

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ПОДЛУЖНИЙ СЕРГІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

УДК: 616.12-005.4+616.12-008.331.1:616.127-008.318:575.113(477.64-25)

**ВПЛИВ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ НА ПЕРЕБІГ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ ІЗ
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ФУШТЕЙ Іван Михайлович,
професор кафедри терапії, клінічної фармакології та
ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України», заслужений діяч науки і
техніки України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ПОТАБАШНИЙ Валерій Аркадійович
завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини
ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

доктор медичних наук, професор
ШВЕД Микола Іванович
завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної
допомоги ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
заслужений діяч науки і техніки України

Захист відбудеться «12» травня 2021 р. о «12-00» годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 08.601.02 при ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(49044, м. Дніпро, Соборна площа, 2а)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України» (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9)

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

І. Я. Будзак

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БРА	-	блокатори рецепторів ангіотензину II
ВР	-	відносний ризик
ВТС	-	відносна товщина стінки
ДІ	-	довірчий інтервал
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	-	електрокардіографія
ЕХО-КГ	-	ехокардіографія
ІАПФ	-	інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІММЛШ	-	індекс маси міокарда
іЛП	-	індекс об'єму лівого передсердя
ІХС	-	ішемічна хвороба серця
ІФА	-	іммуноферментний аналіз
КДО	-	кінцево-діастолічний об'єм
КСО	-	кінцево-сistolічний об'єм
ЛП	-	ліве передсердя
ЛШ	-	лівий шлуночок
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
РААС	-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	-	симпатоадреналова система
САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ТЗС	-	товщина задньої стінки
ТМШП	-	товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	-	фракція викиду
ФП	-	фібриляція передсердь
EHRA	-	European Heart Rhythm Association
eNOS	-	ендотеліальна NO-синтетаза
NO	-	оксид азоту
ROC	-	receiver operating characteristic

Підписано до друку 08.04.2021. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9147.
Надруковано з оригіналу макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Фібриляція передсердь (ФП) – є однією з найбільш частих аритмій, що зустрічається у клінічній практиці, яка підвищує ризик інвалідизації хворих. Серед кардіологічних хворих, що госпіталізуються з приводу аритмій, третина мають ФП, даний вид порушення серцевого ритму суттєво погіршує прогноз щодо їх якості життя, тому необхідність ефективного лікування зазначеної категорії пацієнтів не викликає сумнівів (Kirchhof P., 2016; Van Wagoner D.R., 2015; Freedman B., 2017; Andrade J.G., 2018).

Однією з важливих медико-соціальних проблем сучасності є ФП, поширеність якого в популяції дорослого населення складає 2 % для тих кому до 65 років і 9 % для тих хто старше 65 річного віку, і є частою причиною ішемічного інсульту. Частота розвитку емболічних ускладнень становить 2,1 % на рік у пацієнтів з пароксизмальною ФП, та 3,0 % на рік у пацієнтів з персистуючою ФП. У даний час ФП розглядається як потенційно летальна аритмія, враховуючи широкий спектр її негативних наслідків, пов'язаних не тільки з істотним погіршенням якості життя, але і значним підвищенням частоти серйозних ускладнень (Lip G.Y., 2017; Chen L.Y., 2018; Wachter R., 2017).

Виникненню ФП і її рецидивуванню може сприяти поєднання певних поліморфізмів генів. Особливо актуально вивчення генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), так як роль цієї системи в патогенезі ФП вивчається в даний час особливо інтенсивно. Останні дані показують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку та збереженні ФП. Ці дослідження мають великий практичний інтерес, оскільки виявлено асоціативний ефект інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) в профілактиці ФП (Mascolo A., 2020; Toral N.P., 2011).

Одним з нових і найбільш перспективних напрямків у вивченні патогенезу ФП, яка виникає при коморбідній патології, є оцінка ендотеліальної дисфункції (ЕД). Дослідження останніх років переконливо доводять самостійну роль ендотелію у розвитку серцево-судинних захворювань. На сьогоднішній день визначення концентрації метаболітів оксиду азоту є визнаним маркером ЕД (Podzolkov V., 2016; Corban M.T., 2020).

Рівень експресії NO-синтази асоціюється з різними захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз. Водночас, ген NOS3, має алельний поліморфізм, який асоційований з різною активністю вироблення оксиду азоту (nitric oxide, NO). Зміни в амінокислотній послідовності ферменту eNOS можуть призводити до зниження його каталітичної активності і, як підсумок, низькою продукцією NO в тих ситуаціях, коли локально необхідна його участь в реалізації захисних або регуляторних механізмів (Gradinaru D., 2015; Saha Jamaluddin M., 2014; Oliveira-Paula G.H., 2016).

Важливе значення при ФП має оцінка функції передсердь. Пацієнти зі збільшеним лівим передсердям більш схильні до прогресування ФП. Надлишкова активація РААС може через вивільнення ангіотензину II викликати стимуляцію ростових факторів з фіброblastів, що призводить до гіпертрофії міокарда.

Функціонування серцево-судинної системи може бути генетично детермінованим. Серед генетичних маркерів важливе місце відводиться поліморфізму генів РААС, до яких відносяться гени AGT і AGTR1 (Hoit B.D., 2014; Левицкий С.Н., 2016; Shuxin H., 2017).

Таким чином, питання про вплив поліморфізмів генів на ефективність застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у пацієнтів з пароксизмальною ФП вивчено недостатньо. На сьогоднішній день не можна з упевненістю говорити про прогностичну значущість поліморфізмів генів AGTR1, AGT, NOS3 при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), і зокрема на перебіг ФП, що і визначило вибір мети і завдань даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними хворобами легень і суглобів як прояви коморбідності традиційних і додаткових факторів кардіоваскулярних подій, механізми розвитку та лікування» (номер державної реєстрації 0115U000658). У рамках зазначеної теми автором проведено визначення генетичних особливостей пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою у популяції промислового міста, рівнів показників ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, стану ендотеліальної функції та кардіогемодинаміки, оцінено вплив комбінованої терапії з включенням лозартана на рецидиви аритмії.

Мета дослідження: Розробити модель стратифікації ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення клініко-функціональних особливостей пацієнтів, аналізу медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, показників ендотеліальної функції та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Завдання дослідження:

1. Оцінити тяжкість симптомів пароксизмальної фібриляції передсердь за шкалою EHRA у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою та визначити їх можливу залежність від активності нейрогуморальних систем.

2. Виявити взаємозв'язок між показниками ренін-ангіотензин-альдостеронової (ангіотензин II, альдостерон) і симпато-адреналової систем (за рівнем катехоламінів – адреналін, норадреналін, дофамін – у добовій сечі) та ендотеліальної функції (NO₂, NO₃) з поліморфізмами генів (AGTR1, AGT, NOS3) у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

3. Проаналізувати показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання лівого шлуночка у залежності від тяжкості симптомів пароксизмальної фібриляції передсердь за шкалою EHRA у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

4. Оцінити ефективність лікування БРА у порівнянні з ІАПФ на ризик рецидивів пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

5. На основі отриманих даних розробити модель стратифікації ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Об'єкт дослідження: пароксизмальна фібриляція передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Предмет дослідження: медіатори РААС (ангіотензин II, альдостерон) і симпато-адреналової системи (рівні катехоламінів – адреналін, норадреналін, дофамін – у добовій сечі) та поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової і ендотеліальної функції (AGTR1, AGT, NOS3), показники ендотеліальної функції (метаболіти оксиду азоту NO₂, NO₃), показники внутрішньосерцевої гемодинаміки під час скринінгу та через 6 місяців спостереження за хворими.

Методи дослідження: у роботі застосовані наступні інструментальні і лабораторні методи діагностики: загальноклінічні (анамнестичний, оцінка загального стану, фізикальне обстеження) – для визначення клінічного перебігу ФП; інструментальні методи дослідження (ехокардіографія, Холтеровське моніторування серця) для визначення стадії гіпертонічної хвороби та оцінки змін структурно-функціональних показників міокарда у зазначеній категорії хворих; біохімічні методи дослідження добової екскреції катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін), метаболітів оксиду азоту (NO₂, NO₃); імуноферментний метод дослідження нейрогуморальних факторів (альдостерону, ангіотензину II); генетичні дослідження поліморфізму генів (AGTR1, AGT, NOS3); статистичні методи – для виявлення достовірності відмінностей між показниками.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше у роботі встановлена роль медіаторів РААС (ангіотензин II, альдостерон) у зіставленні з поліморфізмами генів, що її регулюють (AGTR1, AGT) серед пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою та визначена їх предикторна цінність щодо прогнозування рецидиву аритмії. За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії щодо рецидиву аритмії незалежним предиктором у хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою достовірно виявлено ангіотензин II з чутливістю 58,33 % та специфічністю 76,47 %, при цьому при рівні вище 827,78 пг/мл збільшується відносний ризик рецидиву аритмії в 2,53 рази, а при поєднанні з алельним геном C поліморфізму A1166C відносний ризик збільшується у 2,95 рази.

З'ясовано, що порушення ендотеліальної функції, за сумою метаболітів оксиду азоту, відбувається поступово зі збільшенням класу EHRA. Найменшим значення NO₂+NO₃ достовірно було у підгрупі III класу EHRA і склало 16,28 [14,06 ; 17,81] мкмоль/л. Виявлені значимі достовірні зворотні зв'язки між наступними показниками: рівнем NO₂ та ангіотензина II (R = -0,21, p < 0,05), рівнем NO₃ та ангіотензина II (R = -0,23, p < 0,05), рівнем NO₂+NO₃ та ангіотензина II (R = -0,30, p < 0,05).

Визначено, що більш виражене достовірне зниження, за період спостереження 6 місяців, ризику рецидива ФП, відбулося у хворих з С алелем поліморфізму A1166C, які застосовували комбіновану терапію з лозартаном. Дістало подальшого розвитку вивчення змін показників внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом лікування за період спостереження 6 місяців.

Практичне значення отриманих результатів. За отриманими результатами проведеного дослідження запропоновано визначення у плазмі крові хворих з пароксизмальною ФП на фоні ішемічної хвороби серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою рівня ангіотензину II з метою визначення ризику рецидива ФП. Рекомендовано визначення у плазмі крові хворих з пароксизмальною ФП на фоні ішемічної хвороби серця кінцевих метаболітів NO для оцінки ендотеліальної функції. Обґрунтовано доцільність визначення поліморфізму A1166C гена рецептора першого типу до ангіотензину II, і запропоновано пацієнтам за наявності алельного гена С призначати лозартан у добовій дозі не менше 50 мг, який знижує ризик рецидиву ФП.

Впровадження результатів дослідження в практику. Впроваджено в практику роботи лікувальних установ визначення ангіотензину II та поліморфізму A1166C у хворих на пароксизмальну форму фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Результати роботи впроваджені в практику кардіологічних відділень: КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 9» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 4» Запорізької міської ради; КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради; КНП «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради, КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр» Полтавської обласної ради.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах кардіології; терапії, клінічної фармакології та ендокринології; внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентний пошук, аналіз і узагальнення літературних джерел із зазначеної проблеми, розроблено план проведення дослідження, виконано клінічне обстеження всіх пацієнтів і практично здорових осіб. При безпосередній участі автора проведено холтерівське моніторування, ехокардіографічне, імуноферментне та генетичне дослідження. Особисто автором виконано статистичний аналіз отриманих даних дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, написано дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Результати і положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена медична допомога при невідкладних

станах в умовах реорганізації охорони здоров'я України», 2014; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід у практиці лікаря-інтерніста: інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини і європейського досвіду», 2018; 79-й підсумковій науково-практичній конференції Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 2018; регіональній науково-практичній конференції за участю асоціації аритмологів України «Сучасні підходи до діагностики та лікування аритмій серця», 2019; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією», 2019; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини», 2019 року; 80-й підсумковій науково-практичній конференції Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 2019; VI International scientific and practical conference «Scientific horizon in the context of social crises», 2020, Tokyo; VI International scientific and practical conference «International forum: problems and scientific solutions», 2020, Melbourne. Апробація дисертації проведена на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології; внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації; кардіології; медицини невідкладних станів ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (протокол № 7 від 22 жовтня 2020 року).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 праць, серед яких 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонних виданнях, 1 стаття у нефармацевтичному науковому виданні, 2 тез доповідей на наукових конференціях, (2 роботи без співавторів).

Структура і обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 200 сторінках тексту і складається зі вступу, 6 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 255 посилань, з них 41 кирилицею і 214 латиною. Робота проілюстрована 73 таблицями та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань було проведено проспективне, відкрите порівняльне дослідження на базі відділення інтенсивної терапії КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради. Вибірку пацієнтів проводили в період з 2014 по 2019 рр. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження і динамічного спостереження за 186 хворими на пароксизмальну ФП та 35 пацієнтах з постійною ФП. Практично здорових 31 волонтера обстежили в амбулаторних умовах на базі КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради.

Критерії включення в дослідження:

- Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 45 до 70 років;
- Рецидив пароксизмальної фібриляції передсердь;
- Верифікована стабільна ІХС та гіпертонічна хвороба II стадії;
- Відома тривалість захворювання більше 1 року;
- Згода хворих на спостереження.

Критерії виключення:

- атріовентрикулярна блокада II – III ступеня;
- фракція викиду лівого шлуночка <45%;
- шлуночкові аритмії (шлуночкові екстрасистоли, шлуночкова тахікардія);
- недостатність кровообігу більше II класу NYHA;
- онкологічні захворювання;
- порушення функції щитоподібної залози;
- цукровий діабет;
- гемодинамічно значущі вади серця;
- наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів;
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.



Рисунок 1. Дизайн I етапу дослідження

Всім пацієнтам, згідно дизайну дослідження, було виконано електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕХО-КГ), добове Холтерівське моніторування серцевого ритму, проведено визначення ліпідограми, біохімічне визначення добової екскреції катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) у сечі та метаболітів оксиду азоту (NO₂, NO₃) у плазмі крові, імуноферментним

методом було визначено нейрогуморальні фактори (альдостерон, ангіотензин II), а також за допомогою генетичного тестування визначено поліморфізм генів (AGTR1, AGT, NOS3).

Визначення поліморфізму генів. Визначення проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові за допомогою стандартної тест-системи «ДНК-експрес-кров» (Літех) відповідно до інструкції виробника. Визначення SNP (Single Nucleotide Polymorphism) поліморфізмів A1166C у гені AGTR1, T174M у гені AGT, C786T у гені eNOS проводили методом ПЛР у режимі реального часу з використанням ампліфікатору «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Australia). Використовували структуру праймерів зі стандартних наборів «SNP-експрес-PB» (Літех).

Визначення альдостерону та ангіотензину. Дослідження відбувалося за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) крові з периферичної вени досліджуваного. Рівень альдостерону і ангіотензину-II в плазмі крові визначали з використанням стандартного набору «DBC Aldosterone-ELISA» (DBC Inc., Канада) та реагентів «Human Angiotensin II-ELISA» виробництва компанії Elabscience Biotechnology Inc. (США) відповідно до методу, описаного в інструкції із застосування тест систем. Аналіз проводили за допомогою імуноферментного аналізатора "SUNRISE TS" (Австрія).

Визначення нітрату та нітриту іонів. Визначали кінцеві стабільні метаболіти оксиду азоту в крові за методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів з подальшим визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Грися. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту. У дослідженні отримали три результати: вміст нітрит-іонів (NO_2) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO_3) (мкмоль/л) та загальний вміст нітрит та нітрат-іонів ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) (мкмоль/л).

Визначення рівня катехоламінів у сечі. Визначення вмісту в добовій сечі адреналіну, норадреналіну і дофаміну проводили шляхом колонкової хроматографії за методом Матліної Е.Ш. зі співавт. на спектрофлюориметрі MPF-4 (Hitachi, Японія). Катехоламіни (адреналін, норадреналін та ДОФА) виділяли з сечі методом спектрохроматографії на окисі алюмінію. Розрахунок вмісту кожного з компонентів проводили за формулами.

Лікування хворих з пароксизмальною ФП на тлі ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою проводили за протоколом. Усі пацієнти в особистій бесіді отримали вичерпну інформацію про цілі медикаментозного лікування, а також про необхідність постійного безперервного прийому лікарських засобів. Рекомендували також зменшити калорійність їжі відповідно до енергетичних потреб організму.



Рисунок 2. Дизайн II етапу дослідження

Методом адаптивної рандомізації призначали інгібітор АПФ периндоприл (Престаріум, Servier) по 4 мг 1 раз на добу вранці, перед прийомом їжі або блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан по 50 мг 1 раз на добу (Lozap, Sanofi). Призначали β -адреноблокатор – бісопролол (Бісопролол-Ратіофарм», Ратіофарм) у початковій дозі 2,5 мг уранці 1 раз на добу, з подальшим титруванням дози до 5-10 мг у залежності від індивідуальної чутливості до препарату. Середня доза препарату склала $(5,0 \pm 0,2)$ мг. Антикоагулянт ривароксабан (Xarelto, Bayer) призначали всім пацієнтам по 20 мг 1 раз на добу під час їжі. Також був призначений аторвастатин (Торвакард-Кристал, Sanofi) 20 мг 1 раз на добу. Після виписки хворих зі стаціонару здійснювали за ними амбулаторне спостереження протягом 6 місяців. Клінічна ефективність лікування оцінювалася залежно від наявності рецидивів фібриляції передсердь з повторною госпіталізацією.

Статистична обробка отриманих здійснювалася на персональній електронній обчислювальній машині з використанням пакету прикладних програм PSPP (version 1.2.0, GNU Project, 1998-2018, ліцензія GNU GPL) і Apache OpenOffice (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Проводився аналіз розподілу за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Отримані дані були представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону $Me [Q25 ; Q75]$. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. При параметричному розподілі використовувався критерій Стюдента (t-критерій), для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», були використані непараметричні тести. Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 і точний критерій Фішера у разі таблиць 2×2 .

Для дихотомічних змінних проводили мультivarіантний аналіз з використанням покрокової бінарної логістичної регресії та ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis). Точка відсікання була знайдена за допомогою

J-Youden індексу, при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та його 95 % ДІ, чутливість (Se) і специфічність (Sp). Статистично значущою вважали величину AUC більше 0,5. Взаємозв'язок двох ознак оцінювали за результатами кореляційного аналізу.

При проведенні порівнянь більше двох незалежних змінних використовували дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим використанням апостеріорних тестів. У разі розподілу даних, відмінних від нормального, при порівнянні більше двох незалежних змінних використовували аналог дисперсійного аналізу – метод Kruskal-Wallis (H-критерій) з подальшим post-hoc аналізом.

За допомогою таблиці 2x2 розраховували відносний ризик (BP) та його 95 % довірчий інтервал (ДІ), як відношення частоти випадків серед пацієнтів, що піддалися впливу досліджуваного фактора до частоти випадків серед досліджуваних, на яких цей фактор не вплинув. Достовірним вважали значення 95 % ДІ BP, що не перетинало 1.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз скарг показав, що частота поширеності основних симптомів у 1 групі була наступною: ангінозний біль – 9,66 %, головний біль – 12,50 %, серцебиття – 77,27 %, перебої в роботі серця – 68,18 %, задишка – 48,86 %. У 2 групі був наступний розподіл симптомів: ангінозний біль – 5,71 %, головний біль – 17,17 %, серцебиття – 60,00 %, перебої в роботі серця – 62,86 %, задишка – 48,57 %. Клінічною особливістю хворих з пароксизмальною ФП було більш часта скарга на серцебиття серед 77,27 % проти 60,00 % у другій групі ($p < 0,05$). При використанні точного двостороннього тесту Фішера не було виявлено достовірних відмінностей частот таких клінічних проявів ФП, як ангінозний біль, головний біль, перебої в роботі серця, задишка між групами хворих ($p > 0,05$). У 1 групі 60 (31,4 %) хворих мали Іа клас, 50 (28,4 %) – Іб клас і 66 (37,5 %) пацієнтів були з ІІІ класом EHRA, у 2 групі 10 (28,6 %) Іа клас, 11 (31,4 %) – Іб клас та 14 (40,0 %) – ІІІ клас. Групи хворих були зіставні за частотою класів шкали EHRA ($p > 0,05$).

За результатами дисперсійного аналізу не було виявлено достовірної розбіжності між групами за рівнем альдостерона ($p > 0,05$). Хоча рівень ангіотензину II у плазмі крові був найбільшим у 1 групі і склав 673,87 [388,45 ; 890,12] пг/мл, у групі хворих із постійною ФП був нижчим 630,40 [578,30 ; 693,81] пг/мл, а у здорових осіб – 638,36 [504,24 ; 738,89] пг/мл, проте не було достовірної розбіжності між цими групами ($p > 0,05$).

Рівні NO₂ 1 та 2 груп були достовірно нижчі на 19,9 % і 38,5 % проти значення 8,46 [7,45 ; 9,45] мкмоль/л 3 групи, склали 6,77 [5,50 ; 8,14] мкмоль/л та 5,20 [4,50 ; 6,10] мкмоль/л, відповідно ($p < 0,05$). У групі хворих із постійною ФП даний показник достовірно був на 23,2 % нижчий ніж значення 6,77 [5,50 ; 8,14] мкмоль/л у групі пароксизмальної ФП ($p < 0,05$).

Найменшим рівень NO₃ 11,10 [9,16 ; 14,36] мкмоль/л достовірно був у 1 групі проти значення 13,36 [11,85 ; 15,35] мкмоль/л групи здорових осіб, При порівнянні цього показника у групі хворих із постійною ФП рівень його достовірно був менше на 14,7 % у порівнянні з групою здорових осіб, ($p < 0,05$). Проте не було статистично значимої відмінності між групами хворих за даним показником ($p > 0,05$).

Найбільшим значення NO_2+NO_3 було у 3 групі – 21,56 [20,38 ; 24,53] мкмоль/л, як проти рівня 16,70 [14,90 ; 17,70] мкмоль/л у 2 групі, так і – 17,76 [15,42 ; 21,21] мкмоль/л у 1 групі ($p < 0,05$). У групі хворих із постійною ФП даний показник достовірно був на 6,0 % нижче значення 17,76 [15,42 ; 21,21] мкмоль/л у групі пароксизмальної ФП ($p < 0,05$). Найменшим достовірно рівень NO_3 був у підгрупі з міста 10,36 [8,14 ; 13,32] мкмоль/л проти значення 11,69 [10,36 ; 15,33] мкмоль/л у підгрупі з сільської місцевості, ($p < 0,05$). Були виявлені значимі достовірні зворотні зв'язки між наступними показниками: рівнем NO_2 та ангіотензина II ($R = - 0,21$, $p < 0,05$), рівнем NO_3 та ангіотензина II ($R = - 0,23$, $p < 0,05$), рівнем NO_2+NO_3 та ангіотензина II ($R = - 0,30$, $p < 0,05$).

Аналіз розподілу генотипів за поліморфізмом A1166C гена AGTR1 серед групи пароксизмальної ФП показав, що серед 176 осіб були гомозиготами (AA) по А алелі 75 (42,6 %) хворих, гетерозиготами (AC) – 76 (44,3 %) і 23 (13,1 %) гомозиготами (CC) по С алелі. Достовірної розбіжності з рівновагою Харді-Вайнберга не було ($p > 0,05$).

Розподіл генотипів поліморфізму T174M гену AGT серед хворих з пароксизмальною ФП був наступним: з гомозиготами (TT) по Т алелі було 85 (48,8 %) хворих, гетерозиготами (TM) – 63 (35,8 %) і 28 (5,9 %) осіб з гомозиготами (MM) по М алелі. Визначалась достовірна розбіжність розподілу генотипів поліморфізму T174M з рівновагою Харді-Вайнберга у досліджуваній когорті хворих з пароксизмальною ФП ($p < 0,05$).

Аналіз розподілу генотипів за поліморфізмом T786C гена NOS3 серед хворих з пароксизмальною ФП показав, що серед 176 осіб були гомозиготами (TT) по Т алелі 30 (17,0 %) хворих, гетерозиготами (CT) – 99 (56,3 %) і 47 (26,7 %) осіб гомозиготами (CC) по алелі С. Достовірної розбіжності з рівновагою Харді-Вайнберга не було ($p > 0,05$).

Розподіляли рівні метаболітів оксиду азоту в плазмі крові обстежених осіб у залежності від генотипу поліморфізму T786C гену NOS3. Медіана рівню NO_2 у підгрупі гомозиготи (TT) за алелю Т склала 7,86 [6,66 ; 8,88] мкмоль/л і була достовірно вищою, ніж у підгрупі гетерозиготи (TC) - 6,66 [5,18 ; 7,98] мкмоль/л – та підгрупі гомозиготи (CC) за алелю С – 5,81 [5,07 ; 6,72] мкмоль/л ($p < 0,05$). Проте не було достовірної відмінності між підгрупами гетерозиготи (TC) та гомозиготи (CC) за алелю С ($p > 0,05$). Не було статистично значимої відмінності між підгрупами хворих у залежності від генотипів поліморфізму T786C при порівнянні рівнів NO_3 , ($p > 0,05$).

Найбільшим значення суми метаболітів оксиду азоту було у підгрупі гомозиготи (TT) за алелю Т – 20,35 [17,07 ; 25,16] мкмоль/л, як проти рівня 17,52 [15,37 ; 20,72] мкмоль/л групі гетерозиготи (TC), так і - 16,41 [14,48 ; 17,93] мкмоль/л групі гомозиготи (CC) за алелю С ($p < 0,05$). Проте не було достовірної відмінності між групами гетерозиготи (TC) та гомозиготи (CC) за алелю С ($p > 0,05$).

Одну з важливих ролей у генезі порушень серцевого ритму відіграє симпатoadреналова система. Рівень добової екскреції адреналіну в 1 групі склав 8,65 [6,75 ; 14,40] мкг/доб і був достовірно вище, як проти 6,80 [5,80 ; 7,70] мкг/доб у

другій групі, так і проти 6,70 [5,80 ; 7,20] мкг/доб у 3 групі, ($p < 0,05$). Не було статистично значимої відмінності між групою хворих із постійною ФП і практично здоровими особами за даним показником ($p > 0,05$). Добова екскреція норадреналіну з сечею в першій групі склала 26,50 [23,10 ; 32,50] мкг/доб і була достовірно вище на 16,2 % у порівнянні з 2 групою, і на 25,0 % у порівнянні з групою здорових осіб, де рівень цього показника склав 24,20 [22,60 ; 26,70] мкг/доб ($p < 0,05$). У хворих на ФП, як в першій групі так і в другій групі, рівень ДОФА був достовірно нижчим за значення 52,50 [51,00 ; 54,70] мкг/доб у групі здорових осіб і склав відповідно 34,00 [29,50 ; 40,15] мкг/доб та 39,70 [37,30 ; 42,70] мкг/доб ($p < 0,05$). Добовий рівень дофаміну в групі здорових осіб склав 320,00 [310,00 ; 350,00] мкг/доб та достовірно був вищим за рівень даного показника у групах хворих на ФП як у першій групі – 265,50 [240,00 ; 300,00] мкг/доб, так й у другій групі – 285,00 [270,00 ; 310,00] мкг/доб на 17, % та 10,9 % відповідно ($p < 0,05$).

Аналізували індекс об'єму ЛП (іЛП) та показники систолічної функції лівого шлуночка у обстежених пацієнтів. Найбільшим іЛП достовірно був у 2 групі – 43,66 [40,98 ; 46,86] $\text{см}^3/\text{м}^2$, як проти значення 25,52 [23,07 ; 27,98] $\text{см}^3/\text{м}^2$ 1 групи, так і проти рівня 20,42 [19,03 ; 21,99] $\text{см}^3/\text{м}^2$ 3 групи ($p < 0,05$). Порівняно зі значенням 20,42 [19,03 ; 21,99] $\text{см}^3/\text{м}^2$ даного показника у 3 групи, він був достовірно вище на 24,9 % у 1 групі ($p < 0,05$). Статистично значущих розбіжностей між групами хворих, за таким показником систолічної функції ЛШ, як кінцевий діастолічний об'єм не було ($p > 0,05$). Тоді, як проти значення 111,74 [105,44 ; 117,15] см^3 цього показника у 3 групі, його рівень у 1 і 2 другій групах був достовірно вище на 12,6 % та 14,6 % відповідно, ($p < 0,05$).

Значення кінцевого систолічного об'єму у 1 групі хворих склав 54,80 [41,12 ; 70,42] см^3 проти 58,30 [52,54 ; 63,80] см^3 у 2 групі і не мав достовірної розбіжності між даними групами ($p > 0,05$). Рівень КСО в 3 групі склав 37,26 [31,94 ; 40,34] см^3 , даний показник був достовірно вище на 47,1 % у 1 групі і на 56,5 % у 2 групі ($p < 0,05$).

Фракція викиду лівого шлуночка в основній групі і групі порівняння була збереженою (понад 50 %), але у порівнянні з контрольною групою достовірно була меншою, у 1 групі на 17,8 % й у 2 групі на 20,1 % проти значення 67,52 [65,68 ; 69,64] % у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$). Навіть при відсутності виражених ознак серцевої недостатності, це вказує на те, що відсутність «підкачки» за рахунок падіння скоротливості ЛП негативно впливає на фракцію викиду лівого шлуночка.

Далі за стандартним протоколом УЗД серця проводили визначення показників ремоделювання лівого шлуночка. Після визначення ІММ ЛШ і ВТС ЛШ розрізняли типи геометрії ЛШ у хворих. Типи ремоделювання ЛШ у 1 групі були наступними: нормальна модель ЛШ була виявлена у 25 (14,2 %), ексцентрична гіпертрофія ЛШ – 47 (26,7 %), концентрична гіпертрофія ЛШ – 70 (39,8 %) і у 34 (19,3 %) концентричне ремоделювання ЛШ. У 2 групи типи ремоделювання ЛШ були наступними: з нормальною моделлю ЛШ пацієнтів не було, із ексцентричною гіпертрофією ЛШ – 14 (40,0 %), із концентричною гіпертрофією ЛШ – 15 (42,9 %), із концентричним ремоделюванням ЛШ – 6 (19,3 %). При порівнянні часток типів

ремоделювання ЛШ не було виявлено достовірних розбіжностей ($p > 0,05$). Було виявлено, що в групі хворих з ФП, як з пароксизмальною, так і з постійною формами переважала концентрична гіпертрофія ЛШ у 37 (39,8 %) та 33 (42,9 %) осіб, відповідно.

Оцінювали динаміку досліджуваних структурно-функціональних показників лівого шлуночка під впливом лікування. Рівень іЛП при скринінгу хворих на ФП у першій підгрупі був порівняний зі значенням другої підгрупи ($p > 0,05$). Через 6 місяців було виявлено статистично значуще зменшення на $\Delta_1\% = -1,88\%$ даного показника до 24,69 [22,37 ; 27,23] $\text{см}^3/\text{м}^2$ у першій підгрупі і $\Delta_2\% = -1,75\%$ до 25,12 [22,14 ; 28,19] $\text{см}^3/\text{м}^2$ у другій підгрупі. Значення показника іЛП через 6 місяців комбінованої терапії, не мали статистично значимої відмінності між першою і другою підгрупою ($p > 0,05$).

В обох підгрупах під час скринінгу показник ФВ ЛШ був порівняним між обома підгрупами лікування ($p > 0,05$). Під впливом терапії через 6 місяців у першій підгрупі цей показник достовірно збільшився з 55,95 [48,52 ; 61,78] % до 56,33 [48,62 ; 62,64] %, ($p < 0,05$) на $\Delta_1\% = 0,66\%$. У другій підгрупі достовірно збільшився з 54,81 [49,52 ; 62,68] % до 55,29 [49,73 ; 63,13] %, ($p < 0,05$) на $\Delta_2\% = 0,65\%$. Значення ФВ ЛШ через 6 місяців лікування не мали статистично значимої відмінності між підгрупами ($p > 0,05$).

Показник індексу маси міокарда лівого шлуночка до початку лікування був порівняний між двома підгрупами спостереження й склав 114,86 [92,29 ; 130,91] $\text{г}/\text{м}^2$ у першій підгрупі проти 124,74 [99,14 ; 139,97] $\text{г}/\text{м}^2$ у другій підгрупі ($p > 0,05$). Зниження показника ІММЛШ було не достовірним, як у першій підгрупі $\Delta_1\% = -0,14\%$, так і другій підгрупі $\Delta_2\% = -0,18\%$, ($p > 0,05$). Значення даного показника через 6 місяців лікування були зіставними і склали 113,63 [92,59 ; 132,71] $\text{г}/\text{м}^2$ у підгрупі периндоприлу проти 123,62 [99,80 ; 138,97] $\text{г}/\text{м}^2$ у підгрупі лозартану ($p > 0,05$).

Відносна товщина стінки лівого шлуночка при скринінгу була порівняна в підгрупах і становила 0,44 [0,40 ; 0,51] у підгрупі з периндоприлом проти 0,43 [0,40 ; 0,48] у підгрупі з лозартаном, ($p > 0,05$). Зміна даного показника ремоделювання лівого шлуночка була не достовірною в обох підгрупах ($p > 0,05$). Значення ВТС ЛШ через 6 місяців лікування були зіставними і склали 0,44 [0,40 ; 0,51] у першій підгрупі проти 0,43 [0,40 ; 0,48] у другій підгрупі ($p > 0,05$).

Визначали предиктори та ризики рецидиву аритмії у хворих на пароксизмальну форму фібриляції передсердь на тлі ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Після включення в дослідження 176 хворих на пароксизмальну ФП із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою, 84 пацієнти з різних причин були не згодні на подальше спостереження протягом 6 місяців. Таким чином, у фармакологічній ланці дослідження взяли участь 92 пацієнти, які виконали програму дослідження повністю. За 6 місяців спостереження рецидив пароксизмальної ФП був зареєстрований у 24 пацієнтів. Смертельних результатів захворювання, випадків серцево-судинних ускладнень за період спостереження не зареєстровано.

У підгрупі периндоприлу із 47 осіб - 15 пацієнтів мали рецидив аритмії та 32 не мали, у підгрупі лозартану із 45 осіб - 9 пацієнтів мали рецидив аритмії та 36 не мали. Відносний ризик щодо рецидиву аритмії при застосуванні хворими лозартану склав 0,627, ДІ RR 0,306-1,285, але значення ВР було недостовірним, оскільки 95 % ДІ ВР перетинав 1. Із алельним геном С поліморфізму А1166С було 19 осіб у підгрупі периндоприлу, у підгрупі лозартану - 18 осіб із алельним геном С, ВР щодо рецидиву аритмії склав 0,317, ДІ ВР 0,104-0,968. Встановлено, що генетичний поліморфізм А1166С може впливати на сприйнятливості до інгібітору АПФ та БРА. Комбінована терапія з включеним лозартану достовірно більш ефективна у пацієнтів з алельним геном С поліморфізму А1166С і знижує ризик рецидиву аритмії у цих хворих.

За допомогою ROC-аналізу визначили цінність ангіотензину II в плазмі крові як предиктора рецидиву аритмії, розраховували при цьому площу під ROC-кривою (AUC) і її 95 % ДІ, чутливість і специфічність. Якісну модель (AUC = 0,69, 95 % ДІ AUC 0,58-0,78) мав рівень ангіотензину II при точці відсікання >827,78 пг/мл (чутливість 58,33 % та специфічність 76,47 %) щодо рецидиву аритмії у хворих на ФП. Достовірно (AUC = 0,60, 95 % ДІ AUC 0,49-0,70) показник NO₃ мав при точці поділу <10,78 мкмоль/л чутливість 62,50 % і специфічність 60,29 %. Результати проведеного ROC-аналізу показали достовірно (AUC = 0,57, 95 % ДІ AUC 0,47-0,68) для NO₂+NO₃ чутливість склала 50,00 % і специфічність 66,18 % щодо розвитку рецидиву аритмії при точці поділу <17,76 мкмоль/л. За результатами логістичної регресії незалежним предиктором щодо розвитку рецидиву аритмії був рівень ангіотензину II більше 827,78 пг/мл. Використовуючи цю точку відсікання для ангіотензину II був визначений відносний ризик розвитку рецидиву аритмії для пацієнтів з ФП, який склав 2,53, 95% ДІ ВР 1,29-4,94.

Для поліморфізмів А1166С гена AGTR1 і T174M гена AGT значення відносного ризику було недостовірним, оскільки 95% ДІ ВР перетинав 1. Досліджені поліморфізми не мають самостійного впливу на ризик рецидиву аритмії. При визначенні ангіотензину II у носіїв алелі С поліморфізму А1166С розрахований відносний ризик рецидиву аритмії склав 2,95, 95% ДІ ВР 1,21-7,20.

Таким чином, доцільно проводити визначення ангіотензину II та генетичне тестування у хворих на ФП на фоні ІХС поєднаної з гіпертонічною хворобою. Ідентифікація поліморфізмів генів асоційованих з ФП, дозволить нам отримати додаткову інформацію про основні механізми сприйнятливості до цього захворювання. У найближчі роки ми очікуємо, що додавання генетичного тестування буде сприяти подальшому вдосконаленню індивідуальних підходів до ведення пацієнтів з ФП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів щодо виявлення предикторів рецидиву ФП і запропонована оптимізація стратифікації ризику для пацієнтів з ІХС поєднаної з гіпертонічною хворобою, та вирішена актуальна задача кардіології – удосконалення програми лікування

хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь на підставі вивчення медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем та поліморфізмів їх генів, показників ендотеліальної функції та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

1. Виявлено, що клінічною особливістю хворих з пароксизмальною ФП було більш часта скарга на серцебиття серед 77,27 % проти 60,00 % серед пацієнтів з постійною формою аритмії, ($p < 0,05$). Серед інших симптомів виявлено ангінозний біль – 9,66 %, головний біль – 12,50 %, перебої в роботі серця – 68,18 %, задишка – 48,86 %. Зазначені симптоми відповідали класам тяжкості симптомів EHRA у 60 (31,4 %) хворих Іа класу, 50 (28,4 %) – Іб класу і 66 (37,5 %) пацієнтів були з ІІІ класом EHRA. Найменшим значення $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ достовірно було у підгрупі ІІІ класу EHRA 16,28 [14,06 ; 17,81] мкмоль/л проти 17,76 [15,89 ; 20,72] мкмоль/л та 20,92 [17,65 ; 25,34] мкмоль/л, досягався статистично значимий рівень розбіжності між підгрупами ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що ендотеліальна дисфункція впливає на розвиток більш тяжкої симптоматики при пароксизмальній фібриляції передсердь.

2. У хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою після кардіоверсії рецидивів ФП визначається дисфункцією ендотелію за зниженням метаболітів оксиду азота, яка погіршується достовірно у пацієнтів при наявності С алеля поліморфізму T786С гену NOS3. Проведений кореляційний аналіз виявив зворотню залежність між рівнем суми $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ і ангіотензином ІІ ($R = -0,30$, $p < 0,05$), що свідчить про зв'язок РААС з ендотеліальною функцією.

3. Встановлено, що індекс об'єму лівого передсердя при пароксизмальній ФП достовірно був меншим, ніж при постійній ФП і становив 25,52 [23,07 ; 27,98] cm^3/m^2 проти 43,66 [40,98 ; 46,86] cm^3/m^2 ($p < 0,05$) відповідно. Значення ФВ ЛШ було нижчим у підгрупі ІІІ класу EHRA у порівнянні з підгрупою Іа класу EHRA і склало 53,00 [48,83 ; 57,04] % проти 57,94 [54,90 ; 63,75] % ($p < 0,05$) відповідно, однак у порівнянні з підгрупою Іб класу EHRA статистично значимий рівень не був досягнутий ($p > 0,05$). Виявлено, що в групі хворих з ФП, як з пароксизмальною, так і з постійною формами переважала концентрична гіпертрофія ЛШ у 37 (39,8 %) та 33 (42,9 %) осіб, відповідно.

4. Комбінована терапія, з включенням ІАПФ чи БРА покращує показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і має зіставний вплив на рецидиви пароксизмальної ФП за період спостереження 6 місяців. Комбінована терапія з включенням лозартану достовірно більш ефективна у пацієнтів з алельним геном С поліморфізму A1166С і знижує ризик рецидиву аритмії на 0,32, 95 ДІ ВР 0,104-0,968.

5. До незалежних предикторів, за результатами мультиваріантного аналізу логістичної регресії, нами віднесено ангіотензин ІІ, рівень якого вище 827,78 пг/мл, збільшує відносний ризик рецидиву аритмії в 2,53 рази. При поєднанні з алельним геном С поліморфізму A1166С збільшується відносний ризик у 2,95 рази рецидиву фібриляції передсердь у хворих з ІХС поєднаної з гіпертонічною хворобою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Після відновлення синусового ритму у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою усім хворим необхідно провести ехокардіографію. При рецидивуванні фібриляції передсердь у пацієнтів з нормальним об'ємом лівого передсердя доцільно з метою діагностики особливостей та підвищення точності прогнозування перебігу аритмії проводити комплексне обстеження пацієнтів, яке включає визначення рівня ангіотензину II та поліморфізму A1166C гена рецептора першого типу до ангіотензину II, при рівні ангіотензину II вище 827,78 пг/мл у поєднанні з алельним геном C збільшується ризик рецидиву фібриляції передсердь.

2. Хворим з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою при визначенні алельного гена C поліморфізму A1166C гена рецептора першого типу до ангіотензину II доцільно тривале застосування лозартан у добовій дозі не менше 50 мг, який знижує ризик рецидиву аритмії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Fushtey I.M. Effect of RAAS Genes Polymorphism for Recurrence of Paroxysmal Atrial Fibrillation Among Patients with Coronary Heart Disease Combined with Hypertension / I.M. Fushtey, S.G. Podluzhnyi, E.V. Sid' // *Biological Markers and Guided Therapy*. - 2020. - Vol. 7(1). - P. 25-30. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

2. Подлужний С.Г. Рівні ангіотензину II в залежності від поліморфізмів A1166C, T174M у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ІХС поєднаної з гіпертонічною хворобою / С.Г. Подлужний // *Український журнал медицини, біології та спорту*. - 2020. - № 4. - С. 209-213.

3. Фуштей І.М. Ремодельовання лівого шлуночка у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь при поліморфізмах генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи / І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний, Є.В. Сідь // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. - 2020. - № 3(43). - С. 165-172. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

4. Фуштей І.М. Розподіл генотипів поліморфізмів A1166C, T174M і C786T у мешканців промислового міста з пароксизмальною фібриляцією передсердь / І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний, Є.В. Сідь // *Аритмологія*. - 2020. - № 3(35). - С. 41-45. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

5. Фуштей І.М. Вплив поліморфізму T786C гена NOS3 на рівні метаболітів оксиду азоту серед пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу / І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний // *Буковинський медичний*

вісник. - 2020. - № 4(96). - С. 117-123. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

6. Фуштей І.М. Рівні катехоламінів у пацієнтів промислового міста з пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу / І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний, Є.В. Сідь // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2020. – № 4(40). – С. 44-50. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

7. Podluzhnyi S.G. The relative risk of left ventricular remodeling among patients with paroxysmal atrial fibrillation by gene polymorphisms renin-angiotensin-aldosterone system / S.G. Podluzhnyi // Scientific horizon in the context of social crises. - 2020. - № 2 (29). - P. 87-90.

8. Fushtey I. M. Effect of renin-angiotensin system inhibitors for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation depending on A1166C polymorphism / I.M. Fushtey, S.G. Podluzhnyi and E.V. Sid' // International forum: problems and scientific solutions. - 2020. - № 1 (34). - P. 464-467. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення)*

АНОТАЦІЯ

Подлужний Сергій Георгійович. Вплив нейрогуморальних факторів на перебіг пароксизмальної фібриляції передсердь у хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, 2021.

Дисертація присвячена розробці моделі стратифікації ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення клініко-функціональних особливостей пацієнтів, аналізу медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, показників ендотеліальної функції та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Уперше у роботі встановлена роль медіаторів РААС (ангіотензин II, альдостерон) у зіставленні з поліморфізмами генів, що її регулюють (AGTR1, AGT) серед пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою та визначена їх предикторна цінність щодо прогнозування рецидиву аритмії. За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії щодо рецидиву аритмії незалежним предиктором у хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою достовірно виявлено ангіотензин II з чутливістю 58,33 % та специфічністю 76,47 %, при цьому при рівні вище 827,78 пг/мл збільшується відносний ризик рецидиву аритмії в 2,53 рази, а при поєднанні з алейним геном С поліморфізму A1166C відносний ризик збільшується у 2,95 рази.

З'ясовано, що порушення ендотеліальної функції, за сумою метаболітів оксиду азота, відбувається поступово зі збільшенням класу EHRA. Найменшим значення NO_2+NO_3 достовірно було у підгрупі III класу EHRA і склало 16,28 [14,06 ; 17,81] мкмоль/л. Виявлені значимі достовірні зворотні зв'язки між наступними показниками: рівнем NO_2 та ангіотензина II ($R = -0,21$, $p < 0,05$), рівнем NO_3 та ангіотензина II ($R = -0,23$, $p < 0,05$), рівнем NO_2+NO_3 та ангіотензина II ($R = -0,30$, $p < 0,05$).

Визначено, що більш виражене достовірне зниження, за період спостереження 6 місяців, ризику аритмії, відбулося у хворих з С алелем поліморфізму A1166С, які застосовували комбіновану терапію з лозартаном. Дістало подальшого розвитку вивчення змін показників внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом лікування за період спостереження 6 місяців.

Ключові слова: фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, поліморфізми генів, нейрогуморальна система

АННОТАЦІЯ

Подлужный Сергей Георгиевич. Влияние нейрогуморальных факторов на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» и ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр, 2021.

Диссертация посвящена разработке модели стратификации риска рецидива пароксизмальной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью путем определения клинико-функциональных особенностей пациентов, анализа медиаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, показателей эндотелиальной функции и внутрисердечной гемодинамики.

Скрининг и распределение больных на группы проводили после верификации диагноза пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в связи с рекомендациями лечения ФП Европейского общества кардиологов 2016 года. Наличие ФП определялось путем регистрации ЭКГ изменений у пациента при обследовании. Распределение больных на группы проводили после установления соответствия больных по критериям включения/исключения исследования в зависимости от формы ФП: в первую группу вошли 176 больных с пароксизмальной ФП (медиана возраста составила 61,00 [55,00 ; 64,00] года); вторую – 35 пациент с постоянной ФП (медиана составила 61,00 [59,00 ; 66,00] лет); третью группу составил 31 практически здоровый волонтер (медиана возраста составила 58,00 [55,00 ; 62,00] лет).

Впервые в работе установлена роль медиаторов РААС (ангиотензин II, альдостерон) в сопоставлении с полиморфизмом генов, которые ее регулируют

(AGTR1, AGT) среди пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью и определена их предикторная ценность по прогнозированию рецидива аритмии. По результатам мультивариантной модели логистической регрессии по рецидиву аритмии независимым предиктором у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью достоверно выявлено ангиотензин II с чувствительностью 58,33% и специфичность 76,47 %, при этом при уровне выше 827,78 пг/мл увеличивается относительный риск рецидива аритмии в 2,53 раза, а при сочетании с аллельным геном С полиморфизма A1166C относительный риск увеличивается в 2,95 раза.

Уровни NO_2 1 и 2 групп были достоверно ниже на 19,9 % и 38,5 % против значения 8,46 [7,45 ; 9,45] мкмоль/л 3 группы, составили 6,77 [5,50 ; 8,14] мкмоль/л и 5,20 [4,50 ; 6,10] мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). В группе больных с постоянной ФП данный показатель достоверно был на 23,2 % ниже значения 6,77 [5,50 ; 8,14] мкмоль/л в группе пароксизмальной ФП ($p < 0,05$). Наименьшим уровень NO_3 11,10 [9,16 ; 14,36] мкмоль/л достоверно был в 1 группе против значения 13,36 [11,85 ; 15,35] мкмоль/л группы здоровых лиц, При сравнении этого показателя в группе больных с постоянной ФП уровень его достоверно был меньше на 14,7 % по сравнению с группой здоровых лиц, ($p < 0,05$). Однако не было статистически значимого различия между группами больных по данному показателю ($p > 0,05$). Наибольшим значение $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ было в 3 группе – 21,56 [20,38 ; 24,53] мкмоль/л, как против уровня 16,70 [14,90 ; 17,70] мкмоль/л во 2 группе, так и значения 17,76 [15,42 ; 21,21] мкмоль/л в 1 группе ($p < 0,05$). В группе больных с постоянной ФП данный показатель достоверно был на 6,0 % ниже чем значение 17,76 [15,42 ; 21,21] мкмоль/л в группе пароксизмальной ФП ($p < 0,05$).

Уровень суточной экскреции адреналина в первой группе составил 8,65 [6,75 ; 14,40] мкг/сут и был достоверно выше, как против 6,80 [5,80 ; 7,70] мкг/сут во второй группе, так и против 6,70 [5,80 ; 7,20] мкг/сут в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Не было статистически значимого различия между группой больных с постоянной ФП и практически здоровыми лицами по данному показателю ($p > 0,05$). Суточная экскреция норадреналина с мочой в первой группе составила 26,50 [23,10 ; 32,50] мкг/сут и была достоверно выше на 16,2 % в сравнении со второй группой, и на 25,0 % по сравнению с группой здоровых лиц, где уровень этого показателя составил 24,20 [22,60 ; 26,70] мкг/сут ($p < 0,05$).

Анализировали индекс объема ЛП (иЛП) и показатели систолической функции левого желудочка у обследованных пациентов. Наибольшим иЛП достоверно был во второй группе – 43,66 [40,98 ; 46,86] $\text{см}^3/\text{м}^2$, как против значения 25,52 [23,07 ; 27,98] $\text{см}^3/\text{м}^2$ в первой группе, так и против уровня 20,42 [19,03 ; 21,99] $\text{см}^3/\text{м}^2$ в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). По сравнению со значением 20,42 [19,03 ; 21,99] $\text{см}^3/\text{м}^2$ данного показателя в группе здоровых лиц, он был достоверно выше на 24,9 % в первой группе ($p < 0,05$).

Уточнено, что нарушения эндотелиальной функции, по сумме метаболитов оксида азота, происходит постепенно с увеличением класса EHRA. Наименьшим значением NO_2+NO_3 достоверно было в подгруппе III класса EHRA и составило 16,28 [14,06 ; 17,81] мкмоль/л. Выявлены значимые достоверные обратные связи между следующими показателями: уровнем NO_2 и ангиотензином II ($R = -0,21$, $p < 0,05$), уровнем NO_3 и ангиотензином II ($R = -0,23$, $p < 0,05$), уровнем NO_2+NO_3 и ангиотензином II ($R = -0,30$, $p < 0,05$).

Определено, что более выраженное достоверное снижение за период наблюдения 6 месяцев, риска аритмии, произошло у больных с С аллелем полиморфизма A1166C, которые применяли комбинированную терапию с лозартаном. Получило дальнейшего развития изучение изменений показателей внутрисердечной гемодинамики под влиянием лечения за период наблюдения 6 месяцев.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, полиморфизмы генов, нейрогуморальная система

SUMMARY

Podluzhnyi Serhii Heorhiyovych. The influence of neurohumoral factors on the course of paroxysmic atrial fibrillation among patients with ischemic heart disease in combination with hypertension. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 «Cardiology». – SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Dnipro, 2021.

The thesis is devoted to the development of a model for stratification of paroxysmal atrial fibrillation recurrence among the patients with coronary heart disease combined with hypertension by determining the clinical and functional characteristics of patients, analysis of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems mediators, endothelial function and intracardiac hemodynamics.

For the first time, the role of RAAS mediators (angiotensin II, aldosterone) in comparison with polymorphisms of genes that regulate it (AGTR1, AGT) among patients with paroxysmal atrial fibrillation, coronary heart disease and hypertension and their significance on predicting arrhythmia recurrence was determined. According to the results of a multivariate model of logistic regression of arrhythmia recurrence as an independent predictor among the patients with paroxysmal atrial fibrillation, coronary heart disease and hypertension, angiotensin II was reliably detected with sensitivity of 58,33 % and specificity of 76,47 %, with that level more than 827,78 pg/ml increases the relative risk of arrhythmia recurrence 2,53 times, and when combined with the allelic gene C of the A1166C polymorphism, the relative risk increases by 2,95 times.

It was found that the endothelial dysfunction, by the amount of metabolites of nitric oxide, occurs gradually with increasing class of EHRA. The significantly lowest value of NO_2+NO_3 was in the subgroup of III class EHRA and amounted to 16.28 [14.06;

17.81] $\mu\text{mol/L}$. Significant correlation was determined between the following indicators: the level of NO_2 and angiotensin II ($R = -0.21$, $p < 0.05$), the level of NO_3 and angiotensin II ($R = -0.23$, $p < 0.05$), the level of $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ and angiotensin II ($R = -0.30$, $p < 0.05$).

It was determined that a more pronounced significant reduction, during the observation period of 6 months, the risk of arrhythmia occurred among the patients with the C allele of polymorphism A1166C, who used combination therapy with losartan. Received further development of the study of changes in intracardiac hemodynamics under the influence of treatment for a follow-up period of 6 months.

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, hypertension, gene polymorphisms, neurohumoral system