УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [616.12-008.318-036.12]

Зуховицкая Елена Владимировна

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С УРОВНЯМИ ГОМОЦИСТЕИНА, ТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.06 - кардиология

Репозиторий БГМУ

Минск, 2010

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный руководитель: **Снежицкий Виктор Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор, и.о. ректора УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Подпалов Владислав Павлович,**
доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой терапии ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»;

Пристром Андрей Марьянович,
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиологии ГУ «БелМАПО».

Репозиторий ГрГМУ

Оппонирующая организация: ГУ РНПЦ «Кардиология»

Защита состоится 17 июня 2010г в 13.00 на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр–т Дзержинского, 83. Тел. ученого секретаря: (017) 272-55-98. E-mail: rector@bsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «14» мая 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.09
доктор медицинских наук, профессор Е.Л.Трисветова

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет чрезвычайно актуальную проблему современного практического здравоохранения и медицинской науки в мире в целом, в том числе и в Республике Беларусь [Мрочек, А.Г.,2007]. Это связано с неуклонным увеличением числа больных ХСН и высокой смертностью, несмотря на успехи в лечении, что подтверждается многочисленными крупными исследованиями [Беленков Ю.Н.,2006].

До настоящего времени проблема эффективного выявления больных ХСН с высоким риском неблагоприятного исхода не решена, несмотря на большое количество способов оценки риска, предсказывающая ценность их положительного результата остается не высокой [Bigger J.T.,2005]. В этой связи важной задачей представляется дальнейший поиск прогностических параметров, позволяющих оценить степень прогрессирования сердечной недостаточности, риск развития неблагоприятных событий, включая возникновение жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, которые являются значимой причиной прогрессирования и смертности больных ХСН [Атрощенко Е.С.,2003]

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Выполняемая диссертационная работа соответствует Концепции развития медицинской науки в системе Министерства здравоохранения (области кардиологии) и перспективному плану инновационного развития отрасли на 2006-2010 гг. в контексте таких приоритетных прикладных и фундаментальных направлений, как изучение патогенеза ХСН, научно обоснованное повышение качества диагностики, лечения и реабилитации данной категории больных с внедрением в практическое здравоохранение.

Цель исследования: изучить взаимосвязь структурных и функциональных параметров сердца с уровнями гомоцистеина, триптофана и серотонина у больных хронической сердечной недостаточностью с нарушениями ритма сердца и определить их влияние на выживаемость.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели вариабельности ритма сердца у больных ХСН в условиях покоя и при выполнении пассивной ортостатической пробы (ОП), показатели дисперсии интервала Q-T, сигнал-усредненной ЭКГ, определить связь указанных параметров с нарушениями ритма сердца.

2. Определить уровни мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, триптофана и серотонина в плазме крови у больных ХСН в зависимости от этиологии, стадии ХСН, степени систолической дисфункции

Репозиторий ГрГМУ

левого желудочка.

3. Определить взаимосвязь показателей уровня гомоцистеина, триптофана и серотонина в плазме крови с частотой желудочковых нарушений ритма у больных ХСН.

4. Провести анализ выживаемости больных ХСН в зависимости от значений мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, триптофана и серотонина в плазме крови, а также показателей ЭхоКГ, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, показателей вариабельности ритма сердца, вида желудочковых нарушений ритма, показателей дисперсии интервала Q-T.

Объект исследования

Объектом исследования являлись больные ХСН (HI-III), обусловленной ишемической болезнью сердца и идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных ХСН имеет место нарушение автономной регуляции работы сердца, характеризующееся диспропорцией с выраженным снижением мощности спектра низких и высоких частот, повышением мощности спектра очень низких частот по мере нарастания степени тяжести ХСН; снижение реактивности показателей вариабельности ритма сердца (ВСР) при проведении пассивной ОП.

2. У больных ХСН по мере нарастания систолической дисфункции ЛЖ и степени тяжести сердечной недостаточности происходит увеличение содержания гомоцистеина и снижение триптофана, серотонина в плазме крови.

3. Снижение содержания триптофана и повышение уровня гомоцистеина в плазме крови ассоциируется с повышением шансов развития желудочковых нарушений ритма.

4. Выживаемость больных ХСН взаимосвязана с уровнем мозгового натрийуретического пептида и триптофана в плазме крови, а также от показателей ЭхоКГ, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, показателей вариабельности ритма сердца (VLF), вида желудочковых нарушений ритма (пароксизмальной желудочковой тахикардии, парных и групповых желудочковых экстрасистолий) и величины дисперсии интервала Q-T.

Личный вклад соискателя

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Автором изучена доступная

Репозиторий ГрГМУ

отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Самостоятельно проведены клинические наблюдения за больными, включающие сбор анамнеза, осмотр больного, постановку диагноза, сформированы группы больных. Самостоятельно выполнено суточное мониторирование ЭКГ, проведено исследование фоновой вариабельности ритма сердца и в состоянии ортостаза, определение показателей дисперсии интервала Q-T, корригированного Q-T и поздних потенциалов желудочков, взятие образцов крови для определения биомаркеров. Самостоятельно осуществляла определение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови с помощью тест-полосок. Проведена первичная статистическая обработка и анализ полученных результатов, оценка полученных данных, подготовка публикаций к печати и написан текст диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 5-й международной конференции «Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности» (Витебск, 2009); Конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.И. Аринчина (Гродно, ГрГМУ, 16-17.04.2009); Ежегодной итоговой научной конференций «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, ГрГМУ, 17.12.2009); Республиканской научной юбилейной конференции, посвященной 50-летию УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, 2008г.; Европейском конгрессе ХСН (Берлин, 31.05.2010).

Опубликованность результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы отражены в опубликованных научных работах. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе раздел в монографии, 9 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 1,9 авторских листа, и 3 статьи в сборниках материалов конференций и съездов. Без соавторов опубликованы 4 научные работы общим объемом 0,7 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора научной литературы, использования материалов и методов, 3-х глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, приложений. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного теста, содержит 40 иллюстраций, 19 таблиц. Вспомогательный материал (таблицы,

Репозиторий ГрГМУ

иллюстрации) занимает 20% от общего объема диссертации. Библиографический список включает 178 работ (24 русскоязычных и 154 иностранных автора) и 18 собственных публикаций автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 250 больных кардиологического профиля на базе УЗ «Гродненский областной кардиодиспансер» и ЦНИЛ УО «ГрГМУ».

В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты были разделены на 4 группы на основании нозологической формы, стадии ХСН и ФВ ЛЖ. 1-ю группу составили 27 больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (24 (88,9%) мужчины, 3 (11,1%) женщины, средний возраст 43,5±8,9). 2-я группа была сформирована из 49 больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП) (43 (87,8%) мужчины, 6 (12,2%) женщин, средний возраст 60,2±10,3). 3-я группа была образована из 148 (111 (75,0%) мужчин, 37 (25,0%) женщин, средний возраст 61,3±10,5) больных хронической ИБС с 1-2б стадией СН. В 4-ю группу (сравнения) включили 26 больных ИБС: стабильная стенокардия ФКI-II, без признаков наличия ХСН и ФВ ЛЖ >50%, с нарушениями ритма (19 (73,1%) мужчин, 7 (26,9%) женщин, средний возраст 54,8±9,3).

Диагноз ХСН устанавливался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (пересмотр 2005г.), Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2006г.), рекомендациями БелНОК (2005г.)

Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2006г.). ФК стенокардии напряжения устанавливался в соответствии с классификацией Канадского общества кардиологов 1976 года, рекомендациями БелНОК (2005г.)

Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1995) и Европейской рабочей группы по кардиомиопатиям (1999) при наличии следующих признаков: увеличение КДД лж >58 мм (>2,7 см/м^2 поверхности тела) и уменьшении ФВ лж <40-45%, методом исключения.

Стадия ХСН определялась по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, в редакции ОССН (2003).

ФК ХСН устанавливалась в соответствии с критериями Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с помощью теста с 6 минутной ходьбой

В таблице 1 приведена характеристика обследованных пациентов.

Репозиторий ГрГМУ

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели		1 группа ДКМП (n=27)	2 группа ИКМП (n=49)	3 группа ИБС (n=148)	4 группа сравнения (n=26)
Артериальная гипертензия		5 (18,5%)	39 (79,5%)	132(89,2%)	18 (69,2%)
Инфаркт миокарда		0	28 (57,1%)	73 (48,3%)	1 (3,8%)
Стадия ХСН	0	0	0	0	22 (76,9%)
	1	1 (3,7%)	2 (4,1%)	63 (42,6%)	4(23,1%)
	2а	6 (22,2%)	18 (36,7%)	79 (53,4%)	0
	2б-3	20 (74,1%)	29 (59,2%)	6 (4,0%)	0
Фракция выброса, %	<35%	15 (55,6%)	20 (40,8%)	3 (2,2%)	0
	35-50%	12 (44,4%)	29 (59,1%)	65 (43,9%)	0
	>50%	0	0	79 (53,9)	26 (100%)
	Медиана	33(26-40)	40(33-46)	57(48-64)	66(63-68)
Функциональный класс, NYHA	ФК I	0	0	21 (14,1%)	24 (92,3)
	ФК II	6 (22,2%)	21 (42,9%)	82 (55,4%)	2 (7,3)
	ФК III	17 (63%)	23 (46,9%)	28 (18,9%)	0
	ФК IV	4 (14,8%)	5 (10,2)	17 (11,4%)	0
Мозговой натрийуретический пептид, пг/мл		453(320-868)	234(134-575)	80,7(36,3-197)	27,1(15,5-34,8)

Пациенты не включались в исследование при наличии у них инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 3 месяца, клапанных пороков сердца, сахарного диабета, воспалительных и онкологических заболеваний. Группы значимо не различались по половому составу, однако имелись таковые различия по возрасту ввиду неоднообразной эпидемиологии заболеваний.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате “GE Vivid 7 Dimension” в М, В, и доплеровском режимах, с применением датчика 3,5 МГц при синхронной регистрации ЭКГ по стандартным методикам [Feigenbaum, H., 2005].

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) проводилось на 3 канальном кардиомониторе «Кардиотехника-04-АД-3» (Инкарт, Россия), с последующей обработкой результатов на соответствующем программном обеспечении для выявления нарушений ритма и проводимости, частоты сердечных сокращений, эпизодов ишемии.

Определение показателей ВСР выполнялось на программно-аппаратном комплексе «Полиспектр» (Нейрософт, Россия). Определялась фоновая ВСР (в горизонтальном положении обследуемого) и при пассивной ортостатической пробе. Использовалась краткосрочная (пятиминутная) запись ЭКГ, а при

Репозиторий ГрГМУ

наличии брадикардии - 20 минутная запись. Оценивались временные показатели: SDNN – стандартное отклонение длительности последовательных RR интервалов синусового происхождения; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR; pNN50 (%) – процент последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд от общего количества, полученное за весь период записи) и спектральные показатели: общая мощность спектра (TP), очень низкочастотная (VLF), низкочастотная (LF) и высокочастотная (HF) составляющая спектра, индекс симпато-вагусного взаимодействия (LF/HF).

Для регистрации *поздних потенциалов желудочков (ППЖ)* использовался аппаратно-программный комплекс “Поли-Спектр-12” (Нейрософт, Россия). Регистрировали сигналы 3-х ортогональных отведений X, Y, Z по Франку с последующей фильтрацией в частотном диапазоне 40-250 Гц и с последующим анализом, на основании значений которых делается заключение о наличии или отсутствии признаков ППЖ. Для этого оценивали следующие параметры: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRS, мс), 2) продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40, мс), 3) среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40, мкВ). Критериями наличия ППЖ считали: TotQRS> 114 мс, LAS40> 38 мс, RMS40< 20 мкВ. Регистрация по крайней мере двух патологических показателей позволяла констатировать наличие ППЖ. Анализировали данные при уровне шума менее 0,85 мкВ [Breithardt, G. et al.,1991]. Из исследования были исключены пациенты с блокадой ножек пучка Гиса и мерцательной аритмией.

Определялись *показатели интервала Q-T:* корригированный интервал Q-T (Q-Tc), дисперсия интервала QT (Q-Td), а также корригированная и нормализованная дисперсия интервала Q-T (Q-Tcd и Q-Tcdn) рассчитывалась на программно-аппаратном комплексе «Поли-Спектр-12» (Нейрософт, Россия).

Для определения гомоцистеина (Hcy), триптофана (Trp), серотонина (5-HT) использовалась ион-парная высокоэффективная жидкостная хроматография с детекцией по флуоресценции (HPLC Agilent 1100).

Верификация наличия ХСН осуществлялась на основании выявления превышения референтного значения в плазме *мозгового натрийуретического пептида (BNP),* который определяли с помощью тест-полосок на приборе Triage Meter Plus (Biosite Diagnostics, США) по принципу иммунофлюоресцентного анализа.

Статистическая обработка. Для обработки и хранения полученных результатов была создана база данных при помощи Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft, Inc.). Большинство данных обрабатывалось непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

Репозиторий ГрГМУ

Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями), качественные данные в виде абсолютных и относительных частот. Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни, между двумя связанными выборками – критерий Уилкоксона. При оценке достоверности различий частоты качественных показателей применяли двухсторонний точный критерий Фишера. Для выявления связи признаков проводили корреляционный анализ на основании критерия Спирмена. Для выявления диагностического значения изучаемых параметров рассчитывали ОШ, 95% ДИ для него и операционные характеристики метода (чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая эффективность). При анализе выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах осуществляли посредством F-критерия Кокса. Для определения влияния изучаемых параметров на выживаемость использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Для выявления значений изучаемых параметров, отклонение от которых ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, применяли ROC-анализ с построением характеристических кривых. Уровень $p<0,05$ принимался за статистически значимый.

Сравнительная характеристика показателей ВСР у больных ХСН при выполнении фонового исследования. Группы 1 и 2 со статистической значимостью различались по большинству показателей ВСР ($p<0,05$) по сравнению с группами 3 и 4: SDNN – 27(18,5-40) и 32,5(16,5-38) мс в группах 1 и 2 против 58(39-96) мс в группе 4; RMSSD – 13(5,5-24) и 13(7-17) мс в группах 1 и 2 против 28,5(14,5-42) мс в группе 4; pNN50% – 0,785(0,41-1,998) и 2,28(0,98-3,92)% в группах 1 и 2 против 2,85(1,43-7,8) и 6,78(2,34-15,15)% в группах 3 и 4, свидетельствующих о снижении ВСР в целом. Исходные значения показателей спектрального анализа в группе 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 отличаются значимо меньшими значениями HF – 49,4(23,5-341,5) и 45,8(22,2-112) мс^2 против 165,5(59,1-398) и 271(55,4-622,5) мс^2 и LF – 57,9(34,9-206,5) и 45,8(25,7-156) мс^2 против 234(96,5-444) и 173(111-830) мс^2 свидетельствующими о снижении не только парасимпатических, но и симпатических составляющих ВНС. В 1-й и 2-й группах имело место снижение общей мощности спектра с преобладанием VLF и VLF% характеризующее гуморально-метаболические влияния. Уменьшение общего вегетативного контроля наблюдается и по мере нарастания степени тяжести ХСН. У больных с Н2б-3 стадией наблюдается значимое ($p<0,01$) снижение всех показателей ВСР по сравнению с Н0 и Н1 стадией ХСН, свидетельствующее о снижении как

Репозиторий ГрГМУ

парасимпатического, так и симпатического контроля ВНС, а доля VLF% преобладает в структуре общей мощности спектра и достигает 83,6%.

Сравнительная характеристика показателей ВСР у больных ХСН при выполнении пассивной ортостатической пробы (ОП). Динамика показателей ВСР в исследуемых группах при выполнении пассивной ОП имеет однонаправленный характер и свидетельствует о еще большем уменьшении показателей ВСР по сравнению с фоновыми данными. В группе 3 и 4 по сравнению с группами 1 и 2 отмечалось уменьшение величин R-Rmin, R-Rmax и RRNN, свидетельствующее об увеличении ЧСС в ответ на ортостаз. В 1-й группе отсутствовала динамика показателей временного (SDNN, RMSSD, pNN50%) и спектрального (LF, HF) анализов. В 1-й группе изменения показателей ВСР были количественно недостаточны, наблюдалось снижение их реактивности в ответ на ортостаз, при этом VLF и VLF% значимо ($p<0,01$) увеличились во всех группах, но степень выраженности этих сдвигов значимо больше в группах 1 и 2 (129,9% и 190,9%). Степень выраженности сдвигов показателей ВСР при выполнении ОП была наибольшей в 4-й группе. Результаты корреляционного анализа некоторых показателей ЭхоКГ и ВСР показали наличие связи ФВ лж с SDNN ($r=0,38$, $p<0,05$), положительная – с LF ($r=0,40$, $p<0,05$) и отрицательная – с VLF($r=-0,46$,$p<0,01$). Наличие отрицательных корреляций LF с частотой ЖНР: полиморфными ЖЭС ($r=-0,31$, $p<0,001$) и ПЖТ ($r=-0,26$,$p<0,01$) указывает на тот факт, что на возникновение последних влияет не столько симпатическая нервная система, сколько соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов. Наличие корреляционных зависимостей соотношения LF/HF с частотой ЖНР, подтверждает это предположение.

Частота выявления поздних потенциалов желудочков у больных ХСН. Наиболее высокая частота регистрации ППЖ наблюдалась в группе 3 – в 19,1% случаев и группе 2 – в 17,6 % случаев, несколько реже в группах 1 и 4 – 7,7% и 8,3% случаев, однако указанные различия были незначимы. Частота выявления ППЖ статистически не различалась в группах при распределении по стадиям ХСН. У пациентов с наличием ППЖ выше шансы развития ПЖТ – у 43,7% пациентов по сравнению с 19,0%, у которых не были зарегистрированы ППЖ: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,1 до 9,7), ($p<0,05$).

При оценке диагностической значимости ППЖ для прогноза ПЖТ установлена чувствительность (Se) – 45%, высокая специфичность (Sp) – 91%, значения ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) предсказывающего результата – 64% и 36%, соответственно, и диагностическая эффективность – 68%.

Характеристика показателей дисперсии интервала QT у больных ХСН. Изменения показателей интервала Q-T характеризовались значимым

Репозиторий ГрГМУ

увеличением в группах 1и 2. В группах 1 и 2 выявлено достоверное (p<0,01) увеличение показателей дисперсии интервала Q-T: Q-Td в группах 1 и 2 составил 128(79-180) и 126,5(72,5-193,5) мс по сравнению со значениями 70,5(45-133) и 57(23-81) мс в группах 3 и 4; Q-Tcd в группах 1 и 2 равен 153(106-209) и 133(77,5-204,5) мс по сравнению со значениями 92,5(60-163) и 54(22-84) мс в группах 3 и 4; Q-Tcdn в группах 1 и 2 – 44(32-60) и 38,5(22-59) мс против значений 26,5(17-47) и 16(6-25) мс – в группах 3 и 4. Величина

Q-Tc также достоверно (p<0,05) увеличилась в группах 1 и 2 и равна 435,6(375,6-460,3) и 438,8(383,4-445,3) мс. При этом в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 отмечено большее количество эпизодов ПЖТ за сутки и значимо (p<0,05) большая частота выявления ПЖТ (33,3% и 28,8% по сравнению с 18,2%и 7,7%), групповых ЖЭС (33,3% и 26,5% по сравнению с 17,6% и 0%), парных ЖЭС (74,% и 51,0% по сравнению с 40,8% и 23,0%) и полиморфных ЖЭС (26,9% и 26,5% по сравнению с 12,8% и 7,7%). Величина дисперсии интервала Q-T увеличивалась по мере нарастания степени тяжести ХСН и у больных с Н2б-3 стадией величина Q-Td равна 167,5(115,5-211,5) мс, по сравнению со значениями: 57(23-81) – Н0, 67(45-133)- Н1 и 83,5(62- этими 128) мс – Н2а стадиями (p<0,05). Значимые различия получены также и по величинам QTcd и QTcdn, которые составили у больных с Н2б-3 стадией - 167,5(115,5-211,5) мс и 48(35-61) мс, у больных без признаков ХСН -54(22-84) мс и 16(6-25) мс, у больных с Н1а стадией 80(50-163) мс и 23(15-47) мс и с Н2а стадией – 102(66-145) мс и 29,5(20-42) мс. При изучении взаимосвязи величины Q-Td и желудочковых нарушений ритма выявлено, что при QTcd>119 мс (соответствует M+1,96SD у пациентов без ХСН) имеется повышение шансов развития полиморфной ЖЭС: ОШ 10,0 (95% ДИ 1,1-94,0), Хи2=4,2, p<0,05. В отношении других нарушений ритма ассоциации не выявлены.

Уровень гомоцистеина (Нсу), триптофана (Trp) и серотонина (5-НТ) в плазме крови у больных ХСН. В группе 2 уровень Нсу был достоверно (p<0,05) выше и составил 10,6(8,1-14,6) мкмоль/л против 7,4(5,4-11,8) мкмоль/л в группе 4. В группе 1 и 3 уровень Нсу равен 9,8(6,9-10,98) и 8,79(7,1-11,4) мкмоль/л. Значение биомаркера достоверно выше у больных с Н2б-3 стадией – 11,5(8,5-17,8) мкмоль/л против 9,4(7,4-12,3); 8,5(6,1-10,4) и 7,4(5,4-11,8) мкмоль/л у больных с Н2а, Н1 и Н0 стадией (p<0,05). Полученные данные говорят о взаимосвязи уровня Нсу в плазме крови со степенью тяжести ХСН. У больных с ФВ 35-50% уровень Нсу значимо (p<0,01) выше и равен 10,7(8,2;13,8) мкмоль/л по сравнению с ФВ <35% и >50%. Уровень Нсу>10,7 мкмоль/л (вехняя квартиль, определенная для группы 4) ассоциировался с ФВ ЛЖ< 50%: ОШ 4,7(95%ДИ от 1,3 до 8,5), p<0,05; Хи2= 15,2, (p<0,0001).

Несмотря на отсутствие достоверных различий значений Trp и 5-НТ между группами, все же в группах 1 и 2 их уровни были выше, чем в группах 3

Репозиторий ГрГМУ

и 4. Установлена взаимосвязь уровней Trp и 5-НТ с тяжестью систолической дисфункции и стадией ХСН. У больных с Н2б-3 стадией уровень Trp значимо (p<0,001) ниже и составил 9,26(4,5-26,2) мкмоль/л против 20,4(13,5-29,2); 21,8(8,89-42,4) и 22,9(11,9-38,2) мкмоль/л у больных с Н2а, Н1 и Н0 стадиями соответственно. У больных с ФВ< 35% уровень Trp ниже (p<0,001) по сравнению с ФВ 35-50% и ФВ>50%. Уровень Trp<9,26 мкмоль/л (нижняя квартиль) ассоциировался с ФВ ЛЖ< 50%: ОШ 8,7(95%ДИ от 1,4 до 28,5), p<0,05; Хи2 =11,5, (p<0,001). Уровень 5-НТ у больных с Н2б-3 стадией значимо (p<0,05) ниже и составил 12,0(5,8-22,6) мкмоль/л против 20,6(11,4-40,5); 18,6(7,7-37,0) и 21,5(10,5-41,9) мкмоль/л – с Н1, Н2а и Н0 стадиями ХСН, соответственно. Нами установлено достоверное снижение (p<0,001) 5-НТ у больных с ФВ<35% по сравнению с ФВ>50%. Достоверное снижение уровней Trp и, как следствие, уменьшение синтеза 5-НТ происходит по мере нарастания тяжести ХСН. Получены корреляционные связи уровней Нсу, Trp и 5-НТ со степенью тяжести ХСН: – 0,62 (p<0,05), -0,25,(p<0,001) и -0,20(p<0,05), Нсу и Trp с ФВ лж: r=-0,26 и r=0,25,(p<0,01).

Взаимосвязь между уровнями Нсу и Trp с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) у больных ХСН. Хотя уровень Нсу в плазме крови и был выше у больных, у которых регистрировались ЖНР, по сравнению с больными, где ЖНР не регистрировались – 11,84(8,8-17,6) против 9,16(7,2-12,1) мкмоль/л, однако это различие было статистически не значимым.

Критерием разделения больных в группах было значение Нсу, равное 11,98 мкмоль/л (верхняя квартиль, определенная для всей выборки). Пациенты с уровнем Нсу>11,98 мкмоль/л в группе 1 составляли 23,1%, в гуппе 2 -35,7%, в группе 3 -23% и в группе 4 -16,7%. У больных со значением Нсу>11,98 мкмоль/л шансы развития любого из видов ЖНР в 3,1 раза выше, чем у пациентов со значением Нсу<11,98 мкмоль/л: ОШ 3,1(95%ДИ от 1,2 до 7,9), p<0,05; Хи2=6,1, (p<0,01); для ЖЭС>30/ час: ОШ 3,6 (95%ДИ от 1,3 до 10,1), p<0,05; Хи2 =6,69, (p<0,01); для парных и групповых ЖЭС: ОШ 2,7(95%ДИ от 1,1 до 6,6), p<0,05; Хи2= 5,24, (p<0,05). Для данной точки разделения (11,98 мкмоль/л) Se этих тестов составляла от 36% до 50%, Sp была высокой для каждого из тестов – 85%, наиболее высокая PPV и NPV теста имела место для одного из видов ЖНР и составила 0,72 и 0,46. У больных с гипергомоцистеинемией (Нсу>15 мкмоль/л) значимо чаще регистрировались ЖНР: ОШ 5,2 (95% ДИ от 1,1 до 25,4), p<0,05. Установлена корреляционная связь между уровнем Нсу в плазме крови и ЖНР (r=0,21,p<0,05), а также с классом ЖНР: парными и групповыми ЖЭС (r=0,23) и полиморфными ЖЭС (r=0,60), p<0,05.

Взаимосвязь между уровнями триптофана в плазме крови и ЖНР у больных ХСН. Критерием разделения больных в группах был уровень Trp,

Репозиторий ГГМУ

равный 9,26 мкмоль/л (нижняя квартиль, определенная для всей выборки). Значение Trp<9,26 мкмоль/л определялось у 35% больных в группе 1, у 37,1% – в группе 2, у 23,9% – в группе 3. В группе 4 количество пациентов с уровнем Trp< 9,26 мкмоль/л было значимо (p<0,01) меньше – 7,4% больных. Уровень Trp у больных ХСН с ЖНР был ниже – 8,76(6,34-14,21) мкмоль/л против 16,36 (15,21-24,8) мкмоль/ л – у больных ХСН без ЖНР (p<0,05). В подгруппе пациентов, где регистрировались ЖНР, значимо чаще (p<0,01) определялся уровень Trp<9,26 мкмоль/л n=63(65,6%) против n=33 (34,4%) с уровнем Trp>9,26 мкмоль/л.

У больных с уровнем Trp<9,26 мкмоль/л шансы развития любого из видов ЖНР в 2,0 раза выше, чем у больных с уровнем Trp >9,26 мкмоль/л: ОШ 2,0 (95%ДИ от 1,0 до 4,1),p<0,05; Хи2 = 3,6, (p<0,02); для парных и групповых ЖЭС: ОШ 2,6 (95%ДИ от 1,1 до 5,8), p<0,05; Хи2 =5,5, (p<0,02); для полиморфных ЖЭС: ОШ 2,2 (95%ДИ от 1,1 до 4,3), p<0,05; Хи2 =4,7,(p<0,05); для ПЖТ: ОШ 4,0 (95%ДИ от 1,5 до 11,2), p<0,05; Хи2= 8,0,(p<0,01).

Анализ выживаемости больных ХСН за 3-х летний период наблюдения: результаты многофакторного анализа. Был проведен анализ выживаемости больных ХСН за 3 летний период. На момент опроса в группе 1 умерло 33,3% (9 из 27), в группе 2- 19 % (8 из 43), в группе 3- 8% (4 из 50). У больных ХСН смертность за период наблюдения составила 18,3% (21 из 120) или за год в среднем 5,8%. 3 годичная выживаемость оказалась значимо (p<0,05) ниже в группе 1, чем в группах 2 и 3. Проведенный анализ исходных данных по влиянию на смертность больных ХСН выявил достоверные различия в показателях из числа изучавшихся у умерших за период наблюдения по сравнению с больными выжившими (таблица 2).

Репозиторий ГрГМУ

Таблица 2 – Показатели, влияющие на смертность больных ХСН

Показатели	Умершие		Выжившие		P*
	Me	IQR	Me	IQR	
Возраст	46,5	43-58	57	47-67	0,016397
Trp, мкмоль/л	6,36	4,74-15,62	20,36	6,65-43,17	0,014779
ФВ ЛЖ %	33	27,5-37,5	44	35-53	0,000992
КСО, мл	148	110-205	108	68-135	0,001433
КДО, мл	227,5	192,5-277,5	178	155-224	0,001700
КДД, мм	66	62,5-73,5	62	57-67	0,009100
КСД, мм	55	50-61,5	48	41-55	0,004824
VLF%	86,45	83,2-86,7	71,45	52,25-80,3	0,036592
Q-Td, мс	183,5	134-187	100	62-139	0,035476
BNP, пг/мл	638	134-898	279,5	155-443	0,025769

Как видно из таблицы, прогностическим фактором в отношении летального исхода оказался возраст ($p<0,05$), показатели ЭхоКГ, характеризующие систолическую функцию ЛЖ. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от величины ФВ лж различаются с высокой статистической значимостью ($Хи2=12,7$, $p<0,001$). Из многих временных и спектральных показателей ВСР, которые измерялись у больных ХСН, только VLF% достоверно различался у умерших по сравнению с выжившими пациентами ($p<0,05$). Статистически достоверным оказалось влияние на смертность величины Q-Td и исходного уровня BNP ($p<0,05$). Кривые выживаемости пациентов различаются со статистической значимостью ($p<0,05$) в зависимости от наличия или отсутствия ПЖТ, парных ЖЭС ($p<0,05$) и групповых ЖЭС ($p<0,0001$), при этом наличие или отсутствие ЖЭС>30 час и полиморфных ЖЭС не влияло на выживаемость больных.

Умершие больные имели достоверно более низкий уровень Trp по сравнению с выжившими пациентами: 6,36(4,73-15,61) против 20,36(6,65-43,17) мкмоль/л, $p<0,05$. Среди больных со значением Trp<9,26 мкмоль/л доля умерших составила 68,7% против 37,2% живых, среди пациентов со значениями Trp>9,26 мкмоль/л доля умерших составила 31,25% против 62,8% живых ($p<0,05$). Анализ выживаемости показал что полученные кривые Каплана-Мейера значительно отличались у пациентов с уровнем Trp выше и ниже значения 9,26 мкмоль/л ($p<0,05$) (рисунок 1).

Репозиторий ГрГМУ

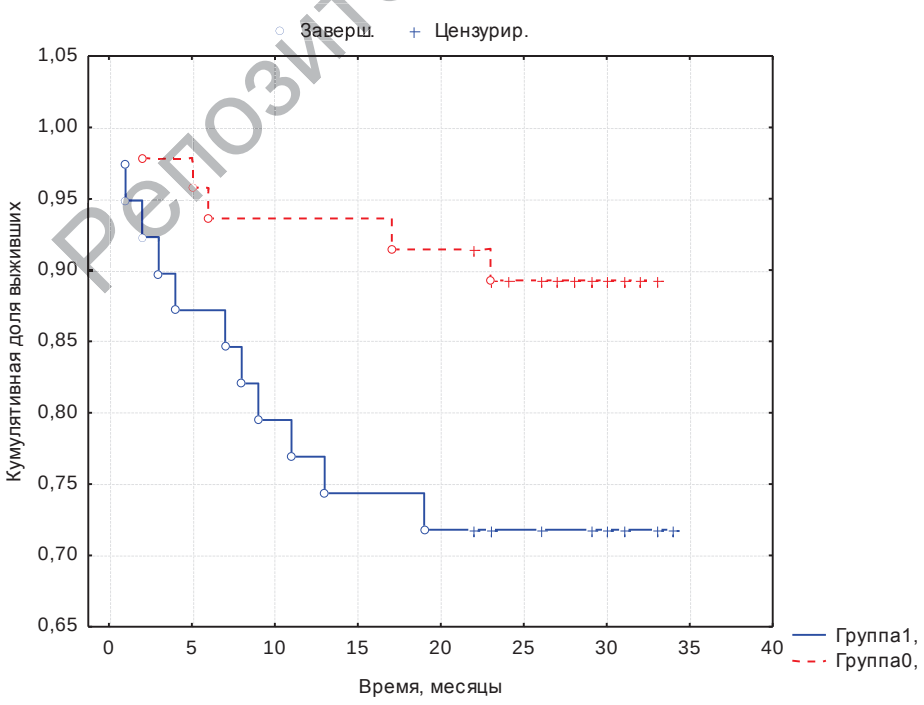

Рисунок 1 - Кумулятивные кривые выживаемости больных с ХСН за 3 летний период с исходным уровнем триптофана выше и ниже 9,26 мкмоль/л

Для выявления значений изучаемых биомаркеров, отклонение от которых ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, был также применен ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC), при этом разделительное значение находили на основании максимальной диагностической эффективности. Для Trp найденное значение составило 20,9 мкмоль/л (Se – 93,8%, Sp – 50,0%, AUC 0,77 (95% ДИ 0,67-0,87), p<0,001), для 5-НТ – 19,0 мкмоль/л (Se – 87,5%, Sp – 52,5%, AUC 0,66 (0,57-0,74), p<0,05). Кривые выживаемости пациентов со значениями биомаркеров выше и ниже представленных значений значимо (лог-ранговый критерий, p<0,05) различаются. Причем, кумулятивное соотношение выживаемости пациентов с уровнем Trp<20,9 мкмоль/л прогрессивно ухудшалось, и к концу 3 года наблюдения составило 0,70 по сравнению с 0,97 у пациентов с уровнем Trp>20,9мкмоль/л.

При проведении однофакторного регрессионного анализа по методу пропорциональных рисков Кокса выявлена ассоциация между снижением уровня Trp (относительный риск (ОР) 10,2, 95% ДИ 2,0-52,6, Хи2 11,8, p<0,01) и 5-НТ (ОР 4,9, 95% ДИ 1,2-21,0, Хи2 6,1, p<0,05).

Однако после корректировки в многофакторном регрессионном анализе по возрасту, полу, ФВ, ВСР, наличию ЖНР высоких градаций, ННсу как факторов, влияющих на прогноз пациентов с ХСН, снижение уровня Trp сохранило свое значение независимого предиктора выживаемости пациентов с ХСН (ОР 18,1, 95% ДИ 2,2-147,8, p<0,01).

Репозиторий ГрГМУ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты диссертации

1. Исходные показатели ВСР у больных группы 1и 2 по сравнению с группой 3 и 4 характеризуются значимым (p<0,05) снижением и свидетельствуют как о снижении парасимпатических, так и симпатических составляющих ВНС и повышении гуморально-метаболических влияний. Уменьшение общего вегетативного контроля наблюдается по мере нарастания степени тяжести ХСН. Динамика показателей ВСР при пассивной ОП имеет однонаправленный характер и свидетельствует об уменьшении показателей ВСР по сравнению с фоновыми данными, но степень выраженности этих сдвигов была наибольшей в 4-й группе. В 1-й группе динамика показателей ВСР была количественно недостаточна и характеризуется меньшей реактивностью (отсутствуют значимые изменения показателей временного анализа ВСР, а также показателей LF и HF). Под влиянием ОП показатели VLF и VLF% значимо (p<0,01) увеличились в группах 1 и 2 [2,3].

2. У больных 1-й и 2-й групп по сравнению с 4-й группой выявлено достоверное (p<0,01) увеличение показателей дисперсии интервала Q-T:

Q-Td в группах 1 и 2 составила 128(79-180) и 126,5(72,5-193,5) мс по сравнению со значением Q-Td в группах 3 и 4 – 70,5(45-133) мс и 57(23-81) мс; Q-Tcd в группах 1 и 2 составила 153(106-209) и 133(77,5-204,5) мс по сравнению со значениями Q-Tcd в группах 3 и 4 – 92,5(60-163) и 54(22-84) мс; Q-Tcdn в группах 1 и 2 равно 44(32-60) и 38,5(22-59) мс против значений 26,5(17-47) и 16(6-25) мс – в группах 3 и 4. Достоверные различия между группами получены и по величине Q-Tc. При этом в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 отмечено большее количество эпизодов ПЖТ за сутки и значимо (p<0,05) большая частота выявления ПЖТ (33,3% и 28,8% против 18,2% и 7,7%), групповых ЖЭС (33,3% и 26,5% против 17,6% и 0%), парных ЖЭС (74,% и 51,0% против 40,8% и 23,0%) и полиморфных ЖЭС (26,9% и 26,5% против 12,8% и 7,7%). Показатели дисперсии интервала Q-T (Q-Td, QTcd и QTcdn) увеличивались по мере нарастания степени тяжести ХСН. У больных с Н2б-3 стадией сердечной недостаточности Q-Td значимо (p<0,05) больше (167,5(115,5-211,5) мс, чем у больных с Н0, Н1 и Н2а стадиями (57(23-81), 67(45-133) и 83,5(62-128) мс) соответственно. QTcd и QTcdn составили у больных с Н2б-3 стадией - 167,5(115,5-211,5) мс и 48(35-61) мс соответственно, у больных без признаков ХСН 54(22-84) мс и 16(6-25) мс, у больных с Н1стадией 80(50-163) мс и 23(15-47) мс и у больных с Н2а стадией -102(66-145) мс и 29,5(20-42) мс соответственно.

При изучении взаимосвязи корригированного значения дисперсии интервала QT и желудочковых нарушений ритма выявлено, что при QTcd>119 мс (соответствует M+1,96SD у пациентов без ХСН) имеется повышение шансов развития полиморфной желудочковой экстрасистолии (ОШ 10,0 (95% ДИ 1,1-94,0), Хи2=4,2, p=0,04). В отношении других нарушений ритма ассоциации не выявлены [3].

3. Наиболее высокая частота регистрации ППЖ наблюдалась в группе 3 – в 19,1% случаев и группе 2 – в 17,6 % случаев. Несколько реже в группах 1 и 4, частота которых составила 7,7% и 8,3% случаев, соответственно, указанные различия были незначимы. У пациентов с наличием ППЖ выше шансы развития ПЖТ – у 43,7% пациентов по сравнению с 19,0%, у которых не были зарегистрированы ППЖ. (ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,1 до 9,7)), двухсторонний тест Фишера (p<0,05). Наличие ППЖ значимо коррелировало с наличием ПЖТ (r=0,26, p=0,0410) [3].

4. Уровень Нсу в плазме крови достоверно (p<0,05) выше в группе 2 и составил 10,6(8,1-14,6) мкмоль/л против 7,4(5,4-11,8) мкмоль/л в группе 4. У больных с Н2б-3 стадией уровень Нсу значимо (p<0,01) выше и равен 11,5(8,5-17,8) мкмоль/л по сравнению со значениями 7,4(5,4-11,8), p<0,05; 8,5(6,1-10,4),

Репозиторий ГрГМУ

p<0,01 и 9,4(7,4-12,3), p<0,001 мкмоль/л – Н0, Н1 и Н2а стадией, соответственно. На основе анализа определено, что уровень Нсу>10,7 мкмоль/л ассоциировался с ФВ ЛЖ< 50%: ОШ 4,7(95%ДИ от 1,3 до 8,5), p<0,05; Хи2= 15,2, (p<0,0001) [6].

5. Установлена взаимосвязь уровней Trp и 5-НТ со степенью тяжести ХСН.

Наиболее низкие уровни Trp и 5-НТ установлены у больных с Н2б-3 стадией ХСН: 9,26(4,5-26,2) мкмоль/л, p<0,001 и 12,0(5,8-22,6) мкмоль/л, p<0,005 по сравнению со значениями 22,9(11,9-38,2) мкмоль/л и 21,5(10,5-41,9) мкмоль/л у больных без признаков ХСН. У больных с ФВ<35% уровни Trp и 5-НТ были достоверно ниже, чем у больных с ФВ 35-50% и >50% [6].

6. Уровень содержания Нсу и Trp в плазме крови ассоциируется с вероятностью возникновения ЖНР. Уровень Нсу в плазме крови был выше у больных, у которых регистрировались ЖНР, по сравнению с больными, где ЖНР не регистрировались – 11,84(8,8-17,6) против 9,16(7,2-12,1) мкмоль/л, однако это различие было статистически не значимым У больных с уровнем Нсу>11,98 мкмоль/л шансы развития ЖНР в 3,1 раза выше: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,2 до 7,9), p<0,05, Хи2 =6,1, (p<0,01); для ЖЭС>30: ОШ 3,6 (95%ДИ от 1,3 до 10,1), p<0,05, Хи2= 6,69, (p<0,01); для парных и групповых ЖЭС: ОШ 2,7(95% ДИ от 1,1 до 6,6), p<0,05, Хи2= 5,24, (p<0,05). У больных с гипергомоцистеинемией (Нсу>15 мкмоль/л) значимо чаще регистрировались ЖНР: ОШ 5,2 (95% ДИ от 1,1 до 25,4), p<0,05. Установлена корреляционная связь между уровнем Нсу в плазме крови и ЖНР (r=0,21,p<0,05), а также с классом ЖНР: парные и групповые ЖЭС (r=0,23) и полиморфные ЖЭС (r=0,60), p<0,05 [10].

7. У больных ХСН с ЖНР уровень Trp<9,26 мкмоль/л определялся у 65,6% против 34,4% у которых уровень Trp> 9,26 мкмоль/л (p<0,001). Уровень Trp у больных ХСН с ЖНР был ниже и составил 8,76(6,34-14,21) мкмоль/л, и уровень Trp у больных ХСН без ЖНР составил 16,36 (15,21-24,8) мкмоль/ л (p<0,05)

У больных с уровнем Trp<9,26 мкмоль/л шансы развития любого из видов ЖНР в 2,0 раза выше: ОШ 2,0 (95%ДИ от 1,0 до 4,1),p<0,05; Хи2 = 3,6, (p<0,02); для парные и групповые ЖЭС: ОШ 2,6 (95%ДИ от 1,1 до 5,8), p<0,05; Хи2 =5,5, (p<0,02); для полиморфных ЖЭС: ОШ 2,2 (95%ДИ от 1,1 до 4,3), p<0,05; Хи2 =4,7,(p<0,05); для ПЖТ: ОШ 4,0 (95%ДИ от 1,5 до 11,2), p<0,05; Хи2= 8,0,(p<0,01) [8].

8. 3 летняя выживаемость оказалась значимо ниже у больных с ДКМП, чем у пациентов с ИКМП и ИБС. Различия кривых выживаемости Каплана-Мейера в сравниваемых группах оказалась достоверной (p<0,05). У умерших больных по сравнению с выжившими при исходном обследовании были

Репозиторий ГрГМУ

отмечены более низкая ФВ лж, более высокий уровень BNP, из показателей ВСР только VLF% влиял на выживаемость и Q-Td. Кривые выживаемости пациентов различаются со статистической значимостью в зависимости от наличия или отсутствия ПЖТ($p<0,05$), парных ЖЭС ($p<0,05$) и групповых ЖЭС ($p<0,0001$). Более низкий исходный уровень Trp в плазме крови связаны с большим числом случаев смерти у больных ХСН, который у умерших и выживших составил (6,36(4,74-15,62) и 20,36(6,65-43,17) мкмоль/л ($p<0,05$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера значительно отличались у пациентов с уровнем Trp выше и ниже значения 9,26 мкмоль/л ($p<0,05$).

После корректировки в многофакторном регрессионном анализе по возрасту, полу, ФВ, ВСР, наличию ЖНР высоких градаций, ННсу как факторов, влияющих на прогноз пациентов с ХСН, только снижение уровня Trp сохранило свое значение независимого предиктора выживаемости пациентов с ХСН (ОР 18,1, 95% ДИ 2,2-147,8, $p<0,01$) [9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При обследовании больных ХСН рекомендуется определять в плазме крови гомоцистеин и триптофан, позволяющие объективизировать тяжесть и функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

2. Для прогнозирования желудочковых нарушений ритма следует учитывать значения гомоцистеина выше 11,98 мкмоль/л и триптофана ниже 9,26 мкмоль/л в плазме крови.

3. Для идентификации наиболее тяжелой группы больных хронической сердечной недостаточностью рекомендуется учитывать значения показателей модели многофакторного анализа: возраст, показатели ЭхоКГ, характеризующие систолическую функцию левого желудочка, показатель ВСР – VLF%, дисперсия интервала Q-T, уровень мозгового натрийуретического пептида, наличие и вид желудочковых нарушений ритма по результатам ХМ ЭКГ и уровень триптофана в плазме крови.

Репозиторий ГрГМУ

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монографии

1. Вариабельность ритма сердца: приминение в кардиологии: Монография / В.А. Снежицкий, В.И. Шишко, Е.С. Пелеса, Е.В. Зуховицкая, М.С. Дешко; под общ. ред. В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212с.

Статьи в научных журналах

2. Взаимосвязь показателей вариабельности сердечного ритма и клинико-функцинального состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, О.М. Кропа, Е.А. Снежицкая // Медицинская панорама. – 2009. – №6(102). – С. 35-37.

3. Зуховицкая, Е.В. Сравнительная характеристика вариабельности сердечного ритма у больных с хронической недостаточностью при выполнении ортосатической пробы / Е.В. Зуховицкая // Медицинская панорама. – 2009. – №6(102). – С. 12-16.

4. Нарушение ритма и систолическая функция сердца при хронической сердечной недостаточности / В.А. Снежицкий, Е.В. Зуховицкая, В.М. Пырочкин, Е.А. Снежицкая, И.Н. Карабач // Здравоохранение. – Минск. – 2009. – №7. – С. 11-13.

5. Зуховицкая, Е.В. Характеристика поздних желудочковых потенциалов и дисперсии величины Q-T у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Зуховицкая // Лечебное дело. – 2009. – №5(8). – С. 10-12.

6. Уровень биогенных аминов при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко, В.М Пырочкин, Т.П. Стемпень, А.В. Наумов. // Здравоохранение. – Минск. – 2009. – №12. – С. 55-58.

7. Роль биогенных аминов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко, А.В. Наумов // Кардиология в Белоруссии. – 2009. – №3(4). – С. 128-134.

8. Зуховицкая, Е.В. Желудочковые нарушения ритма: связь с уровнем триптофана / Е.В. Зуховицкая // Кардиология в Белоруссии. – 2009. – №5 (06). – С 50-54.

9. Анализ выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты многофакторного анализа / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко, В.М. Пырочкин, М.С. Дешко, Т.П. Стемпень, А.В. Наумов // Кардиология в Белоруссии. – 2010. – №1. – С 29-32.

Репозиторий ГрГМУ

10. Желудочковые нарушения ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью: связь с уровнем гомоцистеина /Е.В. Зуховицкая, В.А Снежицкий, А.В. Наумов, В.М. Пырочкин, Е.А. Снежицкая // Медицинские новости.- 2010. – №5, 6. – С. 82-85.

Статьи в сборниках и материалах конференций

11. Взаимосвязь уровня гомоцистеина и желудочных нарушений ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, А.В. Наумов, В.М. Пырочкин, Е.А. Снежицкая // Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности: материалы 5-й международной конференции. – Витебск. – 2009. – С. 266-272.

12. Значение некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, В.М. Пырочкин, А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко, Т.П. Стемпень // Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности: материалы 5-й международной конференции. – Витебск. – 2009. – С. 174-179.

13. Уровень гомоцистеина при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Зуховицкая, В.А. Снежицкий, В.М. Пырочкин, А.В. Наумов // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию здравоохранения Республики Беларусь. – Минск. – 2009. – С. 360-362.

Тезисы докладов

14. Ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure: impact of low tryptophan /EV. Zukhovitskaya, VA. Snezhitsky, EM. Doroshenko, VM. Pyrochkin, MS. Deshko, TP. Stempen, AV. Naumov // Heart Failure Congress 2010.- Berlin. Number 304.- 31.05.2010

15. Relation of biogenous amines level to mortality of patients with congestive heart failure tryptophan /EV. Zukhovitskaya, VA. Snezhitsky, EM. Doroshenko, VM. Pyrochkin, MS. Deshko, TP. Stempen, AV. Naumov // Heart Failure Congress 2010.- Berlin. Number 305.- 1.06.2010

Репозиторий ГрГМУ

РЭЗЮМЭ

Зухавіцкая Алена Уладзіміраўна

Узаемасувязь структурных і функцыянальных параметраў сэрца з узроўнямі гомацыстэіна, трыптафана, сэратаніна у хворых на хранічную сардэчную недастатковасць

Ключавыя словы: хранічная сардэчная недастатковасць, ідыяпатычная дылатацыйная кардыяміяпатыя, ішамічная кардыяміяпатыя, варыябельнасць сардэчнага рытму, жалудачкавыя парушэнні рытму, гомацыстэін, трыптафан.

Мэта работы: Вывучыць узаемасувязь структурных і функцыянальных параметраў сэрца з узроўнямі Нсу, Trp, 5-НТ у хворых на ХСН парушэннямі рытму сэрца і вызначыць іх уплыў на выжывальнасць.

Аб'ект даследавання: Аб'ектам даследавання з'яўляюцца хворыя з I – III стадыяй хранічнай сардэчнай недастатковасцю, абумоўленай ішамічнай хваробай сэрца і ідыяпатычнай дылатацыйнай кардыяміяпатыяй.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, электракардыяграфічны, ультрагукавы і статыстычны.

Вынікі даследавання: Па меры нарастання ступені цяжкасці ХСН адбываецца зніжэнне сімпатычных і парасімпатычных складальнікаў ВСР і павышэнне гумаральна-метабалічных уплываў, змяншэнне дынамікі паказальнікаў ВСР пры выкананні пасіўнай АП. Высветлена ўзаемасувязь узроўняў Trp, 5-НТ з цяжкасцю сісталічнай дысфункцыі і стадыяй ХСН. Па меры нарастання цяжкасці ХСН і зніжэння ФВ назіраецца павелічэнне ўзроўню Нсу і зніжэнне Trp, 5-НТ у плазме крыві. Узровень утрымання Нсу і Trp асацыіруе з верагоднасцю ўзнікнення ЖПР. Шанцы развіцця ЖПР павялічваюцца з павелічэннем узроўню Нсу>11,98 мкмоль/л і зніжэннем узроўню Trp<9,26 мкмоль/л у плазме крыві. Больш нізкія зыходныя ўзроўні Trp у плазме крыві звязаны з вялікай колькасцю выпадкаў смерці ў хворых на ХСН. Узровень Нсу не ўплываў на выжывальнасць хворых на ХСН. Па выніках шматфактарнага рэгрэсіўнага аналізу выяўлены фактары, якія ўплываюць на выжывальнасць хворых на ХСН, уключаючы ўзровень Trp у плазме крыві (АР 18,1, 95% ДІ 2,2 – 147,8, p <0,01).

Ступень выкарыстання: вынікі ўкаранёны ў навуковы працэс на базе ГрДМУ, а таксама ў клінічную практыку ў УАЗ "Гродзенскі абласны кардыялагічны дыспансер", УАЗ "Гродзенская абласная клінічная бальніца" і УАЗ "Гродзенская клінічная бальніца №3".

Галіна прымянення: кардыялогія, тэрапія.

Рэпазіторый ГрГМУ

РЕЗЮМЕ

Зуховицкая Елена Владимировна

Взаимосвязь структурных и функциональных параметров сердца с уровнями гомоцистеина, триптофана и серотонина у больных хронической сердечной недостаточностью

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, вариабельность сердечного ритма, желудочковые нарушения ритма, гомоцистеин, триптофан

Цель работы: Изучить взаимосвязь структурных и функциональных параметров сердца с уровнями Нсу, Trp и 5-НТ у больных ХСН нарушениями ритма сердца и определить их влияние на выживаемость.

Объект исследования: Объектом исследования являются больные с I-III стадией хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца и идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

Методы исследования: клинический, лабораторный, электрокардиографический, ультразвуковой и статистический.

Результаты исследования: По мере нарастания степени тяжести ХСН происходит снижение симпатических и парасимпатических составляющих ВНС и повышение гуморально-метаболических влияний, уменьшение динамики показателей ВСР при выполнении пассивной ОП. Установлена взаимосвязь уровней Trp и 5-НТ с тяжестью систолической дисфункции и стадией ХСН. По мере нарастания тяжести ХСН и снижения ФВ наблюдается увеличение уровня Нсу и снижение Trp и 5-НТ в плазме крови. Уровень содержания Нсу и Trp ассоциируется с вероятностью возникновения ЖНР. Шансы развития ЖНР больше с повышением уровня Нсу>11,98 мкмоль/л и снижением уровня Trp<9,26 мкмоль/л в плазме крови. Более низкие исходные уровни Trp в плазме крови связаны с большим числом случаев смерти у больных ХСН. Уровень Нсу не влиял на выживаемость больных ХСН. По результатам многофакторного регрессионного анализа установлены факторы, влияющие на выживаемость больных ХСН, включая уровень Trp в плазме крови (ОР 18,1, 95% ДИ 2,2-147,8, p<0,01).

Степень использования: результаты внедрены в лечебный процесс на базе Гр.ГМУ, а также в клиническую практику в УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер» и УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Гродненская клиническая больница №3».

Область применения: кардиология, терапия.

Репозиторий ГрГМУ

SUMMARY

Zuchovitskaya Elena Vladimirovna

Association structural and functional cardiac parameters with levels of Homocystein, Tryptophan and Serotonin in patients with chronic cardiac insufficiency

Key words: chronic cardiac insufficiency, idiopathic dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, variability of cardiac rate, ventricular rhythm disturbance, homocysteine, tryptophan

Purpose of study: To study the correlation between structural and functional cardiac parameters and the levels of Hcy, Trp and 5-HT in patients with chronic cardiac insufficiency with disturbed cardiac rate and to determine their influence on the survival rate.

Object of study: The object of study is the patients with stage I-III chronic cardiac insufficiency caused by ischemic heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy.

Methods of study: clinical, laboratory, electrocardiographic, ultrasonic and statistic.

Results of study: With the increase of severity of chronic cardiac insufficiency sympathetic and parasympathetic constituents of vegetative nervous system decrease and humoral and metabolic influence increases, the dynamics of indices of cardiac rate variability decreases in passive orthostatic sign. The correlation between the levels of Trp and 5-HT and severity of systolic dysfunction and the stage of chronic cardiac insufficiency has been determined. With the increased severity of chronic cardiac insufficiency and decreased ejection fraction the level of Hcy increases and Trp and 5-HT decrease in the blood plasma. The level of Ncy and Trp is associated with possible ventricular rhythm disturbance. Ventricular rhythm disturbance is likely to develop with the increased level of Hcy>11.98 mcmol/l and the decreased level of Trp<9.26 mcmol/l in the blood plasma. Lower initial levels of Trp in the blood plasma are associated with a large number of fatal outcomes in patients with chronic cardiac insufficiency. The level of Hcy had no influence on the survival rate of the patients with chronic cardiac insufficiency. Based on the results of multivariate regression analysis the factors influencing the survival rate of patients with chronic cardiac insufficiency including the level of Trp in the blood plasma (HR 18,1,95% CI 2.2-147.8, $p<0.01$) had been determined.

Extent of application: the results have been introduced into medical practice in Grodno State Medical University, as well as into clinical practice in Grodno Regional Cardiologic Dispensary and Grodno Regional Clinical Hospital №3.

Area of application: cardiology, therapy.

Репозиторий ГрГМУ

Научное издание

Зуховицкая Елена Владимировна

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С УРОВНЯМИ ГОМОЦИСТЕИНА, ТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.06 - кардиология

Подписано в печать 14.05.2010.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. **1,4**. Уч.-изд. л. **1,2**. Тираж 7**0 экз.** Заказ **114п.**

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.

Репозиторий ГрГМУ