**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**МЕРКУЛОВА ІРИНА ОЛЕГІВНА**

УДК: 616.12 – 005.4:616.12 – 008.313.2] – 085.273.53:577.125.53

**ВПЛИВ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФОСФОЛІПІДИ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ ТА ТРОМБОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ
З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Сичов Олег Сергійович**, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, завідувач відділу аритмії серця, м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосипович**, «Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика» МОЗ України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ.

**Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2018 року о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої ради Д 26.003.08 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (01030, м. Київ, бульв. Шевченка 17).**

**З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна 1).**

**Автореферат розісланий «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2017 року.**

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08**

**кандидат медичних наук, доцент Мартинчук О.А.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширене порушення серцевого ритму, що зустрічається у 1-2% населення планети. Наявність ФП у хворого значно підвищує ризик виникнення інсульту, прискорює прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН), знижує якість життя пацієнта і призводить до зростання смертності. ІХС є причиною розвитку ФП у більше ніж 20% випадків. Механізм розвитку ФП при ІХС тісно пов’язаний з розвитком порушень ліпідного обміну (Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін., 2011).

За структурною класифікацією жирні кислоти (ЖК) відносяться до попередників фосфоліпідів (ФЛ), які є провідним компонентом всіх мембран клітин та їх органел, також можуть вільно міститись у клітині. Саме ФЛ, особливо їх змінний (жирнокислотний) компонент, забезпечують проникність клітинних мембран, роботу іонних каналів, процеси внутрішньо- та міжклітинної взаємодії, проліферацію та регенерацію тканин та беруть участь в процесах згортання крові (Берёзов Т.Т., Климов А.Н. та ін., 1999).

Зміни жирнокислотного спектру (ЖКС) ФЛ мембран призводять до порушень функціональної активності всієї клітини, її морфологічних властивостей. Загальновідомою є роль ЖК в патогенезі порушень серцевого ритму, в тому числі ФП (Amanda M. Fretts, Dariush Mozaffarian, David S. Siscovick et al., 2014). Сьогодні ω-3 ЖК широко застосовуються як антиліпідемічні та протиаритмічні препарати, їх застосування суттєво знижує ризик розвитку серцево-судинних подій у хворих на ІХС (Weisman D., Nishizaki Y. еt al., 2017). Роль ω-6 ЖК в патогенезі розвитку кардіоваскулярних захворювань ще вивчається – їх механізм дії є неоднозначним. Зростання рівнів лінолевої та ліноленової кислот асоціюється з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій, хоча одночасно активуються процеси перекисного окислення ліпідів (Delgado G.E., Ramaiyan B. et al., 2017). Арахідонова кислота впливає на проникність клітинних мембран, а також є субстратом для синтезу медіаторів запалення та важливим внутрішньоклітинним месенджером (Haworth R.A., Meves H. et al., 2008). Вплив ω-9 ЖК також потребує подальшого дослідження. З одного боку зростання їх вмісту в фосфоліпідах мембран асоціюється зі зростанням загальної смертності та кардіоваскулярних подій, а з іншого боку вони здатні знижувати рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину (ХС) в крові (Torres Dde O., Delgado G.E. et al., 2010).

Питання вибору оптимальної схеми антитромботичної терапії у пацієнтів на ІХС в поєднанні з ФП досі залишається актуальним. Для профілактики тромбемболічних ускладнень хворим на ФП призначається антикоагулянтна терапія варфарином або новими оральними антикоагулянтами (НОАК), а при неможливості їх використання – комбінована антиагрегантна терапія (клопідогрелем з ацетилсаліциловою кислотою). Кожна з вищенаведених схем має свої переваги та недоліки, що і обумовлює їх співіснування (Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al., 2016).

Отже, виявлення додаткових патогенетичних аспектів дії різних схем антитромботичної терапії у хворих на ІХС в поєднанні з ФП є необхідним компонентом для правильного обрання стратегії ведення даних пацієнтів. Вирішення цієї проблеми стало основою дисертаційної роботи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалася у межах наукової теми кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Порушення вуглеводного, білкового та ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію, можливості медикаментозної корекції» (№ державної реєстрації 0113U004672). Автор є співвиконавцем зазначеної теми, виконував її фрагмент (2012-2016 рр.).

**Мета дослідження.** Оптимізувати лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з різними клінічними формами фібриляції передсердь на підставі вивчення патогенетичної ролі показників жирно-кислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів за умов використання різних схем антитромботичної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів крові хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь.
2. Провести порівняльний аналіз змін жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів крові хворих на ішемічну хворобу серця залежно від клінічної форми фібриляції передсердь.
3. Проаналізувати результати Холтерівського моніторування ЕКГ та провести кореляційний аналіз з показниками жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів.
4. Визначити особливості впливу різних схем антитромботичної терапії (комбінованої антиагрегантної, антикоагулянтної варфарином або ривароксабаном) на жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів.
5. Запропонувати оптимальну стратегію антитромботичної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з різними клінічними формами фібриляції передсердь на основі оцінки її впливу на клінічні, інструментальні та лабораторні показники даної групи пацієнтів.

**Об’єкт дослідження.** Ішемічна хвороба серця в поєднанні з фібриляцією передсердь.

**Предмет дослідження.** Жирнокислотний склад(ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь, практично здорових осіб та хворих на ішемічну хворобу серця без порушень синусового ритму, взаємозв’язок ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові та показників біоелектричної активності міокарду, вплив різних схем антитромботичної терапії на ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів.

**Методи дослідження:** клінічні (опитування, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску), інструментальні (електрокардіограма спокою та при велоергометрії, Ехо-кардіограма, Холтерівське моніторування ЕКГ), лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, сечовина, креатинін, ШКФ, загальний білок, білірубін, натрій, калій, глюкоза, АСТ, АЛТ, тиреоїдна панель, загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності, коагулограма, визначення ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на підставі визначення ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові хворих на ІХС в поєднанні з ФП встановлено зростання сумарної питомої ваги НЖК в ФЛ мембран у пацієнтів з ФП: виявлено якісні зміни ЖКС ФЛ еритроцитів крові – зростання вмісту ω-6 (пальмітинової та олеїнової кислот) та зменшення вмісту ω-9 (лінолевої та арахідонової кислот); визначено якісні зміни ЖКС ФЛ тромбоцитів крові: неоднозначні зміни відносного вмісту ω-9 ЖК (зростання пальмітинової, олеїнової кислот та зменшення міристинової, стеаринової кислот), зменшення відносного вмісту ω-6 ЖК (лінолевої та арахідонової кислот).

Вперше досліджено зміни ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у пацієнтів з ІХС в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами ФП на фоні пароксизму та після відновлення синусового ритму. Виявлено зростання відносного вмісту ω-9 (пальмітинової, олеїнової кислот), ω-6 (ліноленової ЖК) та зниження відносного вмісту ω-9 (стеаринової кислоти), ω-6 (ліноленової та арахідонової кислот) в ФЛ мембран еритроцитів та зростання відносного вмісту ω-9 (пальмітинової, олеїнової кислот), ω-9 (лінолевої кислоти) та зниження відносного вмісту ω-9 (міристинової, стеаринової кислот) та ω-6 (арахідонової кислоти) в ФЛ мембран тромбоцитів під час пароксизму ФП.

Вперше на підставі виявлення кореляційних зв’язків між тривалістю пароксизму ФП, показниками ектопічної активності міокарду у хворих на ІХС в поєднанні з ФП після відновлення синусового ритму, показниками ішемії міокарда та ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові, побудована лінійна кореляційна модель прогнозування тривалості пароксизму ФП залежно від показників ЖКС ФЛ мембран еритроцитів, даних Ехо-КГ та результатів загально-клінічного обстеження.

Вперше встановлено характер впливу різних схем антитромботичної терапії на ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ІХС в поєднанні з різними клінічними формами ФП: на фоні комбінованої антиагрегантної терапії – подальше зростання відносного вмісту пальмітинової кислоти та зниження відносного вмісту стеаринової кислоти в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові, що асоціюється з високою вірогідністю подальшого виникнення пароксизму ФП, може бути ознакою дестабілізації клітинних мембран. Терапія варфарином сприяє покращенню ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ІХС в поєднанні з постійною формою фібриляції передсердь. Антикоагулянтна терапія ривароксабаном позитивно впливає на ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів у пацієнтів на ІХС в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами ФП. На основі динамічного спостереження за пацієнтами в групі хворих, що отримували комбіновану антиагрегантну терапію вищою була частота виникнення первинних кінцевих точок.

У хворих на ІХС з ФП за умов достовірного зростання відносного вмісту арахідонової кислоти в ФЛ мембран та лінолевої кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів прийом ривароксабану асоціювався зі зменшенням тривалості пароксизму ФП; а при зростанні відносного вмісту пальмітинової кислоти та зниженні стеаринової кислоти в ФЛ мембран еритроцитів до нормалізації ЖКС мембран призводив прийом варфарину.

**Практичне значення отриманих результатів.** У хворих на ІХС в поєднанні з ФП доведено доцільність вивчення ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові як додаткового прогностичного критерію подальшого клінічного перебігу ФП та підвищення ефективності подальшого лікування цих пацієнтів.

Виявлено взаємозв’язки між ектопічною активністю міокарда та змінами ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові. Доведено позитивний вплив антикоагулянтної терапії на ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові порівняно з комбінованою антиагрегантною терапією. Виявлено переваги застосування ривароксабану у хворих з пароксизмальною та персистуючою формами ФП, а переваги варфарину – у хворих на ІХС в поєднанні з постійною формою ФП.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати роботи впроваджено в кардіологічному та терапевтичному відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 12, відділенні клінічної імунології Київської міської клінічної лікарні № 1, Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно обґрунтовано актуальність даного дослідження, сформульовані його мета та завдання, проведено літературний та патентно-інформаційний пошук, обрано напрямок та методи дослідження, здійснено обстеження тематичних хворих за допомогою загально-клінічних, інструментальних (ЕКГ, Ехо-КГ, ХМ-ЕКГ) та лабораторних (ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові) методів дослідження, проведено лікування й спостереження за досліджуваними пацієнтами, сформовано комп’ютерну базу даних. Автором самостійно узагальнено отримані результати, проведено їх статистичний аналіз, написано й оформлено всі розділи дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформульовано висновки, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: XVIIІ Національному конгресі кардіологів України – Київ, 2017; XVII Національному конгресі кардіологів України – Київ, 2016; I международном конгрессе кардиологов и терапевтов – Минск, 12-13 мая 2016; ІІ международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», посвященной 85-летию КАЗНМУ имени С.Д. Афендиярова – Алма-Ата 2015; VII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике» – Москва, 2014.

**Публікації.** Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в 27 друкованих роботах, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 статті в іноземних виданнях), 2 патенти України на корисну модель та 18 тез в матеріалах наукових конгресів, пленумів, конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 190 сторінках машинописного тексту (основний текст 160 сторінок). Робота складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який містить 205 джерел, з яких 45 кирилицею і 160 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження.** В ході роботи було обстежено 144 пацієнта (середній вік 65,76 ± 0,77 роки; чоловіків 38,19%). З них 94 хворих (середній вік 66,55 ± 0,92 роки; чоловіків 37,23%) на ІХС в поєднанні з різними клінічними формами ФП, що склали І групу, та 30 хворих на ІХС без ФП (середній вік 65,90 ± 2,05 роки; чоловіків 33,33%) – ІІ група, що знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 12. Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб (середній вік 61,80 ± 1,36 роки; чоловіків 50%). Всі діагнози встановлювались на основі діючих протоколів МОЗ України та рекомендацій Європейського кардіологічного товариства.

В свою чергу І група хворих в залежності від клінічної форми ФП була поділена на 2 підгрупи: Іа – 63 хворих на ІХС в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами ФП (середній вік 65,86 ± 1,03 роки; чоловіків 36,51%) та Іб – 31 хворий на ІХС в поєднанні з постійною ФП (середній вік 67,97 ± 1,84 роки; чоловіків 38,71%). В групу Іа входили 25 хворих (середній вік 66,80 ± 2,20 роки; чоловіків 36,00%) на ІХС в поєднанні з пароксизмальною формою ФП – середня тривалість пароксизму складає 1 день [95% ДІ 1-2 дня] та 38 хворих (середній вік 65,24 ± 0,93 роки; чоловіків 36,84%) на ІХС в поєднанні з персистуючою формою ФП – середня тривалість пароксизму склала 3 доби [95% ДІ 2-6 діб]. Тривалість пароксизму у пацієнтів з ІХС в поєднанні з персистуючою формою ФП була вищою, ніж у пацієнтів з ІХС в поєднанні з пароскизмальною формою ФП (р<0,001). Згідно дизайну дослідження всім пацієнтам проводилось неодноразова реєстрація ЕКГ в 12 стандартних відведеннях, Холтерівське моніторування ЕКГ в модифікованих відведеннях aVF, V2, V5 та Ехо-кардіографія.

Шляхом рандомізації хворим І групи обиралась схема антитромботичної терапії: комбінована антиагрегантна (ацетилсаліцилова кислота з клопідогрелем) чи антикоагулянтна (варфарином або ривароксабаном). Всі досліджувані групи були статистично однорідні та співставні.

Надалі проводилось динамічне спостереження пацієнтів, тривалість якого складала від 3,5 до 1,5 року. Кінцевими точками були визначені – випадки шлунково-кишкових та інших кровотеч, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), інфаркт міокарда, прогресування СН (зниження систолічної функції лівого шлуночка) та смерть хворого. Також визначалось кількість госпіталізацій хворих за кардіоваскулярними порушеннями та кількість пароксизмів ФП, що стались впродовж періоду спостереження.

З метою аналізу ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів забір крові здійснювався вранці натще двічі до початку лікування та через чотири тижні антитромботичної терапії. Газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювався на газохроматографічному хроматографі «Цвет-500» в ізотермічному режимі з полум’яноіонізуючим детектором. Кількісна оцінка спектру ЖК ліпідів проводилась за методом нормування шляхом вимірювання площі піків похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках.

Комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця була затверджена етичність проведених досліджень та лікування хворих (протокол № 92 від 30 грудня 2015 року).

Результати досліджень були оброблені на персональному комп’ютері за допомогою пакету програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалась програма Microsoft Excel 2010 та Medstat. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялась за допомогою визначення t-критерію Стьюдента, t-критерію Вілкоксона та методу множинних порівнянь Шеффе, рангового многофакторного аналізу Крускала-Уоліса.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В ході роботи було виявлено, що ЖКС ФЛ мембран еритроцитів здорових людей характеризується відсутністю пентадеканової та маргаринової насичених жирних кислот, а тромбоцитів – міристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової жирних кислот. При аналізі ЖКС ФЛ мембран еритроцитів у хворих на ІХС без ФП порівняно з КГ спостерігалось достовірне зростання відносного вмісту міристинової кислоти на 83,33%, лінолевої кислоти на 27,19%, ліноленової кислоти на 177,5% та зниження відносного вмісту арахідонової кислоти на 41,78%; а в ФЛ мембран тромбоцитів спостерігалось достовірне зростання відносного вмісту олеїнової та лінолевої кислот на 35,94% та 70,87% відповідно, а також зниження відносного вмісту стеаринової та арахідонової кислот на 73,05% та 74,82% відповідно.

Було проаналізовано зміни ЖКС ФЛ мембран у хворих на ІХС в поєднанні з різними клінічними формами ФП порівняно з пацієнтами з ІХС без ФП: в еритроцитах – спостерігалось достовірне зростання відносного вмісту пальмітинової кислоти на 27,81%, олеїнової кислоти 45,82%, ліноленової кислоти на 47,75% та зниження міристинової кислоти 25,45%, стеаринової кислоти на 22,21% та лінолевої кислоти на 33,42%; в тромбоцитах – виявлялось достовірне зростання відносного вмісту пальмітинової та стеаринової кислот на 16,04% та 10,92% відповідно, також зниження відносного вмісту міристинової, стеаринової та арахідонової кислот на 24,19%, 37,17% та 41,45% відповідно; в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів достовірно знижувався відносний вміст ПНЖК на 27,08% та 20,96% відповідно.

Вивчено особливості ЖКС ФЛ мембран еритроцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП порівняно з хворими на ІХС з постійною формою ФП – спостерігалось достовірне зростання відносного вмісту пальмітинової кислоти на 12,69%, стеаринової кислоти на 5,67%, ліноленової кислоти на 37,39% та зниження відносного вмісту олеїнової кислоти на 15,54%, арахідонової кислоти 21,93%. При аналізі ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП порівняно з хворими на ІХС з постійною формою ФП виявлено достовірне зростання відносного вмісту ліноленової кислоти на 8,7% та арахідонової кислоти на 89,13% та зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти на 10,83% та стеаринової кислоти на 12,98%.

На фоні відновлення синусового ритму у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП в ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів спостерігалось достовірне зменшення відносного вмісту пальмітинової кислоти на 15,76% та 24,28%, олеїнової кислоти на 9,79% та 15,65% відповідно, а також збільшення відносного вмісту стеаринової кислоти на 68,35% та 74,35%, ліноленової кислоти на 47,47% та 11,95%, арахідонової кислоти на 18,56% та 109,58%, ПНЖК на 7,42% та 20,68% відповідно, а в ФЛ мембран тромбоцитів достовірне збільшення міристинової кислоти на 51,05%.

Виявлено, що рівень еритроцитів та тромбоцитів крові достовірно не відрізнявся у всіх досліджуваних групах. Показники MCV були високо достовірно вищими у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ на 6,88%, ці зміни зберігались не залежно від клінічної форми ФП. Результати аналізу змін MPV крові вказують на достовірне його зростання у хворих на ІХС без ФП порівняно з КГ на 17,82%, а у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ та групою хворих на ІХС без ФП на 32,67% та 12,61% відповідно. У хворих на ІХС з постійною формою ФП спостерігалось достовірне зростання MPV порівняно з КГ, групою ІХС без ФП та ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП на 43,56%, 16,18% та 4,83% відповідно. А у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формами ФП спостерігалось високо достовірне зростання MPV порівняно з КГ та групою ІХС без ФП на 30,57% та 10,82% відповідно. При аналізі показників ЖКС ФЛ мембран еритроцитів крові було виявлено такі кореляційні зв’язки середньої сили: прямий між вмістом пальмітинової кислоти в ФЛ мембран еритроцитів та MCV (r=0,523; р<0,05) та зворотні між вмістом лінолевої кислоти (r=-0,381; р<0,05) і арахідонової кислоти та MCV (r=-0,310; р<0,05) у хворих на ІХС в поєднанні з ФП. А у хворих на ІХС без ФП між MCV та вмістом пальмітинової кислоти в ФЛ мембран еритроцитів було виявлено прямий середньої сили кореляційний зв’язок (r=0,491; р<0,05) та зворотні середньої сили кореляційні зв’язки між вмістом міристинової кислоти
(r=-0,477; р<0,05), арахідонової кислоти (r=-0,318; р<0,05) та MCV. За результатами кореляційного аналізу ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів крові та MPV було виявлено зв’язки середньої сили: прямі між вмістом пальмітинової кислоти (r=0,520; р<0,05), НЖК та MРV (r=0,387; р<0,05), а також зворотні середньої сили кореляційні зв’язки між вмістом міристинової кислоти (r=-0,373; р<0,05), олеїнової кислоти (r=-0,341; р<0,05), ліноленової кислоти (r=-0,341; р<0,05), арахідонової кислоти (r=-0,451; р<0,05), ННЖК (r=-0,364; р<0,05) та MРV в ФЛ мембран тромбоцитів. У хворих на ІХС без ФП були виявлені прямий середньої сили кореляційний зв’язок між відносним вмістом лінолевої кислоти (r=0,668; р<0,05) та зворотні середньої сили кореляційні зв’язки між вмістом арахідонової кислоти (r=-0,448; р<0,05) та MРV.

В групі хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою формою ФП після відновлення ритму спостерігалось високо достовірне зростання вмісту загальної кількості НШЕ, в тому числі одиничних, парних та групових, порівняно з КГ та групою хворих на ІХС, та виявлялись надшлуночкові алоритмії, що не були характерні для КГ та групи хворих на ІХС без ФП. Більш того, у 16 хворих (25,40%) на ІХС після пароксизму ФП виявлялись пароксизми надшлуночкової тахікардії (НШТ) – 0 [95% ДІ 0-1] тривалістю до 13 секунд; а у 3 хворих (4,76%) спостерігались пароксизми ФП – 0 [95% ДІ 0-1] тривалістю до 2 хвилин. Виявлено, що у хворих на ІХС в поєднанні з постійною формою ФП кількість шлуночкових екстрасистол була достовірно вищою, ніж у пацієнтів КГ, хворих на ІХС без ФП та після припинення пароксизму ФП. З метою кращого розуміння патофізіологічних аспектів виникнення порушень серцевого ритму у хворих на ІХС та виявлення ролі змін ФЛ мембран у розвитку аритмій було проведено кореляційний аналіз між ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ІХС з різними клінічними формами ФП після відновлення синусового ритму та виникаючими надшлуночковими порушеннями ритму. Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Кореляційні зв’язки між надшлуночковими порушеннями ритму за даними
ХМ ЕКГ та ЖКС ФЛ мембран еритроцитів у хворих на ІХС в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму (r, p<0,05)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | НШЕ | Одиничні НШЕ | Парні НШЕ | Групові НШЕ | Надшлуночкові алоритмії |
| С14:0 | **-0,310** | **-0,354** | **-0,339** | -0,081 | **-0,310** |
| С15:0 | 0,086 | -0,050 | 0,002 | -0,040 | 0,086 |
| С16:0 | **0,708** | **0,686** | **0,550** | **0,476** | **0,708** |
| С17:0 | -0,015 | -0,130 | 0,075 | 0,036 | -0,015 |
| С18:0 | 0,120 | 0,050 | -0,039 | -0,059 | 0,120 |
| С18:1 | 0,032 | -0,101 | -0,235 | -0,305 | 0,032 |
| С18:2 | **-0,464** | **-0,438** | -0,189 | -0,142 | **-0,464** |
| С18:3 | -0,121 | -0,249 | -0,175 | -0,223 | -0,121 |
| С20:4 | **-0,347** | **-0,315** | -0,117 | -0,072 | **-0,347** |
| НЖК | **0,584** | **0,506** | **0,437** | **0,449** | **0,584** |
| ННЖК | **-0,550** | **-0,429** | -0,208 | -0,185 | **-0,550** |
| ПНЖК | **-0,449** | **-0,407** | -0,186 | -0,133 | **-0,449** |

Також, було виявлено достовірні середньої сили прямі кореляційні зв’язки між відносним вмістом пальмітинової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів та загальною кількістю НШЕ (r=0,478; p<0,05), кількістю одиничних НШЕ (r=0,354; p<0,05), парних НШЕ (r=0,356; p<0,05) та надшлуночкових алоритмій (r=0,478; p<0,05). Крім того, спостерігались достовірні середньої сили зворотні кореляційні зв’язки між відносним вмістом арахідонової кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів та загальною кількістю НШЕ (r=-0,413; p<0,05), кількістю одиничних НШЕ (r=-0,395; p<0,05), парних НШЕ (r=-0,417; p<0,05), групових НШЕ (r=-0,358; p<0,05) та надшлуночкових алоритмій (r=-0,413; p<0,05). Одночасно, загальна кількість НШЕ (r=-0,357; p<0,05) та кількість надшлуночкових алоритмій (r=-0,357; p<0,05) корелювала з відносним вмістом лінолевої кислоти в ФЛ мембран тромбоцитів.

Було виявлено достовірний середньої сили зворотній кореляційний зв’язок між відносним вмістом ліноленової кислоти в ФЛ мембран еритроцитів та загальною кількістю ШЕ (r=-0,345; p<0,05), кількістю одиничних ШЕ (r=-0,349; p<0,05), парних ШЕ (r=-0,340; p<0,05) та шлуночкових алоритмій (r=-0,305; p<0,05).

На основі детального кореляційного аналізу показників загального аналізу крові, Ехо-КГ, ЖКС ФЛ мембран еритроцитів та тромбоцитів крові була побудована лінійна прогностична модель визначення тривалості пароксизму ФП залежно від клініко-лабораторних показників у пацієнтів на ІХС в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами ФП. Це дає змогу спрогнозувати тривалість пароксизму ФП та обрати оптимальну стратегію подальшого ведення таких хворих.

$$Тривалість пароксизму (дні)=0,02×mcv+0,19×mpv+0,40×ЛП+0,43×ПП+0,02×с16:0ер-0,05×с18:0ер-0,05×С20:4ер-0,06×С18:2тр-2,57$$

На фоні комбінованої антитромботичної терапії в ФЛ мембран еритроцитів спостерігалось достовірне збільшення відносного вмісту стеаринової кислоти на 77,87%, лінолевої кислоти на 60,74% та арахідонової кислоти на 9,42% та зниження пальмітинової кислоти на 9,87%, олеїнової кислоти на 13,23%; в ФЛ мембран тромбоцитів – достовірне збільшення відносного вмісту міристинової кислоти на 59,26%, стеаринової кислоти на 43,31%, арахідонової кислоти на 160,69%, ПНЖК на 21,91% та зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти на 22,93%, олеїнової кислоти на 15,22%.

Лікування варфарином призводило до достовірного збільшення відносного вмісту стеаринової кислоти на 53,96%, ліноленової кислоти на 34,31%, зниження вмісту олеїнової кислоти на 12,81% в ФЛ мембран еритроцитів; в ФЛ мембран тромбоцитів – збільшення відносного вмісту міристинової кислоти на 41,62%, стеаринової кислоти на 90,87%, арахідонової кислоти на 77,92%, зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти на 24,36% та олеїнової кислоти на 12,09%.

На фоні прийому ривароксабану в ФЛ мембран еритроцитів спостерігалось достовірне збільшення відносного вмісту стеаринової кислоти на 90,34% та зменшення відносного вмісту олеїнової кислоти на 29,79%; в ФЛ мембран тромбоцитів – збільшення відносного вмісту міристинової кислоти на 62,79%, стеаринової кислоти на 70,56%, ліноленової кислоти на 20,13%, арахідонової кислоти на 82,87%, ПНЖК на 24,70% та зниження відносного вмісту пальмітинової кислоти на 22,80% та олеїнової кислоти на 23,61%.

На фоні антикоагулянтної терапії були відсутні летальні випадки, що свідчить про її вищу безпечність порівняно з комбінованою антиагрегантною терапією. Також, на фоні комбінованої антиагрегантної терапії частіше розвивались серцево-судинні події та хронічна серцева недостатність. У хворих, що отримували варфарин була достовірно вищою кількість нефатальних кровотеч.

Існують достовірні зв’язки між жирнокислотним спектром фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів та прогнозуванням подальшого перебігу фібриляції передсердь, що свідчить про доцільність визначення жирнокислотного спектра фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів з метою уточнення подальшого прогнозу розвитку захворювання та глибшого розуміння патогенетичних особливостей перебігу фібриляції передсердь та її ускладнень.

**ВИСНОВКИ**

В роботі міститься нове вирішення актуального завдання сучасної кардіології – обґрунтування вибору антитромботичної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь з урахуванням патогенетичної ролі змін показників жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів в патогенезі розвитку різних клінічних форм фібриляції передсердь та їх динаміки під впливом різних антикоагулянтів і антитромбоцитарних препаратів.

1. З’ясовано, що у хворих на ішемічну хворобу серця без фібриляції передсердь порівняно з практично здоровими особами жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран характеризувався: в еритроцитах – появою пентадеканової та маргаринової кислот, достовірним збільшенням відносного вмісту міристинової (на 83,33%), лінолевої (на 27,19%), ліноленової (на 177,5%) кислот та зниженням арахідонової (на 41,78%) кислоти; в тромбоцитах – появою пентадеканової, маргаринової та ліноленової кислот, достовірним збільшенням олеїнової (на 35,94%), лінолевої (на 70,87%) кислот та зниженням стеаринової (на 73,05%) та арахідонової (на 74,82%) кислот, що асоціюється зі зростанням середнього об’єму тромбоцита.
2. Наявність фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця асоціюється зі змінами жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів (збільшується вміст пальмітинової (на 27,81%), олеїнової (на 45,82%), ліноленової (на 47,75%) кислот та знижується міристинової (на 25,45%), стеаринової (на 22,21%) та лінолевої (на 33,42%) кислот) та тромбоцитів (збільшується вміст пальмітинової (на 16,04%) та олеїнової (на 10,92%) кислот та знижується міристинової (на 24,19%), стеаринової (на 37,17%) та арахідонової (на 41,45%) кислот), при цьому вираженість змін жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран залежить від клінічної форми фібриляції передсердь.
3. У хворих на ішемічну хворобу серця з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь порівняно з пацієнтами з постійною формою фібриляції передсердь в фосфоліпідах мембран еритроцитів достовірно збільшується вміст пальмітинової (на 12,69%), ліноленової (на 37,39%) кислот та знижується олеїнової (на 15,54%), арахідонової (на 21,93%) кислот; натомість в тромбоцитах відзначається збільшення вмісту арахідонової (на 89,13%) кислоти та знижується пальмітинової (на 10,83%) та стеаринової (на 12,98%) кислот.
4. У хворих на ішемічну хворобу серцяз пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму показники жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів змінюються односпрямовано та наближаються до результатів групи хворих без порушень серцевого ритму – достовірно зменшується відносний вміст пальмітинової (на 15,76% та 24,28%), олеїнової (на 9,79% та 15,65%) кислот та збільшується вміст стеаринової (на 68,35% та 74,35%), ліноленової (на 47,47% та 11,95%), арахідонової (на 18,56% та 109,58%) кислот, також в тромбоцитах збільшується вміст міристинової кислоти на 51,05%, що є ознакою стабілізації клітинних мембран.
5. Наявність достовірних кореляційних зв’язків між кількістю надшлуночкових екстрасистол за даними Холтерівського моніторування та вмістом міристинової (r=-0,310, p<0,05), пальмітинової (r=0,708, p<0,05), лінолевої (r=-0,464, p<0,05), арахідонової (r=-0,347, p<0,05) кислот в фосфоліпідах мембран еритроцитів та пальмітинової (r=0,478, p<0,05), лінолевої (r=-0,357, p<0,05), арахідонової
(r=-0,413, p<0,05) кислот в фосфоліпідах мембран тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму може свідчити про важливу патогенетичну роль структурних змін фосфоліпідів мембран в механізмах розвитку аритмій.
6. Вплив ривароксабану на фосфоліпіди мембран у хворих на ішемічну хворобу серця залежав від форми фібриляції передсердь: при пароксизмальній та персистуючій формах позитивні зміни фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів – достовірне збільшення відносного вмісту міристинової (на 22,88% та 45,90%), стеаринової (на 104,17% та 75,93%) кислот та зниження олеїнової кислоти (на 23,04% та 23,24%), а в тромбоцитах також зниження пальмітинової (на 19,48%) кислоти; при постійній формі спостерігали зростання відносного вмісту пальмітинової (на 15,45%) кислоти та насичених жирних кислот (на 18,92%) в фосфоліпідах мембран еритроцитів, що асоціюється зі зростанням частоти розвитку серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.
7. Терапія варфарином у хворих на ішемічну хворобу серця з постійною формою фібриляції передсердь призводила до достовірного зниження відносного вмісту пальмітинової (на 19,24%), олеїнової (на 19,96%) кислот та збільшення стеаринової (на 120,66%) кислоти в фосфоліпідах мембран еритроцитів; а в тромбоцитах до збільшення міристинової (на 20,99%), стеаринової (на 15,17%) та арахідонової (на 34,04%) кислот, що є ознакою стабілізації клітинних мембран. За наявності пароксизмальної або персистуючої форм фібриляції передсердь, в фосфоліпідах мембран еритроцитів та тромбоцитів збільшувався відносний вміст лише стеаринової кислоти (на 23,16% та 44,70%).
8. На фоні комбінованої антиагрегантної терапії (аспірин з клопідогрелем) у хворих на ішемічну хворобу серця при пароксизмальній або персуситуючій формах фібриляції передсердь спостерігали: достовірне зростання відносного вмісту міристинової (на 55,20%), стеаринової (на 14,58%) та арахідонової (на 108,72%) кислот та зниження пальмітинової (на 10,81%) та олеїнової (на 16,66%) кислот в еритроцитах та достовірне зростання ліноленової (на 46,30%), арахідонової (на 38,20%) кислот та зниження пальмітинової (на 12,42%) кислоти в тромбоцитах, що можна трактувати як нормалізацію складу фосфоліпідів клітинних мембран. У хворих з постійною формою фібриляції передсердь у фосфоліпідах мембран еритроцитів спостерігали достовірне зростання пальмітинової кислоти (на 18,09%), що є негативним прогностичним чинником, що підтверджується частішим розвитком серцевої недостатності (r=0,383, p<0,05).
9. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь виявлено кореляційні зв’язки між частотою розвитку серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду та відносним вмістом пальмітинової кислоти (r=0,383, p<0,05), стеаринової кислоти (r=-0,556, p<0,05) в фосфоліпідах мембран еритроцитів та відносним вмістом арахідонової кислоти (r=-0,378, p<0,05) в фосфоліпідах мембран тромбоцитів при тривалому спостереженні.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендується визначення жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів крові усім хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь в першу добу порушення серцевого ритму з метою прогнозування тривалості пароксизму фібриляції передсердь, використовуючи побудовану прогностичну модель: $Тривалість пароксизму \left(дні\right)=0,02×mcv+0,19×mpv+0,40×ЛП+0,43×ПП+0,02×с16:0ер-0,05×с18:0ер-0,05×С20:4ер-0,06×С18:2тр-2,57$
2. Хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою клінічними формами фібриляції передсердь є доцільним призначення ривароксабану в дозі 20 мг на добу, яке обумовлює позитивні зміни жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів і тромбоцитів, та зменшенням тривалості пароксизму фібриляції передсердь, кількості подальших надшлуночкових порушень серцевого ритму.
3. Хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постійною формою фібриляції передсердь доцільно призначати схеми варфарин, що асоціюється з позитивними змінами спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів і тромбоцитів та зменшенням частоти розвитку серцевої недостатності.
4. При визначенні збільшення відносного вмісту пальмітинової та олеїнової кислот, зменшення стеаринової кислоти в фосфоліпідах мембран еритроцитів та ліноленової кислоти в фосфоліпідах мембран тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь призначення ривароксабану в дозі 20 мг на добу є доцільнішим, бо асоціюється зі зменшенням тривалості пароксизму фібриляції передсердь; а при зниженні відносного вмісту арахідонової кислоти в фосфоліпідах мембран тромбоцитів – до нормалізації жирнокислотного складу мембран призводить призначення варфарину.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Лизогуб В. Г. Аналіз особливостей відносного вмісту арахідонової кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів та тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Завальська, І. О. Меркулова, Т. С. Брюзгіна // Лікарська справа. – 2015. – №3-4 (1134). – С. 82-87. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
2. Лизогуб В. Г. Зміни відносного вмісту арахідонової кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів і тромбоцитів – можлива патогенетична ланка розвитку фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, Ю. О. Мошковська, Т. С. Брюзгіна, І. О. Меркулова // Кардиология: от науки к практике. – 2015. – №3 (16). – С. 40-46. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
3. Меркулова І. О. Зміни жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з пароксизмальною формою фібриляції передсердь / І. О. Меркулова, В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, Ю. О. Мошковська, Т. С. Брюзгіна // Український науково-медичний науковий журнал. – 2015. – № 3 (89). – С. 98-102. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
4. Лизогуб В. Г. Роль змін жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран тромбоцитів в патогенезі пароксизму фібриляції у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, І. О. Меркулова, Т. С. Брюзгіна // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2016. – №25. – С. 195-202. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
5. Lizogub V. G. Relationship between ECG holter monitoring results and erythrocyte membranes phospholipids fatty acid composition in ischemic heart disease patients after atrial fibrillation paroxysm / V. G. Lizogub, I. O. Merkulova, T. S. Bryuzgina, M.L. Sharaeva // General medicine. – 2016. – Vol.XVIII/4. – P. 5-10. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
6. Merkulova I. O. Changes of red blood cells membranes phospholipids fatty acids composition among the patients with ischemic heart disease during atrial fibrillation paroxysm / I. O. Merkulova //Bulgarian medical journal. – 2016. – Vol. X/4. – Р. 68-73.
7. Лизогуб В. Г. Вплив комбінованої антиагрегантної терапії на жирнокислотний спектр мембран тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь / В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, І. О. Меркулова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2017. – №27. – С. 269-281*. (Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
8. Патент на корисну модель № 87252 Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01). Спосіб оцінки ліпідних порушень у хворих з постійною формою фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб (UA), Ю. О. Мошковська (UA), І. О. Меркулова (UA), Т. С. Брюзгіна (UA) // Винахідники: В. Г. Лизогуб, Ю. О. Мошковська, І. О. Меркулова, Т. С. Брюзгіна; патентовласник: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. - №u201311409; заявл. 27.09.13; опубл. 27.01.14, Бюл. № 2. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
9. Патент на корисну модель № 92854 Україна, МПК G01N 33/68 (2006.01). Спосіб визначення порушень ліпідного метаболізму в тромбоцитах у хворих з постійною формою фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб (UA), І. О. Меркулова (UA), Т. С. Брюзгіна (UA) // Винахідники: В. Г. Лизогуб, І. О. Меркулова, Т. С. Брюзгіна; патентовласник: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. - №u201402753; заявл. 19.03.14; опубл. 10.09.14, Бюл. № 17. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
10. Меркулова І. О. Особливості центральної гемодинаміки у хворих з фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця / І. О. Меркулова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – Спеціальний випуск №3. – С. 177-178.
11. Меркулова І. О. Особливості жирнокислотного складу еритроцитів при постійній формі фібриляції передсердь / І. О. Меркулова, Ю. В. Тиравська, Л. А. Стахурська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – Спеціальний випуск №4 (74). – С. 128-129. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
12. Меркулова І. О. Зміни жирнокислотного складу еритроцитів крові при постійній формі фібриляції передсердь різної етіології / / І. О. Меркулова, Ю. В. Тиравська, Л. А. Стахурська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – Спеціальний випуск №4 (74). – С. 129-130. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
13. Лизогуб В. Г. Зміни ліпідного спектру мембран еритроцитів у хворих на постійну форму фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, Ю. О. Мошковська, І. О. Меркулова // Розвиток наукових досліджень 2013. Матеріали 9 міжнародної науково-практичної конференції, м. Полтава. – С. 78-81. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
14. Артемчук О. А. Зміни жирно-кислотного спектру ліпопротеїдів плазми крові у пацієнтів із прогресуючою стенокардією та їх медикаментозна корекція / О. А. Артемчук, Н. В. Алтуніна, І. О. Меркулова // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» 2014, м. Львів. – С. 15-16. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
15. Меркулова І. О. Зміни жирно-кислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів крові як один з можливих маркерів прогнозування подальшого перебігу ішемічної хвороби серця з фібриляцією передсердь / І. О. Меркулова, В. В. Богдан, Т. В. Завальська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – Спеціальний випуск №4 (83). – С. 115-116. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
16. Лизогуб В. Г. Діагностична роль змін жирно-кислотного складу мембран еритроцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з постійною формою фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, О. А. Артемчук, І. О. Меркулова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» 2014, м. Харків. – С. 220. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
17. Лизогуб В. Г. Особливості жирно-кислотного спектру мембран еритроцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з пароксизмальною формою фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, О. А. Артемчук, І. О. Меркулова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» 2014, м. Харків. – С. 221. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
18. Лизогуб В. Г. Возможная диагностическая роль изменений жирно-кислотного спектра мембран эритроцитов крови у больных ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, О. А. Артемчук, И. О. Меркулова // VII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике» 2014, м. Москва. – С. 31-32. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
19. Лизогуб В. Г. Роль жирних кислот з непарною кількістю атомів вуглецю в патогенезі ішемічної хвороби серця з фібриляцією передсердь / В. Г. Лизогуб, О. А. Артемчук, И. О. Меркулова // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення в галузі медичних та фармацевтичних наук» 2014, м. Одеса. – С. 87-89. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
20. Лизогуб В. Г. Зміни жирно-кислотного спектру плазми крові у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, І. О. Меркулова // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу» 2014, м. Львів. – С. 75-76. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
21. Лизогуб В. Г. Особливості жирно-кислотного спектру мембран еритроцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з персистуючою формою фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, І. О. Меркулова // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» 2014, м. Київ 2014. – С. 58-60. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
22. Лизогуб В. Г. Роль змін вмісту ненасичених жирних кислот плазми крові в патогенезі ішемічної хвороби серця з фібриляцією передсердь / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, І. О. Меркулова // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» 2014, м. Київ. – С. 60-61. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
23. Лизогуб В. Г. Зміни арахідонової кислоти еритроцитів крові як можлива патогенетична ланка виникнення фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, І. О. Меркулова // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров’я нації та здоров’я особистості як пріоритетна функція держави» 2015, м. Одеса. – С. 42-43. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
24. Артемчук О. А. Изменения жирнокислотного спектра плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца с постоянной формой фибрилляции предсердий / О. А. Артемчук, В. О. Онищенко, И. О. Меркулова // Сборник тезисов ІІ международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи», посвященный 85-летию КАЗНМУ имени С.Д. Афендиярова 2015, г. Алма-Ата. – С. 14. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
25. Меркулова И. О. Влияние длительного приёма ацетилсалициловой кислоты на жирнокислотный состав фосфолипидов мембран тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. О. Меркулова, О. В. Слободяник, М. Л. Шараева, Ю. О. Мошковская // Сборник научных трудов: I международный конгресс кардиологов и терапевтов 2016, г. Минск. – С. 171-172. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
26. Лизогуб В. Г. Зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів у патогенезі пароксизму фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця / В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, І. О. Меркулова, Т. С. Брюзгіна // Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3. – С. 119. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
27. Лизогуб В. Г. Морфологічні зміни тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з різними клінічними формами фібриляції передсердь / В. Г. Лизогуб, М. Л. Шараєва, Ю. О. Мошковська, І. О. Меркулова // Матеріали XVIIІ Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. – 2017. – Додаток 1.– С. 141. *(Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

*Меркулова І.О.* Вплив антитромботичної терапії на фосфоліпіди мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена проблемі вибору оптимальної схеми антитромботичної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь на основі урахування патогенетичної ролі змін показників жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів в механізмі розвитку різних клінічних форм фібриляції передсердь.

В ході роботи встановлені особливості жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів крові у хворих на ІХС без порушень серцевого ритму та в поєднанні з різними клінічними формами ФП. Вивчені зміни жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та тромбоцитів на фоні відновлення синусового ритму. Виявлені кореляційні зв’язки між кількістю надшлуночкових екстрасистол та жирнокислотним спектром фосфоліпідів мембран тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з пароксизмальною та персистуючою формами фібриляції передсердь після відновлення синусового ритму. Показано, що хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з пароксизмальною та персистуючою клінічними формами ФП є доцільним призначення схеми медикаментозної терапії, що включає в себе використання ривороксабану, а хворим на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постійною формою фібриляції передсердь призначення схеми фармакотерапії, що включає варфарин, є бажанішим. Також, у хворих на ішемічну хворобу серця з фібриляцією передсердь з вихідним збільшенням відносного вмісту пальмітинової та олеїнової кислот, зменшенням стеаринової кислоти в фосфоліпідах мембран еритроцитів та ліноленової кислоти в фосфоліпідах мембран тромбоцитів призначення ривароксабану є доцільнішим, бо асоціюється зі зменшенням тривалості пароксизму фібриляції передсердь; а при зниженні відносного вмісту арахідонової кислоти в фосфоліпідах мембран тромбоцитів до нормалізації жирнокислотного складу мембран призводить призначення варфарину.

**Ключові слова:** жирнокислотний спектр, фосфоліпіди мембран, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, еритроцити, тромбоцити.

**АННОТАЦИЯ**

*Меркулова И.О.* Влияние антитромботической терапии на фосфолипиды мембран эритроцитов и тромбоцитов крови у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев, 2017.

Диссертация посвящена проблеме выбора оптимальной схемы антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) на основе учета патогенетической роли изменений показателей жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов и тромбоцитов в механизме развития различных клинических форм фибрилляции предсердий.

В ходе работы установлены особенности жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов и тромбоцитов крови у больных ИБС без нарушений сердечного ритма и в сочетании с различными клиническими формами ФП. Изучены изменения жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов и тромбоцитов на фоне восстановления синусового ритма. У пациентов с ИБС и пароксизмальной или персистирующей формами ФП после восстановления синусового ритма обнаруживаются корреляционные связи между количеством наджелудочковых экстрасистол и особенностями жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов и тромбоцитов крови. Показано, что больным ИБС с пароксизмальной и персистирующей клиническими формами ФП целесообразно назначение схемы медикаментозной терапии, включающей в себя использование ривароксабана в дозе 20 мг в сутки, а в сочетании с постоянной формой фибрилляции предсердий – назначение варфарина. У пациентов с ИБС и ФП при исходном увеличении относительного содержания пальмитиновой и олеиновой кислот, уменьшении стеариновой кислоты в фосфолипидах мембран эритроцитов и линоленовой кислоты в фосфолипидах мембран тромбоцитов назначение ривароксабана ассоциируется с уменьшением продолжительности пароксизма ФП; а при снижении относительного содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах мембран тромбоцитов – к нормализации жирнокислотного состава мембран приводит назначение варфарина.

**Ключевые слова:** жирнокислотный спектр, фосфолипиды мембран, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, эритроциты, тромбоциты.

**SUMMARY**

*Merkulova I.O.* Influence of antithrombotic therapy on blood erythrocytes and platelets phospholipid membranes in coronary heart disease combined with atrial fibrillation patients. – Manuscript.

Dissertation for the candidate of medical sciences degree, specialty 14.01.11 «Cardiology». – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2017.

Dissertation is devoted to the choice of the optimal scheme of antithrombotic therapy problem in ischemic heart disease in combination with atrial fibrillation patients by investigation the pathogenetic role of erythrocytes and platelets phospholipid membranes fatty acid spectrum changes in the mechanism of various atrial fibrillation clinical forms development.

Fatty acid spectrum features of blood erythrocytes and platelets membranes phospholipids in ischemic heart disease (IHD) without cardiac rhythm disorders and in combination with various clinical forms of atrial fibrillation (AF) patients have been established. Fatty acid spectrum changes of red blood cells and platelets membranes phospholipids have been studied in the background of the sinus rhythm restoration. Correlation between supraventricular extrasystoles number and fatty acid spectrum of platelet membranes phospholipids in ICH with paroxysmal and persistent AF forms after restoring sinus rhythm patients with have been revealed. It is shown that in IHD in combination with paroxysmal and persistent AF clinical forms patients it is expedient to prescribe a regimen of drug therapy that includes the rivaroxaban use, and IHD in combination with a permanent AF form patients – the appointment of a pharmacotherapy scheme including warfarin. Also in patients with IHD with AF with an initial increase in the relative content of palmitic and oleic acids, a decrease in stearic acid in erythrocyte membranes phospholipids and linolenic acid in platelet membranes phospholipids – rivaroxaban is advisable because it is associated with a decrease AF paroxysm duration arachidonic acid relative content in the platelet membranes phospholipids.

**Key worlds:** fatty acid spectrum, membranes phospholipids, ischemic heart disease, atrial fibrillation, red blood cells, platelets.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ФП – фібриляція передсердь

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІМ – інфаркт міокарда

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЛШ – лівий шлуночок

ЖК – жирні кислоти

ЖКС – жирно-кислотний спектр

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ЕКГ – електрокардіографія

ВЕМ – велоергометрія

ХМ – холтерівське моніторування

ЗХ – загальний холестерин

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ТГ – тригліцериди

ХС – загальний холестерин

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ФЛ – фосфоліпіди

МНО – міжнародне нормалізаційне співвідношення

НОАК – нові оральні антикоагулянти

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

НЖК – насичені жирні кислоти

ННЖК – ненасичені жирні кислоти

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

КГ – контрольна група

ЦОГ – циклооксигеназа

MCV – середній об’єм еритроцита

MPV – середній об’єм тромбоцита

С14:0 – міристинова кислота

С15:0 – пентадеканова кислота

С16:0 – пальмітинова кислота

С17:0 – маргаринова кислота

С18:0 – стеаринова кислота

С18:1 – олеїнова кислота

С18:2 – лінолева кислота

С18:3 – ліноленова кислота

С20:4 – арахідонова кислота

MCV – MCV еритроцитів

MРV – MРV тромбоцитів

ЛП – розмір лівого передсердя при Ехо-КГ

ПП – розмір правого передсердя при Ехо-КГ