

**КИРИЛИНА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РУСЛА, ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО  
ОБМЕНА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**14.01.30 – Геронтология и гериатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Самара 2017**

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Захарова Наталья Олеговна**

**Официальные оппоненты:**

**Потапов Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, профессор.

**Комиссаренко Ирина Арсеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии, профессор.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск.

Защита диссертации состоится «28» сентября 2017 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте организации (<http://www.samsmu.ru/science/referats>).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Осадчук А.М.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Последние десятилетия отмечается прогрессирующее постарение населения планеты, характерной чертой которого является рост популяции людей старше 80 лет. В Российской Федерации наблюдается та же тенденция. С возрастом увеличивается количество заболеваний, требующих вмешательства, оказания медицинской помощи, как неотложной, так и плановой. Среди заболеваний сердечно-сосудистой патологии занимает лидирующее место. Ведущая роль в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) – 35% [Оганов Р.Г., 2013; Стат. данные РФ, 2013; Santos-Lozano A. et al., 2014]. Всё чаще ИБС осложняется фибрилляцией предсердий (ФП). Продолжает расти заболеваемость и смертность от ФП в России, охватывая преимущественно гериатрическую часть населения, и достигает частоты встречаемости у лиц в возрасте старше 65 лет 4,8 – 6,2 % [Сулимов В.А., 2012]. Несмотря на применение непрямых антикоагулянтов, происходит увеличение осложнений при ФП. Для выяснения механизмов, лежащих в основе прогрессирования ФП, в настоящее время продолжается поиск факторов, ассоциированных с данным нарушением ритма. Ведутся исследования при ФП липидного обмена, тромбоцитарной активности, коагуляции и системы фибринолиза. Данные факторы, по мнению многих авторов, играли до недавнего времени важную роль в повышении тромбогенного потенциала крови и отодвигали в тень состояние сосудистого русла [Boyd A.C. et al., 2013; Kurt M., Tanboga I.H., Buyukkaya E. et al., 2014; Griffiths H.R., Lip G.Y., 2014; Emdin C.A. et al., 2016; Hijazi Z. et al., 2016]. В последнее время всё больший интерес при изучении сердечно-сосудистой патологии отводится именно изменениям сосудистого русла (сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции и изменениям микроциркуляторного русла). Встречаются работы, посвященные изучению состояния сосудистого русла при ИБС, а также при ФП, подтверждающие вклад ФП как самостоятельной нозологии в развитие изменений жесткости и микроциркуляции, которые могут оказывать существенную роль на развитие осложнений как ишемического, так и тромбоэмболического генеза [Бокерия Л.А., Таскина В.Ю., 2013; Tousoulis D. et al., 2014]. Однако работ по изучению состояния сосудистого русла при ФП недостаточно, особенно у лиц старших возрастных групп.

**Степень разработанности темы исследования.** Современная геронтология богата многочисленными исследованиями, посвященными изменениям органов и систем на фоне сердечно-сосудистой патологии. Особенностью науки стал переход от анализа показателей физиологических систем в динамике к изучению взаимодействия данных систем в условиях нормы и патологии. В научных исследованиях настоящего времени прослеживается тенденция исследования совокупности процессов, обеспечивающих реализацию различных приспособительных функций, адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям внешней и внутренней среды [Захарова Н.О., 2014]. Поэтому актуальной является комплексная оценка показателей сердечно-сосудистого русла, гемостаза, липидного обмена у больных старческого возраста с ИБС и ФП. Исследований на этот счет в данной группе недостаточно, а представленные данные противоречивы. Это и определило тему, объект, цель и задачи исследования.

**Цель исследования.** Повысить эффективность прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца по показателям сердечно-сосудистого русла, гемостаза и липидного обмена.

### **Задачи исследования**

1. Изучить показатели сердечно-сосудистого русла (показатели эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки, микроциркуляторного русла) у больных старческого возраста ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

2. Выявить особенности показателей системы гемостаза (клеточных элементов крови, уровень простациклина, агрегации тромбоцитов, коагуляционного гемостаза, системы фибринолиза), липидного обмена у больных старческого возраста ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

3. Путём математического моделирования определить дополнительные факторы риска развития фибрилляции предсердий у гериатрических больных ишемической болезнью сердца со стороны показателей сердечно-сосудистого русла, гемостаза и липидного обмена.

4. Создать алгоритм оценки риска развития фибрилляции предсердий у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца по данным системы гемостаза.

**Научная новизна исследования.** Впервые в рамках одного оригинального комплексного исследования изучены показатели сердечно-сосудистого русла, системы гемостаза и липидного обмена у больных от 75 до 89 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, осложненной фибрилляцией предсердий с длительностью аритмологического анамнеза от 1 до 5 лет. Впервые путем математического моделирования выявлены наиболее неблагоприятные факторы риска развития фибрилляции предсердий у гериатрических больных ишемической болезнью сердца со стороны изученных показателей (средний объем тромбоцитов, гематокрит, степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, фибринолитическая активность, фибриноген, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, тонус микрососудов, сосудистое сопротивление). Построены модели оценки риска фибрилляции предсердий у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца по данным инструментальных и лабораторных методов исследования сердечно-сосудистого русла, гемостаза, липидного обмена. Впервые создан алгоритм оценки риска развития фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца по данным системы гемостаза (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015611165 от 26.01.2015 г.).

**Теоретическая и практическая значимость.** Выявлены особенности со стороны показателей сердечно-сосудистого русла, системы гемостаза, липидного обмена, которые будут способствовать улучшению скрининговой диагностики тяжести течения ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. С учетом полученных результатов методом математического моделирования определены дополнительные факторы риска (средний объем тромбоцитов, гематокрит, степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, фибринолитическая активность, фибриноген, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, тонус микрососудов, сосудистое сопротивление) фибрилляции предсердий у больных старческого возраста ишемической болезнью сердца. Полученные модели оценки риска развития фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца могут быть использованы в практическом здравоохранении при работе с данным контингентом. Дополнительные факторы риска со стороны сердечно-сосудистого русла, гемостаза, липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий необходимо принимать во внимание при комплексной, индивидуальной оценке состояния пациентов старческого возраста.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по

изучению показателей сердечно-сосудистого русла, гемостаза и липидного обмена у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Проведение исследования одобрено в локальном этическом комитете Самарского государственного медицинского университета (одобрение этического комитета № 112 от 23 ноября 2011 г.).

В программу исследования входило сбор паспортных данных, тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний, данных об отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, информации о проводимой ранее медикаментозной терапии и её регулярности, данных анамнеза жизни.

Проводился клинический объективный осмотр всех органов и систем, измерение массы тела и роста, индекса массы тела. Оценивалось общее состояние пациентов, проводилось измерение артериального давления, измерение пульса. Общеклиническое обследование проводилось при поступлении в стационар: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня тиреоидных гормонов. Всем больным выполнялась электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование.

Инструментальное исследование включало в себя эхокардиографическое исследование на аппарате Accuvix V 1.00 (Samsung Medison, Южная Корея) по общепризнанной методике (в М- и В-режимах). Холтеровское мониторирование проводили во время обычной активности пациента в трех биполярных отведениях на комплексе «Валента» производства г. Санкт-Петербурга. Исследование проводилось после предварительной отмены коронароактивных препаратов. Для изучения артериальной ригидности на участке аорта - магистральные артерии нижних конечностей использовался аппарат VaSera-1000 с определением плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) справа (П) и слева (Л) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) справа и слева. Микроциркуляторное русло изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии на анализаторе микроциркуляции крови ЛАКК-01 (НПП «ИАЗМА», г. Москва).

Лабораторное исследование включало в себя общий анализ крови на гематологическом анализаторе Abacus (Diatron, Австрия), изучали: количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, ширину распределения эритроцитов по объему, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширину распределения тромбоцитов по объёму, тромбоцитокрит, лейкоциты. Исследование сосудистого звена системы гемостаза — функции эндотелия — проводили на автоанализаторе AxSYM (Abbot Laboratories S. A., Норвегия) методом иммуноферментного анализа путем определения концентрации простациклина в плазме крови. Тромбоцитарное звено гемостаза изучали путем определения агрегации тромбоцитов на лазерном агрегометре BIOLA LTD, модель 230 LA (Россия). Определяли степень и скорость спонтанной агрегации тромбоцитов (СПАТ) и стимулированной агрегации тромбоцитов в ответ на действие индукторов – аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 5 мкмоль/л (АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (АДФАТ)), адреналин 5 мкг/л (адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (ААТ)) по кривой среднего размера агрегатов. Коагуляционное звено гемостаза и систему фибринолиза изучали путем определения показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время рекальцификации плазмы (ВР) (сек), тромбиновое время (ТВ) (сек), фибринолитическая активность (ФА) (сек), фибриноген (г/л), антитромбин III (АТ III) (%), растворимые

фибринмономерные комплексы (РФМК) (мг/100мл), D-димер, международное нормализованное отношение (МНО). Биохимический анализ сыворотки крови на анализаторе ChemWell (Awareness Technology, Inc.USA) с помощью реактивов Human (Германия). Изучались показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле А.Н. Климова (1977 г.):  $КА = \frac{ОХС - ЛПВП}{ЛПВП}$ .

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ «Spss 21» (лицензия № 20130626-3). В основу статистических сравнений результатов наблюдений было положено отвержение нулевой гипотезы, то есть предположение об отсутствии различий в сравниваемых группах. Различия считались статистически значимыми, если нулевая гипотеза была отвергнута. С помощью параметрических методов обрабатывали показатели, подчиняющиеся закону нормального распределения (распределение Гаусса). Для них рассчитывались средние значения (M) и их ошибки репрезентативности ( $\pm m$ ). Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа и их непараметрических аналогов критерия Манна-Уитни-Вилкасона и непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для оценки корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями применялся линейный корреляционный анализ с расчетом коэффициента линейной корреляции Пирсона (r) и Спирмена. Значимость корреляционной связи определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки риска развития ФП у обследованных больных был проведен анализ одномерной логистической регрессии. Сравнивались показатели больных II и III групп исследования. Сначала проводили одномерный анализ, где каждый изучаемый лабораторный и инструментальный показатель по отдельности рассматривался как фактор риска ФП (нахождение «отношения шансов» (ОШ) для каждого показателя в отдельности). Затем был проведен многофакторный анализ, что позволило выявить более существенные факторы риска. Применяли моделирование с помощью логистической регрессии с пошаговым включением предикторов [Петри А., Сэбин К., 2010]. Методологической основой данного исследования явились принципы доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, имеет место ремоделирование сердца, характеризующееся увеличением размера левого предсердия, снижением фракции выброса, гипертрофией левого желудочка, увеличением жесткости артерий эластического типа и нарушением функционального состояния микроциркуляторного русла.

2. У больных старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий отмечаются изменения в системе гемостаза (увеличение гематокрита, среднего объема тромбоцитов, повышение агрегации тромбоцитов, снижение уровня простациклина в плазме крови, гиперкоагуляция и снижение активности фибринолитической системы), дислипидемия (III тип по Фредриксону).

3. Путём математического моделирования выявлены дополнительные факторы риска развития фибрилляции предсердий (средний объем тромбоцитов, гематокрит, степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, фибринолитическая активность, фибриноген, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, тонус микрососудов, сосудистое сопротивление). Построены математические модели прогнозирования риска фибрилляции предсердий у гериатрических больных ишемической болезнью сердца по данным

эхокардиографических показателей, жесткости сосудистой стенки, микроциркуляторного русла, клеточных элементов, сосудистого гемостаза, тромбоцитарного гемостаза, коагуляционного гемостаза и фибринолиза, липидного обмена.

4. Создан алгоритм оценки риска развития фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста по данным системы гемостаза. Получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ: «Программа для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца», № 2015611165 от 26.01.2015 г.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Для получения объективных выводов и выявления закономерностей изучаемых явлений применялись стандартные и модифицированные методы статистического исследования. Методика проведения математических методов обработки результатов исследования проводилась с учетом современных требований доказательной медицины. Математическая обработка данных проведена на персональном компьютере MB ASUS P5B-VMCPU Intel Pentium® E 2140 в ОС Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 и программного пакета SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). На основании проверки первичной документации комиссия пришла к заключению, что все материалы диссертации получены лично автором, участвовавшим во всех этапах исследования. Достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений, текст диссертации также написан лично Кирилиной Е.В. Материалы диссертации доложены на Региональной конференции дипломированных специалистов «Молодые учёные – медицине» Аспирантские чтения (Самара 2011, 2012, 2013, 2015), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии» (2013, 2014), I Региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Великой Победы «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии» (Самара 2015), региональном форуме «Конгресс терапевтов Средней Волги» (2015, 2016). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр гериатрии и возрастной эндокринологии, госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 06.03.2017 г. (протокол № 10).

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты исследования внедрены в практическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская клиническая гериатрическая больница». Полученные результаты диссертационного исследования используются в курсе лекций и практических занятий по гериатрии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы Кирилиной Елены Викторовны от постановки цели и задач до оценки и анализа полученных результатов, выводов и рекомендаций. Автором самостоятельно проведен подробный обзор литературных источников отечественных и зарубежных исследователей, разработан и выполнен план исследования. Диссертант лично производил набор исследовательского материала и непосредственно участвовал во всех этапах

исследования, проводил подготовку материала к публикациям, апробацию диссертации. Автором лично осуществлялось внедрение полученных результатов в процесс обучения, а также в лечебно-профилактическую работу.

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия и выполнено в рамках комплексной темы кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Социально-значимые хронические неинфекционные заболевания в пожилом и старческом возрасте. Профилактика преждевременного старения». Номер государственной регистрации 115040710115.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получено свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ: «Программа для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца», № 2015611165 от 26.01.2015 г.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам исследования, собственным наблюдениям и обсуждению полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель включает 312 источников, из них 173 – отечественных, 139 – зарубежных. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 19 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика обследованных**

Данная работа была проведена в два этапа. Первый этап заключался в проспективном обследовании 161 пациента старческого возраста, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» в 2009-2013 гг. Согласно классификации, принятой европейским региональным бюро Всемирной Организации Здравоохранения (Киев, 1963), в исследование включены лица старческого возраста от 75 до 89 лет. Средний возраст больных составил  $82,4 \pm 5,4$  лет.

Все обследованные больные были распределены на четыре группы: первая группа – I – представлена 39 пациентами старческого возраста без клинических и инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии; вторая группа – II – 43 больными с ИБС, стенокардией напряжения стабильной II функционального класса, ХСН I-IIА стадии, I-II функционального класса (по NYHA); третья группа – III – 41 пациентом с ИБС, стенокардией напряжения стабильной II функционального класса, ХСН I-IIА стадии, I-II функционального класса, фибрилляцией предсердий, пароксизмальной формой; IV группа – 38 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения стабильной II функционального класса, ХСН I-IIА стадии, I-II функционального класса, фибрилляцией предсердий, постоянной формой.

Проведенное исследование являлось выборочным. В группы обследуемых вошли пациенты старческого возраста с ясным уровнем сознания, то есть все пациенты были способные самостоятельно и адекватно ответить на вопросы при сборе анамнеза. Все больные сохраняли активный образ жизни, способность к самообслуживанию.

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола в возрасте от 75 до 89 лет, наличие ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения стабильной II функционального класса, ХСН I-IIА стадии, I-II функционального класса (по NYHA), ФП: пароксизмальная и постоянная форма, документально подтвержденная электрической записью (рутинная ЭКГ или холтеровское мониторирование ЭКГ), наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: курящие лица (ежедневно выкуривающие по крайней мере 1 сигарету в день либо прекратившие регулярное курение менее чем за 12 месяцев до момента обследования), гипертоническая болезнь, клинически выраженный атеросклероз, наличие синдрома слабости синусового узла, размер левого предсердия более 52 мм и недостаточность митрального клапана более 2 степени по данным трансторакальной ЭхоКГ, поражение клапанного аппарата сердца, дилатационная кардиомиопатия, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II Б и III стадии, гипертиреоз, сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные заболевания соединительной ткани, алкоголизм, психические и гематологические заболевания.

Среди обследованных было 94 мужчин (58,39%) и 67 женщин (41,61%). Для оценки сопоставимости по полу строилась таблица сопряженности, по которой получен критерий  $\chi^2$  - квадрат Пирсона=2,974 со статистической значимостью  $p=0,226$ . Это говорит о том, что группы были сопоставимы по полу.

Длительность существования аритмии в III группе составила в среднем  $3,85 \pm 0,5$  лет. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 2 раз в неделю до 1 раза в 3 месяца (в среднем  $2,8 \pm 2,0$  эпизода в месяц). Продолжительность последнего пароксизма находилась в пределах от 3 до 48 часов, в среднем  $21 \pm 10$  часов.

У больных ИБС с постоянной формой ФП аритмический анамнез был в диапазоне от 1 до 5 лет (в среднем  $4,27 \pm 0,5$  лет). Длительность существования постоянной формы ФП в IV группе составила  $2,3 \pm 0,6$  года.

Средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациентов с ФП составил  $2,35 \pm 0,5$  и  $2,52 \pm 0,3$  соответственно в III и IV группах больных.

Для исследования отбирали пациентов, которые не принимали предшествующие 2 недели препараты, оказывающие значимое влияние на состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также на липидный обмен.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты эхокардиографического обследования в группах**

Нами проанализированы результаты ЭхоКГ в группах. У гериатрических больных с ИБС, осложненной ФП (в III и IV группах) фракция выброса (ФВ) ( $53,8 \pm 3,1\%$  и  $51,6 \pm 4,2\%$ ), конечный диастолический объем (КДО) ( $128,7 \pm 2,1$  мл и  $131,5 \pm 2,4$  мл), конечный систолический объем (КСО) ( $57,5 \pm 1,6$  мл и  $58,7 \pm 3,2$  мл), конечный диастолический размер (КДР) ( $55,22 \pm 1,05$  мм и  $56,12 \pm 1,02$  мм), конечный систолический размер (КСР) ( $41,21 \pm 2,14$  мм и  $44,13 \pm 2,32$  мм) оказались в пределах нормальных значений, но по сравнению с I и II группами больных значения данных показателей оказались достоверно изменены. При сравнении значений данных показателей между III и IV группами достоверных отличий не наблюдалось.

Размер левого предсердия (ЛП) у пациентов как III ( $47,07 \pm 1,24$  мм), так и IV ( $51,2 \pm 0,16$

мм) групп оказался достоверно больше ( $p < 0,05$ ), чем у больных I ( $35,9 \pm 4,5$  мм) и II ( $38,9 \pm 2,13$  мм) групп. Достоверных отличий значений данного параметра у больных ИБС с постоянной формой ФП при сравнении с пароксизмальной формой ФП выявлено не было.

У больных ИБС и постоянной формой ФП не наблюдалось статистически достоверного отличия значений толщины задней стенки левого желудочка ( $1,15 \pm 0,06$  см) и толщины межжелудочковой перегородки ( $1,14 \pm 0,06$  см), при сравнении с аналогичными показателями в группе больных ИБС и пароксизмальной формой ФП ( $1,11 \pm 0,05$  см и  $1,12 \pm 0,04$  см соответственно). Значения данных показателей у больных ИБС и ФП (III и IV групп) достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ) от I группы ( $0,98 \pm 0,04$  см и  $1,01 \pm 0,02$  см), не было выявлено достоверных их отличий при сравнении со II группой ( $1,02 \pm 0,03$  см и  $1,03 \pm 0,04$  см соответственно).

Индекс массы миокарда ЛЖ также был достоверно выше в группах больных с ИБС и ФП ( $122,26 \pm 9,3$  г/м<sup>2</sup> и  $112,24 \pm 4,2$  г/м<sup>2</sup> - соответственно у больных ИБС с постоянной и пароксизмальной ФП), по сравнению с I группой ( $101,02 \pm 3,7$  г/м<sup>2</sup>), при сравнении со II группой ( $103,47 \pm 5,4$  г/м<sup>2</sup>) не было выявлено достоверных отличий. При сравнении индекса массы миокарда ЛЖ у больных III ( $112,24 \pm 4,2$  г/м<sup>2</sup>) и IV ( $122,26 \pm 9,3$  г/м<sup>2</sup>) групп между собой достоверных отличий выявлено не было.

Отмечается значимое достоверное увеличение относительной толщины стенок ЛЖ в III ( $0,47 \pm 0,03$ ) и IV ( $0,48 \pm 0,04$ ) группах по сравнению с I ( $0,37 \pm 0,02$ ) группой ( $p < 0,05$ ), достоверных отличий данного параметра при сравнении со II группой выявлено не было ( $0,42 \pm 0,01$ ). Значения относительной толщины стенок ЛЖ у больных ИБС с постоянной формой ФП оказались достоверно выше, чем у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП, однако данные различия статистически недостоверны.

Гипертрофия левого желудочка выявлялась достоверно чаще у больных с постоянной формой ФП – у 30 (79 %) пациентов, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП – у 28 (68 %), больных II группы - у 24 (56%).

Был проведен однофакторный анализ связи показателей ЭхоКГ с риском ФП у больных старческого возраста с ИБС (таблица 1). Сравнивались значения показателей II и III групп.

Таблица 1. **Связь между риском ФП и показателями ЭхоКГ у больных старческого возраста с ИБС по данным однофакторного анализа**

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, p
ФП и ЛП	4,26	1,76	10,29	<b>&lt;0,001</b>
ФП и КДР	1,75	1,30	2,37	<b>0,001</b>
ФП и КСР	1,05	1,00	1,10	<b>0,043</b>
ФП и КДО	1,12	1,00	1,26	<b>0,043</b>
ФП и КСО	0,77	0,66	0,90	<b>0,001</b>
ФП и ФВ	0,54	0,42	0,69	<b>0,001</b>

**Примечание:** ОШ - отношение шансов, 95% ДИ - 95% доверительный интервал отношения шансов

Наибольшее отношение шансов в отношении риска развития фибрилляции предсердий имеет размер левого предсердия. Также достоверно связаны с риском фибрилляции предсердий конечный диастолический размер, конечный систолический размер, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка.

### Результаты обследования жесткости сосудистой стенки в группах

В настоящее время накоплены данные, позволяющие рассматривать состояние стенки

крупных сосудов, особенно показатели сосудистой жесткости, в качестве фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [Преображенский Д.В., 2006; Мельникова А.В., Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф., 2009; Heanson T. et al., 2006; Lakatta E.G., 2008; Vonarase S. et al., 2013]. Учитывая важность состояния сосудистой жесткости, нами проанализированы результаты, полученные с помощью сфигмографии. Жесткость сосудистой стенки была изучена у всех пациентов I и II групп исследования, а также в III группе больных в периоды сохранения синусового ритма. Наличие постоянной формы ФП является значительным ограничением для проведения исследования, поэтому сфигмография больным IV группы не выполнялась. Значения показателей, отражающих жесткость сосудистой стенки в обследуемых группах, представлено на рисунке 1.

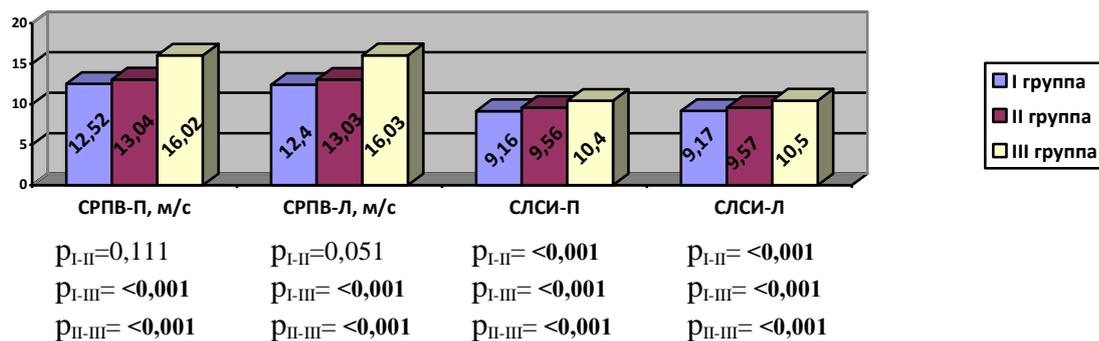


Рисунок 1. Показатели жесткости сосудистой стенки в обследуемых группах

У больных ИБС с пароксизмальной ФП, по сравнению с I и со II группой, достоверно повышены показатели сосудистой жесткости: СРПВ – на 21% и на 18% соответственно, СЛСИ – на 12% и на 8% соответственно ( $p < 0,05$ ).

По результатам однофакторного регрессионного анализа наибольшие отношения шансов в прогнозировании ФП наблюдались для СЛСИ ( $p < 0,001$ ). Отношения шансов для СРПВ оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Связь между риском ФП и показателями жесткости сосудистой стенки

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и СРПВ-П	2,84	1,88	4,31	0,163
ФП и СРПВ-Л	2,85	1,88	4,32	0,202
<b>ФП и СЛСИ-П</b>	<b>8,83</b>	<b>0,41</b>	<b>187,90</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ФП и СЛСИ-Л</b>	<b>6,32</b>	<b>0,37</b>	<b>107,43</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: ОШ - отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал отношения шансов

Полученные данные дают основание предположить, что повышение сосудистой жесткости является фактором, способствующим как развитию ФП, так прогрессированию ФП и, вероятно, установлению постоянной формы ФП.

### Результаты обследования микроциркуляторного русла в группах

Лазерная доплеровская флоуметрия была выполнена всем больным I, II групп, пациентам III группы в периоды сохраненного синусового ритма и всем больным IV группы.

Проведена оценка показателей базального кровотока. У больных с ИБС и ФП отмечается значительное изменение показателя микроциркуляции (ПМ), который свидетельствует о грубых нарушениях перфузии. У больных III группы отмечается статистически значимое

снижение ПМ ( $4,32 \pm 0,23$  п.е.) на 26% по сравнению с I группой ( $5,53 \pm 0,20$  п.е.) и на 22% по сравнению со II группой ( $5,25 \pm 0,21$  п.е.). У больных IV группы значения ПМ ( $3,71 \pm 0,18$  п.е.) снижены на 40 % и 36% по сравнению с I и II группами больных соответственно. Отмечается уменьшение ПМ на 31 % в IV группе по сравнению с больными III группы. Изменение ПМ говорит о разряжении микроциркуляторной сети в группах больных с ФП, особенно при постоянной её форме. Значения показателя ПМ зависят от количества эритроцитов и скорости их движения по сосудам. При повышении общего количества эритроцитов и уровня гематокрита, выявленного у больных с ФП, понижение показателя, характеризующего тканевую перфузию, связано со снижением скорости кровотока на микроциркуляторном уровне. Низкая скорость кровотока на уровне МЦР может быть обусловлена снижением насосной функции сердца при ФП. Эти изменения могут приводить к ишемическим изменениям в терминальном участке сосудистого русла. У больных оценены показатели: среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ) и коэффициент вариации ( $Kv$ ), которые дают представление о состоянии функционирования регуляторных систем микроциркуляции. Достоверное увеличение данных показателей в группах больных с ФП, особенно при постоянной форме ( $1,54 \pm 0,03$  п.е. и  $17,28 \pm 0,21$  п.е. соответственно) обусловлено снижением функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции (эндотелиального, миогенного, нейрогенного). Данные изменения могут приводить к ишемии и выраженной гипоксии.

Проведена оценка амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока, которая позволила оценить состояние функционирования определенных механизмов контроля перфузии. В III и IV группах больных обнаружено достоверное статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение амплитуды активных колебаний кровотока ( $0,31 \pm 0,02$  п.е. и  $0,25 \pm 0,02$  п.е.), отмечается повышение амплитуды быстрых колебаний кровотока ( $0,45 \pm 0,02$  п.е. и  $0,51 \pm 0,01$  п.е.), связанных с дыхательными экскурсиями грудной клетки. Данные изменения особенно выражены при постоянной форме ФП. Это говорит о наличии застойных явлений в МЦР и указывает на наличие ишемических изменений. Происходит снижение значений амплитуд пульсовых колебаний ( $ACF = 0,97 \pm 0,03$  п.е. и  $0,84 \pm 0,01$  п.е. соответственно в III и IV группах), проведенных к микроциркуляторному руслу, что может говорить об увеличении скорости распространения пульсовой волны, обусловленной высокой сосудистой жесткостью у больных с нарушением ритма.

У больных ИБС с ФП, особенно при постоянной форме, снижается индекс эффективности микроциркуляции ( $0,11 \pm 0,02$  %), повышается тонус микрососудов ( $89,3 \pm 0,26$ %) и периферическое сопротивление ( $7,21 \pm 0,05$ %). Характеристика амплитудно-частотного спектра говорит об уменьшении вазомоторной функции сосудов, что можно объяснить прогрессированием эндотелиальной дисфункции в терминальном участке сосудистой сети. Повышенный сосудистый тонус и сопротивление сосудов, сочетающиеся со снижением амплитуды медленных колебаний кровотока осцилляций характерно для повышенной жесткости сосудистой стенки, а также у больных с нарушением ритма ассоциируются с преобладанием вазоконстрикции в МЦР. Данные изменения могут способствовать повышению тромбогенного потенциала крови, прогрессированию заболевания и развитию осложнений.

С помощью окклюзионной пробы, применимой в нашем исследовании, изучена реакция эндотелия на функциональную нагрузку. Проведение окклюзионной пробы выявило отличия в группе больных ИБС и пароксизмальной формой ФП по сравнению с I и II группами лиц: снижение резерва капиллярного кровотока (РКК) на 15,24 % и 13,79%, показателя микроциркуляции в процессе окклюзии ( $PM_{откл}$ ) - на 11,35% и 5,84%, максимального

показателя реактивной гиперемии ( $ПМ_{\text{макс}}$ ) - на 24,17% и 8,98%, снижение показателя микроциркуляции до окклюзии ( $ПМ_{\text{исх}}$ ) - на 15,15% и 5,31%, достоверное удлинение времени полувосстановления капиллярного кровотока ( $T_{1/2,c}$ ) - на 24,36% и 3,92%. Изменение данных показателей более выражено при постоянной ФП. Биологический ноль ( $ПМ_{\text{исх}}$ ) у всех обследованных выше верхней физиологической границы, что считается показателем готовности сосудистой стенки к формированию отёков. Изменения данных показателей свидетельствуют о наличии явления стаза и застоя, разряжения сети артериол и капилляров у больных ИБС и ФП.

При анализе результатов базального кровотока и показателей окклюзионной пробы оценивались типы микроциркуляции в обследуемых группах, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3. Гемодинамические типы микроциркуляции в группах

Тип микроциркуляции	I группа (n=39)	II группа (n=43)	III группа (n=41)	IV группа (n=38)
Нормоциркуляторный	62,5 %	22,3%	10,4%	0%
Спастический	12,9 %	24,5%	26%	29%
Гиперемический	17,6 %	36,2%	31,6%	20,5%
Застойно-стазический	7 %	17%	32%	50,5%

У пациентов ИБС, осложненной ФП, обнаружено преобладание патологических гемодинамических типов микроциркуляции, причём, у больных с постоянной формой ФП они встречаются в большем количестве по сравнению с больными с пароксизмальной формой. Это свидетельствует о системном характере нарушений при фибрилляции предсердий.

Данные, полученные при одномерной логистической регрессии по результатам состояния микроциркуляторного русла, представлены в таблице 4. Сравнивались значения показателей II и III групп.

Таблица 4. Связь между риском ФП показателями микроциркуляции

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, p
ФП и ПМ	0,65	0,48	0,88	<b>0,006</b>
ФП и $\sigma$	1,45E+31	3,48E+08	6,04E+53	<b>0,007</b>
ФП и $K_v$	1,52	1,04	2,24	<b>0,032</b>
ФП и АСФ шаг 0,1	0,42	0,24	0,73	<b>0,002</b>
ФП и МТ	1,71	1,36	2,14	<b>&lt;0,001</b>
ФП и СС	474,37	34,98	6432,33	<b>&lt;0,001</b>
ФП и ИЭМ шаг 0,1	0,23	0,09	0,60	<b>0,003</b>
ФП и $ПМ_{\text{откл}}$	0,06	0,01	0,54	<b>0,013</b>
ФП и $T_{1/2}$	1,81	1,41	2,32	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание:** ОШ - отношение шансов, 95% ДИ — 95%доверительный интервал отношения шансов

Показатель микроциркуляции, коэффициент вариации, тонус микрососудов, сосудистое сопротивление, время восстановления капиллярного кровотока могут рассматриваться как дополнительные факторы риска развития ФП у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца по результатам одномерной логистической регрессии.

### Результаты обследования клеток крови в группах

В формировании коагуляционного потенциала крови важная роль принадлежит клеточному составу крови, ее реологическим характеристикам. Значения показателей общего

анализа крови приведены в таблице 5.

При изучении показателей красной крови выявлены особенности у больных ИБС, осложненной ФП. Показатели эритроцитов и гемоглобина находились в пределах нормальных значений, однако наблюдается тенденция к увеличению их уровня в группах больных с ФП. У больных III группы наблюдается достоверное повышение гематокрита на 13,33% и 6,67% по сравнению с лицами I и II групп. В IV группе уровень гематокрита оказался выше на 4,26%, по сравнению с лицами III группы. Выявленные изменения в показателях красной крови свидетельствуют о гемореологических нарушениях. Данные изменения показателей красной крови могут ещё в большей степени нарушать капиллярный кровоток, снижать кислородтранспортную функцию крови и способствовать развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 5. Показатели общего анализа крови в обследуемых группах

Показатель	Группа I (n=39)	Группа II(n=43)	Группа III(n=41)	Группа IV( n=38)	P <sub>I-II</sub> P <sub>I-III</sub> /P <sub>I-IV</sub> P <sub>II-III</sub> /P <sub>II-IV</sub> P <sub>III-IV</sub>
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,68 $\pm$ 0,12	4,88 $\pm$ 0,10	4,99 $\pm$ 0,10	5,04 $\pm$ 0,08	0,201 <b>0,025/0,034</b> 0,385/0,216 0,828
Гемоглобин, g/l	129,82 $\pm$ 1,24	132,67 $\pm$ 1,12	135,27 $\pm$ 1,89	136,89 $\pm$ 1,86	0,091 <b>0,050/0,006</b> 0,389/0,089 0,491
Гематокрит, %	0,39 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,005	<b>0,037</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>0,002/&lt;0,001</b> <b>0,022</b>
Средний объем эритроцитов, fl	8,50 $\pm$ 0,26	8,81 $\pm$ 0,23	9,22 $\pm$ 0,24	9,42 $\pm$ 0,17	0,373 <b>0,036/0,004</b> 0,198/0,045 0,404
Тромбоциты, $\times 10^9/l$	277,90 $\pm$ 2,48	256,70 $\pm$ 2,88	250,12 $\pm$ 2,63	244,17 $\pm$ 3,1	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>&lt;0,096/0,004</b> 0,145
Средний объём тромбоцитов, fl	9,42 $\pm$ 0,14	9,93 $\pm$ 0,09	10,51 $\pm$ 0,07	10,82 $\pm$ 0,12	<b>0,003</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>0,026</b>
Тромбоцитокрит, %	0,24 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,004	0,30 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,01	<b>0,058</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> 0,772
Лейкоциты, $\times 10^9/l$	5,04 $\pm$ 0,12	6,36 $\pm$ 0,13	7,06 $\pm$ 0,13	8,40 $\pm$ 0,14	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>0,001/&lt;0,001</b> 0,099

Проведён анализ тромбоцитарных показателей. Во всех группах больных количество тромбоцитов не выходило за пределы нормы, но всё же произошло достоверное их снижение в группах больных с ФП по сравнению с I и II группами больных. При оценке среднего объема тромбоцитов у лиц старческого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы установлено, что данный показатель достоверно повышен в III группе, по сравнению с I и II группами на 10,37% и 5,52% соответственно. Средний объём тромбоцитов в IV группе достоверно выше по сравнению с I и II группами на 12,94% и 8,23% соответственно. Достоверное различие среднего объёма тромбоцитов на 2,87% отмечается в IV группе по

сравнению с III группой. Также отмечается достоверное увеличение тромбоцитокрита в III и IV группах больных. У больных IV группы нарушения тромбоцитарных показателей были более выражены, чем у больных III группы. Увеличение среднего объема тромбоцитов говорит о повышении их функциональной способности, может, вероятно, приводить к повышению агрегации тромбоцитов, увеличивая риск сосудистого тромбообразования.

Отмечается достоверное повышение уровня лейкоцитов в крови у больных III группы (на 28,61% и 9,22%) и IV группы (на 40% и 24,29%) по сравнению с I и II группами соответственно. Достоверных отличий лейкоцитов в IV группе больных, по сравнению с III группой не выявлено. Увеличение лейкоцитов в группе больных с ФП при установленной более выраженной эндотелиальной дисфункции и при наличии более выраженной дислипидемии, по-видимому, может ещё более усугублять процессы повреждения сосудистой стенки, ухудшать капиллярный кровоток и влиять на коагуляционный потенциал крови.

Связь данных показателей общего анализа крови с риском развития ФП представлена в таблице 6.

**Таблица 6. Связь показателей клеточных элементов крови с риском развития ФП**

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и Гематокрит	7,07E+07	724,24	6,90E+12	<b>0,002</b>
ФП и Тромбоциты	0,96	0,94	0,99	<b>0,004</b>
ФП и Средний объём тромбоцитов	41,01	7,50	224,12	<b>&lt;0,001</b>
ФП и Тромбоцитокрит (повышение на 0,01)	1,37	1,15	1,64	<b>&lt;0,001</b>
ФП и Лейкоциты	2,63	1,47	4,69	<b>0,001</b>

**Примечание:** ОШ - отношение шансов, 95% ДИ -95%доверительный интервал отношения шансов

Результаты одномерной логистической регрессии свидетельствуют, что гематокрит, средний объём тромбоцитов, тромбоцитокрит и лейкоциты являются дополнительными факторами, увеличивающими риск развития ФП у гериатрических больных ишемической болезнью сердца.

#### **Результаты обследования сосудистого гемостаза в группах**

В ряде клинических исследований было доказано, что основные факторы риска развития патологических изменений в сердечно-сосудистой системе связаны с появлением дисфункции эндотелия сосудов, которая с возрастом имеет тенденцию к прогрессированию. В нашей работе функцию эндотелия оценивали с помощью исследования уровня простациклина в плазме крови. Значения данного показателя в группах представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Показатели простациклина в обследуемых группах**

Показатель	Группа I (n=39)	Группа II(n=43)	Группа III(n=41)	Группа IV( n=38)	Р <sub>I-II</sub> Р <sub>I-III</sub> /Р <sub>I-IV</sub> Р <sub>II-III</sub> /Р <sub>II-IV</sub> Р <sub>III-IV</sub>
Простациклин, пг/мл	620,85±27,17	583,23±9,57	439,38±8,29	408,24±12,3	0,179 <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001/&lt;0,001</b> <b>0,017</b>

При анализе средних значений уровня простациклина в плазме крови установлено статистически значимое его снижение у пациентов IV при сравнении с I и II группами – на 34,24% и 29,23% соответственно, у пациентов III группы в сравнении с обследуемыми I и II группами – на 29,23% и 24,66% соответственно. У больных с постоянной формой ФП

снижение уровня простациклина более значительное – на 7,09% ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,017$ ) по сравнению с пациентами ИБС с пароксизмальной формой ФП.

По результатам однофакторного регрессионного анализа уровень простациклина также оказался достоверно ( $p = 0,007$ ) связан с риском развития ФП у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца (таблица 8).

Таблица 8. Связь между риском ФП и простациклином

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и Простациклин	0,95	0,91	0,99	<b>0,007</b>

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал отношения шансов

Изменение уровня простациклина у больных с пароксизмальной формой ФП и ещё большее его снижение у больных с постоянной формой, а также проведенный однофакторный анализ доказывает значение эндотелиальной дисфункции в становлении и прогрессировании ФП.

#### Результаты обследования тромбоцитарного гемостаза в группах

Агрегация тромбоцитов, как спонтанная, так и индуцированная, относится к лабораторным маркерам тромбогенного риска [Баркаган З.С., 2007]. Повышение агрегационной способности тромбоцитов может быть отражением неблагоприятного течения ИБС, являясь предвестником прогрессирования данного заболевания и развития его опасных осложнений [Кретова Е.Ю, 2014; Droppa M. et al., 2015]. Показатели агрегационной функции тромбоцитов представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели агрегации тромбоцитов в обследуемых группах

Показатель	Группа I (n=39)	Группа II (n=43)	Группа III (n=41)	Группа IV (n=38)	Р <sub>I-II</sub> Р <sub>I-III</sub> /Р <sub>I-IV</sub> Р <sub>II-III</sub> /Р <sub>II-IV</sub> Р <sub>III-IV</sub>
<b>Максимальное значение по кривой среднего размера агрегатов</b>					
СПАТ <sub>макс.знач.</sub> , отн. ед.	1,30±0,01	1,59±0,02	2,12±0,08	2,38±0,09	<0,001 <0,001/<0,001 <0,001/<0,001 0,033
АДФАТ <sub>макс.зна.</sub> , отн. ед.	3,46±0,08	6,32±0,25	8,31±0,13	8,98±0,19	<0,001 <0,001/<0,001 <0,001/<0,001 0,004
ААТ <sub>макс.знач.</sub> , отн. ед.	3,05±0,04	4,85±0,16	7,04±0,09	7,57±0,22	<0,001 <0,001/<0,001 <0,001/<0,001 0,025
<b>Максимальный угол наклона кривой среднего размера агрегатов</b>					
СПА <sub>макс.откл.</sub> , отн. ед.	0,14±0,01	0,19±0,01	0,29±0,02	0,42±0,06	0,001 <0,001/<0,001 <0,001/<0,001 0,037
АДФ <sub>макс.откл.</sub> , отн. ед.	3,52±0,11	4,88±0,21	5,42±0,19	6,04±0,22	<0,001 <0,001/<0,001 <0,001/0,009 0,035
ААТ <sub>макс.откл.</sub> , отн. ед.	1,94±0,05	2,45±0,13	2,92±0,13	3,25±0,14	0,001 <0,001/<0,001 0,013/0,007 0,043

В нашем исследовании при анализе степени агрегации тромбоцитов у больных ИБС с ФП, как пароксизмальной, так и постоянной формой, обнаружены статистически значимые более высокие значения СПАТ и при воздействии индукторов, в сравнении с лицами I и II групп. При сравнении значений степени агрегации тромбоцитов по максимальному значению кривой среднего размера агрегатов в IV группе больных с III группой были выявлены достоверные отличия степени агрегации тромбоцитов как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов. Наиболее существенное возрастание агрегационной активности при постоянной форме ФП отмечалось в ответ на воздействие адреналина.

При анализе скорости процесса агрегации тромбоцитов установлено ее достоверное повышение в III и IV группах по сравнению с I и II группами. У больных с постоянной формой ФП выявлены более высокие статистически значимые отличия в скорости процесса агрегации тромбоцитов по сравнению с больными ИБС, осложненной пароксизмальной ФП. Данные изменения у гериатрических больных ИБС с ФП указывают на увеличение тромбогенного потенциала крови, которое наиболее выражено в группе больных с постоянной формой ФП.

По результатам одномерной логистической регрессии (таблица 10) показатели степени агрегации тромбоцитов по максимальному значению кривой среднего размера агрегатов спонтанной агрегации, адреналин-индуцированной агрегации, АДФ-индуцированной агрегации; показатель скорости агрегации тромбоцитов по максимальному углу наклона кривой среднего размера агрегатов являются дополнительными факторами, увеличивающими риск развития ФП у гериатрических больных ишемической болезнью сердца.

Таблица 10. Связь между риском ФП и показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и СПАТ <sub>макс.знач.</sub>	6801,80	80,63	5,74E+05	<b>&lt;0,001</b>
ФП и СПАТ <sub>макс.откл.</sub>	1654,16	22,54	1,21E+05	<b>0,001</b>
ФП и АИАТ <sub>макс.знач.</sub>	3,99	2,28	6,97	<b>&lt;0,001</b>
ФП и АИАТ <sub>макс.откл.</sub>	4,30	1,49	12,45	<b>0,007</b>
ФП и АДФАТ <sub>макс.знач.</sub>	2,14	1,53	3,00	<b>&lt;0,001</b>
ФП и АДФАТ <sub>макс.откл.</sub>	1,29	0,95	1,74	0,100

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, 95% ДИ — 95%доверительный интервал отношения шансов

Результаты агрегации тромбоцитов у больных с ИБС и ФП позволяют сделать заключение о высоком риске тромботических осложнений в этой группе больных и в необходимости медикаментозной коррекции.

### Результаты обследования коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза в группах

У пациентов старческого возраста с ИБС и ФП показатели коагуляционного гемостаза, фибринолиза находились в пределах физиологических колебаний, но выявлены некоторые особенности. В группах больных с ИБС, осложнённой как пароксизмальной, так и постоянной формами ФП, отмечается достоверное снижение АЧТВ ( $30,90 \pm 0,65$  с и  $29,61 \pm 0,63$  с), достоверное повышение тромбинового времени ( $13,39 \pm 0,17$  с и  $13,55 \pm 0,18$  с), достоверное повышение фибринолитической активности ( $250,98 \pm 2,12$  с и  $259,74 \pm 3,47$  с), фибриногена ( $4,40 \pm 0,09$  г/л и  $4,66 \pm 0,06$  г/л), достоверное снижение АТ III ( $101,17 \pm 2,34$  % и  $98,06 \pm 3,24$  %) по сравнению с I и II группой. Данные изменения указывают на повышение коагуляционного

потенциала крови и снижение порога естественной антикоагулянтной защиты в группе пациентов с ФП.

Результаты одномерной логистической регрессии позволили выявить дополнительные факторы, увеличивающие риск развития ФП у лиц старческого возраста с ИБС, по данным системы коагуляции и фибринолиза: фибринолитическая активность и фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III. Результаты одномерного регрессионного анализа по показателям коагуляционного гемостаза и фибринолиза представлены в таблице 11.

Таблица 11. Связь между риском ФП и показателями коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и МНО	0,00	0,00	4,99	0,089
ФП и D-димер	1,12	0,97	1,29	0,115
ФП и РФМК	1,25	0,77	1,53	0,098
<b>ФП и АТ III</b>	0,86	0,73	1,00	<b>0,053</b>
ФП и АЧТВ	0,92	0,82	1,04	0,207
<b>ФП и ТВ</b>	1,50	1,01	2,21	<b>0,042</b>
<b>ФП и ФА</b>	1,04	1,02	1,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>ФП и Фибриноген</b>	7,19	3,21	16,07	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: ОШ - отношение шансов, 95% ДИ — 95%доверительный интервал отношения шансов

По мере прогрессирования атеросклероза, обострения заболевания, развития осложнений, перечисленные сдвиги в системе свертывания крови и фибринолиза могут переходить необходимую меру защиты и становиться причиной тромботических осложнений [Момот А.П., Баркаган З.С., 2007; Cho H.M. et al., 2015; Rossi A.P. et al., 2016].

### Результаты обследования липидного обмена в группах

Повышение жесткости сосудов может отражать атеросклеротический процесс, так как замещение эластина коллагеном и пролиферация гладкомышечных клеток ускоряет процессы атеросклероза. При изучении липидного спектра у гериатрических больных ИБС с постоянной формой ФП по сравнению с I группой установлено статистически достоверно значимое повышение уровня общего холестерина ( $5,84 \pm 0,15$  ммоль/л) на 18,27%, триглицеридов ( $2,07 \pm 0,04$  ммоль/л) на 30,05%, ЛПНП ( $3,72 \pm 0,09$  ммоль/л) на 30,71%, коэффициента атерогенности ( $4,73 \pm 0,06$  ед.) на 30,31 %. Уровень ЛПВП был достоверно снижен в IV группе ( $1,01 \pm 0,02$  ммоль/л) по сравнению с I группой ( $1,26 \pm 0,05$  ммоль/л) на 19,84%. У больных III группы по сравнению со II группой отмечается достоверное повышение триглицеридов ( $2,03 \pm 0,05$  ммоль/л) на 10,84 %, ЛПНП ( $3,86 \pm 0,12$  ммоль/л) на 11,14%, коэффициента атерогенности ( $4,62 \pm 0,08$  ед.) на 17,53%, снижение ЛПВП ( $1,02 \pm 0,03$  ммоль/л) на 8,93%. Различие показателей общего холестерина у лиц III группы в отличие от II группы было недостоверным. Частота встречаемости дислипидемии у больных с ИБС – 38,9%, в сочетании с ФП – в III группе - 52,6%, в IV – 65,9%. При постоянной форме ФП данные обследования липидного профиля свидетельствуют о более выраженной дислипидемии, но показатели не имели достоверных отличий, по сравнению с группой больных ИБС с пароксизмальной формой ФП. В III и IV группах – дислипидемия III типа по Фредриксону.

Результаты анализа одномерной логистической регрессии, проведенной с целью выявления дополнительных факторов, увеличивающих риск развития ФП со стороны

липидного обмена, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Связь между риском ФП и показателями липидного обмена

Показатель	ОШ	ниж гр 95% ДИ	верх гр 95% ДИ	Достоверность различий, р
ФП и ОХС	1,16	0,75	1,78	0,501
ФП и ТГ	2,70	0,86	8,46	<b>0,039</b>
ФП и ЛПВП	0,07	0,00	1,63	0,099
ФП и ЛПНП	1,96	1,10	3,51	<b>0,023</b>
ФП и КА	3,90	1,90	7,99	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание:** ОШ – отношение шансов, 95% ДИ — 95%доверительный интервал отношения шансов

Результаты одномерной логистической регрессии свидетельствуют, что триглицериды, ЛПНП и коэффициент атерогенности могут служить дополнительными факторами риска в развитии ФП у гериатрических больных ишемической болезнью сердца. Выявленная дислипидемия (III тип по Фредриксону) в группах больных ИБС и ФП является фактором риска дисфункции эндотелия.

**Выявление показателей, ассоциированных с фибрилляцией предсердий у больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Построение моделей.**

После однофакторного анализа нами был проведен многофакторный анализ. Мы рассматривали показатели каждого метода исследования по-отдельности. В результате из показателей сердечно-сосудистого русла, гемостаза, клеточных характеристик крови и липидного обмена были получены ещё более значимые показатели, для которых шансы в увеличении риска развития ФП были наибольшими. По данным показателям строились модели риска развития ФП. Для удобства сопоставления и оценки сводные характеристики моделей представлены в таблице 13.

Таблица 13. Модели прогнозирования риска фибрилляции предсердий по показателям сердечно-сосудистого русла, гемостаза и липидного обмена у гериатрических больных ишемической болезнью сердца

Факторы риска, вошедшие в модель	Коэффициенты, b	ОШ	ниж гр 95%ДИ	верх гр 95%ДИ	Достоверность различий, р	Чувствительность	Специфичность
<b>Показатели ЭхоКГ</b>							
<b>ЛП</b>	1,45	4,26	1,76	10,29	0,001	95,1%	97,7%
Константа	-61,86	0,00			0,001		
<b>Показатели жесткости сосудистой стенки</b>							
<b>СЛСИ</b>	1,05	2,85	1,88	4,32	<0,001	87,8%	76,7%
Константа	-15,36	0,00			<0,001		
<b>Показатели микроциркуляторного русла</b>							
<b>Показатели базального кровотока</b>							
<b>σ</b>	71,75		1,45	6,04	0,007	93%	85%
Константа	-68,32	0,00			0,006		
<b>Показатели амплитудно-частотного спектра</b>							
<b>MT</b>	0,52		1,17	2,41	0,005	93%	90%
<b>СС</b>	5,67		14,06	5999,53	0,001		
Константа	-61,81	0,00			0,001		
<b>Показатели по данным окклюзионной пробы</b>							
<b>PM<sub>откл</sub></b>	3,90		0,001	0,34	0,007	86%	88%
<b>T 1/2</b>	0,64		1,45	2,46	0,001		
Константа	-18,20	0,00			0,002		

Продолжение табл.13

Клеточные характеристики крови							
Средний объем тромбоцитов, fl	4,24	69,09	10,16	469,65	<0,001	85,4%	83,7%
Гематокрит, %	0,29	1,33	1,12	1,59	0,001		
Константа	-56,61	0,00			<0,001		
Сосудистый гемостаз							
Простациклин	-0,053	0,95	0,91	0,99	0,007	92,3%	92,3%
Константа	26,77				0,007		
Агрегация тромбоцитов							
СПАТ <sub>макс.знач.</sub>	7,10	1215,44	10,59	139532,19	0,003	90,2%	95,3%
ААТ <sub>макс.знач.</sub>	1,28	3,60	1,68	7,73	0,001		
АДФАТ <sub>макс.знач.</sub>	0,62	1,86	1,05	3,28	0,033		
Константа	-24,45	0,00			<0,001		
Коагуляционный гемостаз и фибринолиз							
ФА	0,05	1,05	1,03	1,08	<0,001	80,5%	79,1%
Фибриноген	2,36	10,55	3,60	30,93	<0,001		
Константа	-22,05	0,00			<0,001		
Липидный обмен							
КА	1,36	3,90	1,90	7,99	<0,001	80,5%	79,1%
Константа	-5,78	0,00			<0,001		

Примечание: ОШ - отношение шансов, 95% ДИ -95%доверительный интервал отношения шансов

Полученные модели статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

Высокую чувствительность и специфичность моделей хорошо иллюстрируют характеристические кривые (ROC-кривые) (рис.2).

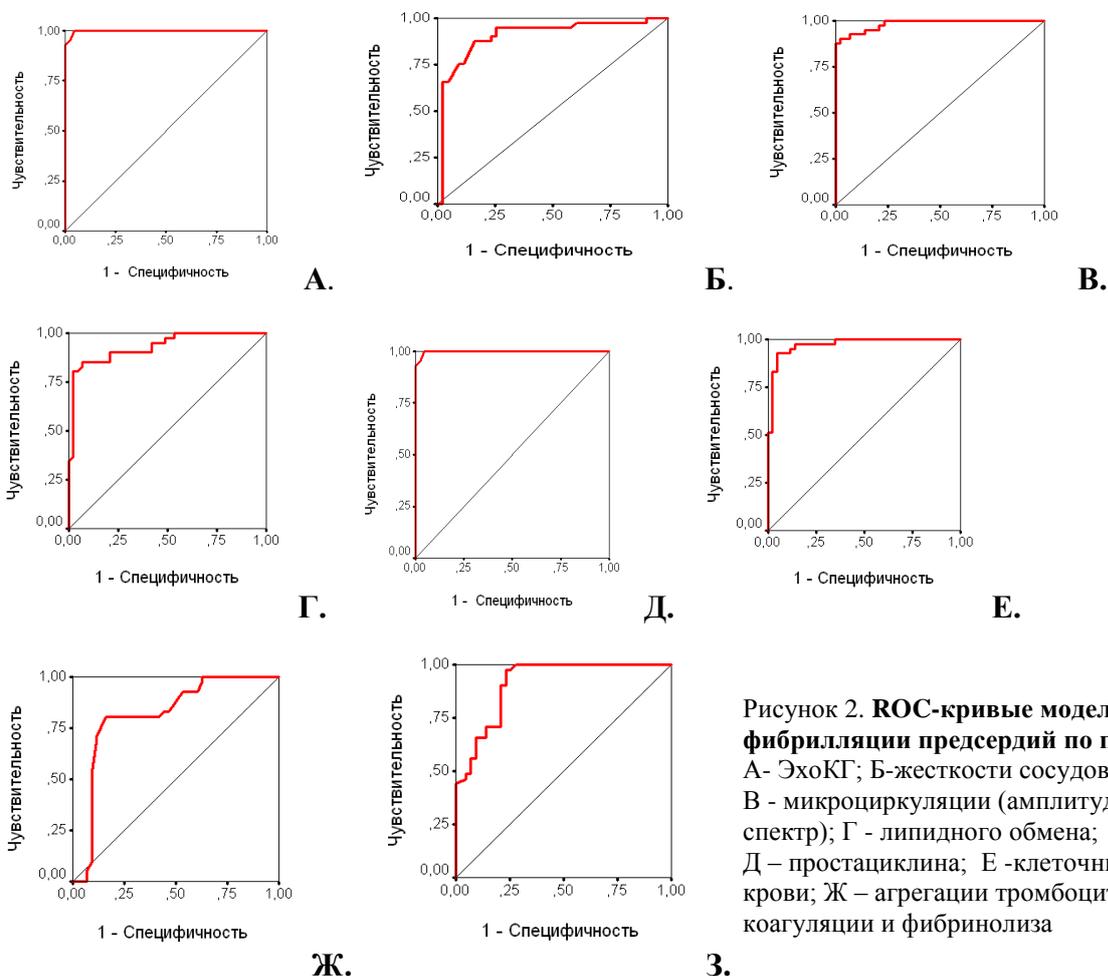


Рисунок 2. ROC-кривые моделей предсказания фибрилляции предсердий по показателям: А- ЭхоКГ; Б-жесткости сосудов; В - микроциркуляции (амплитудно-частотный спектр); Г - липидного обмена; Д – простациклина; Е -клеточных характеристик крови; Ж – агрегации тромбоцитов; З - коагуляции и фибринолиза

Создана программа ЭВМ: «Программа для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца» (№ 2015611165 от 26.01.2015), предназначенная для расчета риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста в зависимости от лабораторных показателей системы гемостаза. Алгоритм расчета основан на обобщении эмпирических данных с помощью метода логистической регрессии. Программа обеспечивает выполнение следующих функций: ввод данных пациента, расчёт вероятности риска фибрилляции предсердий, а также его содержательную интерпретацию (низкий, умеренный или повышенный риск).

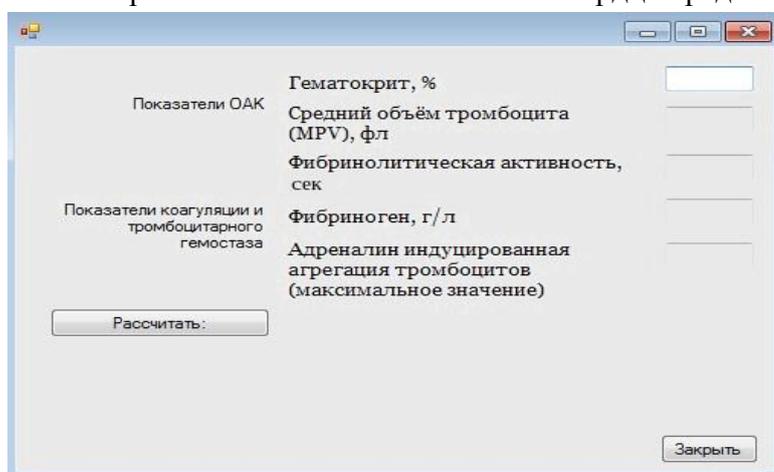
**Оценить риск ФП можно по следующим критериям:**

$p < 0,4$  - низкий риск фибрилляции предсердий;

$p \geq 0,4$  и  $p < 0,6$  - умеренный риск фибрилляции предсердий;

$p \geq 0,6$  - высокий риск фибрилляции предсердий.

Внешний вид окна программы для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца представлен на рисунке 3.



**Рисунок 3. Внешний вид окна программы для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца**

Показатели, вошедшие в модель прогнозирования риска ФП у лиц старческого возраста с ИБС, по-видимому, могут быть результатом изменений эхокардиографических показателей, повышенной жесткости сосудов, изменений показателей периферической гемодинамики. Средний объем тромбоцитов, гематокрит, адреналининдуцированная агрегация тромбоцитов, фибринолитическая активность и фибриноген могут служить маркерами повышенного тромбогенного потенциала крови у больных старческого возраста с ИБС, а также ИБС с ФП, а их изменения, по-видимому, могут оказывать существенное влияние на возникновение тромботических осложнений при ФП.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий отмечаются выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистого русла, характеризующиеся ремоделированием левых отделов сердца (увеличением размера левого предсердия, снижением фракции выброса, гипертрофией левого желудочка), увеличением жесткости артерий эластического типа (повышение скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса), нарушением функционального состояния микроциркуляторного русла (уменьшение плотности капиллярной сети, ухудшение вазомоторной активности гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов, готовность стенки сосудов к формированию отека, преобладание патологических

гемодинамических типов микроциркуляции).

2. У больных старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий отмечаются изменения в системе гемостаза (увеличение гематокрита, среднего объема тромбоцитов, повышение агрегации тромбоцитов, снижение уровня простациклина в плазме крови, гиперкоагуляция и снижение активности фибринолитической системы), дислипидемия (III тип по Фредриксону).

3. В результате математического моделирования выявлены дополнительные факторы риска развития фибрилляции предсердий. К ним относятся следующие: средний объем тромбоцитов (ОШ 69,09; 95% ДИ 10,16-469,65;  $p < 0,001$ ) гематокрит (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12-1,59;  $p = 0,001$ ), степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (ОШ 3,60; 95% ДИ 1,68-7,73;  $p = 0,001$ ), фибринолитическая активность (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,03-1,08;  $p < 0,001$ ), фибриноген (ОШ 10,55; 95% ДИ 3,60-30,93;  $p < 0,001$ ), сердечно-лodgeжечный сосудистый индекс (ОШ 2,51; 95% ДИ 1,17-5,41;  $p = 0,018$ ), тонус микрососудов (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,13-3,04;  $p = 0,015$ ), сосудистое сопротивление (ОШ 155,81; 95% ДИ 3,29-7372,93;  $p = 0,010$ ).

4. Создан алгоритм для оценки риска развития фибрилляции предсердий у гериатрических больных ишемической болезнью сердца по данным системы гемостаза (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2015611165 от 26.01.2015).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая высокую распространенность ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий в старческом возрасте, рекомендуем лицам старше 75 лет проводить своевременное выявление нарушений состояния сердечно-сосудистого русла: исследование структурно-функционального состояния сердца с помощью эхокардиографии, определение сосудистой жесткости методом объемной сфигмографии, оценку состояния микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии.

2. Дополнительные факторы, а именно, средний объем тромбоцитов, гематокрит, степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, фибринолитическая активность, фибриноген, при изменении которых повышается риск развития фибрилляции предсердий, необходимо принимать во внимание при комплексной, индивидуальной оценке состояния пациентов старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

3. Органам здравоохранения рекомендуем использовать разработанную компьютерную программу ЭВМ: «Программа для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца» (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2015611165 от 26.01.2015) для проведения диспансерного контроля, оценки результатов лечебных мероприятий и их корректировки в динамике у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности поиска новых дополнительных маркеров, ассоциированных с риском развития фибрилляции предсердий.

Дальнейшая разработка темы может идти в направлении создания единой базы данных, включающей информацию о пациентах старческого возраста с ишемической болезнью сердца, которая позволит оценивать риск развития опасных сердечно-сосудистых осложнений, в частности, фибрилляции предсердий. Это позволит более объективно формировать группы для проведения профилактических мероприятий.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захарова, Н.О. Комплексная оценка микроциркуляции и агрегации тромбоцитов у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца [текст] / Н.О. Захарова, А.В. Николаева, Л.А. Орлова, О.В. Пустовалова, Е.В. Кирилина // Пятая всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – М., 2011. – С. 207–208.
2. Захарова, Н.О. Оценка атеротромботического риска у больных ишемической болезнью сердца в гериатрической практике [текст] / Н.О. Захарова, А.В. Николаева, О.Л. Никитин, Е.В. Нестеренко, С.И. Бердяшкина, О.В. Пустовалова, Е.В. Кирилина // Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии», Сборник трудов. – С-Пб., 2011. – С. 148.
3. Кирилина, Е.В. Оценка показателей плазменного гемостаза у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Аспирантские чтения – 2011. Материалы Всероссийская конференция с международным участием «Молодые ученые – медицине». – Самара, 2011. – С. 94–96.
4. Кирилина, Е.В. Оценка функционального состояния эндотелия у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. [текст] / Е.В. Кирилина, Н.Б. Купаева // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов. – Самара, 2012. – С. 211–214.
5. Захарова, Н.О. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у гериатрических пациентов с ишемической болезнью сердца [текст] / Н.О. Захарова, А.В. Николаева, С.И. Бердяшкина, О.В. Пустовалова, Д.П. Курмаев, Е.В. Нестеренко, Е.В. Кирилина // Госпитальная медицина. – 2012. – № 8. – С. 80–81.
6. Николаева, А.В. Диагностика и лечение мерцательной аритмии у лиц пожилого и старческого возраста [текст] / А.В. Николаева, Н.О. Захарова, Е.В. Кирилина, В.Н. Шаповалов // Госпитальная медицина. – 2012. – № 8. – С. 88–89.
7. Николаева, А.В. Нагрузочные пробы у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью [текст] / А.В. Николаева, Н.О. Захарова, Е.В. Кирилина // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, № 9/10. – С. 69–70.
8. Кирилина, Е.В. Липидный спектр сыворотки крови у гериатрических больных с постоянной формой фибрилляции предсердий [текст] / Е.В. Кирилина, Н.О. Захарова, А.В. Николаева // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, № 9/10. – С. 57–58.
9. Кирилина, Е.В. Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Молодые ученые – медицине: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Самара, 2012. – С. 59–62.
10. Особенности фибрилляции предсердий у больных старческого возраста [текст] / Е.В. Кирилина, А.В. Николаева, Л.И. Мелькина, Д.П. Курмаев // Третий съезд геронтологов и гериатров России. Сборник тезисов докладов. – Новосибирск, 2012. – С. 155–156.
11. Николаева, А.В. Функциональное состояние эндотелия у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий [текст] / А.В. Николаева, В.Н. Шаповалов, Е.В. Кирилина // Третий съезд геронтологов и гериатров России. Сборник тезисов докладов. – Новосибирск, 2012. – С. 156–157.
12. Николаева, А.В. Холтеровское мониторирование у пожилых больных с постоянной формой мерцательной аритмии [текст] / А.В. Николаева, Е.В. Кирилина // Третий съезд геронтологов и

- гериатров России. Сборник тезисов докладов. – Новосибирск, 2012. – С. 265–266.
13. Кирилина, Е.В. Особенности показателей центральной гемодинамики у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Молодые ученые – медицине: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Самара, 2013. – С. 75–78.
14. Захарова, Н.О. Реологические свойства крови и состояние периферической микроциркуляции у больных ИБС разных возрастных групп [текст] / Н.О. Захарова, О.Н. Ивкина, Е.В. Кирилина // Госпитальная медицина. – 2013. – № 9. – С. 79–81.
15. Особенности фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста [текст] / Е.В. Кирилина, А.В. Николаева, Д.П. Курмаев // Материалы всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2013. – С. 70–71.
16. Кирилина, Е.В. Функциональное состояние эндотелия у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Материалы всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2013. – С. 71–72.
17. Захарова, Н.О. Особенности системы гемостаза у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий [текст] / Н.О. Захарова, Е.В. Кирилина // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 3. – С. 492–495.
18. Кирилина, Е.В. Средний объем тромбоцитов как прогностически неблагоприятный маркер у гериатрических больных ишемической болезнью сердца, осложненной фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. – 2014. – № 5/6. – С. 10–14.
19. Захарова, Н.О. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Н.О. Захарова, Е.В. Кирилина // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 5/6. – С. 15–17.
20. Захарова, Н.О. Значение нарушений в системе агрегатного состояния крови в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в условиях физиологического и ускоренного старения [текст] / Н.О. Захарова, А.В. Николаева, Е.В. Тренева, С.И. Бердяшкина, О.Н. Ивкина, Е.В. Кирилина, Е.А. Овчинникова, Д.П. Курмаев, К.А. Рослякова, С.В. Чичерина // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – Т. 16, № 5(2). – С. 857–859.
21. Кирилина, Е.В. Метод лазерной доплеровской флоуметрии при оценке показателей микроциркуляторного русла у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина, Е.А. Овчинникова // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов. – Самара, 2014. – С. 153–163.
22. Кирилина, Е.В. Жесткость сосудистой стенки у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [текст] / Е.В. Кирилина // Молодые учёные XXI века – от идеи к практике: материалы докладов научно-практической конференции с международным участием – Самара, 2015. – С. 75–78.
23. Ивкина, О.Н. Возрастные изменения микроциркуляторного русла у больных с сердечно-сосудистой патологией [текст] / О.Н. Ивкина, Е.В. Тренева, Е.А. Овчинникова, Е.В. Кирилина, А.В. Николаева, Н.О. Захарова // Материалы VII Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным

участием). – Москва, 2015. – С. 177-178.

24. Ивкина, О.Н. Особенности гемодинамического типа микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп [текст] / О.Н. Ивкина, Е.А. Овчинникова, Е.В. Тренева, Е.В. Кирилина, Д.П. Курмаев, А.В. Николаева, Н.О. Захарова // Материалы VII Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – Москва, 2015. – С. 179-180.

25. Тренева, Е.В. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [текст] / Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев, Н.О. Захарова, А.В. Николаева, Е.В. Кирилина // Материалы VII Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – Москва, 2015. – С. 424-425.

## **Программа для ЭВМ**

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015611165.**

Программа для оценки риска фибрилляции предсердий у лиц старческого возраста с ишемической болезнью сердца / Кирилина Е.В., Захарова Н.О., Комарова М.В./ . Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 26 января 2015 г.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ААТ – адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов

АДФ – аденозиндифосфат

АДФАТ – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов

АТ III– антитромбин

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВР – время рекальцификации плазмы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

КА – коэффициент атерогенности

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

МТ – микрососудистый тонус

ОХС– общий холестерин

ПМ – показатель микроциркуляции

ПМ<sub>откл</sub> – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии

РКК – резерв капиллярного кровотока

РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

СЛСИ-Л – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева

СЛСИ-П – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа

СПАТ – спонтанная агрегация тромбоцитов

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРПВ-Л – скорость распространения пульсовой волны слева

СРПВ-П – скорость распространения пульсовой волны справа

СС – внутрисосудистое сопротивление  
T<sup>1/2</sup> – время полувосстановления кровотока  
ТВ – тромбиновое время  
ТГ – триглицериды  
ФА – фибринолитическая активность  
ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
АСФ – пульсовые колебания кровотока  
K<sub>v</sub> – коэффициент вариации тканевого кровотока  
σ – среднеквадратичное отклонение ПМ