась положительная динамика всех показателей системы ПОЛ-А0А. Достоверно установлено, что уровень $МДА_{эм}$ снизился в процессе лечения по 1 программе у 62,86% больных на 23,68%, по 2 программе у 61% пациентов на 20,07%, по 4 программе - на 46,7% у 68,4% больных и по 5 программе на 39,23% у 66,2%. Длительный прием только А0 в наибольшей степени улучшал показатели ПОЛ ($\chi^2 = 3,9 - 5,21$, $P < 0,05$). Это положение подтверждалось при оценке по динамическим интегральным индексам, в процессе лечения по 4 программе наблюдалось уменьшение в 3,5 раза от 1,29 до 0,37 ($P < 0,05$).

При анализе влияния А0-терапии на ЛС крови оценка произведена только по интегральным индексам. Положительные изменения наблюдались в процессе лечения по 1 и 4 программам, интегральные индексы уменьшились почти в 2 раза (для 1 программы от 1,4 до 0,86, для 4 программы от 1,76 до 0,93, $P < 0,05$). При лечении по 2 и 5 программам имела тенденция к отрицательному воздействию на показатели ЛС, а при лечении по 3 и 6 программам, со-

держащим ААП, зарегистрирована достоверная отрицательная динамика, особенно у лиц молодого возраста.

Положительная динамика параметров функции СУ, снижение аритмогенной готовности миокарда, оптимизация показателей ПОЛ, АОА, ЛС в процессе лечения находились в тесной корреляционной связи. Наиболее тесная связь установлена между уменьшением $KBB\dot{E}C_{y/o/cp}$, аритмогенной готовностью и положительной динамикой ПОЛ, АОА, ЛС. Для $M\dot{D}A_{эм}$ и $KBB\dot{E}C_{y/o/cp}$ $r = 0,61$, для $M\dot{D}A_{эм}$ и аритмогенной готовности $r = 0,64$, $M\dot{D}A_{эм}$ и ТГ $r = 0,56$, $AOA_{эм}$ и $пре-р\dot{A}C$ $r = 0,72$. Взаимосвязь положительной динамики электрофизиологических и биохимических параметров в процессе АО-терапии свидетельствуют об участии дисбаланса системы ПОЛ-АОА и ДЛП в патогенетических механизмах ПИФП.

В процессе изучения эффективности лечебных программ, содержащих АО, проведен многомерный сравнительный анализ предпочтительности действия той или иной программы (А.Афифи, 1982). При анализе было установлено, что положительный прогностический эффект не зависит от пола и диагноза основного заболевания, но изменяется от исходных данных показателей ПОЛ, АОА и ЛС крови и возраста больного. Прогноз оценивался по положительной динамике параметров ЭФИ сердца, снижению аритмогенной готовности миокарда и по улучшению клинического течения ПИФП. Прогностическая эффективность отражена номограммами (номограмма 1,2,3), определяющими наиболее оптимальные зоны действия АО-программ в зависимости от исходных параметров ПОЛ, АОА, ЛС и возраста больного.

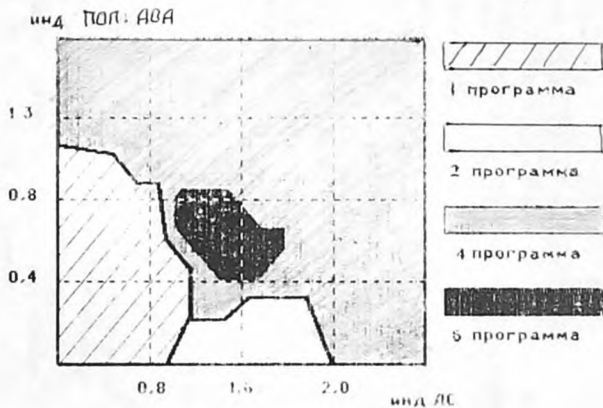
Анализ полученных номограмм позволил выявить ряд закономерностей. Положительный прогностический эффект, в зависимости от исходных параметров ПОЛ, АОА и ЛС (номограмма 1), наблюдался при длительном изолированном применении АО, т.е. по 4 программе, причем более выражен при исходно измененных данных. Короткие курсы АО оказывали положительное воздействие при незначительном нарушении липидного обмена и более измененных показателях ПОЛ.

При анализе действия лечебных программ в зависимости от ЛС и возраста больного (номограмма 2), зарегистрирован положительный прогностический эффект 4 программы, при измененных параметрах независимо от возраста. 1 программа эффективна у лиц старше 55 лет, при нормальных показателях ЛС. 2 программа, включающая АО и ААП короткого курса, обладала незначительным эффектом у лиц молодого возраста только с нормальными параметрами ЛС.

Зависимость прогностического положительного эффекта от ис-

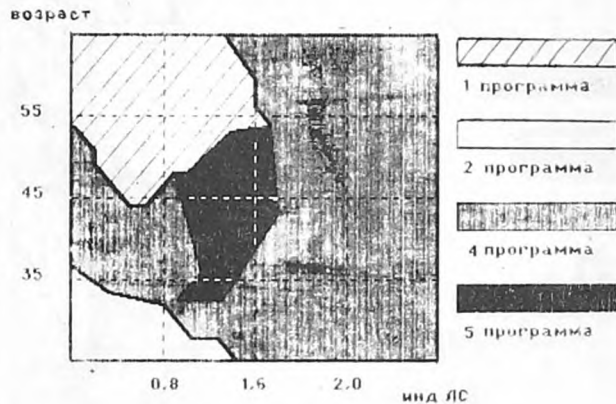
Изограмма 1

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЗОНЫ ЛЕЧЕБНЫХ ПРОГРАММ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНЫХ ПАРАМЕТРОВ
ПОЛ. АВА. ЛС



Номограмма 2

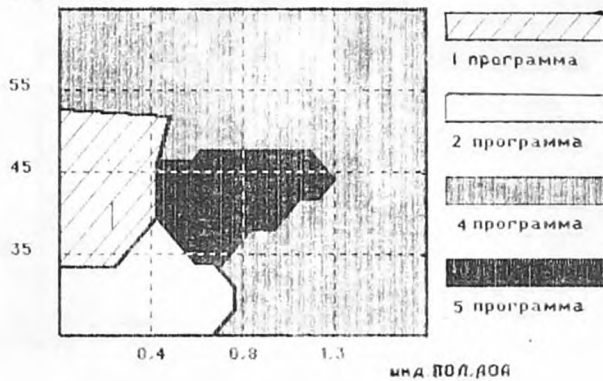
Прогностические зоны лечебных программ
в зависимости от исходных параметров ЛС
и возраста



Номограмма 3

Прогностические зоны лечебных программ
в зависимости от исходных параметров
ПОЛ.ДОЯ и возраста

возраст



ходных показателей ПОЛ, АОА и возраста больного (номограмма 3) показала, что 4 программа эффективна при исходно нарушенных показателях ПОЛ и эффект возрастает у лиц старшего возраста. I и 2 программы более эффективны в молодом возрасте при небольших изменениях исходных данных.

Таким образом, наиболее эффективно длительное применение АО при исходно нарушенных показателях ПОЛ, АОА и ЛС кроет у больных старшего возраста. Короткие курсы АО более эффективны у лиц до 50 лет, при незначительных изменениях ПОЛ и ЛС. Сочетанное применение АО и ААП короткими курсами оказывает положительный прогностический эффект только у молодых при нормальных параметрах ПОЛ, АОА и ЛС.

В целом, обобщенная эффективность программы, включающей АО, с учетом динамики клинических и электрофизиологических данных, имела положительный результат у 74,4% больных, эффект отсутствовал у 16,2% и отрицательный результат выявлен только у 9% больных (таблица 3).

ВЫВОДЫ

1. Развитие пароксизмальной формы фибрилляции предсердий обусловлено различными патологическими состояниями сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца - главный этиологический фактор (59,2% больных). Реже причиной фибрилляции предсердий являются миокардиодистрофия (10%), синдром слабости синусового узла (10%) и синдром преэкзитации желудочков (5,4%). У 15,3% больных причина не установлена.

2. При электрофизиологическом исследовании сердца у одной трети больных с ПФП выявлен синдром слабости синусового узла, максимально выраженный при ИБС в сочетании с гипертонической болезнью. У этой же группы больных была наибольшая аритмогенная готовность миокарда. У 15% больных обнаружена ускоренная АВ-проводимость, преимущественно при "идиопатической" форме фибрилляции предсердий. Реже выявлялся синдром преэкзитации желудочков.

3. У большинства больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (57,6%) нарушен липидный обмен, в большей степени у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, у больных с ИПФП и ИСССУ.

4. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий сопровождается дисбалансом системы ПОЛ-АОА крови, проявляющимся повышением уровня МДА_{эм} и снижением АОА_{эм}. Степень дисбаланса зависит от основного заболевания, наличия гиперлипотеидемии и нарушения функции синусового узла. Наиболее выражены изменения системы ПОЛ-АОА при "идиопатической" форме ИП, ИЕС в сочетании с гипертонической болезнью, осложненными СССУ, а также при "идиопатической" ПРФП с нормальной функцией синусового узла. Наибольшая связь дисбаланса липидной пероксидации с нарушениями липидного обмена характерна для больных ИЕС в сочетании с гипертонической болезнью.

5. Тесная корреляционная связь прослеживается между повышением уровня МДА_{эм} и высокой аритмогенной готовностью миокарда при "идиопатической" ПРФП, между гиперлипидемией и нарушениями ПОЛ. Положительная динамика клинических, электрофизиологических и биохимических параметров в процессе лечения антиоксидантами указывает на участие системы ПОЛ-АОА в патогенезе фибрилляции предсердий.

6. Все лечебные программы, содержащие антиоксиданты, независимо от основного заболевания, улучшали функцию синусового узла и снижали аритмогенную готовность миокарда. Программы, содержащие антиаритмические препараты, не обладали преимуществом влияния на функцию синусового узла и аритмогенную готовность миокарда.

Отчетливая положительная динамика показателей ПОЛ-АОА и липидограммы наблюдалась при изолированном применении антиоксидантов. Длительный прием антиаритмических препаратов не вызывал положительных сдвигов в изучаемых параметрах ПОЛ-АОА и в ряде случаев у лиц молодого возраста способствовал отрицательной динамике липидного спектра крови.

7. Общеклиническая эффективность антиоксидантной терапии составила 74,42%. Прогностический анализ лечебных программ по совокупности клинических, электрофизиологических и биохимических данных показал, что монотерапия антиоксидантами наиболее эффективна, особенно при длительном применении. При коротких курсах возможно сочетанное применение антиоксидантов и антиаритмических препаратов. Длительный прием антиаритмических препаратов не имеет положительного прогностического эффекта.

8. Терапия антиоксидантами является целесообразной при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий независимо от основного заболевания. Длительность курса зависит от исходных показателей ПОЛ, липидного спектра и возраста больного. Короткие курсы (до 21 дня) показаны лицам не старше 50 лет с нормальными или незначительными сдвигами в системе ПОЛ-АОА и липопротеидном спектре, а также молодым людям при необходимости сочетанной антиаритмической терапии. Длительные курсы (до 4 месяцев) показаны больным старшего возраста при исходно нарушенном ПОЛ, особенно при ПА типе гиперлипидемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с ПФП необходимо проводить комплекс клинического обследования, включающих ЭФИ сердца для оценки состояния проводящей системы и аритмогенной готовности миокарда как на интактном фоне, так и на фоне полной ФВБ; биохимические исследования для определения показателей МДА и АОА плазмы, эритромаасы, характеризующих систему ПОЛ-АОА, а также липидограммы крови, отражающей состояние липидного обмена.

2. Терапия антиоксидантами целесообразна при любой форме ПФП, однако наиболее показана при ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, нарушении функции синусового узла, высокой аритмогенной готовности миокарда и при гиперлипипроотеидемии ПА и IV типов.

3. Рекомендуется проводить больным с ПФП курсы антиоксидантной терапии, включающие: токоферол (300 мг/сут), ретинол (35 мг/сут), аскорбиновую кислоту (250 мг/сут) внутримышечно, в течение 21 дня, при необходимости возможно сочетание с антиаритмическими препаратами, с последующим длительным приемом перорально в течение 4 месяцев токоферола (150 мг/сут) и аскорбиновой кислоты (250 мг/сут).

4. Длительность курса лечения зависит от исходных показателей ПОЛ, АОА и липидного спектра крови и возраста больного: короткие курсы (до 21 дня при парентеральном применении) показаны больным до 50 лет или молодым с нормальными или незначительными сдвигами в системе ПОЛ-АОА и липидном спектре; длительные курсы (до 4 месяцев при пероральном применении) показаны больным старшего возраста при исходно нарушенном ПОЛ, особенно при гиперлипидемии ПА типа.

5. При назначении антиаритмических препаратов больным с ПЭФП при ИБС в сочетании с гипертонической болезнью необходимо исследовать функцию синусового узла для дифференцированного подбора указанных препаратов. У лиц молодого возраста с ПЭФП, перед назначением антиаритмической терапии необходимо определить липидограмму и контролировать в процессе лечения.

6. Больным с "идиопатической" ПЭФП следует проводить ЭФИ сердца для исследования состояния проводящей системы и при наличии ускоренной АВ-проводимости нежелательно назначение антиаритмических препаратов, обладающих дополнительным холинолитическим эффектом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Гипоксическая проба в диагностике нарушений ритма сердца // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. Тез. докладов УШ съезда терапевтов Пермской области. Пермь, 1989.- С.26-27 (соавторы: Ибрагимов Е.И.).

2. К методике изучения тканевого газообмена // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. Тез. докладов УШ съезда терапевтов Пермской области. Пермь, 1989.- С.113-115 (соавторы: Зонов О.А.).

3. Использование электрофизиологического исследования сердца для отбора больных с нарушениями ритма на санаторно-курортное лечение // Амбулаторная бальнеофизиотерапия. Тез. докладов научно-практической межтерриториальной конференции (22-24 марта 1990 г.). Пермь, 1990.- С.51-52 (соавторы: Туев А.В.).

4. Антиоксиданты в лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Материалы научно-практической конференции, посвященной памяти профессора М.В.Бургсдорфа. Челябинск, 1990.- С.41-45 (соавторы: Туев А.В.).

Сдано в печать 10.09.91.

Формат 60x84/16. Объем 1,75 п. л.

Тираж 100. Заказ 1366. Бесплатно.

Ротапринт Пермского политехнического института