

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 577.112.387.4: [616.127 – 005.8+616.895.4] – 085.272.6

**Сурмач
Екатерина Михайловна**

**ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА И
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА И ДЕПРЕССИЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальностям 14.01.05 – кардиология
14.01.06 – психиатрия

Гродно 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научные руководители: **Снежицкий Виктор Александрович**,
доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры
внутренних болезней, ректор УО «Гродненский
государственный медицинский университет»

Карпюк Валентина Алексеевна,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой психиатрии и наркологии
УО «Гродненский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Пристром Андрей Марьянович**,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой кардиологии и
ревматологии ГУО «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

Объедков Виктор Георгиевич,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
психиатрии и медицинской психологии
УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»

Защита состоится 5 марта 2014 года в 12.00 на заседании совета по
защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный
медицинский университет» по адресу 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80.
Тел. ученого секретаря (0152) 74-54-57, e-mail: mailbox@grsmu.by.

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

Автореферат разослан « 3 » февраля 2014 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцен



М.А. Добродей

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессия в ближайшие десятилетия станут основными причинами сокращения продолжительности работоспособной, социально полноценной жизни [ВОЗ, 2008]. Депрессивный эпизод (ДЭ) разной степени тяжести присутствует в среднем у 33% пациентов через 3-4 месяца после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [Лебедев А.В., 2007; Смулевич А.Б. с соавт., 2004; Тябут Т.Д., 2008; Goldston K., 2008; Skala J. et al., 2006; Strik J.J., 2001; Thombs B.D., 2006; Ziegelstein R.C., 2001;], адекватное лечение получают лишь 10% пациентов [Luutonen S. et al., 2002]. Биохимические механизмы связей ИБС с эмоциональными расстройствами изучают в течение последних 30 лет, однако многие вопросы до сих пор не разрешены [Baune B.T. et al., 2012; Grippo A.J., 2009; Shah S.U., 2004]. Триптофан (Trp) и его метаболиты участвуют в патогенезе как ИБС, так и ДЭ. Доказано патогенное влияние метаболитов Trp, приводящее к активации эктопической желудочковой активности, описаны взаимосвязи между уровнем Trp в плазме крови и частотой желудочковых нарушений ритма [Зуховицкая Е.В., 2009; Dantzer R., 2011; Lapin I.P., 2003; Nemeth H. et al., 2005]. Тем не менее, остаются малоизученными вопросы о влиянии метаболитов гидроксилазного пути обмена Trp на течение как ДЭ, так и кардиальной патологии. Не разрешены вопросы эффективной терапии ДЭ после перенесенного ИМ [Labos C. et al., 2011; Monster T.B., 2004; Taylor C.B. et al., 2005]. Наблюдений об использовании триптофана, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) для терапии ДЭ немного, данные об их антидепрессивном действии противоречивы, поэтому актуальным представляется изучение их эффективности в комплексной терапии у пациентов с ДЭ после перенесенного ИМ с учетом особенностей обмена Trp [McNamara R.K., 2009; Shaw K.A., 2009; Sinclair A.J. et al., 2004; Soh N.L., 2011; Von Schacky C. et al., 2007]. Анализ взаимосвязей между факторами, влияющими на течение и прогноз коморбидной патологии, позволит улучшить качество жизни пациенту, определить возможности дифференцированного и безопасного подхода к лечению.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Сердце и сосуды», задание 02.10: «Разработать и внедрить способ прогнозирования желудочковых нарушений ритма у больных хронической сердечной недостаточностью на основе исследования показателей метаболизма триптофана», № 20112399

государственной регистрации, выполнение 2011-2013 гг., НИЛ НИЧ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Тема соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований.

Цель исследования: изучить особенности функционального состояния кровообращения, липидного обмена, уровней гомоцистеина (Hcy), взаимосвязи уровней Ttrp и его метаболитов с данными показателями, а также особенности клинической картины ДЭ у пациентов с перенесенным ИМ; исследовать эффективность способов терапии ДЭ в комплексном лечении пациентов с перенесенным ИМ с учетом динамики уровней соединений гидроксилазного пути обмена Ttrp.

Задачи исследования

1. Оценить уровни Ttrp и его метаболитов у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного ИМ и их динамику на фоне лечения депрессивного эпизода разной степени тяжести.

2. Оценить вегетативное обеспечение сердечной деятельности (показатели вариабельности ритма сердца (BPC)), а также показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) у пациентов с депрессивным эпизодом разной тяжести после ИМ, влияние на них медикаментозной коррекции.

3. Изучить особенности клинической картины депрессивного эпизода в постинфарктном периоде, пути его терапии.

4. Определить уровень Hcy и его метаболитов в плазме крови, провести оценку уровней липидов в сыворотке крови и их динамику на фоне лечения у пациентов с депрессивным эпизодом разной степени тяжести после перенесенного ИМ.

5. Установить взаимосвязи между параметрами, характеризующими BPC, нарушения ритма сердца, обмен Hcy и Ttrp, липидный спектр у пациентов с депрессивным эпизодом разной степени тяжести после ИМ на фоне комплексной медикаментозной терапии.

6. Выполнить анализ факторов, влияющих на возникновение повторных ИМ, а также связанных с риском регоспитализаций у пациентов.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: 142 пациента-мужчины с перенесенным ИМ, с ДЭ разной степени тяжести и без депрессии.

Предмет исследования: уровни Ttrp и его метаболитов, Hcy и его метаболитов в плазме крови, липидов в сыворотке крови, функциональное

состояние кровообращения, психическое состояние, его динамика, факторы риска повторных ИМ и регоспитализаций у пациентов после перенесенного ИМ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ИБС в постинфарктном периоде более высокий уровень депрессии по шкале Гамильтона ассоциирован с низкими значениями Тг_р в плазме крови, увеличением содержания Нсу.

2. У пациентов с ИБС в постинфарктном периоде ω -3 ПНЖК и триптофан в составе комплексной терапии эффективны при коррекции депрессивного эпизода легкой степени тяжести.

3. У пациентов с ИБС в постинфарктном периоде и депрессивным эпизодом применение триптофана в составе комплексной терапии в течение 1-го месяца приводит к снижению уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), Нсу; снижению длительности эпизодов ишемии миокарда, уменьшению показателей дневной частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 3 месяца приема. Применение в составе комплексной терапии ω -3 ПНЖК в течение 1 и 3 месяцев приводит к снижению уровней триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА), ОХ, повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), снижению концентрации Нсу в плазме крови, повышению ВРС, уменьшению длительности безболевого ишемии миокарда (БИМ).

4. Факторами риска развития повторных ИМ у пациентов с ИБС в постинфарктном периоде являются: длительность БИМ по результатам ХМ ЭКГ 16,5 мин. и более, среднее значение ЧСС во время ночного сна 61 уд/мин и более, величина креатинина сыворотки крови 72,5 мкмоль/л и более, уровень значений по шкале HADS (подшкала депрессии) 6,5 балла и более. Рост значений в подшкале депрессии ассоциирован с более низкой, а в подшкале тревоги – с более высокой вероятностью повторной госпитализации в кардиологический стационар. Уровень значений в подшкале тревоги (HADS) 6,5 балла и выше увеличивает риск регоспитализации более чем в 3 раза.

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с руководителями определены тема и объем исследования, сформулированы цель и задачи, разработаны его этапы и направления, самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования.

Автором осмотрены и включены в исследование 142 пациента, выполнен анализ медицинской документации пациентов, осуществлялось клиническое ведение амбулаторно (трехкратный осмотр и обследование).

Объем обследования, выполненный непосредственно автором, включил психометрическое тестирование, проведение суточного мониторирования электрокардиограммы с расчетом среднесуточной ЧСС, анализом аритмических событий и определением показателей ВРС, исследование параметров ВРС с использованием программы анализа коротких записей.

Автором выполнены статистическая обработка, анализ и оценка полученных результатов. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно при консультативной помощи научных руководителей.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в публикациях, в которых приведено теоретическое обоснование патофизиологических связей ИБС и депрессии, роли метаболизма Тгп, способов диагностики и коррекции депрессивного эпизода [1, 2], дана характеристика депрессивному эпизоду в постинфарктном периоде [3, 11] – вклад соискателя 90%; показателям ХМ ЭКГ [10, 13] – вклад соискателя 90%; ВРС [8, 17, 19] – вклад соискателя 90%; изменениям липидного спектра и других биохимических величин [4, 12, 14, 15] – вклад соискателя 100%; отражена динамика уровня Нсу [6, 13] – вклад соискателя 80%; обмена Тгп [7] – вклад соискателя 80%; выявлены патогенетические ассоциации между перечисленными параметрами и их прогностическое значение [9] – вклад соискателя 85%; возможности фармакологической коррекции у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного ИМ, отражены в статье [5] и инструкции по применению [20] – вклад соискателя 95%.

По теме диссертационного исследования утверждено 2 рационализаторских предложения (удостоверения № 69, 70 от 14.11.2013), издана инструкция «Метод терапии легкого депрессивного эпизода у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с использованием лекарственного средства триптофан», регистрационный № 188-1113, дата: 05.12.2013.

Предложенные способы коррекции безболевой ишемии миокарда и прогнозирования регоспитализаций у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного ИМ внедрены в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении в ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации».

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования доложены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медикаментозной терапии

внутренних заболеваний» (Гродно, 2012); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Витебск, 2012); областной научно-практической конференции, посвященной 100-летию городской клинической больницы №1 г. Гродно, (Гродно, 2012); Республиканском семинаре «Диагностика и лечение терапевтической патологии» (Минск, 2013).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам исследования опубликовано 19 печатных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых научных журналах объемом 4,88 авторских листа, из них 2 статьи (1,14 авторских листа) – обзор литературы по теме диссертации; 6 статей объемом 1,133 авторских листа в сборниках материалов и трудах республиканских научно-практических конференций; в том числе с международным участием, 2 тезиса объемом 0,15 авторских листа в сборниках тезисов международных конференций, 1 тезис в рецензируемом научном журнале Республики Беларусь объемом 0,033 авторских листа. Без соавторов опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах объемом 1,2 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертационная работа изложена на 121 странице печатного текста и иллюстрирована 15 рисунками, 33 таблицами. Библиографический список включает 255 источников (49 русскоязычных, 206 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе поликлинического отделения УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», а также отделения медицинской реабилитации пациентов кардиологического профиля ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации».

В исследование были включены 142 пациента-мужчины с перенесенным ИМ давностью от 2 до 12 месяцев (4,0 [2,0-10,0]). Средний возраст пациентов – 53 (49-57) года. Пациенты были обследованы, согласно полученным результатам разделены на группы: группа 1 – пациенты с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ДЭ легкой степени тяжести (n=68); группа 2 – пациенты с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ДЭ средней степени

тяжести (n=16); группа 3 – пациенты с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом без депрессии (n=58).

Критерии включения: мужчины с ДЭ, развившимся после перенесенного ИМ, отсутствие коморбидных психических расстройств, информированное согласие.

Критериями исключения из исследования явились: хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса (ФК) (NYHA), фибрилляция, трепетание предсердий, нарушение внутрижелудочковой проводимости, стабильная стенокардия напряжения выше ФК II, заболевания органов эндокринной системы, бронхолегочная патология, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечная, печеночная недостаточность, активный воспалительный процесс любой локализации, онкологические заболевания, анемия, прием психотропных препаратов, а также препаратов ω -3 ПНЖК, наличие по шкале HAM-D трех и более пунктов оценки суицида. Также исключались пациенты, имеющие аллергические реакции либо другие абсолютные противопоказания к назначению исследуемых препаратов.

Обследование пациентов выполнялось трижды: до назначения лечения, через 1 и 3 месяца терапии. Через год после завершения терапии проведен анализ факторов риска повторных ИМ и регоспитализаций.

Все пациенты получили «базовую» терапию: бета-адреноблокатор (бисопролол), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл), статин (аторвастатин), «двойную» антиагрегантную терапию. Группа с депрессивным эпизодом легкой степени тяжести путем простой рандомизации была разделена на 2 подгруппы: пациенты подгруппы 1А в дополнение к базовой терапии получили триптофан в суточной дозе 1 г, подгруппы 1Б – Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК-1.2/1 - 90%] в суточной дозе 1 г. Группа депрессивного эпизода средней степени тяжести – пароксетин в суточной дозе 20 мг.

Исследуемые показатели и методы их оценки

Клиническая оценка текущего депрессивного эпизода осуществлялась в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Использовались также госпитальная шкала тревоги и депрессии [Zigmond A.S., Snaithe R.P., 1983], 21-пунктовая версия шкалы депрессии Гамильтона [Hamilton M., 1960]. Для определения выраженности клинических симптомов основного заболевания, а также субъективной оценки самочувствия использовалась 10-балльная визуальная аналоговая шкала [Williams V.S., 2010]. Холтеровское мониторирование ЭКГ, а также временной анализ variability ритма сердца (BPC) выполнялись с использованием кардиорегистратора «КР-01» («Кардиан», РБ), анализ спектральных

показателей ВРС – компьютерной программы Бриз-М (ИМО Интеркард, РБ). Trp, общий Hcy и их метаболиты оценивались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC Agilent 1100, Agilent Technologies, США), регистрация хроматограмм и их количественная обработка проводились с помощью программы Agilent ChemStation B04.01 с ручной коррекцией базовой линии [Дорошенко Е.М., 1999; Наумов А.В., 2010; Ubbink J.B., 1991]. Уровни липидов определяли ферментативным колориметрическим методом на анализаторе ARCHITECT C 8000 (Abbott, США).

Для статистической обработки использованы программы: Statistica 6.0 (Statsoft, США), STATISTICA 8.0. (Statsoft, США), SPSS Statistics 17.0 (SPSS, США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Значения изучаемых показателей представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Количественные данные анализировались с применением рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан сравниваемых групп, для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли U-тест Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони для коррекции значения достигнутого уровня значимости p с учетом числа тестируемых гипотез (для 3 групп 3 гипотезы, уровень значимости $p < 0,02$). Критерий Фридмана применялся для анализа повторных измерений с использованием коэффициента конкордации Кендалла. Для сравнения зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Анализ категориальных данных выполнен с использованием теста χ^2 Пирсона, поиск взаимосвязей между переменными – с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Для проверки влияния переменных и определения индивидуального вклада каждой из них на развитие того или иного события проводили многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ), регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ), построение кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера и сравнение выживаемости в отдельных группах посредством лог-рангового теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность и особенности депрессии у мужчин в постинфарктном периоде, эффективность фармакотерапии депрессивного эпизода

Распространенность ДЭ в группе пациентов, включенных в наблюдение, составила 59,2%, из них 47,9% – легкий ДЭ, 11,3% – ДЭ средней тяжести. Данные шкалы НАМ-D-21 выявили следующие клинические особенности ДЭ:

ведущая жалоба у пациентов – нарушения сна, средняя бессонница присутствовала у 10% пациентов легкого и 44% умеренного ДЭ, поздняя – у 6 и 75% пациентов из указанных групп; жалобы на подавленность, безнадежность, беспомощность спонтанно высказывали 10,3% пациентов легкого ДЭ, 75% – ДЭ средней степени тяжести. Выраженность чувства вины составила в обеих группах 50 и 75% пациентов, соответственно, чрезмерную озабоченность своим здоровьем демонстрировали 1,5 и 31% пациентов обеих групп. Тревога была выявлена у 2,9 и 43,8% пациентов, по мере роста депрессивной симптоматики наблюдалось снижение критики к своему состоянию, нарастал уровень сексуальных расстройств ($p < 0,05$). Уровень работоспособности и активности у пациентов с депрессией разной степени тяжести не имел различий ($p > 0,05$).

На фоне проводимой терапии в группах ДЭ разной тяжести наблюдалось снижение уровней тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале HAM-D-21 через 1 и 3 месяца терапии. Произведена оценка самочувствия до начала терапии и через 3 месяца с использованием ВАШ (ВАШ 1 и 2) и степени выраженности клинических симптомов заболевания (ВАШ 3 и 4), наблюдалась положительная динамика (результаты представлены в таблице 1).

Таблица 1 – Динамика показателей тревоги, депрессии, самочувствия, степени выраженности симптомов в группах на фоне лечения

Показатели шкал, баллы	Подгруппа 1А, n=30	Подгруппа 1Б, n=38	Группа 2, n=16
HADS (тревога), исходно	8,0 [8,0-9,0]*	8,0 [8,0-9,0]*	11,0 [11,0-12,0]*
HADS (тревога), через 1 месяц	5,0 [4,0-6,0]	5,0 [4,0-6,0]	6,0 [5,5-7,0]
HADS (тревога), через 3 месяца	5,0 [4,0-5,0]	5,0 [4,0-5,0]	6,0 [5,0-6,0]
HADS (депрессия), исходно	8,0 [8,0-9,0]*	9,0 [8,0-9,0]*	11,0 [11,0-12,0]*
HADS (депрессия), через 1 месяц	4,0 [3,0-5,0]	5,0 [5,0-6,0]	6,0 [5,5-7,0]
HADS (депрессия), через 3 месяца	4,0 [4,0-5,0]	5,0 [4,0-5,5]	5,5 [4,0-6,0]
HAM-D – 21, исходно	12,0 [11,0-13,0]*	11,0 [10,0-12,0]*	18,0 [17,0-18,0]*
HAM-D – 21, через 1 месяц	6,0 [5,0-7,0]	5,0 [5,0-6,0]	7,0 [5,5-7,5]
HAM-D – 21, через 3 месяца	5,0 [4,0-6,0]	5,0 [4,0-5,0]	5,0 [4,0-6,0]
ВАШ, 1	3,0 [3,0-4,0]*	3,0 [3,0-3,5]*	2,0 [2,0-2,0]*
ВАШ, 2	4,0 [3,0-4,0]	4,0 [3,0-4,5]	4,0 [2,75,0-4,0]
ВАШ, 3	3,0 [2,0-4,0]*	3,0 [2,2-3,5]*	4,0 [4,0-4,75]*
ВАШ, 4	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-3,0]

Примечание – * – статистически значимые различия в каждой из групп через 1 и 3 месяца лечения, где p – вероятность ошибки для критерия Фридмана, $p < 0,01$, а также по ВАШ значимые различия через 3 месяца наблюдения, где p – вероятность ошибки для критерия Вилкоксона, $p < 0,01$

Выполнена оценка количества полных ремиссий, оценка редукции депрессии: в подгруппе 1А полной ремиссии достигли 85% пациентов через 3 месяца терапии, в подгруппе 1Б – 93%. В подгруппе 1А редукция депрессивных симптомов (по шкале Гамильтона) через 3 месяца отмечена у 87%; в подгруппе 1Б – у 90%.

Показатели ХМ ЭКГ, ВРС и их динамика на фоне лечения в группах

Установлены различия в показателях длительности БИМ у пациентов наблюдаемых групп. Исходно выявлено, что в группе ДЭ (n=84) БИМ была более продолжительной ($12,72 \pm 1,58$) в сравнении с таковым показателем в группе без депрессии ($08,07 \pm 1,58$; $p < 0,05$). В группе ДЭ легкой степени тяжести БИМ была более продолжительной ($13,60 \pm 1,73$) в сравнении с группой без депрессии ($08,07 \pm 1,58$; $p = 0,019$). В остальных показателях различий не найдено. На фоне проводимой терапии наблюдалась уменьшение длительности эпизодов ишемии в подгруппе 1А ($16,87 \pm 2,73 - 11,97 \pm 2,85 - 9,13 \pm 2,96$, $p < 0,01$), в том числе БИМ ($15,53 \pm 2,59 - 11,67 \pm 2,84 - 8,92 \pm 2,89$, $p < 0,01$), уменьшение показателей дневной ЧСС ($75,47 \pm 2,10 - 70,08 \pm 1,86$, $p < 0,02$). В показателях ЧСС ночью, количестве суправентрикулярных или желудочковых экстрасистол, куплетов, пароксизмов суправентрикулярной, желудочковой тахикардии различий не установлено.

В подгруппе 1Б сократилась длительность ишемии (в том числе безболевой), уменьшилось количество суправентрикулярных и желудочковых куплетов через 3 месяца лечения ($p < 0,05$). Выявлено снижение ЧСС днем через 1 месяц наблюдения ($73,24 \pm 1,72 - 69,62 \pm 1,63$, $p = 0,026$). Динамика показателей ХМ ЭКГ в группе 2 отсутствовала.

Выявлены отрицательные корреляции между уровнем 5-Н1АА (один из промежуточных продуктов метаболизма Trp) в группе 3 и длительностью БИМ ($r = -0,32$, $p = 0,02$). Построен график рассеяния этих двух показателей, на основании которого правомерен вывод, что только увеличение уровня 5-Н1АА ассоциируется со снижением БИМ, а снижение уровня 5-Н1АА увеличивает разброс показателя БИМ, поэтому не может быть ассоциировано с ростом безболевой ишемии.

Все показатели временного анализа ВРС (по результатам ХМ ЭКГ), обладающие наибольшей прогностической информативностью, находились в пределах нормативных значений, различий в группах с ДЭ разной степени тяжести и группе без депрессии не найдено. Выполнена оценка спектральных показателей: найдены низкие значения показателя ТР в трех группах вне зависимости от наличия ДЭ: в группе 1 – $770,0 [555,4-1156,9]$, в группе 2 – $862,6 [547,1-1069,9]$, в группе 3 – $888,3 [580,8-1281,9]$. Показатели LF/HF ($1,3 [1,0-2,0]$), а также LF п.у. ($56,9 [49,8-66,9]$) были более высокими в группе

ДЭ средней степени тяжести в сравнении с группой без депрессии (LF/HF – 0,97 [0,8-1,2], LF п.у. – 49,2 [43,1-54,0], $p=0,017$). При оценке динамики ВРС на фоне лечения в подгруппе 1А, группе 2 различий в показателях временного анализа через 1 и 3 месяца наблюдения, в спектральных показателях – через 1 месяц не найдено. При парных сравнениях спектральных показателей в группе 3 наблюдался рост значения LF п.у. (49,2 [43,1-53,9] – 54,2 [47,3-59,6]), снижение HF п.у. (50,8 [46,0-56,9] – 45,8 [40,4-52,7]) через 1 месяц терапии ($p<0,05$). Выявлено снижение рNN 50% через 3 месяца наблюдения (5 [1-9] – 2,5 [0,5-4,0], $p<0,05$). В подгруппе 1Б наблюдался рост SDNN через 1 и 3 месяца терапии (124,0 [103,5-152,0] – 136,0 [127,0-154,0] – 142,0 [129,5-170,0], $p<0,05$).

Характеристика обмена триптофана, гомоцистеина, липидного профиля: уровни исходно, их динамика на фоне лечения

По результатам проведенной оценки уровней Trp, его метаболитов составлена таблица 2. Как видно, исходно пациенты группы ДЭ вне связи с его тяжестью имели более низкие уровни Trp плазмы крови ($p=0,038$), различий в уровнях 5-гидрокситриптофана (5-НТР), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА), 5-гидрокситриптамина (5-НТ) не установлено. Полученный результат может быть связан с возможной активацией «кинуренинового пути» метаболизма Trp.

Таблица 2 – Содержание триптофана, его метаболитов в плазме крови обследуемых пациентов исходно (Me [Q₂₅-Q₇₅])

Соединения, мкМ	Группы 1-2, n= 48	Группа 3, n= 52
Trp	63,53 [56,08-70,14]	66,60 [61,09-75,38] ¹
5-НТР	0,0067 [0,005-0,012]	0,0068 [0,005-0,009]
5-НИАА	0,060 [0,048-0,077]	0,05 [0,04-0,075]
5-НТ	0,60 [0,24-0,95]	0,78 [0,37-1,16]

Примечание – различия, статистически значимые, с использованием критерия Манна-Уитни, $p<0,05$; 1 – достоверные различия с группами 1-2

Через 1 и 3 месяца терапии в подгруппе 1А динамика концентраций Trp и его метаболитов нами не наблюдалась ($p>0,05$, критерий Фридмана). Найдено повышение концентрации 5-НИАА через 1 месяц терапии в группе 2, ($p=0,041$) с 0,063 [0,050-0,076] исходно до 0,12 [0,08-0,14], $p=0,041$, а также в подгруппе 1Б (терапия ω -3 ПНЖК) с 0,06 [0,043-0,063] исходно до 0,10 [0,064-0,13] через 1 месяц и 0,088 [0,055-0,10] – через 3 месяца ($p<0,039$). В подгруппе 1А, пациенты которой получали Trp, динамика 5-НИАА отсутствовала. Известно, что триптофангидроксилаза является ферментом, лимитирующим синтез 5-НТ,

фармакологическая коррекция при изначально высоком уровне Trp может не приводить к росту синтеза и превращений 5-НТ. Более высокие концентрации 5-ННАА говорят об увеличении доли доступного для моноаминоксидазы в мозге 5-НТ и, соответственно, об активации синтеза там 5-ННАА. Это может свидетельствовать о росте функциональной активности центральной серотонинергической системы. Выявлено, что уровень Trp плазмы крови отрицательно коррелировал с показателями депрессии по шкале Гамильтона у всех обследованных пациентов ($r=-0,22$, $p=0,029$), уровнем ХС ЛПНП ($r=-0,23$, $p=0,03$), концентрацией Нсу в плазме крови ($r=-0,24$, $p=0,022$).

Уровни серосодержащих соединений исходно в группах представлены в таблице 3

Таблица 3 – Уровни серосодержащих соединений в плазме крови у пациентов в группах с депрессивным эпизодом и без депрессии исходно (Me [Q₂₅-Q₇₅])

Соединения, мкМ	Группы 1-2, n=78	Группа 3, n=54
Cys	538,79 [468,66-581,25]	509,99 [414,88-585,93]
CysGly	28,89 [24,88-33,07]	30,96 [27,25-36,26]
GSH	5,42 [3,75-6,52]	6,10 [3,82-9,87]
Нсу	9,82 [7,9-12,18]	8,94 [7,15-10,38] ¹

Примечание – различия, статистически значимые, с использованием критерия Манна-Уитни, $p<0,05$; 1 – достоверные различия с группами 1-2

Концентрация Нсу в группе с ДЭ была выше, чем в группе без депрессии, различий в уровнях цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), глутатиона (GSH) не найдено. Поскольку высокий уровень Нсу ассоциируется с низким уровнем фолиевой кислоты, витаминов В₆, В₁₂, более высокие концентрации Нсу у пациентов с ДЭ могут являться индикатором «нездорового образа жизни», возможного дефицита витаминов группы В.

На фоне комплексной терапии с включением триптофана, ω -3 ПНЖК отмечали снижение уровня Нсу в подгруппе 1А (10,88 [7,89-13,20] – 9,24 [7,54-11,06], $p=0,008$) через 1 месяц терапии, подгруппе 1Б (9,44 [7,90-12,08] – 9,11 [7,10-10,54], $p=0,006$). В группе 2 отмечено увеличение уровня глутатиона через 3 месяца терапии ($p=0,03$), в группе 3 – рост концентрации цистеина ($p=0,003$). Следует отметить, что в отношении уровней цистеина и восстановленного глутатиона до настоящего времени не определены нормативные значения. Выявлено, что уровень Нсу плазмы крови положительно коррелировал с уровнем ОХ ($r=0,18$, $p=0,045$) у всех обследованных пациентов вне связи с ДЭ, уровнем ОХ ($r=0,299$, $p=0,0096$) и ХС ЛПНП ($r=0,29$, $p=0,011$) в группе ДЭ вне связи с его тяжестью. Установлены отрицательные корреляции уровня Trp

плазмы крови с уровнем Нсу у всех обследованных пациентов ($r=-0,24$, $p=0,022$).

Оценены показатели липидного спектра исходно, различий в уровнях ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПОНП в группах 1, 2, 3 не выявлено.

Через 1 месяц терапии в подгруппе 1А снизились уровни ОХ (5,25 [4,60-5,80] – 4,71 [4,19-5,20], $p=0,004$), ХС ЛПНП (3,02 [2,47-3,59] – 2,62 [2,13-2,9], $p=0,005$). В подгруппе 1Б через 3 месяца терапии наблюдали рост ХС ЛПВП (1,13 ([1,02-1,30] – 1,17 [1,04-1,38] – 1,23 [1,09-1,45], $p<0,05$), снижение индекса атерогенности (3,53 [2,67-4,0] – 3,0 [2,42-3,61] – 2,80 [2,10-3,53], $p<0,05$), ТГ (1,64 [1,24-2,10] – 1,5 [1,2-1,7] – 1,30 [1,19-1,75], $p<0,05$), ХС ЛПОНП (0,75 [0,56-0,95] – 0,68 [0,55-0,77] – 0,59 [0,54-0,78], $p<0,05$). У пациентов групп 2 и 3 динамики уровней липидов через 3 месяца не наблюдали.

Ретроспективная оценка связей изучаемых параметров с развитием повторного инфаркта миокарда

Выявлено, что у 18 (11,3%) пациентов из 142 в группах наблюдения имел место повторный ИМ. При выполнении многофакторной логистической регрессии независимая связь с изучаемым событием была установлена для креатинина сыворотки крови (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01-1,096, $p=0,01$); БИМ по результатам ХМ ЭКГ (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,0005-1,10, $p=0,045$); средней ЧСС во время ночного сна (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02-1,14, $p=0,01$); уровня значений в подшкале депрессии (HADS) (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,06-2,23, $p=0,02$). При проведении ROC-анализа с целью поиска точек отсечения установлено, что фактором риска развития повторных ИМ у обследованных пациентов явились: величина креатинина сыворотки крови 72,5 мкмоль/л и более (ОШ 5,57; 95% ДИ 1,18-16,31, $p=0,03$); длительность БИМ по результатам ХМ ЭКГ 16,5 мин. и более (ОШ 2,98; 95% ДИ 1,05-8,42, $p=0,04$); среднее значение ЧСС во время ночного сна 61 уд/мин и более (ОШ 3,58; 95% ДИ 1,09-11,7, $p=0,03$); уровень значений подшкалы депрессии (HADS) 6,5 балла и более (ОШ 10,03; 95% ДИ 1,27-19,24, $p=0,03$); Так, при значениях по шкале HADS (подшкала депрессии) $>6,5$ баллов повторный ИМ имел место у 17 (94,4%) чел., $<6,5$ баллов – у 1 (5,6%).

Проспективная оценка связей изучаемых параметров с регоспитализацией у пациентов

При проведении многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса независимое значение в прогнозировании регоспитализаций было установлено для следующих переменных: уровень значений подшкалы тревоги (HADS) (ОР 1,35; 95% ДИ 1,04-1,75, $p=0,02$);

оценка самочувствия (OR 0,61; 95% ДИ 0,43-0,87, $p=0,006$); уровень значений подшкалы депрессии (HADS) (OR 0,29; 95% ДИ 0,12-0,71, $p=0,006$).

Пациенты группы 2 были госпитализированы повторно в 5 (8,93%) случаях, группы 1 – в 33 (58,93%) случаях и группы 3 – в 18 (32,14%). Посредством многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса установлено, что при уровне значений подшкалы тревоги 6,5 балла и выше риск регоспитализации увеличивается более чем в 3 раза (OR=3,41; 95% ДИ 1,39-8,36, $p=0,007$). У пациентов с уровнем в подшкале тревоги (HADS) 6,5 балла и выше повторная госпитализация имела место в 44 (78,6%) случаях, а при показателях менее 6,5 балла – у 12 (21,4%) пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Наличие, но не тяжесть депрессивного эпизода в постинфарктном периоде связано с увеличением концентраций Hcy плазмы крови: (9,82 [7,9-12,18] в группе депрессивного эпизода, 8,94 [7,15-10,38] – в группе без депрессии, $p=0,008$). Наличие депрессивного эпизода ассоциировано со снижением Tgr плазмы крови: (63,53 [56,08-70,14] в группе депрессивного эпизода, 66,60 [61,09-75,38] – в группе без депрессии, $p=0,038$).

У пациентов с ИБС в постинфарктном периоде более высокий уровень депрессии по шкале Гамильтона ассоциирован с низкими значениями Tgr плазмы крови ($r=-0,22$, $p=0,029$). Снижение уровня Tgr взаимосвязано с увеличением содержания Hcy ($r=-0,24$, $p=0,022$) и ХС ЛПНП ($r=-0,23$, $p=0,030$) [7, 18].

2. Выявлена высокая (59,2%) распространенность депрессивного эпизода легкой и средней степени тяжести у пациентов-мужчин, включенных в группы наблюдения, с перенесенным ИМ давностью от 2 до 12 месяцев (из них 47,9% имели легкий депрессивный эпизод, 11,3% - депрессивный эпизод средней тяжести). Клинические проявления расстройства носят скрытый характер, наблюдается соматизация симптомов. Превалирующий симптом – инсомния; по мере роста тяжести депрессии нарушения сна приобретают клинические закономерности депрессивного расстройства (ранняя бессонница присутствовала у 33,8% пациентов легкого депрессивного эпизода и 43,8% депрессивного эпизода средней степени тяжести, средняя у 10,3% и 43,8%, соответственно, поздняя – у 5,9% и 75% пациентов наблюдаемых групп). В клинической картине присутствует тревога, которая не осознается пациентами, диагностируется с использованием психометрических шкал [3, 11].

Терапия депрессивного эпизода легкой степени тяжести триптофаном в суточной дозе 1 г, ω -3 ПНЖК в дозе 1 г в течение 3 месяцев явилась эффективной. Отмечена положительная динамика симптомов тревоги,

депрессии, хорошая переносимость назначенных препаратов уже через 1 месяц терапии с сохранением результата через 3 месяца. С учетом оценки уровня полной ремиссии (RR) и редукции симптомов депрессии (DR) через 3 месяца терапии, выявлена высокая эффективность как триптофана, так и ω -3 ПНЖК в терапии легкого депрессивного эпизода. Терапия депрессивного эпизода средней степени тяжести пароксетином (препаратом, связанным с метаболитом гидроксилазного пути обмена триптофана) в дозе 20 мг в течение 3 месяцев признана эффективной с учетом оценки уровня полной ремиссии и редукции симптомов депрессии. Установлена хорошая переносимость данного препарата, отсутствие соматических осложнений во время приема, значимая динамика с улучшением самочувствия (2,0 [2,0-2,0] – 4,0 [2,75,0-4,0]) и степени выраженности симптомов соматического заболевания (4,0 [4,0-4,75] – 3,0 [2,0-3,0]) [5].

3. Депрессивный эпизод ассоциирован с более продолжительными эпизодами БИМ: ($12,72 \pm 1,58$ – в группе ДЭ; $08,07 \pm 1,58$ – в группе без депрессии ($p < 0,05$)) [7, 10].

Включение триптофана в течение 3 месяцев в схему терапии пациентов с ИБС, перенесших ИМ, имевших депрессивный эпизод сопровождается уменьшением длительности эпизодов ишемии ($16,87 \pm 2,73$ – $11,97 \pm 2,85$ – $9,13 \pm 2,96$, $p < 0,01$), в том числе безболевой ($15,53 \pm 2,59$ – $11,67 \pm 2,84$ – $8,92 \pm 2,89$, $p < 0,01$), уменьшением показателей дневной ЧСС ($75,47 \pm 2,10$ – $70,08 \pm 1,86$, $p < 0,02$). Включение ω -3 ПНЖК в течение 3 месяцев в схему стандартной терапии пациентов с ИБС, перенесших ИМ сопровождается уменьшением длительности эпизодов ишемии (в том числе безболевой, $12,08 \pm 2,32$ – $5,71 \pm 1,57$, $p < 0,01$), уменьшением количества суправентрикулярных и желудочковых куплетов, уменьшением ЧСС днем ($73,24 \pm 1,72$ – $69,62 \pm 1,63$, $p = 0,026$)) через 1 месяц лечения [10, 13].

Наличие и тяжесть депрессивного эпизода не влияет на показатели временного анализа ВРС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Отмечено снижение уровня суммарной составляющей спектрального анализа (TP) в группах наблюдения, при этом вклад компонентов сбалансирован. Выявлено ухудшение показателей ВРС у пациентов из группы «базовой терапии» (повышение значения LF п.у. ($49,24$ [43,1-53,9] – $54,19$ [47,32-59,59]), снижение HF п.у. ($50,78$ [46,01-56,9] – $45,81$ [40,42-52,7]), снижение вклада HF (%) $40,32$ [33,69-46,78] – $35,41$ [30,41-40,54]) через 1 месяц терапии, а также снижение pNN 50 (%) через 3 месяца наблюдения (5 [1-9] – $2,5$ [0,5-4,0], $p < 0,014$). Применение ω -3 ПНЖК в течение 3 месяцев ассоциировано с ростом SDNN ($124,0$ [103,5-152,0] – $136,0$ [127,0-154,0]) [8, 17, 19].

Комплексная терапия с добавлением триптофана в течение 3 месяцев не влияет на концентрации Ttr и его метаболитов в плазме крови. Терапия

пароксетином (0,063 [0,050-0,076] – 0,12 [0,08-0,14] – 0,098 [0,076-0,12], ω -3 ПНЖК (0,057 [0,043-0,063] – 0,10 [0,064-0,13] – 0,088 [0,055-0,10] в течение 1 и 3 месяцев приводит к росту уровней 5-НИАА плазмы крови. Выявлены отрицательные корреляции между уровнем 5-НИАА в группе 3 и длительностью БИМ ($r=-0,32$, $p=0,02$).

Снижение уровней ТГ, ХС ЛПОНП, ИА и повышение уровня ХС ЛПВП, снижение уровня ОХ при парных сравнениях через 3 месяца ассоциировано с приемом ω -3 ПНЖК. Снижение уровня ОХ (5,25 [4,6-5,8] – 4,71 [4,19-5,20] – 4,67 [4,07-5,6], $p=0,04$), ХС ЛПНП (3,02 [2,47-3,59] – 2,62 [2,13-2,9]) при парном сравнении через 1 месяц ассоциировано с приемом триптофана [4, 12, 14, 16].

Увеличение концентраций Нсу плазмы ассоциируется с ростом уровней ОХ ($r=0,299$, $p=0,0096$) и ХС ЛПНП ($r=0,29$, $p=0,011$) в группе пациентов с депрессивным эпизодом. Терапия триптофаном (10,88 [7,89-13,20] – 9,24 [7,54-11,06], $p<0,01$), ω -3 ПНЖК (9,44 [7,90-12,08] – 9,11 [7,10-10,54], $p<0,006$) в течение 1 месяца приводит к снижению плазменных концентраций Нсу [6, 18].

4. Факторами риска развития повторных ИМ явились: длительность БИМ по результатам ХМ ЭКГ 16,5 мин. и более (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,0005-1,10, $p=0,045$), среднее значение ЧСС во время ночного сна 61 уд/мин и более (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02-1,14, $p=0,01$), величина креатинина сыворотки крови 72,5 мкмоль/л и более (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,01-1,096, $p=0,01$), уровень значений подшкалы депрессии (HADS) 6,5 балла и более (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,06-2,23, $p=0,02$).

Рост значений в подшкале депрессии (HADS) ассоциирован с более низкой вероятностью повторной госпитализации (ОР 0,29; 95% ДИ 0,12-0,71, $p=0,006$). Уровень значений подшкалы тревоги (HADS) ассоциирован с более высокой вероятностью повторной госпитализации (ОР 1,35; 95% ДИ 1,04-1,75, $p=0,02$). Уровень значений подшкалы тревоги 6,5 балла и выше увеличивает риск регоспитализации более чем в 3 раза [9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Риск развития повторных ИМ у пациентов с ИБС в постинфарктном периоде повышается при следующих значениях показателей: длительность БИМ по результатам ХМ ЭКГ – 16,5 мин. и более, среднее значение ЧСС во время ночного сна – 61 уд/мин и более; величина креатинина сыворотки крови – 72,5 мкмоль/л и более; уровень значений подшкалы депрессии (HADS) – 6,5 балла и более.

2. Риск повторной госпитализации повышается более чем в 3 раза при уровне значений подшкалы тревоги 6,5 балла (HADS) и выше. Тяжесть депрессивного эпизода (подшкала HADS) ассоциирована с более низкой вероятностью повторной госпитализации.

3. У пациентов с ИБС в постинфарктном периоде применение ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут в течение 3 месяцев и триптофана в дозе 1 г/сут в течение 3 месяцев эффективно при коррекции депрессивного эпизода легкой степени тяжести. Применение пароксетина в дозе 20 мг/сут в течение 3 месяцев эффективно для коррекции депрессивного эпизода средней степени тяжести.

Репозиторий ГРГМУ

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых журналах

1. Сурмач, Е.М. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: способы диагностики и коррекции / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, В.А. Карпюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 64-67.
2. Сурмач, Е.М. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: патофизиологические связи, роль метаболизма триптофана / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 2. – С. 21-31.
3. Сурмач, Е.М. Распространенность и особенности депрессии у мужчин с перенесенным инфарктом миокарда / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, В.А. Карпюк // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2013. – № 2. – С. 5-13.
4. Сурмач, Е.М. Влияние эпизодов депрессии и ее медикаментозной терапии на состояние липидного спектра сыворотки крови у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / Е.М. Сурмач // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 3. – С. 70-77.
5. Сурмач, Е.М. Клиническая эффективность медикаментозной терапии депрессивного эпизода у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда / Е.М. Сурмач // Медицинские новости. – 2013. – № 9. – С. 80-83.
6. Сурмач, Е.М. Динамика уровней гомоцистеина и его метаболитов в плазме крови на фоне медикаментозной терапии депрессивного эпизода в постинфарктном периоде / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, А.В. Наумов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 95-97.
7. Сурмач, Е.М. Динамика уровней триптофана и его метаболитов в плазме крови на фоне медикаментозной терапии депрессивного эпизода в постинфарктном периоде / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко // Медицинская панорама. – 2013. – № 10. – С. 21-23.
8. Сурмач, Е.М. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного инфаркта миокарда на фоне медикаментозной терапии / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, В.А. Карпюк // Медицинские новости. – 2013. – № 10. – С. 74-77.
9. Сурмач, Е.М. Факторы риска повторного инфаркта миокарда и регоспитализаций у пациентов с депрессивным эпизодом / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, М.С. Дешко // Здоровоохранение. – 2013. – № 12. – С. 5-9.
10. Сурмач, Е.М. Влияние медикаментозной коррекции депрессивного расстройства у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на выраженность ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ

/ Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, В.А. Карпюк // Кардиология в Беларуси. – 2013. - № 6. - С. 62-69.

Тезисы докладов и материалы конференций

11. Сурмач, Е.М. Распространенность депрессии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, возможности эффективной коррекции / Е.М. Сурмач, Е.В. Петюкевич, А.А. Малкина // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 182.

12. Липидограмма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и тревожно-депрессивными расстройствами / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, К.Н. Соколов, Э.Э. Поплавская, О.А. Рудинская // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. – Минск, 2012. – С. 188-191.

13. Влияние приема омакора на нарушения сердечного ритма у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и тревожно-депрессивными расстройствами / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, К.Н. Соколов, Э.Э. Поплавская // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 217-219.

14. Динамика показателей липидограммы у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и тревожно-депрессивными расстройствами на фоне приема омакора / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, К.Н. Соколов, Е.М. Дорошенко, В.Ю. Смирнов, Т.И. Хацкевич // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск : ВГМУ, 2012. – С. 175-177.

15. Показатели мочевой кислоты у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и депрессией / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, К.Н. Соколов, Т.В. Харитоненко, Н.Л. Полудень // Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию город. клинич. больницы № 1 г. Гродно. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 230-233.

16. Сурмач, Е.М. Особенности липидного спектра у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и депрессией на фоне терапии пароксетином / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, М.С. Дешко // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / под ред. Н.П. Митьковской. – Минск : БГМУ, 2013. – С. 274-277.

17. Влияние терапии омакором на показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного инфаркта миокарда / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, К.Н. Соколов, Е.В. Петюкевич

// Современные подходы в лечении, реабилитации и оздоровлении в условиях санаториев : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию ОАО «Белагроздравница» филиала «Санаторий Радон». – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 301-305.

18. Влияние наличия, тяжести депрессивного эпизода на уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, А.В. Наумов, К.Н. Соколов, А.А. Малкина // Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней : сб. материалы респ. науч.-практ. конф. / под ред. Т.А. Аскарлова. – Бухара : БГМУ, 2013. – С. 185-186.

19. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у пациентов с депрессивным эпизодом средней тяжести после перенесенного инфаркта миокарда на фоне терапии пароксетином / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, М.Н. Курбат, К.Н. Соколов, Е.В. Петюкевич // Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней : сб. материалы респ. науч.-практ. конф. / под ред. Т.А. Аскарлова. – Бухара : БГМУ, 2013. – С. 186-187.

**Инструкции по применению, утвержденные
Министерством здравоохранения Республики Беларусь**

20. Метод терапии легкого депрессивного эпизода у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с использованием лекарственного средства триптофан / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, В.А. Карпюк, М.Н. Дешко; разработчик УО «Гродненский государственный медицинский университет» – утверждена МЗ РБ 05.12.2013; регистрационный № 188-1113.

РЕЗЮМЕ

Сурмач Екатерина Михайловна

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ДЕПРЕССИЕЙ

Ключевые слова: триптофан (Trp), инфаркт миокарда (ИМ), депрессивный эпизод (ДЭ), медикаментозная коррекция, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), вариабельность ритма сердца (BPC), липидограмма, гомоцистеин (Hcy).

Цель: изучить особенности функционального состояния кровообращения, липидного обмена, уровней Hcy, взаимосвязи уровней Trp и его метаболитов с данными показателями, а также особенности клинической картины ДЭ у пациентов с перенесенным ИМ; исследовать эффективность способов терапии ДЭ в комплексном лечении пациентов с перенесенным ИМ с учетом динамики уровней соединений гидроксилазного пути обмена Trp.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Результаты исследования и их новизна: у пациентов с депрессивным эпизодом после перенесенного ИМ отмечены взаимосвязи между уровнями Trp, Hcy плазмы крови, показателями липидного спектра, тяжестью депрессивного эпизода по шкале Гамильтона, выявлено, что пациенты с перенесенным ИМ и ДЭ имеют более продолжительные эпизоды безболевого ишемии миокарда, более высокие уровни Hcy и низкие – Trp плазмы крови. Показано, что включение триптофана, ω -3 ПНЖК в комплексную терапию пациентам с перенесенным ИМ и ДЭ легкой степени тяжести приводит к уменьшению симптомов тревоги, депрессии, улучшению показателей ХМ ЭКГ, BPC (на фоне приема ω -3 ПНЖК), показателей липидного профиля, к снижению плазменных концентраций Hcy. Отмечена хорошая переносимость препаратов. Выявлены факторы риска повторных ИМ (величина креатинина сыворотки крови, длительность БИМ по результатам ХМ ЭКГ, среднее значение ЧСС во время ночного сна, уровень значений подшкалы депрессии HADS) и регоспитализаций (тяжесть депрессивного эпизода и уровень значений подшкалы тревоги HADS у пациентов с перенесенным ИМ).

Область применения: кардиология, психиатрия.

РЭЗІЮМЭ
Сурмач Кацярына Міхайлаўна
АСАБЛІВАСЦІ АБМЕНУ ТРЫПТАФАНУ І МАГЧЫМАСЦІ КАРЭКЦЫІ
ПАРУШЭННЯЎ У ПАЦЫЕНТАЎ З ПЕРАНЕСЕНЫМ ІНФАРКТАМ
МІЯКАРДА І ДЭПРЭСІЯЙ

Ключавыя словы: трыптафан (Тгр), інфаркт міякарда (ІМ), дэпрэсіўны эпізод (ДЭ), медыкаментозная карэкцыя, ω -3 поліненасычаныя тлустыя кіслоты (ω -3 ПНТК), холтэраўскае манітарыраванне ЭКГ (ХМ ЭКГ), варыябельнасць рытму сэрца (ВРС), ліпідаграма, гомацыстэін (Нсу).

Мэта: вывучыць асаблівасці функцыянальнага стану кровазвароту, ліпіднага абмену, узроўняў Нсу, узаемасувязі ўзроўняў Тгр і яго метабалітаў з дадзенымі паказчыкамі, а таксама асаблівасці клінічнай карціны ДЭ ў пацыентаў з перанесеным ІМ; даследаваць эфектыўнасць спосабаў тэрапіі ДЭ ў комплексным лячэнні пацыентаў з перанесеным ІМ з улікам дынамікі ўзроўняў злучэнняў гідраксілазнага шляху абмену Тгр.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна: у пацыентаў з дэпрэсіўным эпізодам пасля перанесенага ІМ адзначаны ўзаемасувязі паміж узроўнямі Тгр, Нсу плазмы крыві, паказчыкамі ліпіднага спектра, цяжкасцю дэпрэсіўнага эпізода па шкале Гамільтона, выяўлена, што пацыенты з перанесеным ІМ і ДЭ маюць больш працяглыя эпізоды бязболевай ішэміі міякарда, больш высокія ўзроўні Нсу і нізкія – Тгр плазмы крыві. Паказана, што ўключэнне трыптафану, ω -3 ПНТК у комплексную тэрапію пацыентам з перанесеным ІМ і ДЭ лёгкай ступені цяжкасці прыводзіць да памяншэння сімптомаў трывогі, дэпрэсіі, паляпшэння паказчыкаў ХМ ЭКГ, ВРС (на фоне прыёму ω -3 ПНТК), паказчыкаў ліпіднага профілю, да зніжэння плазменных канцэнтрацый Нсу. Адзначана добрая пераноснасць прэпаратаў. Выяўлены фактары рызыкі паўторных ІМ (велічыня крэатыніну сывараткі крыві, працягласць БІМ па выніках ХМ ЭКГ, сярэдняе значэнне ЧСС у час начнога сну, узровень значэнняў падшкалы дэпрэсіі HADS) і рэгаспіталізацый (цяжкасць дэпрэсіўнага эпізоду і ўзровень значэнняў падшкалы трывогі HADS у пацыентаў з перанесеным ІМ).

Вобласць прымянення: кардыялогія, псіхіятрыя.

ABSTRACT

Surmach Katsiaryna Mikchailauna

PECULIARITIES OF TRYPTOPHAN METABOLISM AND OPPORTUNITIES OF DISORDERS CORRECTION IN PATIENTS WITH DEPRESSION AND AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Key words: tryptophan (Trp), myocardial infarction (MI), depressive episode, conservative correction, ω -3 polyunsaturated fatty acids, Holter monitoring of ECG, heart rate variability, lipid profile, homocysteine.

Purpose: to study the peculiarities of functional state of blood circulation, lipid metabolism, the levels of homocysteine, the interrelation between the levels of Trp and its metabolites and the given values and also the peculiarities of clinical features of depressive episodes in patients after MI; to assess the effectiveness of treatment of depressive episode in combination treatment of patients after MI considering the dynamics of compound levels of hydroxylase pathway of Trp metabolism.

Methods of study: clinical, instrumental, laboratory, statistical.

Results of study and their novelty: in patients with depressive episode after MI the interrelations between the levels of Trp, homocysteine in blood plasma and the values of lipid profile, the severity of depressive episode according to Hamilton's score have been marked, it has been found that patients with depressive episode and after MI have more prolonged episodes of silent myocardial ischemia, higher levels of homocysteine and lower levels of plasma Trp. It has been shown that combination therapy with tryptophan and ω -3 polyunsaturated fatty acids of patients with mild depressive episodes and after MI results in reduced anxiety and depression symptoms and the improved values of Holter monitoring of ECG, heart rate variability (in the course of ω -3 polyunsaturated fatty acids intake), the improved values of lipid profile and decreased concentration of homocysteine in blood plasma. A good drug tolerance has been marked. Risk factors of recurrent MI (the value of serum creatinine, the duration of silent myocardial ischemia based on the results of Holter monitoring of ECG, the average value of heart rate during night sleep, the level of values of depression subscale (HADS)) and readmissions to hospital (the severity of depressive episode and the level of values of anxiety subscale (HADS) in patients after MI have been revealed.

Area of application: cardiology, psychiatry.

Репозиторий ГрГМУ

Научное издание

СУРМАЧ
Екатерина Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА И
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА И ДЕПРЕССИЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальностям 14.01.05 – кардиология
14.01.06 – психиатрия

Подписано в печать 31.01.2014.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,25. Тираж 70 экз. Заказ 21

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009, ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.