

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

1-я кафедра внутренних болезней

В.А. Снежицкий

Н.С. Белюк

Е.В. Зуховицкая

**АРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:
КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Монография

Под редакцией профессора В.А. Снежицкого

Гродно
ГрГМУ
2014

УДК 616.12-008.318:616.12-008.46]-071
ББК 54.101,9
С532

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ» (протокол № 1 от 20.01.2014 г.).

Авторы: ректор УО «ГрГМУ», д-р мед. наук, проф. В.А. Снежицкий;
ассист. 1-й каф. внутренних болезней УО «ГрГМУ»,
канд. мед. наук Н.С. Белюк;
ассист. 1-й каф. внутренних болезней УО «ГрГМУ»,
канд. мед. наук Е.В. Зуховицкая.

Рецензенты: зав. каф. факультетской терапии УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,
д-р мед. наук, проф. В.И. Козловский;
проф. каф. пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский
государственный медицинский университет»,
д-р мед. наук, проф. М.А. Лис.

Снежицкий, В.А.

С532 Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью:
клинические и биохимические особенности : монография / В.А. Сне-
жицкий, Н.С. Белюк, Е.В. Зуховицкая ; под ред. В.А. Снежицкого. –
Гродно : ГрГМУ, 2014. – 216 с.
ISBN 978-985-558-364-7.

В монографии приведены данные, касающиеся такой важной проблемы как хроническая сердечная недостаточность в сочетании с нарушениями ритма сердца. Дана характеристика аритмий и механизмы их развития при хронической сердечной недостаточности. Оценено клиническое значение некоторых патогенетических звеньев в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Освещены основные направления в лечении данной патологии.

Изложены результаты комплексного клинико-инструментального обследования пациен-
тов с хронической сердечной недостаточностью и различными нарушениями ритма. Приво-
дятся результаты исследования вариабельности ритма сердца, уровней мозгового
натрийуретического пептида и некоторых серосодержащих аминокислот, провоспалитель-
ных цитокинов, некоторых параметров эритроцитов, а также кислородтранспортной функ-
ции крови. Приведены результаты оценки влияния стандартного медикаментозного лечения
и внутривенной лазеротерапии на отдельные показатели. Проведен анализ выживаемости
пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от имеющихся нару-
шений ритма и уровня определенных показателей.

Рекомендуется для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и студентов
медицинских вузов.

УДК 616.12-008.318:616.12-008.46]-071
ББК 54.101,9

ISBN 978-985-558-364-7

© Снежицкий В.А., Белюк Н.С.,
Зуховицкая Е.В., 2014
© УО «ГрГМУ», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ЧАСТЬ I ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С УРОВНЯМИ ГОМОЦИСТЕИНА, ТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА.....	10
1. Обзор литературы	10
2. Материалы и методы исследования	31
3. Характеристика нарушений ритма сердца, вариабельности сердечного ритма, показателей интервала Q-T, сигнал-усредненной ЭКГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	49
4. Характеристика отдельных аминокислот и биогенных аминов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связь с желудочковыми нарушениями ритма	72
5. Анализ выживаемости пациентов с ХСН за трехлетний период наблюдения: результаты многофакторного анализа	87
Заключение по части I.....	96
Библиографический список.....	101
ЧАСТЬ II КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	115
1. Обзор литературы	115
2. Материалы и методы исследования	134
3. Оценка клинического состояния и кислородтранспортная функция крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в динамике комбинированного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови	149

4. Характеристика некоторых эритроцитарных параметров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и их динамика в процессе лечения внутривенным лазерным облучением крови	159
5. Обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях действия внутривенного лазерного облучения крови	170
6. Оценка уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях применения внутривенного лазерного облучения крови.....	176
Заключение по части II.....	182
Библиографический список	187
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	207

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА	антагонисты альдостерона
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АлАТ	аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	аспарагиновая аминотрансфераза
БАБ	бета-адреноблокаторы
ВЛОК	внутривенное лазерное облучение крови
ВНС	вегетативная нервная система
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ВСС	внезапная сердечная смерть
Гл	глюкоза
ДИ	доверительный интервал
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
Жел-ЭС	желудочковая экстрасистолия
ЖНР	желудочковые нарушения ритма
ЖТ	желудочковая тахикардия
иАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКМП	ишемическая кардиомиопатия
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КДД лж	конечно-диастолический диаметр левого желудочка
КДО лж	конечно-диастолический объем левого желудочка
КМЦ	кардиомиоцит
КОС	кислотно-основное состояние
Креат	креатинин
КСД лж	конечно-систолический диаметр левого желудочка
КСО лж	конечно-систолический объем левого желудочка
КТФК	кислородтранспортная функция крови
ЛЖ	левый желудочек
ЛИ	лазерное излучение
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛТ	лазеротерапия
Наджел-ЭС	наджелудочковые экстрасистолы
ОП	ортостатическая проба

ОХс	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПЖТ	пароксизмальная желудочковая тахикардия
ППЖ	поздние потенциалы желудочков
ПФП	пароксизмальная фибрилляция предсердий
СН	сердечная недостаточность
СВПТ	суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
Фибр	фибриноген
ФК	функциональный класс
ФНО-α	фактор некроза опухоли-альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ШОКС	шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ	эхокардиография
А	альвеолярный кислород
А-aDO ₂	альвеолярно-артериальный кислородный градиент
BEb	избыток оснований
BEesf	избыток оснований во внеклеточной жидкости
BNP	мозговой натрийуретический пептид
Cl	хлор
Cys	цистеин
Hb	гемоглобин
HCO ₃ ⁻	концентрация бикарбонатов
HCT	гематокрит
Hcy	общий гомоцистеин
HF	спектр высокой частоты ВСР
HF%	относительное значение мощности волн высокой частоты
HGB	гемоглобин
HHcy	гипергомоцистеинемия
5-HT	серотонин
K	калий
LF	спектр низкой частоты ВСР
LF%	относительное значение мощности волн низкой частоты

LF/HF	индекс вагосимпатического взаимодействия
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV	средний объем эритроцита
Mel	мелатонин
Na	натрий
NO	оксид азота
NS	незначимые различия
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
O ₂ cap	кислородная емкость
O ₂ ct	концентрация кислорода в крови
p	вероятность ошибки
P ₅₀	напряжение кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован наполовину
pCO ₂	парциальное давление углекислого газа
pH	концентрация ионов водорода
pNN50%	процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд
pO ₂	парциальное давление кислорода
Q-Tcd	корригированная дисперсия интервала Q-T
Q-Tcdn	нормализованная дисперсия интервала Q-T
Q-Td	дисперсия интервала Q-T
RBC	количество эритроцитов
RDW	ширина распределения эритроцитов по объему
RMSSD	квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR)
R-R max	максимальный интервал R-R записи ЭКГ (анализ ЭКГ)
R-R min	минимальный интервал R-R записи ЭКГ (анализ ЭКГ)
SBC	стандартная концентрация бикарбонатов
SDNN	стандартное отклонение R-R интервалов
SO ₂	насыщение гемоглобина кислородом
TCO ₂	общее содержание углекислого газа
TP	общая мощность спектра
Trp	триптофан
VLF	спектр очень низкой частоты ВСР
VLF%	относительное значение мощности волн очень низкой частоты

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность – конечная стадия многих сердечно-сосудистых заболеваний, важная причина нарушения трудоспособности и сокращения продолжительности жизни населения развитых стран.

Хроническая сердечная недостаточность характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности, ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать, достигая в общей популяции 1,5-2,0%, а среди лиц старше 65 лет – 6-10%. Согласно эпидемиологическим данным нашей республики, хроническая сердечная недостаточность как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, встречается у 4% населения, удваиваясь по декадам прожитых лет, начиная с 60-летнего возраста.

Развитие хронической сердечной недостаточности – сложный процесс, в котором принимают участие многие компенсаторные и патофизиологические реакции и механизмы. До настоящего времени проблема эффективного выявления пациентов с хронической сердечной недостаточностью с высоким риском неблагоприятного исхода не решена. Несмотря на большое количество способов оценки риска, предсказывающая ценность их положительного результата остается невысокой. В этой связи важной задачей представляется дальнейший поиск прогностических параметров, позволяющих оценить степень прогрессирования сердечной недостаточности, риск развития неблагоприятных событий, включая возникновение жизнеопасных нарушений ритма сердца, которые являются значимой причиной прогрессирования и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Из клинической практики известна провоцирующая роль многих аритмий в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Нарушения ритма сердца являются значимой причиной смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью, это связано с тем, что подавляющее число пациентов с данной патологией имеют опасные для жизни желудочковые

нарушения ритма (III и выше градации по классификации по Lown-Wolff). Метаанализ причин смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью на разных стадиях ее развития позволил выявить, что наибольший процент их умирает именно внезапно, без прогрессирования декомпенсации. Внезапная смерть, обусловленная преимущественно аритмиями, при хронической сердечной недостаточности составляет в целом от 30% (при застойной форме) до 50% (при более легком течении). Здесь нет парадокса: тяжелые пациенты обречены погибнуть от прогрессирующей сердечной недостаточности, более легкие пациенты – от жизненно опасных аритмий.

В настоящей монографии приведены сведения, касающиеся оценки роли нарушений ритма сердца при хронической сердечной недостаточности, освещены механизмы их развития, оценена прогностическая значимость у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Изложены результаты комплексного клинικο-инструментального обследования пациентов с оценкой вариабельности ритма сердца, поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала QT, а также уровней мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, триптофана, серотонина, провоспалительных цитокинов, некоторых параметров эритроцитов, кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с различными нарушениями ритма сердца, включая как желудочковые аритмии так и фибрилляцию предсердий. Приведены результаты оценки проводимой терапии. Монография будет полезна широкому кругу врачей.

ЧАСТЬ I

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С УРОВНЯМИ ГОМОЦИСТЕИНА, ТРИПТОФАНА И СЕРОТОНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика и прогностическая значимость нарушений ритма у пациентов с ХСН

Нарушения сердечного ритма являются неотъемлемым элементом клинической картины ХСН и связаны с декомпенсацией заболевания, увеличением числа госпитализаций и уровнем смертности [6, 73, 104, 117, 120]. Согласно результатам многоцентрового исследования, включившего более 10000 пациентов с ХСН различной степени тяжести, развившейся на фоне ИБС, ИБС в сочетании с АГ, ДКМП, нарушения ритма регистрировались у 21% пациентов, причем в 95% случаев имели место постоянная и пароксизмальная формы ФП [9, 17]. Вторым по частоте встречаемости и клинической значимости вариантом нарушения сердечного ритма при ХСН являются различные виды Жел-ЭС и ПЖТ. Частая Жел-ЭС встречается примерно у 80% пациентов, а эпизоды неустойчивой ПЖТ – у 40% пациентов [9, 12, 17, 20, 48, 66, 67, 90]. Клиническое значение ЖНР при ХСН главным образом рассматривается как фактор провокации ВСС у этих пациентов. Кроме того, аритмии рассматривают в качестве непосредственных причин развития и прогрессирования ХСН [9, 12, 33, 43, 80, 90].

Известно, что риск смерти у пациентов с ХСН составляет от 10 до 50% в год. Большинство смертельных исходов у этих пациентов происходит внезапно и вызвано в основном ПЖТ, приводящей к трепетанию и фибрилляции желудочков [8, 12, 17, 159]. Если клиническое значение ФП у пациентов с ХСН заключается в утяжелении симптоматики заболевания и в повышении

риска тромбоэмболий [9, 19, 152], то клиническое значение ЖНР, как это указывалось выше, состоит в существенном увеличении риска ВСС у таких пациентов [9, 12, 33, 43, 80, 90, 152, 159, 172]. Клиническое значение Жел-ЭС зависит не только от класса экстрасистолии, но и от характера основной патологии, а также определяется влиянием Жел-ЭС на системную гемодинамику, коронарный кровоток и возможностью провокации более тяжелых нарушений ритма. Существенные нарушения гемодинамики возникают лишь при частых, ранних, групповых и поли-топных экстрасистолах, особенно у пациентов со сниженной сократительной способностью сердца [48, 71, 80, 172]. Как было показано при ХМ ЭКГ у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС и ДКМП, в 50% случаев устойчивым эпизодам ЖТ предшествуют различные варианты Жел-ЭС, в 30% – появление феномена «короткого-длинного-короткого интервала» и в 20% случаев тахикардия развивается без каких-либо ЭКГ-предикторов [71, 90].

В ходе изучения нозологического фона пациентов с ЖНР в ретроспективном исследовании 993 пациентов с ХСН выявлено, что у 60% из них таковым является ИБС и у 6% – ДКМП. В довольно большой группе пациентов (15%) этиология аритмий была неустановленной [3, 48, 71, 80].

ДКМП, составляющая до 60% всех кардиомиопатий, клиническим проявлением которой является ХСН, характеризуется дилатацией и систолической дисфункцией желудочков, тромбоэмболиями и различными формами нарушения ритма сердца [5, 50, 99, 107]. Длительное персистирование либо прогрессирование ЖНР значительно повышает риск ВСС у этой категории пациентов [39, 43, 50]. В исследовании M.Pasotti и соавторов за 57 месяцев авторы наблюдали 49 сердечно-сосудистых событий у 40 пациентов с ДКМП в группе из 60 человек, из них касательно аритмических событий – 15 ВСС и установку 12 имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в связи с ЖНР [127]. Особое положение занимает ИКМП, которая проявляется как ДКМП у пациентов с ИБС, что не объясняется степенью обструкции коронарных артерий или ишемического повреждения [7, 10, 107].

Прогноз пациентов с ХСН значительно улучшился с внедрением в клиническую практику новых терапевтических страте-

гий, но все же ВСС составляет значительную часть общей смертности [123].

1.2 Механизмы аритмий у пациентов с ХСН

Многочисленные электрофизиологические исследования позволили расширить наши представления о механизмах развития угрожающих жизни аритмий. Согласно современной модели развития, их генез рассматривается во взаимосвязи структурных и функциональных нарушений [9, 12, 48, 93, 120]. Определяющим условием для возникновения жизнеугрожающих аритмий признается наличие структурной патологии сердца (ремоделирование миокарда), которое под действием ряда функциональных факторов становится электрически нестабильным. В качестве таких структурных изменений, предопределяющих развитие ЖТ, выступают ишемия миокарда, фиброз (ишемический, постнекротический, поствоспалительный), гипертрофия и дилатация желудочков, дистрофия миокарда, воспаление и отек миокардиальной ткани, а также вторичные электролитные расстройства – гипокалиемия и гипомagneзиемия, развивающиеся на фоне приема диуретиков, сердечных гликозидов, антиаритмиков [105]. Эти изменения, по данным многих исследователей, составляют анатомический субстрат для возникновения ЖТ при участии различных триггерных и модулирующих факторов. С другой стороны, неадекватная активация нейрогуморальных систем, которая прямо коррелирует с тяжестью гемодинамических нарушений при ХСН, способствует структурному и, следовательно, электрофизиологическому ремоделированию миокарда [12, 17, 36, 159, 175].

С современных клинических позиций ХСН представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные нарушения. Первопричиной ХСН является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное поражением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок ЛЖ, задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация (активация симпатoadреналовой си-

системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазопрессин, активация провоспалительных цитокинов, эндотелин-1, простагландины) – звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН [36, 78, 103, 142].

Различные факторы риска ХСН (АГ, сахарный диабет, ИБС) приводят к гибели и гибернации кардиомиоцитов, а также изменению соотношения вазоконстрикторных и вазодилатирующих (оксид азота, натрийуретические пептиды (*natriuretic peptides*, NUP), простагландины, адреномедуллин) нейрогуморальных медиаторов и в результате ведут к структурному ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН. Сердечная недостаточность, в свою очередь, ведет к значимым гемодинамическим нарушениям или через жизненно опасные тахиаритмии к ВСС этих пациентов [36, 141].

Особо важным условием прогрессирования ХСН является ремоделирование сердца. Гипоксия и повышение локального синтеза гормонов при ХСН приводят к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов. Именно эти субстанции стимулируют поражение мембран кардиомиоцитов, причем важную роль в изменениях миокарда играет именно воспалительный компонент. Развивающийся оксидативный стресс определяет, во-первых, энергетическую и электрическую нестабильность кардиомиоцитов, а во-вторых, стимулирует развитие гибернации миокарда – состояние, при котором клетки живы, но активно не сокращаются, не реагируют на стимулы, и не участвуют в проведении импульса, а также не участвуют в работе сердца как насоса. Продолжающееся состояние оксидативного стресса приводит к резкой активизации апоптоза и анойкиса – программируемой гибели кардиомиоцитов.

Кроме того, повышение локального синтеза ангиотензина II и альдостерона приводит к активации фибробластов и избыточной продукции межклеточного коллагенового матрикса. Синтез коллагена фибробластами не только увеличивается количественно, но изменяется качественно. Происходит замена тонких, являющихся каркасом и объединяющих сокращение отдельных кардиомиоцитов в слаженную работу сердца как насоса, коллагеновых нитей I (нормального) типа в толстые, перекрученные

нити коллагена III (патологического) типа. При этом увеличивается расстояние между кардиомиоцитами и питающими их капиллярами, сами капилляры тоже подвергаются ремоделированию, в результате чего и то и другое приводит к нарастанию гипоксии миокарда. Кроме того, повышение локального синтеза норадреналина, усиливающего работу кальциевого насоса клеток миокарда, сопровождается некрозом части кардиомиоцитов. В итоге гипоксия миокарда, избыточная гибель кардиомиоцитов, избыточная продукция коллагенового матрикса, с одной стороны, создает морфологическую основу для электрофизиологического ремоделирования и возникновения жизнеопасных аритмий, с другой стороны – сжимается зона нормально сокращающегося миокарда, нарастает дилатация полостей и истончение стенок. С определенного этапа поражение сердца, прогрессирование СН происходит по общим закономерностям и не зависит от исходной причины, вызвавшей декомпенсацию [2, 17, 36, 172].

Проведенные исследования достаточно четко указывают на неразрывность анатомо-морфологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик. Различные виды ремоделирования (функциональное, морфологическое и электрическое) являются составляющими динамики патологического процесса при ХСН. Данные процессы идут параллельно, при этом электрофизиологическое ремоделирование предшествует структурно-геометрическим изменениям миокарда [7, 17, 34].

Данные большинства исследователей говорят о том, что наиболее частым механизмом тахикардий является механизм повторного входа импульса re-entry, необходимым условием для его реализации является наличие замедления проведения импульса и феномена постдеполяризации, нарушение кальциевого и калиевого метаболизма с последующим удлинением потенциала действия и соответствующим увеличением дисперсии процесса реполяризации [93, 136, 142].

Наличие у кардиомиоцитов NMDA рецепторов, регулирующих кальциевые каналы, агонистами которых являются Hсу и свободные радикалы кислорода (ROS), может служить источником нарушения внутриклеточного баланса Ca^{2+} и активатором синтеза NO [97, 100]. Когда увеличение внутриклеточной кон-

центрации Ca^{2+} не уравнивается повышением активности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса, перегрузка Ca^{2+} в диастолу может приводить к появлению феномена постдеполяризации, триггерной активности и в конечном итоге к развитию жизнеугрожающих ЖНР [93, 97, 142]. К настоящему времени в эксперименте показано, что развитие летальных ЖНР при ишемическом и неишемическом генезе СН связано со снижением вагусного и повышением симпатического контроля ЧСС, а также наличием и выраженностью нарушений процессов реполяризации [84, 142].

Степень риска возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца и ВСС у каждого пациента с ХСН неодинакова и с определенной долей вероятности может быть оценена на основании комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования.

1.3 Роль ВСП в оценке прогноза у пациентов с ХСН

За последние десятилетия во множестве клинических исследований была показана зависимость сердечно-сосудистых событий от нарушения функционирования автономной нервной системы: как повышение симпатического тонуса, так и снижение вагусных влияний на сердце [18, 118, 142]. Имеется большое количество публикаций о возможностях метода ВСП как метода количественной и качественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. В настоящее время анализ ВСП применяется как метод, позволяющий прогнозировать риск жизнеопасных аритмий и ВСС у пациентов, перенесших ИМ, и у пациентов с ХСН различной этиологии [18, 70, 79, 118, 148, 149].

ВСП основана на анализе последовательных интервалов RR синусового происхождения, т.е. дыхательной (автономный контур) и недыхательной (центральный контур) синусовой аритмии. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ВСП может быть использована для интегральной оценки модулирующего влияния вегетативной регуляции, а именно – симпатовагусного баланса, на работу сердца, поскольку оно находится в особом положении, являясь акцептором многочисленных и многоуровневых воздействий [4, 18, 125, 142, 148, 149, 162]. Эта возможность имеет особое значение, потому как колебания в вегетативном обеспечении, в первую очередь симпатическая гиперакти-

вация, непосредственно задействованы в аритмогенезе, в том числе и жизнеопасных нарушений ритма [142].

При ХСН происходят специфические изменения в миокарде и вегетативной нервной системе. С одной стороны, наличие постинфарктного кардиосклероза и/или гибернирующего миокарда приводит к изменению уязвимости миокарда, электрической неомогенности ишемизированных миоцитов. С другой стороны, дисфункция ЛЖ способствует ухудшению электрической нестабильности миокарда путем повышения симпатической активности, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [132, 143]. Показана связь нарушений ВСР с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН. Временной и спектральный методы показывают снижение ВСР у этих пациентов независимо от наличия тахиаритмий [51, 84, 118].

ВСР зарекомендовала себя в выявлении пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, особенно после ИМ и с коронарогенной ХСН [51, 70, 84, 122, 132].

В то же время ВСР у пациентов с некоронарогенной ХСН, одной из причин которой является ДКМП, изучена крайне недостаточно.

На основании результатов нескольких многоцентровых исследований было установлено, что снижение показателя SDNN менее 70 мс плюс снижение ФВ менее 35% повышает риск аритмических событий в 11,6 раза, т.е. при низкой ФВ абсолютно дополнительным и важным критерием оценки прогноза пациентов с ХСН является ВСР [84].

Несколько работ было посвящено оценке тяжести ХСН с помощью ВСР. Так, R. Bigle и соавторы [35] при обследовании 70 пациентов с ХСН ФК I-IV и 11 здоровых лиц определили, что у здоровых лиц и пациентов с наивысшим значением $VO_2 \text{ max}$ (максимальное потребление кислорода) индекс LF/HF показал значительную ВСР, в то время как в группе пациентов с наименьшей величиной $VO_2 \text{ max}$ этого не наблюдалось, кроме того, в этой группе не происходило достоверного снижения ЧСС в ночное время. Авторы предполагают, что спектральный анализ ВСР наравне с определением $VO_2 \text{ max}$ может характеризовать степень тяжести ХСН.

Показано, что сочетание величины $SDNN < 100$ мс при ХМ ЭКГ с $VO_2 \max < 14$ мл/кг/мин является независимым фактором развития сердечно-сосудистых событий (однолетняя выживаемость по кривым Каплана-Мейера 63% по сравнению с 94% у остальных, $p < 0,001$) у пациентов с ХСН, где этиологическим фактором выступает ДКМП [132].

Эти данные согласуются с данными в работе L. Fauchier с соавторами, где $SDNN$ выступает как предиктор ВСС и основных аритмических событий у пациентов с ХСН [57].

J. Nolan и соавторы [118] исследовали связь ряда показателей инструментальных и биохимических исследований с механизмами смерти при ХСН. В ходе обследования 433 пациентов установлено, что кардиоторакальное отношение, КДД лж, ЖНР, уровень калия в крови и показатели ВСР: LF/HF и дневная LF – достоверно связаны с ВСС, а $SDNN$, уровень креатинина и натрия в крови – со смертностью от прогрессирования ХСН.

В исследовании Palacios M. и соавторов среди параметров ВСР только LF являлась диагностически значимой величиной при выделении пациентов с ДКМП из когорты обследованных лиц, тогда как $SDNN$ значимо не различалось у пациентов с низким и высоким риском осложнений [124].

По данным A. Pathak и соавторов [128], анализ ВСР по прогностической значимости превосходит изменение интервала Q-T.

Исследованию прогностической значимости ВСР в сравнении с ФВ ЛЖ и $VO_2 \max$ посвящена работа S. Kruger и соавторов [84]. Обследовав 222 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $< 40\%$ (из них 151 чел. с ДКМП и 71 – с ИКМП), авторы показали, что у умерших пациентов и у тех, которые были госпитализированы за время исследования, значение $SDNN$ было достоверно ниже, чем у пациентов без осложнений (118 и 142 мс, соответственно), кроме того, они достоверно различались по величине ФВ ЛЖ и $VO_2 \max$. По данным многомерного анализа, $SDNN$ обладало большей прогностической ценностью, чем ФВ ЛЖ и $VO_2 \max$. Авторы считают, что измерение ВСР улучшает стратификацию риска у пациентов с ХСН.

Bigger с соавторами [33] сравнивали результаты спектрального анализа сердечного ритма в процессе 24-часовой записи ЭКГ и коротких 5-минутных записей в течение дня и ночи. Из-

менения спектра коротких записей были подобны значениям при 24-часовых регистрациях и в группе пациентов с ХСН показали высокую способность прогнозирования смерти, независимо от ее причины.

Таким образом, исследования ВСП указывают на то, что метод ВСП помогает характеризовать степень тяжести ХСН и выделять предикторы выживаемости у этих пациентов. Установлено, что использование метода спектрального анализа помогает прогнозировать риск развития ВСС при ХСН, а метода временного анализа – общей смертности [16].

У Т. Klingenheben и соавторов ВСП в отношении развития аритмических событий вообще не имеет предсказательной ценности [79].

Еще более редко встречаются исследовательские работы, посвященные данной проблематике в условиях выполнения функциональных проб, которые приносят существенную дополнительную информацию. Среди таких проб одной из наиболее часто применяемых для определения адаптационных возможностей и реактивности обоих отделов вегетативной нервной системы является ортостатическая проба (активный и пассивный варианты) [23, 108].

1.4 Роль поздних потенциалов желудочков в оценке прогноза у пациентов с ХСН

Определение ППЖ основано на регистрации низкоамплитудных сигналов с амплитудой до 20 мкВ в конце комплекса QRS или в продолжении сегмента ST. Анатомическая основа ППЖ – гетерогенность миокарда: жизнеспособная ткань перемежается с участками некроза и фиброза, что приводит к асинхронной генерации и фрагментации электрических сигналов, замедлению распространения деполяризации. Зоны миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией могут представлять собой субстрат для re-entry – основного механизма развития ЖТ, а ППЖ являются маркерами этого аритмогенного субстрата [40, 166]. ППЖ определяются в 10-50% сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно ИБС и ДКМП [75]. В многочисленных исследованиях обнаружено достоверное преобладание ППЖ у пациентов с ХСН по сравнению с таковыми без ХСН, а

зависимости частоты встречаемости ППЖ от тяжести ФК или выраженности систолической дисфункции ЛЖ выявлено не было [166]. При этом исследования пациентов в зависимости от этиологии ХСН показали, что наиболее четкая связь между наличием ППЖ и смертностью имела только у самых тяжелых пациентов с обширной постинфарктной аневризмой ЛЖ (смертность пациентов с ППЖ составила 67%, без ППЖ 42,9%) и ДКМП (75% и 9%, соответственно) [75, 166]. В исследованиях показано, что среди пациентов с выраженной дилатацией полостей сердца показатели смертности существенно выше у тех, у которых имеются ППЖ, причем наиболее достоверные различия имеются у лиц с увеличенным КСО [24]. Предсказательная ценность положительного результата (обнаружения ППЖ) составляет 10-30%, тогда как отрицательного – до 95% [24, 71, 90, 166]. L. Fauchier и соавторы считают ППЖ одним из прогностических факторов фатальных событий у пациентов с ДКМП [57]. G. Iannucci и соавторы рассматривают ППЖ как маркер пациентов с ДКМП, склонных к ЖТ. В этом отношении чувствительность метода составила 100%, специфичность – 87%, предсказательная точность – 81%, однако последующее диспансерное наблюдение не выявило прогностического значения ППЖ [75].

1.5 Значение дисперсии интервала Q-T в оценке прогноза у пациентов с ХСН

Нарушения процесса реполяризации желудочков, оцениваемые по Q-Td, традиционно рассматриваются в литературе также как один из показателей риска развития ВСС [53]. Q-Td представляет разницу между максимальным и минимальным его значением в каждом из 12 отведений. Повышенная вариабельность длительности интервала Q-T свидетельствует о выраженной неоднородности процессов реполяризации (дисперсия реполяризации) и готовности миокарда к аритмиям. A. Pathak и соавторы показали, что различия в длительности интервала Q-T имели важное прогностическое значение для оценки возможного летального исхода у пациентов с прогрессирующей застойной ХСН [128, 154]. Были обследованы 104 пациента (средняя ФВ $<22 \pm 10\%$), которые затем наблюдались на протяжении 19,6 месяцев. Уровень смертности у пациентов с QT-d >90 мс

был в 2,8 раза выше, чем у пациентов с $Q\text{-Td} < 90$ мс. Выживаемость в группе пациентов с $Q\text{-Td} > 90$ мс составил 50%, тогда как в группе с $Q\text{-Td} < 90$ мс этот показатель был значительно выше – 82% ($p < 0,0008$) [43, 134]. Примечательно, что неоднородность желудочковой реполяризации позволяет оценить вероятность смерти от прогрессирования ХСН (прогрессирующего снижения насосной функции сердца), но не является маркером риска ВСС [134]. По данным Dabag и соавторов, $Q\text{-Td} > 60$ мс имеет 92% чувствительность и 81% специфичности в предсказании смерти от патологии сердца [52]. Особенно повышается диагностическая ценность при сочетании повышенного уровня BNP и увеличения $Q\text{-Td}$ [168]. По результатам исследования L. Fauchier и соавторов, в течение срока наблюдения 53 ± 41 мес. прогностическое значение $Q\text{-Td}$ у пациентов с неишемической кардиомиопатией не было доказано [57]. В работе R.L. Wilensky и соавторов отмечено, что у пациентов с ДКМП не выявлено изменений в длительности интервала Q-T при сопоставлении с группой сравнения [171].

1.6 Роль фракции выброса левого желудочка в оценке прогноза у пациентов с ХСН

Поскольку отрицательное прогностическое значение нарушения систолической функции сердца при ХСН не вызывает сомнений, ключевым параметром оценки прогноза при ХСН стало использование ФВ ЛЖ, поэтому первостепенная роль в диагностике и оценке тяжести ХСН отводится ЭхоКГ также в силу простоты, безопасности и распространенности методики [66, 67]. В клиническом испытании MACAS снижение ФВ было единственным значимым предиктором нарушений ритма у пациентов с ДКМП [127, 130]. Увеличение ФВ на 10% сопровождалось снижением смертности через 2 года (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,48-0,78; $p < 0,001$). Частота смерти от аритмий у пациентов с ФВ 31-40%, 21-30% и $< 20\%$ составила 3,2, 7,7 и 9,4%, соответственно, в течение года [136]. В другом исследовании отмечено, что смертность в течение 3,5 лет составила 20% у пациентов с ФВ менее 40%, в половине случаев смерть наступала внезапно [175]. При оценке риска ВСС чувствительность пониженной ФВ (менее 35%) составила 40%, специфичность – 78%, положительная

предсказательная точность – 14% [51]. В клиническом исследовании BEST предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с клинически выраженной СН признаны индекс КДО ЛЖ, время замедления потока на митральном кольце и ширина vena contracta (местное сужение потока на уровне митрального клапана) [80].

1.7 Клиническое значение оценки мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, триптофана и серотонина в плазме крови в развитии и прогрессировании ХСН

Современные подходы к пониманию механизмов развития ХСН привели к снижению прогностической значимости большинства известных неинвазивных методов оценки электрической нестабильности миокарда. Неоднозначность полученных результатов свидетельствует о необходимости продолжения исследований с целью поиска более существенных аргументов для понимания механизмов электрической нестабильности миокарда при ХСН, что определяет необходимость проводить исследования, направленные на поиск наиболее значимых маркеров риска, причем не только из ряда ЭКГ методов, что позволит повысить точность диагностики и внедрение более эффективных методов прогнозирования [164].

1.7.1 Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при ХСН

В последние годы для диагностики и оценки прогноза ХСН все шире стали использоваться биохимические маркеры [103, 106]. Одним из главных кандидатов на роль биомаркера в оценке прогноза пациентов с ХСН является BNP [54, 55, 95, 109, 131, 153].

Значение BNP при ХСН изучалось в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское и Американское общества кардиологов включили лабораторное определение BNP в крови в список необходимых обследований пациентов с ХСН. Данный тест обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, поэтому предлагается использование этого теста преимущественно для исключения ХСН [31, 41].

BNP, секретируясь желудочками сердца в ответ на увеличение напряжения стенки и перегрузку давлением, является надежным критерием в диагностике, контроле эффективности

терапии СН [49, 54, 55, 89, 109, 153, 170]. В ряде исследований предсказательной ценности BNP у пациентов с ХСН в когорту обследованных включали и пациентов с ДКМП и ИКМП. Результатом стало утверждение, что BNP является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН [101, 126]. Так, в работе B.S. Van Cheng отмечено, что уровень BNP <430 пг/мл имел 96%, а <800 пг/мл – 94% отрицательное предсказательное значение, тогда как у умерших пациентов от декомпенсации ХСН в ходе лечения наблюдался подъем уровня BNP в среднем до 990 пг/мл [161].

Наиболее убедительные доказательства прогностической роли уровня BNP получены в крупном исследовании Val-HeFT [25, 86], включавшем 4300 пациентов. Среди данных лиц наибольшая летальность была выявлена при уровне пептида более 238 пг/мл (32,4%), а в группе пациентов с уровнем менее 41 пг/мл летальные исходы составили лишь 9,7%. Через 4 мес. при повторном определении BNP получены следующие данные: среди пациентов с повышением уровня BNP на 30% и более от исходного смертность составила 19,1%, а при снижении этого показателя на 45% и более смертность была 13,6%. По выражению B. Vozkurt и D. Mann, эти данные «... являются научной базой... для использования биомаркеров в оптимизации лечения сердечной недостаточности в будущем» [37].

Т. Tsutamoto и соавторы [158] наблюдали 185 пациентов с ХСН II—IV ФК проспективно в течение 2 лет. Все пациенты находились на стабильной терапии не менее 4 месяцев, за это время смерть от сердечно-сосудистых заболеваний наступила у 65 человек. При многофакторном анализе клинических показателей пациентов было установлено, что только давление заклинивания легочной артерии и уровень BNP оказались независимыми предикторами смерти у этих пациентов, причем каждое повышение BNP на 10 пг/мл было связано с 3% повышением риска сердечно-сосудистой смерти за период наблюдения.

По данным J. Koglin и соавторов [82], чувствительность определения BNP составила 88%, специфичность – 75%. Точка деления равнялась 107 пг/мл. Авторы оценивали состояния «ухудшения», которые включали прогрессирование СН, смерть и трансплантацию сердца. Прогностическое значение BNP было

сопоставимо с результатами «Шкалы выживаемости при ХСН» (Heart failure survival scale). Авторы пришли к выводу, что при BNP выше 94 пг/мл специфичность приближается к 100% для выявления всех пациентов группы высокого риска.

Показано, что высокий уровень BNP имеет место при различных формах фибрилляции предсердий [174], и высокий уровень BNP предопределяет повышенную степень риска развития аритмий со смертельным исходом у пациентов с дисфункцией ЛЖ [96, 111]. Прогностическое значение уровня BNP как долгосрочного фактора, предопределяющего смертность при ССЗ, значительно выше, чем, например, определение уровня С-реактивного белка [39].

В работе К. Maeda и соавторов показано, что определение BNP имеет прогностическое значение для оценки выживаемости, ЖНР сердца и тяжести изменений гемодинамики у пациентов с ХСН [94]. Проведенные исследования показали, что наиболее высокие показатели уровня BNP были у пациентов с СН и с ЖНР сердца высоких градаций по сравнению с пациентами, у которых были ФП и хроническая синусовая тахикардия. Указанное, вероятно, обусловлено тем, что высвобождение BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках при ЖНР [1, 31, 41]. Последнее подтверждается данными М.А. Silver и соавторов (2006), полученными в результате 10-летнего наблюдения за 15 тысячами здоровых людей, от том, что при наличии бессимптомной одиночной Жел-ЭС уровень BNP был значимо выше и смертность возрастала в 3 раза по сравнению с таковыми показателями у пациентов без экстрасистолии [145].

1.7.2 Клиническое значение гомоцистеина при ХСН, связь с нарушениями ритма сердца

Нельзя обойти вниманием многочисленные исследования, посвященные связи развития ХСН и эндотелиальной дисфункции. Под термином «дисфункция эндотелия» подразумевается нарушение нормального гомеостаза свойств сосудистого эндотелия, что включает эндотелий-зависимую регуляцию тонуса сосудов, гемостатическую и воспалительную функции [58, 150]. Часто это состояние связывают с нарушением эндотелий-

зависимой релаксации кровеносных сосудов, что является не только ранним проявлением атерогенеза, но и предшественником серьёзных сердечно-сосудистых осложнений.

Во многих экспериментах на животных и при наблюдении у людей показано, что ННсу способствует дисфункции эндотелия, при которой нарушается синтез NO и его биодоступность из-за генерации свободных радикалов кислорода и снижения активности ферментов антиоксидантов, а уровень нарушений эндотелий-зависимой релаксации при этом подобен как и при действии других факторов риска ХСН – гиперхолестеринемии, гипертонии, гипергликемии и почечной недостаточности [58, 69, 121, 137, 165].

По всей вероятности, ННсу действует несколькими путями: снижает биодоступность NO за счёт повышения его окислительной инактивации. Окислительный стресс до недавнего времени считался основным механизмом патогенного действия Нсу, особенно его способность таким образом нарушать вазодилатацию [58, 69, 97]. Действительно, нарушение опосредованной NO эндотелий-зависимой вазодилатации – характерное явление при атерогенезе и других сердечно-сосудистых заболеваниях. NO – не только важнейший вазодилататор, но также регулятор агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов к стенке сосудов, ингибитор миграции и роста гладкомышечных клеток сосудов. Нсу индуцирует выработку провоспалительных цитокинов. Сейчас уже ни у кого не вызывает сомнений, что иницирующим моментом атерогенеза является адгезия моноцитов на повреждённый эндотелий стенки сосудов, индуцируемый провоспалительными факторами и/или цитокинами [98, 102, 115, 143].

Кроме того, при ННсу в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов наблюдаются явления стресса эндоплазматической сети (ER stress), что вызывает клеточный ответ на накопление несформированных белков и инициирует апоптоз. ННсу является инициатором апоптоза – клеточного апоптоза вследствие нарушения межклеточных контактов. То есть ННсу способна вызывать окислительный стресс, дисфункцию и апоптоз эндотелиальных клеток сосудов. Зная это, более понятна роль Нсу в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме воздействия непосредственно на синтез и катаболизм NO, у Нсу есть ещё ряд свойств, негативно отражающихся на функциях эндотелия. К ним относится стимуляция провоспалительных процессов, при которых Нсу индуцирует наработку провоспалительных цитокинов, превращая локальное воспаление в генерализованный процесс [46, 97].

При ННсу, также как и при других патологических процессах (ишемии, гипоксии, воспалении, дислипидемии), важную роль играет нарушение липидного обмена и усиление свободно-радикального ПОЛ (перекисное окисление липидов) [69, 77, 83]. Патологические эффекты ПОЛ вызывают грубые нарушения метаболизма кардиомиоцитов в клетках проводящей системы сердца, которые могут обуславливать электрическую нестабильность миокарда. Продукты ПОЛ вызывают изменения липидного состава саркоплазматического ретикулума и сарколеммы кардиомиоцитов. Активация ПОЛ влечет за собой повреждение митохондрий и углубление дефицита АТФ, что приводит к нарушению сократимости миокарда и прогрессированию ХСН. Одновременно наблюдается снижение активности мембрано-связанных ферментов, играющих ключевую роль в поддержании трансмембранного потенциала кардиомиоцитов [64, 91, 100, 129, 163].

Кроме того, неблагоприятные эффекты ННсу связывают с его протромбогенностью (кстати, именно концентрация секретируемых эндотелием белков, таких как тромбомодулин, фактор Виллебранта (vWF) и тканевого ингибитора активатора плазминогена, растет при ННсу, что может служить маркером дисфункции эндотелия), активацией оксидантного стресса и провоспалительных факторов [68, 163].

Уровень Нсу и смертность при сердечно-сосудистой патологии имеют высокую степень достоверной корреляции даже независимо от уровня других факторов риска, таких как САД и С-реактивный белок [46, 129]. Например, на это указано в работе Nygard с соавторами [119], изучавшими влияние уровня Нсу на смертность пациентов с ангиографически установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Через 4,6 года из наблюдавшихся 587 пациентов умерли 64, у которых уровень Нсу ниже 9 $\mu\text{mol/L}$ был лишь у 3,8%, тогда как у 24,7% концентрация Нсу была выше 15 $\mu\text{mol/L}$.

В ряде исследований показана взаимосвязь уровня Нсу со структурой миокарда, его сократительной функцией и функциональным классом СН, где ННсу являлась независимым маркером риска застойной СН [21, 45, 64, 72, 74, 91, 112, 140, 151, 163, 167], известного фактора риска электрической нестабильности миокарда.

Возможными механизмами аритмогенного действия Нсу являются удлинение или увеличение дисперсии монофазной части потенциала действия, удлинение интервала Q-T, развитие ранних постдеполяризаций, ацидоз и усиление клеточного повреждения [144, 150]. Кроме того, в этот процесс могут быть вовлечены глутаматные NMDA рецепторы (антагонистом их является Нсу), которые находятся в кардиомиоцитах. Что касается ионных основ наблюдаемых электрофизиологических эффектов Нсу, то это угнетение задержанного тока K^+ , а также стимуляция работы Na каналов (замедление инактивации и быстрое восстановление Na -каналов) [28, 58].

1.7.3 Роль триптофана и серотонина в развитии ХСН, связь с нарушениями ритма

Тгр метаболизируется двумя путями: первый – гидроксилазный путь обмена триптофана. Последний представляет собой источник синтеза ряда соединений с высокой биологической активностью, в том числе 5-НТ и Mel, является мощным эндогенным антиоксидантом и регулятором иммунной системы и из-за существенно более высокого содержания в периферических тканях (за пределами центральной нервной системы – ЦНС), в частности, в тромбоцитах, может принимать участие в формировании про- или антиоксидантного статуса в сердце [42, 44, 66, 88, 138, 147, 177, 178]. Поэтому его содержание, как и содержание его предшественников Тгр и 5-НТ, может отражать состояние антиоксидантной системы при дисфункции эндотелия, тромбоцитарных факторов гемостаза. Однако прямое использование концентрации мелатонина для оценки прооксидантно-антиоксидантного статуса затруднено из-за подверженности этого показателя высокоамплитудным циркадным изменениям: в светлое время суток содержание мелатонина в крови человека не превышает 10 пг/мл, в тёмное – повышается до 200 пг/мл и более [21].

Основной же пул Trp (до 90%) подвергается воздействию гем-содержащих энзимов: триптофан-2,3-диоксигеназы и индоламин-2,3-диоксигеназы – мощных окислителей, трансформирующих Trp в N-формилкинуруенин (так называемый кинуруениновый путь). Описанные реакции могут запустить ряд патологических реакций, являющихся как следствием локального снижения концентрации Trp, 5-НТ, а также Mel, так и действием продуктов кинуруенинового метаболизма [65, 169].

Данные изменения негативно отражаются как на функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы (снижение ВСР, дисфункция эндотелия и прогрессирование атеросклероза), так и на прогнозе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Сердце, как и другие висцеральные органы, имеет вегетативную иннервацию, включая интрамуральные ганглии, которые содержат ферменты, обладающие не только собственной катехоламинергической активностью, но и серотонинергической активностью (в них обнаружена триптофан-гидроксилаза) [146].

5-НТ необходим для нормального морфогенеза сердца в период эмбрионального развития [61]. Его регуляторное воздействие проявляется в процессах пролиферации, дифференциации, структурной и функциональной организации сердца [87, 113, 114, 176].

Длительный прием Trp вызывает снижение АД, уменьшение массы миокарда у крыс с дезоксикортикостеронацетатиндуцированной гипертензией, у солечувствительных крыс линии Dahl. При выполнении нагрузочной пробы Trp (50 мг/кг массы тела) значимое снижение давления происходило уже через 1,5-2 часа, но только у пациентов с гипертензией. При этом уровни Trp и 5-НТ исходно не различались у гипер- и нормотоников [60, 62, 63, 85].

Отмечено, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний определенное значение имеет системное воспаление и иммунная активация (особо хорошо это заметно на примере прогрессирования атеросклероза). Степень деградации Trp по кинуруениновому пути предлагалось использовать в качестве маркера иммунной активации и субклинического воспаления, поскольку секретируемый Т-хелперами 1 типа интерферон- γ в эксперименте стимулировал в макрофагах синтез неоптерина и деградацию

Тгр, а статины, проявившие противовоспалительные эффекты, через ингибирование интерферон- γ -опосредованных патогенетических путей тормозили вышеуказанные эффекты [26, 27, 47, 116, 169, 173].

Установлено, что данные изменения связаны с активацией индоламин-2,3-диоксигеназы – фермента, превращающего Тгр в кинуренин [157]. В ранее опубликованных работах было продемонстрировано, что у значительной части пациентов с коронарной болезнью, верифицированной с помощью коронарографии, определялось повышенное отношение кинуренин/Тгр, что совпадало со сниженной концентрацией Тгр и увеличенной концентрацией неоптерина, что отражает иммунную активацию, по сравнению со здоровой группой. Причем повышенное отношение кинуренин/Тгр было более ранним предиктором ИБС, чем концентрация Нсу >15 мкмоль/л, а увеличенная концентрация кинуренина плазмы – продукта деградации Тгр – являлась более достоверным маркером активности ИБС, чем клинические проявления ИБС. То есть ИБС и иммунная активация ассоциируются с увеличенными показателями деградации Тгр и позволяют лучше понять патогенез ИБС [110, 135, 156, 169].

Со снижением уровня Тгр связывают и психические расстройства, депрессии у кардиологических пациентов [38, 76, 81, 92, 94].

Таким образом, снижение уровня Тгр, особенно сопровождаемое повышенной продукцией его метаболитов, ассоциировано с развитием и прогрессированием ИБС и, следовательно, ХСН.

Метаболиты производного L-триптофана кинуренина снижают эффективность синтеза АТФ в глутамат/малат-потребляющих митохондриях кардиомиоцитов. Таким образом, флуктуации в метаболизме кинуренина могут оказывать влияние на формирование нарушений тканевого дыхания в сердце и явиться причиной развития патологического процесса в нем [29, 30].

В экспериментах на животных и культурах тканей показано, что Тгр (и Mel) при введении увеличивают уровень NO. Некоторые авторы считают, что анти- β -адренергический эффект Тгр (и Mel) в сердце опосредован именно его влиянием на NO синтетазу [156].

В последнее время обращается внимание на Тгр как на мишень для окислительного стресса (наряду с тирозином и гистидином), который как в свободном виде, так и в составе белков, реагируя со свободными радикалами, включая кислород, является источником перекисей в большом количестве, в том числе в интактных клетках [155, 156].

Снижение поступления Тгр и, как следствие, уменьшение синтеза 5-НТ и Mel может приводить к снижению ВСП, что, как известно, является неблагоприятным прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий [38].

В экспериментальной аритмологии L-кинуренин, 3-гидроксикинуренин, ксантуреновая и хинолиновая кислоты в концентрации 10^{-6} - 10^{-3} моль/л вызывали брадикардию. 3-гидроксиантралиновая кислота в концентрациях 10^{-5} и 5×10^{-5} моль/л способствовала активации эктопических очагов (экстрасистолии и пароксизмы тахикардии). Экспериментальные данные подтверждаются и клиническими наблюдениями: повышение уровня кинуренина наблюдали при брадиформе фибрилляции предсердий, синдроме слабости синусового узла, а также при тахиаритмиях. Причем коррекция межуточного обмена Тгр и нормализация накопления кинуренина сопровождалась стабилизацией электрофизиологического состояния миокарда в эксперименте, а в клинике отмечалась положительная динамика [32, 139].

Все вышеперечисленное позволяет предполагать вовлечение Тгр в патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХСН и возможность использования уровней продуктов гидроксилазного пути обмена Тгр для комплексной характеристики нарушений у пациентов с ХСН.

Заключение

1. У пациентов с ХСН существует повышенный риск возникновения ЖНР, которые являются значимой причиной развития и прогрессирования ХСН, а также смертности этих пациентов. Поэтому изучение механизмов нарушения ЖНР, протекающих на фоне ХСН, вызывает особый интерес в связи с их потенциальной опасностью для жизни пациента.

2. ЖНР возникают у пациентов, у которых существует структурная перестройка (ремоделирование) миокарда, связан-

ная с ХСН. Проведенные исследования достаточно четко указывают на неразрывность анатомо-морфологических изменений миокарда и изменений его электрофизиологических характеристик, приводящих к электрической нестабильности миокарда.

3. Анализ ВСП является доступным и высокоинформативным методом определения состояния ВНС у пациентов с ХСН. Показано, что по изменениям ВСП можно характеризовать степень тяжести ХСН и выделять предикторы выживаемости у этих пациентов. Анализ Q-Td и ППЖ позволяет прогнозировать риск жизнеопасных аритмий и ВСС у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза.

4. ННсу способна вызывать окислительный стресс, дисфункцию и апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, а также индуцирует наработку провоспалительных цитокинов, поэтому становится более понятна роль Нсу в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показана взаимосвязь уровня Нсу со структурой миокарда, его сократительной функцией и ФК СН, где ННсу являлась независимым маркером риска застойной СН – известного фактора риска электрической нестабильности миокарда. Поэтому нами предполагается, что существует связь уровня общего Нсу в плазме крови и аритмий.

5. Вовлечение Тгр в патогенетические механизмы развития и прогрессирования ХСН и возможность использования уровней продуктов гидроксилазного пути обмена Тгр для комплексной характеристики нарушений у пациентов с ХСН.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь структурных и функциональных параметров сердца с уровнями гомоцистеина, триптофана и серотонина у пациентов с ХСН и нарушениями ритма сердца и определить их влияние на выживаемость.

Задачи исследования

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

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

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

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

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

Обследованы 250 пациентов кардиологического профиля на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ». Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем. В исследование включались мужчины и женщины с клинически выраженной ХСН с ишемической и неишемической этиологией заболевания. Пациенты были разделены на 4 группы на основании нозологической формы, стадии ХСН и ФК ХСН, ФВ ЛЖ. 1-ю группу составили 27 человек с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП): (24 (88,9%) мужчины, 3 (11,1%) женщины, средний возраст $43,5 \pm 8,9$). 2-я группа была сформирована из 49 пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) (43 (87,8%) мужчины, 6 (12,2%) женщин, средний возраст $60,2 \pm 10,3$). 3-я группа была образована из 148 (111 (75,0%) мужчин, 37 (25,0%) женщин, средний возраст $61,3 \pm 10,5$) пациентов с хронической ИБС с различной выраженностью сердечной недостаточности (Н1-2б). В 4-ю группу (сравнения) включили 26 человек с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК I-II и ФВ ЛЖ $>50\%$, с

нарушениями ритма (19 (73,1%) мужчин, 7 (26,9%) женщин, средний возраст $54,8 \pm 9,3$).

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

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

Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1995 г.) и Европейской рабочей группы по кардиомиопатиям (1999 г.) при наличии следующих признаков: увеличение КДД лж >58 мм ($>2,7$ см/м² поверхности тела) и уменьшении ФВ лж $<40-45\%$ методом исключения.

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

В исследовании у 66 человек (26,4%) регистрировалась Н1 стадия ХСН, у 103 пациентов (41,2%) – Н2а стадия ХСН, у 55 (23,2%) – Н2б-3 стадия ХСН.

В таблице 2.1 представлены данные по распределению пациентов групп 1-4 в зависимости от стадии ХСН, ФВ и ФК ХСН.

Таблица 2.1 – Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели		Группа 1 ДКМП (n=27)	Группа 2 ИКМП (n=49)	Группа 3 ИБС (n=148)	Группа 4 сравнения (n=26)
Пол	муж.	24 (88,9%)	43 (87,8%)	111 (75,0%)	19 (73,1%)
	жен.	3 (11,1%)	6 (12,2%)	37 (25,0%)	7 (26,9%)
Возраст, лет		$43,5 \pm 8,9$	$60,2 \pm 10$	$61,3 \pm 10$	$54,8 \pm 9,3$
Артериальная гипертензия		5 (18,5%)	39 (79,5%)	132 (89,2%)	18 (69,2%)
Инфаркт миокарда		0	28 (57,1%)	73 (48,3%)	1 (3,8%)
Стадия ХСН	0	0	0	0	22 (76,9%)
	1	1 (3,7%)	2 (4,1%)	63 (42,6%)	4 (23,1%)
	2а	6 (22,2%)	18 (36,7%)	79 (53,4%)	0
	2б	19 (70,4%)	28 (57,2%)	6 (4,0%)	0
	3	1 (3,7%)	1 (2,0%)	0	0

Показатели		Группа 1 ДКМП (n=27)	Группа 2 ИКМП (n=49)	Группа 3 ИБС (n=148)	Группа 4 сравнения (n=26)
Фракция выброса, %	<35%	15 (55,6%)	20 (40,8%)	4 (2,7%)	0
	35-50%	12 (44,4%)	29 (59,1%)	65 (43,7%)	0
	>50%	0	0	79 (53,6)	26 (100%)
Функциональный класс NYHA	ФК I	0	0	21(14,1%)	24 (92,3)
	ФК II	6 (22,2%)	21(42,9%)	82(55,4%)	2 (7,3)
	ФК III	17 (63%)	23 (46,9%)	28 (18,9%)	0
	ФК IV	4 (14,8%)	5 (10,2)	17 (11,4%)	0

В группе 1 значимо чаще наблюдалась Н2б стадия ХСН – 70,4% (19 из 27), (Фишера двусторонний тест $p<0,001$). В группе 2 – Н2а и Н2б стадии ХСН значимо не различались и регистрировались чаще (Фишера двусторонний тест $p<0,001$) (таблица 2.1). В группе 3 – Н2а и Н1 стадии значимо не различались между собой и регистрировались чаще ($p<0,001$). В группе 4 значимо реже определялась Н1 стадия по сравнению с Н0.

Таким образом, Н1 стадия значимо чаще регистрировалась в группе 3, чем в группах 1 и 2 (Фишера двусторонний тест $p<0,001$). Н2а стадия ХСН незначимо чаще встречалась в группе 3, чем в группе 2, но значимо чаще, чем в группе 1 ($p<0,01$). Н2б-3 стадия ХСН статистически значимо не различалась между группами 1 и 2 и регистрировалась чаще, чем в группе 3 ($p<0,001$).

ФК ХСН устанавливался в соответствии с критериями Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с помощью теста с 6-минутной ходьбой. У пациентов в группе сравнения значимо чаще определялся ФК I, в группе 1 преобладали пациенты с ФК III, в группе 2 частота встречаемости ФК II и ФК III значимо не различалась и в группе 3 преобладали лица с ФК II (таблица 2.1).

В исследовании у 39 пациентов отмечалась ФВ <35%, 106 человек имели ФВ 35-50% и у 105 – ФВ >50%. В группе 1 пациенты с ФВ <35% и ФВ 35-50% значимо не различались и составляли 55,6% (15 из 27) и 44,4% (12 из 27) (таблица 2.1). Однако в группе 2 ФВ 35-50% регистрировалась значимо чаще, чем ФВ <35%: 59,1% (29 из 49) против 40,8% (20 из 49), ($p<0,05$). В группе 3 ФВ >50% регистрировалась значимо чаще, чем ФВ 35-50% и ФВ <35% ($p<0,001$).

Распространенность АГ значимо не различалась между группами 2, 3 и 4, но встречалась значимо чаще, чем в группе 1 ($p<0,05$). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте ИМ в анамнезе между группами 2 и 3, но частота ИМ была значимо чаще в этих группах, чем в группе сравнения ($p<0,001$) (таблица 2.1).

Продолжительность ХСН колебалась от 1 года до 7 лет и составила в среднем $4,1\pm 0,16$ лет. Группы значимо не различались по половому составу, однако имелись таковые различия по возрасту ввиду неоднобразной эпидемиологии заболеваний: так, ДКМП дебютирует в возрасте 30-45 лет, ИБС же в подавляющем большинстве случаев, за некоторыми исключениями (одновременное сочетание многих факторов риска), проявляет себя в более зрелом возрасте.

2.2 Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ в исследуемых группах

Наибольшие объемы и размеры ЛЖ и снижение ФВ лж отмечены в группе 1 (рисунок 2.2.1). ФВ лж в этой группе снижена в 2 раза (33 (26-40)%) по сравнению с группой 4 и значимо ниже, чем в группах 2 и 3 ($p<0,05$). Показатели КСО лж и КДО лж статистически значимо различались между группами, и в группе 1 составили: 158 (118-200) и 235 (200-266) мл, в группе 2 составили 118 (97-167) и 195 (172-255) мл, в группе 3 составили 59 (44-86) и 145 (118-175) мл и в группе сравнения – 35 (30-42) и 107 (100-131) мл, соответственно. Показатели КСД лж и КДД лж статистически значимо ($p<0,05$) различались в исследуемых группах и составили: 57 (50-62) и 68 (63-73) мм в группе 1; 51 (46-59) и 64,5 (60-70) мм в группе 2; 37 (33-44) и 55 (51-60) мм в группе 3; 31 (28-33) и 48 (46-52) мм в группе 4. В группе 1 степень вторичной митральной и трикуспидальной регургитации определялась значимо выше (2,78 (1,8-3) и 2,4 (1,4-2,8) ст.), чем в группах 2, 3 и 4 ($p<0,05$). Показатели ЛП и ПЖ значимо не различались в группах 1 и 2, но статистические различия получены при сравнении с группами 3 и 4.

На рисунках 2.2.1-2.2.4 представлено соотношение величин показателей ЭхоКГ в зависимости от стадии ХСН.

У пациентов с IIb-III стадией ФВ лж достоверно ниже

($p < 0,0001$), чем у пациентов без признаков ХСН и Н1, Н2а стадиями, и равна 32 (26-39)% (рисунок 2.2.1).

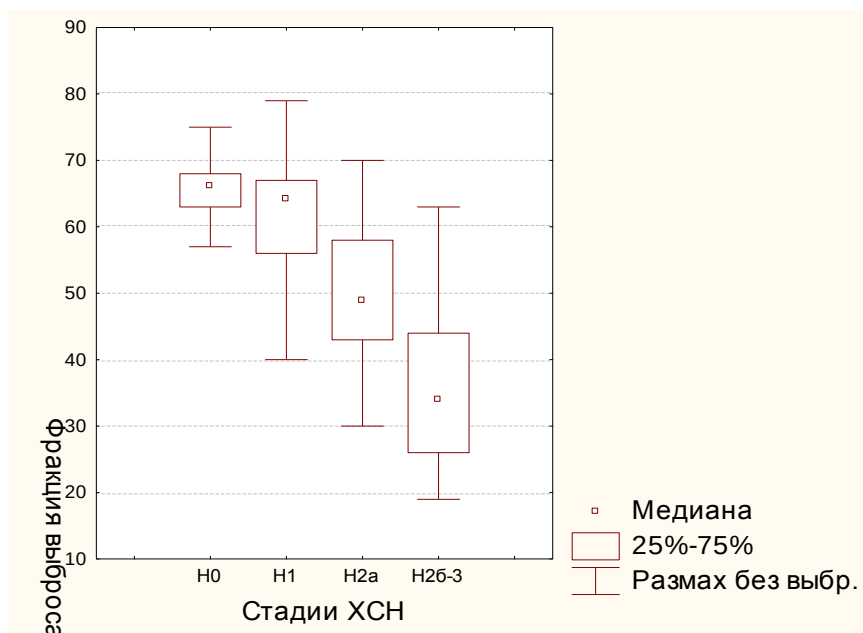


Рисунок 2.2.1 – Значение ФВ при распределении пациентов по стадиям ХСН

Показатели КСО лж и КДО лж у пациентов с Н2б-3 стадией составили 145 (103-210) мл и 235 (185-260) мл, соответственно, ($p < 0,0001$) (рисунок 2.2.2).

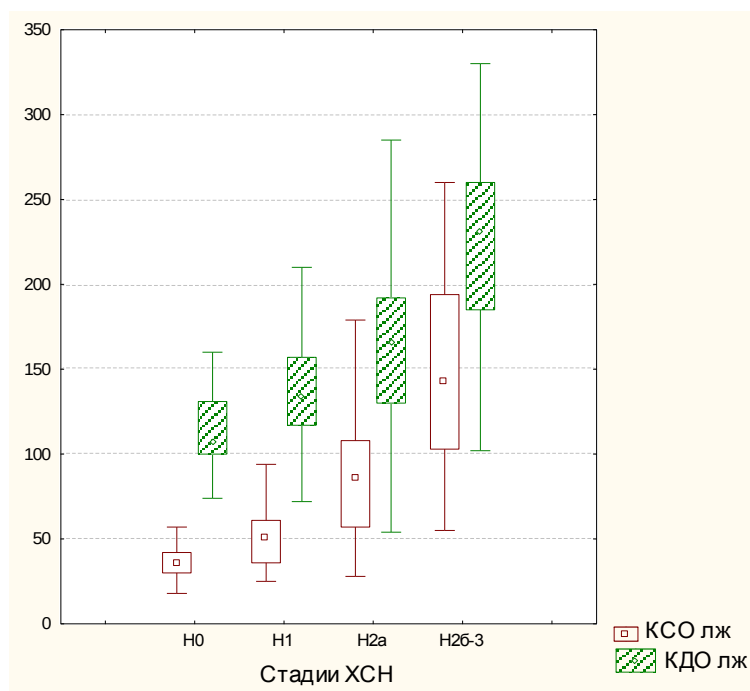


Рисунок 2.2.2 – Значение КСО ЛЖ и КДО ЛЖ при распределении пациентов по стадиям ХСН

Как видно из рисунка 2.2.3, показатели КСД лж и КДД лж значительно различались в группах при распределении пациентов по стадиям ХСН ($p < 0,0001$).

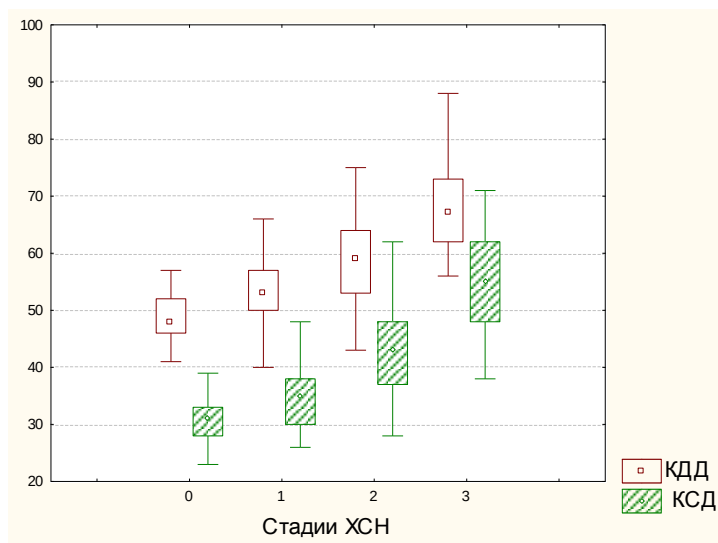


Рисунок 2.2.3 – Значение КСД ЛЖ и КДД ЛЖ при распределении пациентов по стадиям ХСН

У пациентов с H2б-3 стадией показатели КСД лж и КДД лж были значимо выше и равны 55 (48-62) и 67 (62-73) мм, соответственно. Достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателей ЛП и ПЖ имело место у пациентов с H2б-3 стадией по сравнению с пациентами с H0, H1, H2а стадиями (рисунки 2.2.4.-2.2.5).

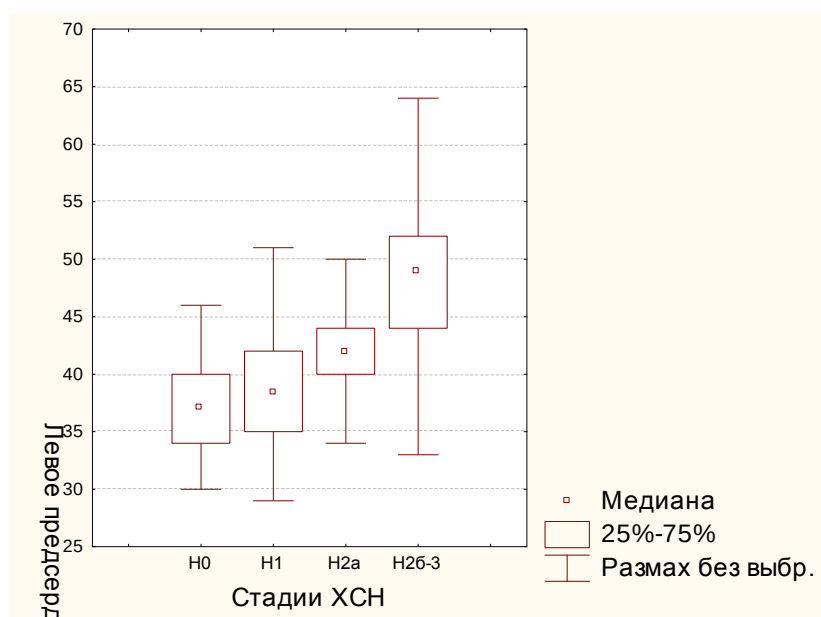


Рисунок 2.2.4 – Значение ЛП при распределении пациентов по стадиям ХСН

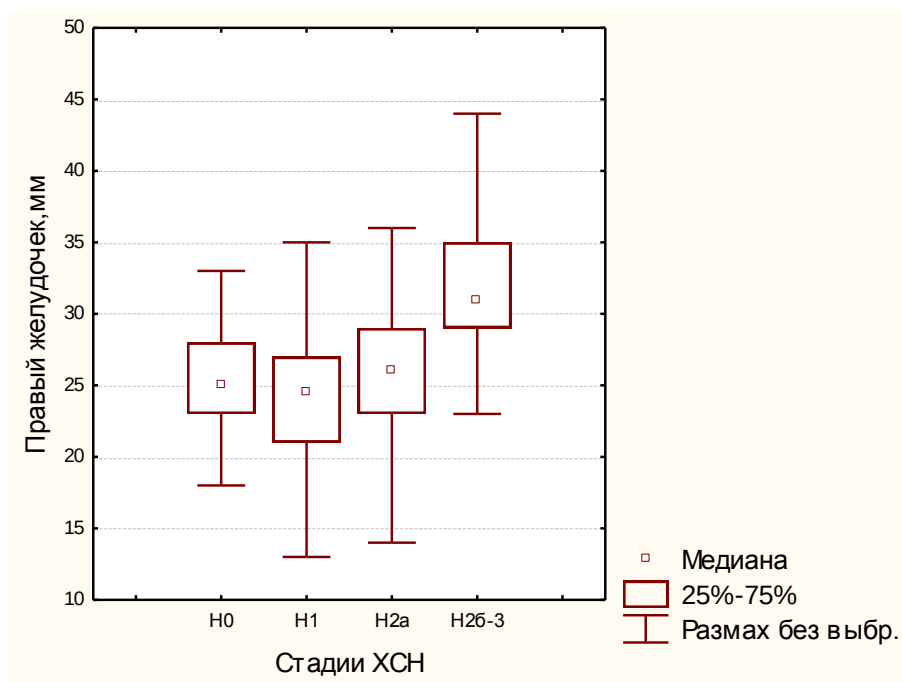


Рисунок 2.2.5 – Значение ПЖ при распределении пациентов по стадиям ХСН

Значения изучаемых показателей ЭхоКГ значительно различались среди 4-х групп пациентов. Наименьшие различия представлены между группами 1 и 2. Однако у лиц группы 1 показатели, характеризующие степень дилатации полостей и снижение систолической функции ЛЖ, были более выраженными, чем у пациентов группы 2.

2.3 Сравнительная характеристика ишемических эпизодов в исследуемых группах

Частота возникновения и продолжительность ишемических эпизодов в исследуемых группах представлены в таблице 2.3.1.

Как видно из таблицы 2.3.1, в группе 1 не было зарегистрировано эпизодов ишемии по результатам ХМ ЭКГ, в группах 2, 3, 4 зарегистрированы эпизоды как болевой, так и безболевой ишемии миокарда, причем достоверные различия в показателях ХМ ЭКГ наблюдались между группами 2, 3 и группой сравнения. В группах 2 и 3 отмечались большее количество эпизодов ишемии за сутки, большая общая продолжительность эпизодов ишемии при значимо большей суммарной ишемии миокарда ($p < 0,05$).

Таблица 2.3.1 – Частота возникновения и продолжительность ишемических эпизодов в исследуемых группах пациентов

Показатели	Группа 2 ИКМП (n=49)	Группа 3 ИБС (n=148)	Группа 4 сравнения (n=26)	P
Число наблюдений, %	27,4(n=13)	28,6(n=42)	11,4(n=3)	$p_{2,3-4}<0,05$
ЧСС: уд/мин: безболевые эпизоды: болевые эпизоды:	86,8±4,08 80,9±2,06	128,1±3,1 102,4±1,8	89,4±3,05 88,4±5,01	$p_{3-4}<0,01$
Количество эпизодов за сутки: безболевые эпизоды: болевые эпизоды:	4,1±0,23 3,8±0,31	4,4±0,42 4,6±0,21	1,5±0,35 0,9±0,29	$p_{2,3-4}<0,05$ $p_{2,3-4}<0,01$
Амплитуда смещения сегмента ST, мм: безболевые эпизоды: болевые эпизоды:	1,9±0,14 2,1±0,11	2,1±0,05 2,4±0,04	1,5±0,01 1,6±0,11	$p_{3-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,05$
Общая продолжи- тельность, мин.: безболевые эпизоды: болевые эпизоды:	37,2±4,6 26,6±4,6	24,2±12,3 40,4±2,6	11,1±4,6 10,7±0,17	$p_{2,3-4}<0,01$ $p_{2,3-4}<0,05$
Суммарная ишемия миокарда, мин.	66,3±5,2	64,7±4,1	20,8±3,2	$p_{2,3-4}<0,05$

2.4 Уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в исследуемых группах

Верификация наличия ХСН осуществлялась на основании выявления превышения референтного значения в плазме крови BNP, обладающего высокой отрицательной прогностической ценностью.

На рисунке 2.4.1 отражены значения BNP в группах пациентов.

Как представлено на рисунке 2.4.1, в группах 1 и 2 значения BNP составили 453 (320-868) пг/мл и 234 (134-575) пг/мл, соответственно, в группе 3 значение биомаркера равно 80,7 (36,3-197) пг/мл и в группе 4 – 27,1 (15,5-34,8) пг/мл, в группах 1 и 2 уровень BNP статистически значимо выше ($p<0,005$).

У пациентов с ФВ <35% уровень BNP составил 453 (271-873) пг/мл, с ФВ 35-50% – 223 (134-384) пг/мл и 42 (32,4-178,0) пг/мл – с ФВ ЛЖ >50%. У пациентов с ФВ <35% выявле-

но статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение BNP по сравнению с ФВ 35-50% и >50% (рисунок 2.4.2).

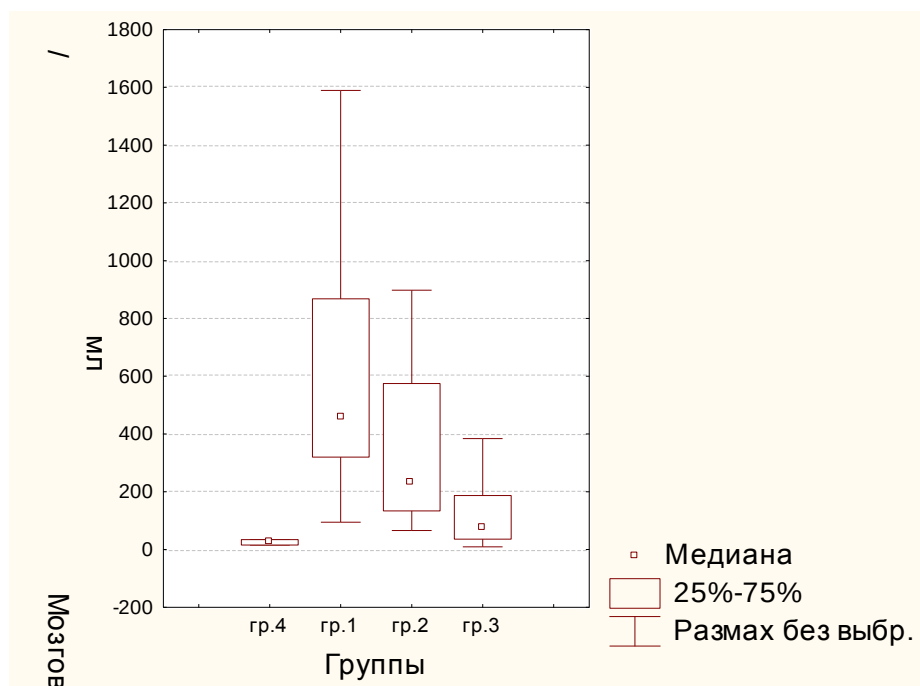


Рисунок 2.4.1 – Показатели уровня BNP у пациентов в исследуемых группах

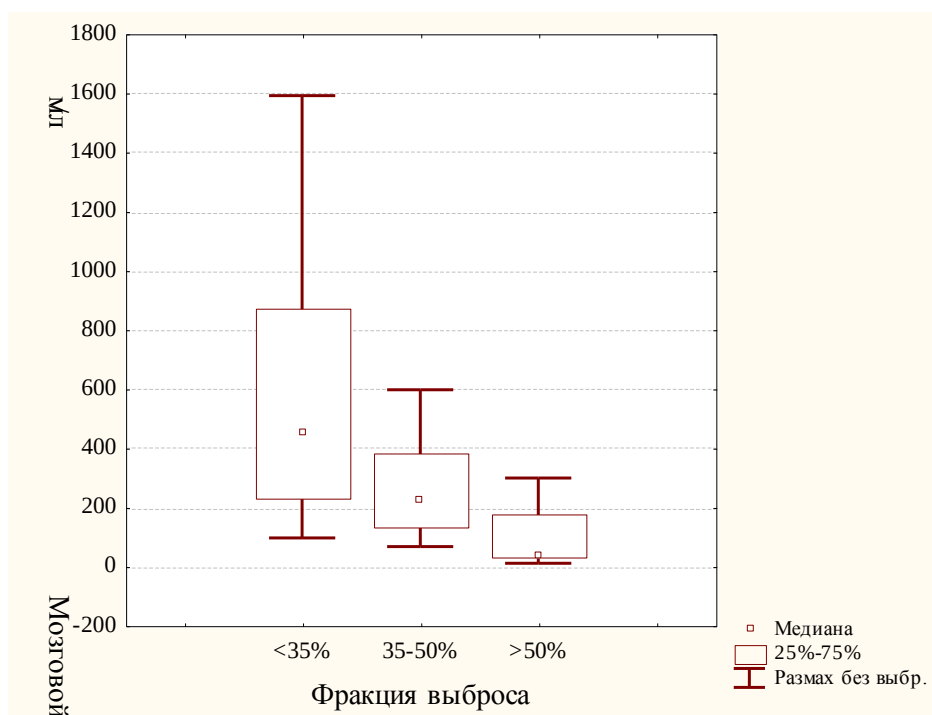


Рисунок 2.4.2 – Уровень BNP в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от величины ФВ лж

Уровень BNP возрастал пропорционально степени тяжести ХСН (рисунок 2.4.3) и равен 40,9 (32,4-81,1) пг/мл у пациентов с H1 стадией, 155 (66-347) пг/мл – с 2а и 494 (285-875) пг/мл – с H2б-3 стадиями.

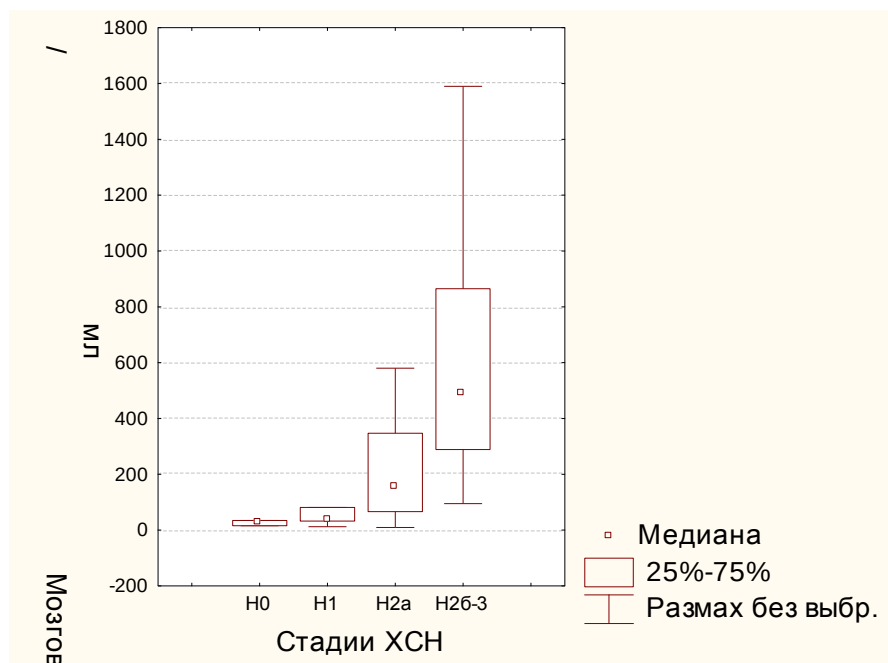


Рисунок 2.4.3 – Уровень BNP в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

У пациентов без ХСН уровень BNP был в 20 раз ниже по сравнению с таковым показателем у пациентов с H2б-3 стадией и составил 27,1 (15,5-34,8) пг/мл. При сопоставлении значений BNP в зависимости от стадии ХСН пациенты без признаков ХСН и с H1 стадией имели достоверно ($p < 0,001$) более низкие значения биомаркера, чем пациенты с H2а и H2б-3 стадиями. Достоверные различия также сохранялись между H2а и H2б-3 стадиями ($p < 0,0001$).

Критерии исключения из исследования:

1. Острый ИМ в предшествующие 3 месяца.
2. Острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 месяца.
3. Клапанные пороки сердца.
4. Острые воспалительные заболевания миокарда.
5. Сопутствующие острые воспалительные, инфекционные и онкологические заболевания.
6. Сахарный диабет.

7. Наличие искусственного водителя ритма.
8. Некорректируемые заболевания щитовидной железы.
9. Наличие анамнестических или клинических данных о длительном употреблении алкоголя.
10. Предполагаемая низкая приверженность пациентов к участию в протоколе.

Для лечения пациентов с признаками СН использовали традиционные схемы лечения ХСН, включающие ИАПФ, β-адрено-блокаторы, петлевые и калийсберегающие диуретики, антикоагулянты, антиагреганты, сердечные гликозиды (при ФП), пролонгированные нитраты. Для профилактики пароксизмальной формы МА и ЖНР пациенты принимали препараты III класса (по классификации Vaughan Williams E.M. в модификации Харрисон): амиодарон (Кордарон) 200 мг, соталол (Соталекс) 80 мг в сутки.

2.5 Методы исследования

Все пациенты обследованы в условиях УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», в кардиологическом отделении № 3 и отделении функциональной диагностики. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование: изучение анамнеза, объективное исследование, измерение АД, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, клинический и биохимический анализы крови, определялся ФК ХСН с помощью теста с 6-минутной ходьбой и оценивалось клиническое состояние пациентов по шкале оценки клинического состояния пациента «ШОКС» [22]. Около половины пациентов лечились в стационаре повторно в течение всего периода наблюдения.

2.5.1 Ультразвуковое исследование сердца

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате «GE Vivid 7 Dimension» в М, В, и доплеровском режимах, с применением датчика 3,5 МГц при синхронной регистрации ЭхоКГ по стандартным методикам [59].

Оценивались следующие параметры:

- диаметр левого предсердия в конечно-систолическую фазу (ЛП, мм);
- конечный диастолический объем левого желудочка (КДО, мл);

- конечный систолический объем левого желудочка (КСО, мл);
- КДО лж и КСО лж рассчитывались по данным двухмерного режима методом дисков (модифицированное правило Симпсона);
- ударный объем левого желудочка (УО, мл), рассчитывался как разница между КДО и КСО;
- фракция выброса левого желудочка (ФВ) рассчитывалась в %, как соотношение УО и КДО;
- конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (КСР, КДР, мм);
- диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм);
- толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастолу, локальная сократимость миокарда.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали на основании изучения параметров трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме из верхушечной 4-камерной позиции сердца.

2.5.2 Суточное мониторирование ЭКГ по методу Холтера

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника 04АД» в течение 24 часов на фоне отмены за сутки до исследования антиангинальных препаратов для регистрации нарушений ритма и проводимости, определения средней суточной ЧСС. Проводился подсчет количества болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, их общей продолжительности; амплитуды смещений сегмента ST и суммарной ишемии миокарда. Все пациенты при холтеровском мониторировании вели дневник, в котором отмечали свое самочувствие и жалобы, время, характер физических нагрузок, время бодрствования и сна. Затем при расшифровке данных врач сравнивал запись в дневнике с ЭКГ.

Использовалась классификация жел-ЭС по Lown (монорморфные жел-ЭС с частотой более 30 в час, полиморфные жел-ЭС, групповые жел-ЭС – две идущие подряд последовательные жел-ЭС, желудочковые тахикардии (3 и более идущие подряд). Носит название неустойчивой тахикардии, устойчивая – если продолжалась более 30 секунд или более 100 комплексов).

2.5.3 Анализ ВСР

Определение показателей ВСР выполнялось на программно-аппаратном комплексе «Поли-Спектр» (Нейрософт, Россия). Соблюдались следующие требования к условиям исследования ВСР [4, 18, 70]: к исследованию приступали не ранее чем через 1,5-2 часа после еды, в тихой комнате, в которой поддерживалась постоянная температура 20-22°C. Перед исследованием отменялись физиотерапевтические процедуры и медикаменты.

Перед началом исследования пациент проходил период адаптации к окружающим условиям в течение 5-10 минут. Запись ЭКГ производилась в положении обследуемого лежа на спине, при спокойном дыхании, в тихом помещении. В период исследования ВСР пациенту предлагалось дышать равномерно и спокойно, не делая глубоких вдохов, не кашлять, не сглатывать слюну. Противопоказанием к исследованию являлось наличие у пациента выраженных нарушений ритма и проводимости (например, фибрилляции предсердий, частой экстрасистолии).

Определялась фоновая ВСР (в горизонтальном положении пациента) и при пассивной ортостатической пробе. Использовалась краткосрочная (пятиминутная) запись ЭКГ, а при наличии брадикардии – 20-минутная запись.

Определялись показатели временного и спектрального анализа:

- SDNN – суммарный показатель variability величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (NN – означает ряд нормальных RR интервалов с исключением экстрасистол); SDNN – стандартное отклонение NN интервалов;

- RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR);

- NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи;

- PNN50 (%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи.

Спектральные компоненты [4, 11, 16, 70, 148, 149]:

- TP (общая мощность спектра), отражающая суммарный

эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции;

- (High Frequency – HF) – мощность высокочастотного компонента, характеризующего влияние парасимпатической нервной системы на сердечный ритм;

- (Low Frequency – LF) – мощность низкочастотного компонента спектра, характеризующего влияние симпатической нервной системы на сердечный ритм;

- (Very Low Frequency – VLF) – мощность очень низкочастотного спектра, характеризующего гуморальные влияния.

Частотные диапазоны каждого из трех вышеуказанных спектральных компонентов были следующими: высокочастотный диапазон (дыхательные волны – HF) – 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5 сек.); низкочастотный диапазон (медленные волны 1-го порядка – LF) – 0,15-0,04 Гц (6,5-25 сек); очень низкочастотный диапазон (медленные волны 2-го порядка VLF) – 0,04-0,003 Гц (25-333 сек.). При спектральном анализе вычисляли относительное значение в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (HF%, LF%, VLF%).

По данным спектрального анализа сердечного ритма вычисляли индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF.

Ортостаз достигался путем пассивного перемещения пациента на лежаке стола для тилт-теста до угла 60° со скоростью 4° в секунду [23]. После периода адаптации производилась запись ЭхоКГ, после чего пациент переводился в ортостатическое положение под углом 60°. Нестационарный фрагмент ЭКГ (во время движения стола) исключался из записи и при анализе не использовался.

2.5.4 ЭКГ – ВР

Для регистрации ППЖ использовался аппаратно-программный комплекс «Поли-Спектр-12» (Нейрософт, Россия). Регистрировали сигналы 3-х ортогональных отведений X, Y, Z по Франку с последующей фильтрацией в частотном диапазоне 40-250 Гц и анализом их в векторной суммарной величине $V(x+y+z)$ параметров, на основании значений которых делается заключение о наличии или отсутствии признаков ППЖ.

Для этого оценивали следующие параметры:

1. Продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRS, мс).

2. Продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40, мс).

3. Среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40, мкВ).

Критериями наличия ППЖ считали: TotQRS >114 мс, LAS40 >38 мс, RMS40 <20 мкВ. Регистрация по крайней мере двух патологических показателей позволяла констатировать наличие ППЖ. Анализировали данные при уровне шума менее 0,85 мкВ с усреднением 250-300 последовательных кардиоциклов [40]. Исследование не проводилось пациентам с блокадой ножки пучка Гиса и с фибрилляцией предсердий.

2.5.5 Анализ дисперсии интервала Q-T

Q-Td рассчитывалась на программно-аппаратном комплексе «Поли-Спектр» (Нейрософт, Россия). Для этого анализировалась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Длительность интервала Q-T измеряли от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца Т в месте перехода в изоэлектрическую линию Т-Р [11, 22]. Для коррекции интервала Q-T по данной частоте сокращений сердца использовалась формула Н. Bazett, преобразованная L. Taran и N. Szilagyi [154]:

$$Q-T_c = Q-T / \sqrt{R-R},$$

где Q-T и R-R – интервалы, измеренные на ЭКГ,

Q-T_c – скорректированный интервал Q-T.

Удлиненным считали интервал Q-T_c, если его величина превышала 0,44 с [134]. Q-Td определялась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала Q-T в 12-ти общепринятых отведениях: Q-Td=Q-T_{max}-Q-T_{min}. Коррекция дисперсии интервала Q-T в зависимости от ЧСС рассчитывалась как разность между максимальным и минимальным значениями интервала Q-T_c. Определялась также нормализованная дисперсия интервала Q-T- Q-Tcdn.

2.5.6 Тест 6-минутной ходьбы

Суть метода заключается в измерении дистанции в метрах, которую пациент проходит в удобном и приемлемом для себя темпе в течение 6 минут. Если пациент начинает ходьбу в слишком быстром для себя темпе и вследствие этого вынужден останавливаться и передохнуть, то эта пауза также включается в задан-

ные 6 минут. Пациенты в зависимости от тяжести ХСН способны проходить следующие расстояния:

- ФК 0 – >551 метра,
- ФК I – 426-550 метров,
- ФК II – 301-425 метров,
- ФК III – 150-300 метров,
- ФК IV – <150 метров.

Данный тест является наиболее информативным для оценки толерантности к бытовой физической нагрузке у пациентов с ХСН [20].

2.5.7 Определение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови

Определение уровня BNP в плазме крови проводилось с помощью тест-полосок на портативном приборе (Triage Meter Plus, Biosite Diagnostics, USA). Измерение построено по принципу иммунофлюоресцентного анализа. Забор венозной крови проводился после нахождения пациента в положении лежа 30 мин., в пробирки с этилендиамин-тетраацетиловой кислотой. Собранные образцы немедленно помещали на лед и центрифугировали не позднее чем через час после забора крови при скорости 2,5 тыс. об/сек. в течение 20 мин.

Оценка результатов определения пептида производилась на основании параметров, представленных фирмой-производителем, где уровень BNP <100 пг/мл представляет отрицательный результат. Для контроля выбранной методики определения BNP были изучены уровни пептида у пациентов с ИБС без ИМ и ХСН (n=8).

2.5.8 Определение гомоцистеина в плазме крови

Для определения Нсу в плазме крови у пациента утром, натощак собирали венозную кровь в пробирки с цитратом натрия, немедленно центрифугировали в течение 15 минут, затем отбирали 1 мл плазмы и замораживали при температуре -80 градусов и хранили до года для одновременного определения всей серии.

Для определения Нсу в плазме крови использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение

осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T, 3x250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH_2PO_4 , 17 мМ CH_3COOH , pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин., температура колонки 30°C. Детектирование осуществлялось по флуоресценции, 379/510 нм.

Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью Tris (2-carboxyethyl) phosphin (TCEP) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-дiazол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (NAC) [13]. Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01 [56].

2.5.9 Определение триптофана, серотонина в плазме крови

Определение Trp и его метаболитов (5-НТ) проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции. Для определения была использована колонка диаметром 3 мм и длиной 250 мм с наполнителем Separon SGX C₁₈, 8 мкм (Элсико, Россия). Разделение проводили при 30°C в термостате для хроматографических колонок (G1316A). Скорость потока элюента 0,5 мл/мин. Детектирование при длине волны возбуждения 280 нм и испускания 340 нм. Уровни Trp определяли, используя подвижные фазы, содержащие ацетонитрил (16,65-18,67% об.), октилсульфонат натрия (1,67-2,59 мМ), уксусную кислоту (17-85,0 мМ), ЭДТА (25 мг/л) и дигидрофосфат калия (0,1 М). Уровни 5-НТ определяли, используя подвижную фазу, содержащую 0,1 М дигидрофосфат калия, 17 мМ уксусной кислоты, 25 мг/л ЭДТА, 1 мМ гептилсульфоната натрия, 0,8 мМ октилсульфоната натрия и 11% метанола (об.).

Интегрирование, расчет содержания изучаемых компонентов и спектральный анализ метаболитов Trp проводили с помощью программы ChemStation версии A.10.01 и ее спектрального модуля.

Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводились с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты). Для определения уровней Trp, 5-НТ и внутреннего стандарта использовался сигнал с длиной волны излучения 340 нм.

Идентификация веществ в пробах проводилась по совпадению времен удерживания, а также спектров флуоресценции на вершине пика при длине волны возбуждения 280 нм с временами удерживания и спектрами флуоресценции соответствующих стандартов [13].

2.6 Методы статистической обработки результатов исследования

Для обработки и хранения полученных результатов была создана база данных при помощи Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft, Inc.). Большинство данных обрабатывалось непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 перцентилями), качественные данные в виде абсолютных и относительных частот. В ряде случаев данные представлены в формате «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \delta$). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни, между двумя связанными выборками – критерий Уилкоксона. При оценке достоверности различий частоты качественных показателей применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления связи признаков проводили корреляционный анализ на основании критерия Спирмена. Для выявления диагностического значения изучаемых параметров рассчитывали ОШ – (отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет), 95% ДИ для него и операционные характеристики метода (чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая эффективность). При анализе выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера [14]. Сравнение выживаемости в двух группах осуществляли посредством F-критерия Кокса. Для определения изучаемых параметров на выживаемость использовалась регрессионная модель пропорциональных

рисков Кокса. Для выявления значений биогенных аминов и аминокислот, отклонение от которых ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, применяли ROC-анализ с построением характеристических кривых. Уровень $p < 0,05$ принимался за статистически значимый.

3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРВАЛА Q-T, СИГНАЛ-УСРЕДНЕННОЙ ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В соответствии с задачами нашего исследования мы изучили исходные показатели ВСП и при выполнении пассивной ОП, показатели ЭКГ-ВР и показатели дисперсии интервала Q-T, определили связь указанных параметров с нарушениями ритма сердца у пациентов с ХСН.

3.1 Характеристика нарушений ритма у пациентов с ХСН по данным ХМ ЭКГ

3.1.1 Характеристика показателей ЧСС у пациентов с ХСН

В таблице А1, А2 (приложение А) и таблице 3.1.1.1 представлены данные описательной статистики и результаты сравнения показателей ЧСС при ХМ ЭКГ в группах пациентов в зависимости от нозологии, стадии ХСН и ФВ лж. Как видно из приведенных в таблице А1 (приложение А) данных, в группе 1 и 2 почти все показатели ЧСС больше, чем в группах 3 и 4. ЧСС_{мин_день} составила в группах 1 и 2 66 (54-87) и 68 (61-76) уд/мин, а ЧСС_{мин_ночь} составила в группе 1 – 66 (55-85), в группе 2 – 64 (56-73) уд/мин, в группах 3 и 4 показатели ЧСС составили: ЧСС_{мин_день} – 56 (51-65) и 52 (45-61) уд/мин, ЧСС_{мин_ночь} – 52 (47-60) и 49 (45-59) уд/мин, соответственно. Важный показатель для оценки хронотропной функции сердца ЧСС_{ср_сутки} у пациентов в 1-й группе равен 84 (74-93), во 2-й группе – 80 (71-88), в 3-й – 68 (61-77) и в группе 4 – 70 (58-84) уд/мин.

Как видно из данных в таблице А2 (приложение А), у пациентов с H2б-3 стадией СН почти все показатели ЧСС больше, чем

у пациентов с Н1, Н2а стадиями и у пациентов без признаков ХСН. У лиц с Н2б-3 стадией СН ЧСС_{мин_день} равна 69 (61-87) уд/мин, ЧСС_{мин_ночь} – 68 (58-79) уд/мин и ЧСС_{ср_сутки} – 81 (74-92) уд/мин по сравнению с таковыми показателями у пациентов без признаков ХСН и Н1 и Н2а стадиями, где показатели ЧСС имели следующие значения: ЧСС_{мин_день} – 52 (45-61), 53 (49-59) и 59 (53-68) уд/мин; ЧСС_{мин_ночь} – 49 (45-59), 50 (45-54) и 55 (50-64) уд/мин; ЧСС_{ср_сутки} – 70 (58-84), 63 (58-68) и 73 (65-81) уд/мин, соответственно. Не получено статистически значимых различий у пациентов без признаков ХСН с Н1 стадией.

В таблице 3.1.1.1 приведены данные показателей ЧСС в зависимости от ФВ лж.

Таблица 3.1.1.1 – Показатели ЧСС при ХМ ЭКГ в группах пациентов в зависимости от ФВ лж

Показатели	ФВ<35% (n=39)		ФВ 35-50% (n=106)		ФВ>50% (n=105)		Р		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	2-3
ЧСС_мин день, уд/мин	69	60-85	62	54-71	55	49-64	<0,05	<0,00001	<0,001
ЧСС_макс день, уд/мин	117	102-140	113	98-140	110	91-129	>0,05	<0,05	<0,05
ЧСС мин ночь, уд/мин	67	58-79	57	52-67	52	46-60	<0,01	<0,0001	<0,001
ЧСС_макс ночь, уд/мин	102	89-109	92	79-105	86	74-96	<0,05	<0,0001	<0,05
ЧСС ср/сут, уд/мин	82	73-91	76	67-88	67	60-77	<0,05	<0,0001	<0,001

Как видно из таблицы 3.1.1.1, у пациентов с ФВ <35% все показатели ЧСС значимо больше, чем у пациентов с ФВ 35-50% и >50%. Показатели ЧСС у пациентов с ФВ 35-50% и >50% значимо различались.

3.1.2 Характеристика частоты наджелудочковых нарушений ритма в исследуемых группах по данным ХМ ЭКГ

В таблице Б1 (приложение Б) и таблице Г1 (приложение Г) приведены данные по частоте наджелудочковых нарушений ритма в исследуемых группах.

Как видно из данных, представленных в таблицах Б1 (приложение Б) и таблице Г1 (приложение Г) статистически значи-

мых различий по количеству и по абсолютной и относительной частоте выявления одиночных наджел-ЭС за сутки, днем и ночью между группами не получено. Количество парных наджел-ЭС за сутки, днем и ночью также статистически не различалось в группах. Парных наджел-ЭС выявлено значимо ($p < 0,01$) меньше в группе 1 – у 6 (22,2%) пациентов по сравнению с группой 3 – у 76 (51,3%) пациентов, в группе 2 – у 16 (32,6%) пациентов и в группе сравнения – у 12 (46,4%) пациентов. В группе 1 по сравнению с остальными группами отмечено значимо ($p = 0,0000$) меньшее количество групповых наджел-ЭС за сутки, днем и ночью. Групповые наджел-ЭС выявлены у 1 (3,7%) пациента в 1-й группе, у 10 (20,4%) пациентов во 2-й группе, у 44 (29,7%) – в 3-й и у 9 (34,8%) – в 4-й группе. Частота выявления групповых наджел-ЭС значимо ($p < 0,01$) меньше в группе 1 по сравнению с группами 3 и 4.

При ХМ ЭКГ (таблица Г1 (приложение Г)) СВПТ выявлена у 4 (14,8%) пациентов 1-й группы, 7 (14,3%) пациентов в группе 2, 18 (12,1%) – в группе 3 и у 2 (7,7%) – в группе 4. Не получено значимых различий по относительной и абсолютной частоте выявления, а также по количеству и ЧСС СПВТ за сутки между группами. В группе 1 по сравнению с группами 2, 3, 4 отмечено значимо ($p < 0,0001$) меньшее количество эпизодов ПФП, при этом ЧСС min ПФП была значимо ($p < 0,0001$) выше в группе 1. Пароксизмы выявлены у 1 (3,7%) пациента в группе 1, у 4 (8,2%) пациентов в группе 2, у 19 (12,8%) – в группе 3 и у 6 (23,0%) – в группе 4, значимых различий по частоте выявления эпизодов ПФП не отмечено. Постоянная форма ФП значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировалась в группе 1 – у 11 (40,7%) пациентов и группе 2 – у 21 (42,9%) пациента по сравнению с группой 3 – 33 (22,3%) и группой 4 – 1 (3,81%) человек. При этом ЧСС min, max у пациентов групп 1 и 2 больше, чем в группах 3, 4 ($p < 0,0001$). Как следует из приведенных в таблице Г1 (приложение Г) данных, по количеству наджел-ЭС (одиночных, парных), СВПТ и ПФП группы значимо не различались, постоянная ФП значимо чаще регистрировалась в группах 1 и 2.

В таблице Б2 (приложение Б) приведены данные по частоте наджелудочковых нарушений ритма в зависимости от стадии

ХСН. Как видно из приведенных в таблице Б2 (приложение Б) данных, не получено статистически значимых различий показателей количества одиночных, парных и групповых наджел-ЭС за сутки, днем и ночью (хотя количество парных ночных наджел-ЭС различалось у пациентов с Н1 и Н2б-3 стадиями СН). Как видно из приведенных в таблице Г2 (приложение Г) данных, наджел-ЭС и ПФП наблюдались чаще у пациентов без признаков ХСН и с Н1 стадией СН по сравнению с Н2а и Н2б-3 стадиями. Группы значимо не различались по частоте выявления СВПТ. Напротив, постоянная форма ФП значимо ($p<0,001$) чаще наблюдалась у пациентов с Н2а и Н2б-3 стадиями и составляла 33,9% (35 человек) и 43,6% (24 человека) по сравнению с 3,8% (1 человек) у пациентов без признаков ХСН и 7,6% (5 человек) у пациентов с Н1 стадией СН, также ЧСС ФП была значимо ($p<0,0001$) больше у пациентов с Н2а и Н2б-3 стадиями по сравнению с аналогичным показателем у пациентов в группе 4.

В таблице Б3 (приложение Б) приведены данные по частоте наджелудочковых нарушений ритма в зависимости от ФВ лж. Как следует из таблицы Б3 (приложение Б), по количеству зарегистрированных одиночных, парных, групповых наджел-ЭС за сутки, днем и ночью, а также суправентрикулярных тахикардий группы не различались.

В таблице 3.1.2.1 приведены данные по частоте выявления нарушений ритма в зависимости от ФВ лж.

Таблица 3.1.2.1 – Сравнение групп по частоте выявления нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ лж

Показатели	ФВ<35% (n=39)		ФВ 35-50% (n=106)		ФВ>50% (n=105)		Р		
	отн. знач. %	абс. число б-х	отн. знач. %	абс. число б-х	отн. знач. %	абс. число б-х	1-2	1-3	2-3
Наджел-ЭС_1000	5,1%	2	6,6%	7	10,5%	11	NS	NS	NS
Наджел-ЭС_пар	35,9%	14	34,9%	37	50,5%	53	NS	NS	<0,05
Наджел-ЭС_гр	12,8%	5	17,9%	19	32,4%	34	NS	<0,05	<0,05
СВПТ	15,4%	6	9,4%	10	12,3%	13	NS	NS	NS
ПФП	0,0%	0	7,5%	8	17,1%	18	<0,01	<0,01	NS

Показатели	ФВ<35% (n=39)		ФВ 35-50% (n=106)		ФВ>50% (n=105)		Р		
	отн. знач. %	абс. число б-х	отн. знач. %	абс. число б-х	отн. знач. %	абс. число б-х	1-2	1-3	2-3
ФП	30,8%	12	42,4%	45	17,1%	18	NS	NS	<0,01
Жел-ЭС <30/час*	53,8%	21	44,3%	47	30,5%	32	NS	<0,05	NS
Жел-ЭС >30/час	23,0%	9	20,8%	22	17,1%	18	NS	NS	NS
Жел-ЭС_пол	30,8%	12	21,7%	23	9,5%	10	NS	<0,001	<0,05
Жел-ЭС_пар	71,8%	28	57,5%	61	30,5%	32	NS	<0,001	<0,001
Жел-ЭС_гр	30,8%	12	17,0%	18	10,5%	11	NS	<0,01	NS
ПЖТ	38,5%	15	27,4%	29	13,3%	14	NS	<0,01	<0,05

Как видно из приведенных в таблице 3.1.2.1 данных, у пациентов с ФВ <35% количество эпизодов ПФП было значимо ($p<0,0001$) меньше по сравнению с таковыми у пациентов с ФВ 35-50% и >50%. Группы в зависимости от ФВ лж значимо ($p<0,05$) различаются по абсолютной и относительной частоте парных, групповых наджел-ЭС и ПФП меньшим количеством у пациентов с ФВ <35%, тогда как частота выявления ФП преобладала у лиц с ФВ <35% и 35-50%.

3.1.3 Характеристика частоты желудочковых нарушений ритма у пациентов с ХСН по данным ХМ ЭКГ

В таблице В1 (приложение В) и таблице Г1 (приложение Г) приведены данные по частоте ЖНР в исследуемых группах.

Как следует из приведенных в таблице В1 (приложение В) данных, по количеству одиночных жел-ЭС за сутки и ночью, парных жел-ЭС за сутки, днем и ночью группы значимо не различались. В группе 4 по сравнению с группами 1, 2, 3 одиночных жел-ЭС днем отмечено меньшее количество ($p<0,05$). Показатели относительной частоты (%) выявления парных жел-ЭС (таблица Г1 (приложение Г)) были значимо ($p<0,05$) больше в группах 1-3 по сравнению с группой 4 и составили в группе 1 – 74,0% (19 человек), в группе 2 – 51,0% (25 человек), в группе 3 – 40,8% (60 человек) и в группе сравнения – 23,0% (6 человек). По количеству групповых жел-ЭС за сутки, днем и ночью группы 1-3 отличались большим их количеством и ЧСС по сравне-

нию с группой 4. В группе 1 групповые жел-ЭС были у 9 (33,3%) пациентов, в группе 2 – у 13 (26,5%) пациентов, в группе 3 – у 41 (17,6%) и в группе 4 групповых жел-ЭС не отмечено. По количеству групповых жел-ЭС группы 1-3 не различались. Группы 1-3 по сравнению с группой 4 отличались большим количеством полиморфных жел-ЭС за сутки, днем и ночью ($p < 0,05$). При ХМ ЭКГ полиморфные жел-ЭС выявлялись у 7 (26,9%) пациентов в группе 1, у 13 (26,5%) в группе 2, у 19 (12,8%) в группе 3 против 1 (3,8%) пациента в группе 4 ($p < 0,05$). Статистически значимые ($p < 0,05$) различия получены по количеству эпизодов ускоренного желудочкового ритма за сутки, днем и ночью между группами 1-3 и группой 4. Как следует из приведенных данных в таблице В1 (приложение В), по количеству эпизодов ПЖТ за сутки, днем и ночью группы 1 и 3 отличались большим их количеством и длительностью по сравнению с группой 4. Значимых различий по ЧСС ПЖТ между группами не получено. Наибольшее количество эпизодов ПЖТ при физической нагрузке зарегистрировано в группах 2 и 3 по сравнению с группами 1 и 4 ($p < 0,05$). Как видно из приведенных в таблице Г1 (приложение Г) данных, в группах 1 и 2 по сравнению с группой 4 отмечена большая частота выявления ПЖТ ($p < 0,05$) и составила в 1-й группе 9 (33,3%) пациентов, во 2-й – 14 (28,6%) пациентов, в 3-й – 27 (18,2%) и в 4-й группе ПЖТ была у 2 (7,7) человек.

В таблице В2 (приложение В) и таблице Г2 (приложение Г) приведены данные по частоте ЖНР в группах пациентов в зависимости от стадии ХСН.

Как следует из приведенных в таблице В2 (приложение В) данных, по количеству одиночных жел-ЭС за сутки и ночью, парных жел-ЭС за сутки, днем и ночью группы не различались. Одиночные жел-ЭС в дневное время преобладали у пациентов с Н2б-3 стадией СН. По частоте выявления одиночных жел-ЭС группы не различались (таблица Г2 (приложение Г)). Парные жел-ЭС выявлены у 36 (65,4%) пациентов с Н2б-3 стадией СН по сравнению с 46 (44,7%) пациентами с Н2а стадией, 24 (36,4%) пациентами с Н1 стадией и 6 (23%) пациентами без признаков ХСН ($p < 0,001$). У пациентов без признаков ХСН не было зарегистри-

ровано групповых и полиморфных жел-ЭС, а также эпизодов ускоренного желудочкового ритма по данным ХМ ЭКГ. Лица с Н1, Н2а и Н2б-3 стадиями СН по количеству групповых, полиморфных жел-ЭС за сутки, в дневное и ночное время, а также количеству эпизодов ускоренного желудочкового ритма статистически не различались между собой. Как видно из приведенных в таблице Г2 (приложение Г) данных, групповые жел-ЭС выявлены у 14 (25,4%) человек со 2б-3 стадией, у 23 (22,3%) – со 2а и у 11 (16,7%) – с Н1 стадией СН, статистически значимых различий между группами не получено. Полиморфные жел-ЭС выявлены у 13 (23,6%) пациентов с Н2б-3 стадией СН, у 22 (21,4%) – с Н2а по сравнению с 4 (6,1%) пациентами с Н1 стадией СН и 2 (7,7%) пациентами без признаков ХСН ($p<0,01$).

По количеству и продолжительности эпизодов ПЖТ лица с Н1, Н2а, Н2б-3 стадиями СН по сравнению с пациентами без признаков ХСН отличались большим количеством эпизодов за сутки и днем, а также большей продолжительностью эпизодов ПЖТ ($p<0,05$).

По данным ХМ ЭКГ эпизоды ПЖТ выявлены у 17 (30,9%) пациентов с Н2б-3 стадией по сравнению с 2 (7,7%) пациентами без признаков ХСН ($p<0,05$). У лиц с Н1 стадией СН частота ПЖТ составила 11 (16,7%) человек и у лиц с Н2а стадией – 23 (22,3%) пациента.

В таблицах В3 (приложение В) и таблице 3.1.2.1 приведены данные по частоте ЖНР в группах в зависимости от ФВ лж.

Как видно из приведенных в таблице В3 (приложение В) данных, у пациентов с ФВ $<35\%$ по сравнению с пациентами с ФВ $>50\%$ отмечено большее количество одиночных жел-ЭС за сутки и днем ($p<0,01$).

По количеству полиморфных жел-ЭС за сутки, днем и ночью лица с ФВ $<35\%$ и 35-50% отличались большим их количеством по сравнению с ФВ $>50\%$ ($p<0,05$), в этих же группах отмечено и большее количество групповых жел-ЭС за сутки.

По количеству эпизодов ПЖТ пациенты с ФВ $<35\%$ и ФВ 35-50% по сравнению с пациентами с ФВ $>50\%$ отличались большим их количеством за сутки и днем и большей продолжительностью эпизодов ПЖТ ($p<0,05$).

Как видно из приведенных в таблице 3.1.2.1 данных, у лиц с ФВ <35% парные жел-ЭС выявлены у 28 (71,8%) человек, групповые и полиморфные жел-ЭС – у 12 (30,8%). У лиц с ФВ 35-50% парные жел-ЭС выявлены у 61 (57,5%) пациента, групповые жел-ЭС у 18 (17,0%) и полиморфные жел-ЭС – у 23 (21,7%), у пациентов с ФВ >50% парные, групповые и полиморфные жел-ЭС выявлены у 32 (30,5%), 11 (10,5%) и 10 (9,5%) человек, соответственно.

У пациентов с ФВ <35% и 35-50% частота выявления парных, групповых и полиморфных жел-ЭС значимо ($p<0,05$) больше по сравнению с ФВ >50%.

По данным ХМ ЭКГ эпизоды ПЖТ были у 15 (38,5%) пациентов с ФВ <35%, у 29 (27,4%) – с ФВ 35-50% и у 14 (13,3%) – с ФВ >50%.

Частота выявления эпизодов ПЖТ была значимо выше у пациентов с ФВ <35% и 35-50% по сравнению с ФВ >50% ($p<0,05$).

3.2 Сравнительная характеристика показателей ВСП у пациентов с ХСН при выполнении фонового исследования и пассивной ОП

3.2.1 Сравнительная характеристика показателей ВСП у пациентов с ХСН при выполнении фонового исследования

Методом ВСП обследован 171 пациент (35 женщин и 136 мужчин). В таблице 3.2.1.1 приведены данные описательной статистики и результаты сравнения групп.

Таблица 3.2.1.1 – Показатели ВСП в исследуемых группах при выполнении фонового исследования

Параметры ВСП	Группа 1 ДКМП (n=10)		Группа 2 ИКМП (n=25)		Группа 3 ИБС(Н1-2б) (n=112)		Группа 4 сравнения (n=24)		Р
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
RRmin, мс	708,5	646,5- 788,5	800	669- 910	879	808- 955	929	862- 1013	$p_{1-4}<0,01$ $p_{2-4}<0,05$
RRmax, мс	897,5	729- 1008,5	858	787- 1063	1198,5	993- 1319	1201	984,5- 1350	$p_{1,2-4}<0,01$ $p_{1,2-3}<0,05$
SDNN, мс	27	18,5- 40	32,5	16,5- 38	47	33,5- 76	58	39-96	$p_{1,2-4}<0,05$
RRNN, мс	789,5	694,5- 902,5	780	738- 992	1176	889- 1193	1265	925,5- 1286	$p_{1,2-4}<0,01$ $p_{1,2-3}<0,05$
RMSSD, мс	13	5,5-24	13	7-17	21	14-38	28,5	14,5- 42	$p_{1,2-4}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$

Параметры ВСР	Группа 1 ДКМП (n=10)		Группа 2 ИКМП (n=25)		Группа 3 ИБС(Н1-26) (n=112)		Группа 4 сравнения (n=24)		P
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
pNN50, %	0,785	0,410-1,998	2,2795	0,979-3,919	2,85	1,43-7,8	6,78	2,34-15,15	$p_{1,2-4}<0,05$ $p_{1,2-3}<0,05$
TP, мс ²	959	429,5-1845	1324	406-1894	1494,5	1159-2265,5	1675	587,5-2676	$p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$
HF, мс ²	49,4	23,5-341,5	45,8	22,2-112	165,5	59,1-398	271	55,4-622,5	$p_{1,2-4}<0,01$
LF, мс ²	57,9	34,9-206,5	45,8	25,7-156	234,5	96,5-444	173	111-830	$p_{1,2-4}<0,05$ $p_{1,2-3}<0,05$
VLF, мс ²	469	161,5-930,5	356	176-869	499	342-774	548	417-832,5	NS
LF/HF	2,28	0,774-3,27	2,56	0,6-3,25	1,03	0,67-2,83	1,195	0,706-2,41	NS
VLF, %	74,25	56,8-85,75	71,8	57,9-84,4	55,65	41-70	55,75	34,7-62,2	$p_{1,2-4}<0,05$ $p_{1,2-3}<0,05$
LF, %	16,5	7,95-20,8	19,1	7,16-20,8	22	11,9-33,1	23,95	13,8-30,65	$p_{1,2-4}<0,01$
HF, %	8,32	4,335-24,84	12,2	7,34-22,2	20,55	8,97-29,4	18,2	11,8-30,8	$p_{1-4}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$

Как видно из данных, представленных в таблице 3.2.1.1, показатели ВСР у пациентов в группах 1 и 2 характеризовались значительным снижением по сравнению аналогичными показателями у пациентов без признаков ХСН (группа 4). В группе сравнения ВСР в целом также снижена, так как она представлена пациентами с ИБС.

Так, SDNN – показатель, отражающий суммарный эффект симпатического и парасимпатического отделов ВНС, который считается прогностическим маркером смертности при ХСН [91, 126, 160, 173], составил 58 (39-96) мс в группе сравнения; 27 (18,5-40) мс в группе 1; 32,5 (16,5-38) мс в группе 2 и 47 (33,5-76) мс в группе 3. Для здоровых лиц приводятся значения 40-80 мс [4]. Показатель SDNN в группах 1 и 2 был значимо ниже, чем в группе 4 ($p<0,05$). В то же время показатель SDNN статистически значимо не различался между группами 2 и 3.

У пациентов 1 и 2-й групп получены меньшие значения показателей длительности интервала R-Rmin и R-Rmax, чем в группе 4 ($p<0,05$).

RMSSD – показатель, отражающий способность синусового узла к концентрации ритма и отражающий тонус парасимпатического отдела ВНС, составил 13 (5,5-24) мс; 13 (7-17) мс и 21 (14-38) мс в группах 1, 2, 3 соответственно. В группе сравнения он составил 28,5 (14,5-42) мс, в норме значения этого показателя находятся в пределах 20-50 мс [4]. Исходные значения RMSSD были значимо ниже в 1 и 2-й группах по сравнению с группой 4 ($p<0,05$), и во 2-й группе по сравнению с 3-й ($p<0,01$).

Значения показателя рNN 50%, характеризующего парасимпатический тонус ВНС, составили 0,785 (0,41-1,998); 2,28 (0,98-3,92) и 2,85 (1,43-7,8)% в 1, 2 и 3-й группах, соответственно, в 4-й группе этот показатель составил 6,78(2,34-15,15)%. В группах 1 и 2 снижение рNN 50% было статистически значимым по сравнению с таковым в группах 3 и 4 ($p<0,05$). По данным литературы, значение этого показателя у здоровых лиц составляет $29,0\pm 19,6\%$ [17].

Снижение общей мощности спектра (TP) имело место в 1 и 2-й группах по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$).

Как видно из приведенных в таблице 3.2.1.1 данных, снижение TP у пациентов групп 1 и 2 происходит за счет уменьшения HF мс^2 , характеризующего активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, который составил в группе 1 – 49,4 (23,5-341,5) и в группе 2 – 45,8 (22,2-112) мс^2 против значений HF 165,5 (59,1-398) и 271 (55,4-622,5) мс^2 в группах 3 и 4 ($p<0,01$), и показателя LF мс^2 , который, по данным западных исследователей, является маркером активности симпатического центра продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного) [11, 15], который равен в группе 1 – 57,9 (34,9-206,5) и в группе 2 – 45,8 (25,7-156) мс^2 против значений LF 234 (96,5-444) и 173 (111-830) мс^2 в группах 3 и 4 ($p<0,05$). Относительное значение волн высокой (HF%) и низкой частот (LF%) в общей мощности спектра в группах 1 и 2 также значимо ($p<0,05$) ниже по сравнению с аналогичными показателями в группах 3 и 4. Среднее значение показателя HF% для здоровых людей составляет 15-25% [4, 15]. Для здоровых лиц LF% колеблется в пределах от 15 до 35-40% [4].

Значения коэффициента LF/HF значимо не различались между группами (таблица 3.2.1.1), что связано со снижением не только парасимпатических влияний, но и значительным снижением симпатических влияний у пациентов с ХСН. За норму у здоровых лиц приняты колебания данного коэффициента от 0,7 до 1,5 [17].

Показатель VLF, характеризующий гуморально-метаболические влияния, значимо не различался между группами, но относительное его значение в общей мощности спектра (VLF%) достоверно ($p < 0,05$) увеличилось в группах 1 и 2. В норме в условиях покоя VLF составляет 15-35% суммарной мощности спектра [17].

Таким образом, группы 1 и 2 статистически значимо ($p < 0,05$) различались по большинству показателей ВСР (SDNN, RMSSD, pNN50%, HF и LF) по сравнению с группами 3 и 4. В группах 1 и 2 происходило снижение как симпатического, так и парасимпатического контроля ВНС, снижение общего вегетативного контроля.

3.2.2 Сравнительная характеристика ВСР в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

В таблице 3.2.2.1 представлены данные показателей ВСР в зависимости от стадии ХСН.

Таблица 3.2.2.1 – Сравнительная характеристика показателей ВСР в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

Параметры ВСР	Н0		Н1 стадия		Н2а стадия		Н2б-3 стадия		Р
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
RRmin, мс	929	862-1013	878,3	796,8-986	880	806-976	702	646-866	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$
RRmax, мс	1201	984,5-1350	1037,8	965,7-1245,8	1198,5	1001-1177	865,6	736-980	$p_{1,2-4} < 0,01$
SDNN, мс	58	39-96	38	26-78	34	28-52	17	12-24	$p_{1,2-4} < 0,001$
RRNN, мс	1265	925,5-1286	976	884,9-1187	981	896-1073	756,5	696-843	$p_{1,2,3-4} < 0,05$
RMSSD, мс	28,5	14,5-42	21	16-35	20	14-31	10,5	6-14	$p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
pNN50, %	6,78	2,34-15,15	3,65	2,979-6,919	1,85	1,43-7,8	0,3115	0-1,75	$p_{1,2-4} < 0,05$

Параметры ВСП	H0		H1 стадия		H2a стадия		H2б-3 стадия		P
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
TP, мс ²	1675	587,5-2676	1333	678-1687	1266	589-1767	323,4	208-745	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01
HF, мс ²	271	55,4-622,5	165,7	89,6-546,5	130	56,5-327	38,4	10,2-102	p _{1,2-4} <0,01 p ₃₋₄ <0,05
LF, мс ²	173	111-830	315	106-546,5	229	83,8-338	45,1	18,3-111	p _{1,2-4} <0,05 p _{1,2-3} <0,05
VLF, мс ²	548	417-832,5	482,5	332,5-956	765	432-1066	689	417-1176	NS
LF/HF	1,195	0,706-2,41	1,021	0,671-2,56	1,05	0,747-2,87	1,87	0,558-2,89	NS
VLF, %	55,75	34,7-62,2	52,55	39,35-64,4	63,6	52,5-79,3	83,6	52,2-96,8	p _{1,2-4} <0,05
LF, %	23,95	13,8-30,65	24,6	15,7-38,6	19	10-32,8	16,5	7,08-20,8	p _{1,2-4} <0,01
HF, %	18,2	11,8-30,8	22,24	9,25-37,65	15,3	8,02-24,7	11,45	3,62-27	p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-3} <0,05

Как видно из данных, представленных в таблице 3.2.2.1, достоверное снижение ($p<0,001$) SDNN имело место у пациентов с H2б-3 стадией ХСН и составило 17 (12-14) мс по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с H1 стадией и без признаков ХСН.

Параметры ВСП, характеризующие парасимпатический тонус нервной системы (RMSSD, pNN 50%), снижались критически у пациентов с H2б-3 стадией СН и составили: RMSSD – 10,5 (6-14) мс и pNN 50% – 0,3115 (0-1,75) по сравнению с пациентами с H1 стадией и без признаков ХСН ($p<0,05$).

Достоверное ($p<0,05$) уменьшение значений R-Rmin и R-Rmax имело место у пациентов с H2б-3 стадией по сравнению с пациентами без ХСН, что связано с увеличением ЧСС (таблица 3.2.2.1)

При изучении значений мощности спектра – LF и HF – отмечалось достоверное ($p<0,05$) снижение этих показателей по мере увеличения тяжести ХСН, и у лиц с H2б-3 стадией СН показатели LF и HF были значимо ниже, чем у пациентов с H0, H1, H2a стадиями СН.

При изучении соотношения LF/HF оказалось, что значимых различий между группами не получено.

Доля высоко- и низкочастотных составляющих в общей мощности спектра достоверно ($p < 0,01$) снижалась у пациентов с Н2б-3 стадией СН и доля очень низкочастотного составляющего преобладала.

Таким образом, снижение показателей ВСР происходило по мере нарастания степени тяжести СН, у пациентов с Н2б-3 стадией наблюдалось значимое по сравнению с таковыми с Н0 и Н1а стадиями снижение показателей, характеризующих ВСР в целом (SDNN, RMSSD) и снижение как симпатических, так и парасимпатических влияний.

3.2.3 Сравнительная характеристика показателей ВСР у пациентов с ХСН при выполнении пассивной ортостатической пробы

Влияние пассивной ОП на показатели ВСР у пациентов с ХСН изучено недостаточно, хотя именно в данной группе пациентов проведение этой пробы патогенетически оправдано.

Пассивная ОП проведена 117 пациентам (в группе 1 – 10 пациентам, в группе 2 – 23, в группе 3 – 62 и в группе 4 – 25 пациентам). Показатели ВСР в исследуемых группах пациентов при выполнении пассивной ОП представлены в таблице 3.2.3.1.

Таблица 3.2.3.1 – Показатели ВСР в исследуемых группах при выполнении пассивной ОП

Показатели	Группа 1 ДКМП (n=10)		Группа 2 ИКМП (n=23)		Группа 3 ИБС(Н1-2б) (n=59)		Группа 4 сравнения (n=25)		Р
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
ЧСС, уд/мин	82	74,5-91	81	78-84,5	70	62-74	77	64-88	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
RRmin, мс	631,5	566-687,5	706,5	656,5-721,5	724,9	702,5-829	698,6	652-865,5	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
RRmax, мс	866,5	768,5-898	865	777-932,5	987,6	910-1128,5	997,3	972,5-1186	$p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$
SDNN, мс	24	13-33	29,8	16-35	39	29-41	46	39-56	$p_{1,2-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
RRNN, мс	674	609-737,5	751	716-783	861	797-975	887,5	857-926	$p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
RMSSD, мс	13	8-19	9,5	7-11,5	21	10-33	27	13-29	$p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

Показатели	Группа 1 ДКМП (n=10)		Группа 2 ИКМП (n=23)		Группа 3 ИБС(Н1-26) (n=59)		Группа 4 сравнения (n=25)		P
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
pNN 50, %	0,739	0,478-3,595	0,348	0-0,719	0,965	0-6,32	2,625	1,378-10,165	p _{1,2-4} <0,01 p ₂₋₃ <0,001
TP, мс ²	482	227-1427,5	486	289-940	1218,3	589-1650	975,5	940,5-2713	p _{1,2-4} <0,05 p ₂₋₃ <0,01
HF, мс ²	40,85	11,5-219,5	46,5	19,9-84,45	153,9	57,25-407,5	144,5	71,05-406,5	p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-3} <0,05
LF, мс ²	68,8	57,5-400,5	126,9	37,25-296,5	344	234-468	342	268-1055,5	p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,01
VLF, мс ²	1078	185,5-1229	1035,5	307-1776	885	658-1232	768	692,5-1627	NS
LF/HF	3,075	1,0175-6,36	3,19	0,964-5,81	1,869	0,851-4,34	3,68	1,395-7,04	p ₁₋₃ <0,01
VLF, %	90,2	52,25-98,95	82,1	70,65-87,5	68,6	49,95-74	69,75	65,9-71,65	p _{1,2-4} <0,05 p ₂₋₃ <0,01
LF, %	12,5	11,02-27,3	12,25	7,925-16,7	21	14,85-29,2	23,9	20,25-26,3	p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
HF, %	7,695	2,755-24,55	5,48	2,26-7,415	12,15	3,755-24,6	7,08	3,59-15	p ₂₋₃ <0,05

В таблицах 3.2.3.2 и 3.2.3.3 представлены данные, характеризующие динамику показателей ВСР при выполнении ОП.

Таблица 3.2.3.2 – Динамика изменений параметров временного анализа ВСР в исследуемых группах при выполнении ортостатической пробы

Группы	ЧСС, уд/мин	RR min, мс	RR max, мс	SDNN, мс	RRNN, мс	RMSSD, мс	pNN 50%
Группа 4 (сравнения)	36,3%*	-24,8%*	-14,2%*	-20,7%*	-29,5%*	-1,8%	-61,3%*
Группа 1 (ДКМП)	9,3%	-10,9%	-3,5%	-11,1%	-12,3%	0,0%	-5,8%
Группа 2 (ИКМП)	5,2%	-11,7%	0,9%	-8,3%	-3,7%	-26,9%*	-84,7%*
Группа 3 (ИБС)	24,2%*	-17,5%*	-17,6%*	-29,8%*	-26,8%*	0,0%	-66,1%*

Примечание – 1. * значимые различия по отношению к фоновым показателям (p<0,05).

Таблица 3.2.3.3 – Динамика изменений параметров спектрального анализа ВСР в исследуемых группах при выполнении ортостатической пробы

Группы	TP, мс ²	HF, мс ²	LF, мс ²	VLF, мс ²	LF/HF	VLF %	LF%	HF%
Группа 4 (сравне- ния)	-35,8%*	-46,8%*	97,7%*	40,1%*	207,9%*	25,1%*	-0,2%	-61,9%*
Группа 1 (ДКМП)	-49,9%*	-17,2%	18,8%	129,9%*	34,9%*	21,5%*	-24,2%*	-7,5%
Группа 2 (ИКМП)	-63,5%*	-2,5%	67,9%*	190,9%*	24,6%*	14,7%*	-36,0%*	-55,5%*
Группа 3 (ИБС)	-18,5%	-7,0%	46,7%*	77,4%*	81,5%*	23,3%*	-4,5%	-40,9%*

Примечание – 1. * значимые различия по отношению к фоновым показателям ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в таблицах 3.2.3.2-3.2.3.3, показатели как временного, так и спектрального анализов ВСР при выполнении ОП в исследуемых группах носили односторонний характер.

В группах 3 и 4 имело место статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение величин R-Rmin, R-Rmax и RRNN, что обусловлено увеличением ЧСС в ответ на ортостаз с 56,5 (53-69) до 77 (64-88) уд/мин (36,3%) в группе 4 и с 62 (56-67) до 70 (62-74) уд/мин (24,2%) в группе 3, в то же время у пациентов с ДКМП и ИКМП наблюдалась лишь тенденция к увеличению ЧСС.

Снижение показателя SDNN при выполнении ОП имело место во всех исследуемых группах, однако статистически значимое ($p < 0,05$) лишь в группе 3 (-29,8%), ($p < 0,05$) и в группе сравнения (-20,7%), ($p < 0,01$), что отражает снижение ВСР в ортостазе в целом.

Как видно из данных, представленных в таблице 3.2.3.2, показатель RMSSD значимо изменился только в группе 2 (-26,9%), ($p < 0,05$). Изменение показателя pNN 50% характеризовалось снижением ($p < 0,05$) в группах 2, 3, 4 в ответ на ортостаз.

Как представлено в таблице 3.2.3.2, в группе 1 не отмечено статистически значимых изменений показателей временного анализа ВСР в ответ на ортостаз, в группах 1 и 2 отсутствовала

частотно-адаптивная реакция в ответ на ортостаз. Изменения спектральных показателей ВСР под влиянием ОП у пациентов с ХСН отличаются от таковых в группе сравнения. ОП вызвала достоверное снижение общей мощности спектра в группах 1 – (50%) и 2 – (63,5%) ($p < 0,01$).

При выполнении ОП в исследуемых группах наблюдалось значительное увеличение индекса LF/HF на 35% – в 1-й группе, 24,6% – во 2-й группе, 81,5% – в 3-й группе и 207,9% – в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе сравнения наблюдался наиболее выраженный прирост индекса LF/HF по сравнению с 1 и 2-й группами ($p < 0,05$), это связано с тем, что в этих группах фоновое соотношение активности LF/HF было выше и снижена реактивность.

Как видно из представленных данных в таблице 3.2.3.3, изменения показателей спектрального анализа в группе 1 характеризуются меньшей реактивностью (не отмечено статистически значимых сдвигов LF и HF). Под влиянием ОП показатель VLF значимо ($p < 0,01$) увеличился во всех группах, но степень выраженности этих сдвигов больше в группах 1 и 2: 129,9% и 190,9%, соответственно.

Таким образом, влияние ОП на показатели ВСР у пациентов с ХСН проявилось реакциями, в целом свидетельствующими об уменьшении ВСР по сравнению с фоновыми показателями. Динамика показателей ВСР имела однонаправленный характер, но степень выраженности этих сдвигов больше в группе сравнения. В 1-й группе сдвиги показателей ВСР количественно недостаточны и отличаются меньшей реактивностью (не отмечено статистически значимых изменений показателей ВСР, хотя величина VLF увеличилась).

3.2.4 Взаимосвязь показателей ВСР и параметров ЭхоКГ у пациентов с ХСН

Результаты корреляционного анализа некоторых показателей ЭхоКГ и ВСР показали наличие достоверной связи ФВ лж со следующими показателями ВСР: SDNN ($r=0,38$, $p < 0,05$), HF, мс^2 ($r=0,58$, $p < 0,001$), а также отрицательная с VLF мс^2 , которая составила ($r=-0,46$, $p < 0,05$). В то же время у пациентов, у которых ФВ была меньше 35%, наблюдалась корреляционная связь с LF/HF ($r=-0,36$, $p < 0,001$) и с HF, мс^2 ($r=0,44$, $p < 0,05$). Выявлены

ассоциации между КДО лж и следующими показателями ВРС: SDNN ($r=-0,32$), RMSD ($r=-0,60$), pNN50% ($r=-0,47$), ($p<0,005$). Что касается КДД лж, то наиболее выраженная зависимость его продемонстрирована с VLF у лиц с ФВ лж $<35\%$ ($r=0,65$, $p<0,01$).

3.2.5 Корреляционные взаимосвязи показателей ВРС с частотой ЖНР в исследуемых группах пациентов

При изучении корреляций показателей ВРС с частотой ЖНР у исследуемых при ХМ ЭКГ получены данные, представленные в таблице 3.2.5.1.

Таблица 3.2.5.1 – Взаимосвязь показателей ВРС с частотой ЖНР в исследуемых группах при ХМ ЭКГ

Параметры ВРС	Ко-эфф.	ЖЭС >30 час	Парный и групповой ЖЭС	Поли-морф. ЖЭС	ПЖТ	Один из видов ЖНР	Один из видов ЖЭС
SDNN, мс	r	-0,25	-0,19	-0,28	-	-0,23	-0,21
	p	0,013	0,05	0,004	-	0,021	0,044
RRNN, мс	r	-	-0,32	-0,21	-	-0,26	-0,24
	p	-	0,001	0,042	-	0,013	0,019
RMSSD, мс	r	-	-0,38	-0,48	-0,41	-0,43	-0,40
	p	-	0,005	0,002	0,001	0,0001	0,0001
pNN 50%	r	r-0,20	-0,40	-0,34	-0,32	-0,46	-0,39
	p	0,05	0,002	0,01	0,008	0,0001	0,0001
TP, мс ²	r	-0,25	-	-0,28	-	-0,21	-0,25
	p	0,01	-	0,004	-	0,014	0,037
HF, мс ²	r	-	-0,23	-0,44	-0,32	-0,54	-0,48
	p	-	0,024	0,003	0,001	0,0003	0,0006
LF, мс ²	r	-	-	-0,31	-0,26	-0,22	-0,27
	p	-	-	0,0001	0,009	0,02	0,006
VLF, мс ²	r	0,21	-	0,22	-	-	-
	p	0,041	-	0,024	-	-	-
LF/HF	r	-	-	-	0,23	0,22	0,25
	p	-	-	-	0,004	0,025	0,014
VLF%	r	-	0,21	0,26	0,30	0,33	0,34
	p	-	0,036	0,010	0,001	0,0001	0,001
LF%	R	-	-	-	-0,23	-	-
	p	-	-	-	0,024	-	-
HF%	r	-	-0,22	-	-0,34	-0,39	-0,36
	p	-	0,032	-	0,0001	0,0003	0,0001

Общепризнанным является тот факт, что колебания в вегетативном обеспечении, в первую очередь симпатическая гиперактивация, непосредственно задействованы в аритмогенезе, в том числе и жизнеопасных ЖНР. В своей работе мы получили ожидаемые корреляционные связи между большинством показателей ВСР и частотой ЖНР (таблица 3.2.5.1).

При изучении влияния активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС на частоту ЖНР нами была выявлена закономерная отрицательная зависимость активности парасимпатического отдела и частоты ЖНР.

Обратная корреляционная связь разной степени выраженности установлена между показателями ВСР: RMSSD, pNN 50%, HF, мс^2 и частотой ЖНР.

Наличие отрицательных ассоциаций показателей ВСР, характеризующих симпатическую активность (LF) с частотой ЖНР (полиморфными Жел-ЭС и ПЖТ), указывает на тот факт, что на возникновение последних влияет не столько симпатическая нервная система, сколько соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов.

Наличие корреляционных зависимостей соотношения LF/HF с частотой ЖНР подтверждает это предположение. Установлены положительные корреляции показателя VLF% с ЖНР, включая парные и групповые, полиморфные Жел-ЭС и ПЖТ.

При проведении корреляционного анализа связи показателей ВСР с частотой ЖНР в каждой из групп по отдельности получено:

В 1-й группе выявлена обратная корреляционная связь между HF, с одной стороны, и ПЖТ ($r=-0,61$, $p<0,05$), парными и групповыми Жел-ЭС ($r=-0,74$, $p<0,05$) и одним из видов ЖНР ($r=-0,56$, $p<0,01$), с другой стороны.

Во 2-й группе получена отрицательная корреляционная связь RMSSD с ПЖТ ($r=-0,59$, $p<0,01$).

В 3-й группе пациентов с ИБС наблюдалась отрицательная взаимосвязь ПЖТ с HF ($r=-0,35$, $p<0,001$).

Данные корреляционного анализа между показателями ВСР и ЖНР позволяют говорить о наличии взаимосвязи между нарушениями ритма и диспропорцией в автономной регуляции работы сердца у пациентов с ХСН.

3.3 Частота выявления поздних потенциалов желудочков у пациентов с ХСН

ЭКГ ВР проведена 108 пациентам (в группе 1 – 10, в группе 2 – 22 пациентам, в группе 3 – 62 пациентам и в группе 4 – 24).

Частота выявления ППЖ в группах представлена на рисунке 3.3.1.

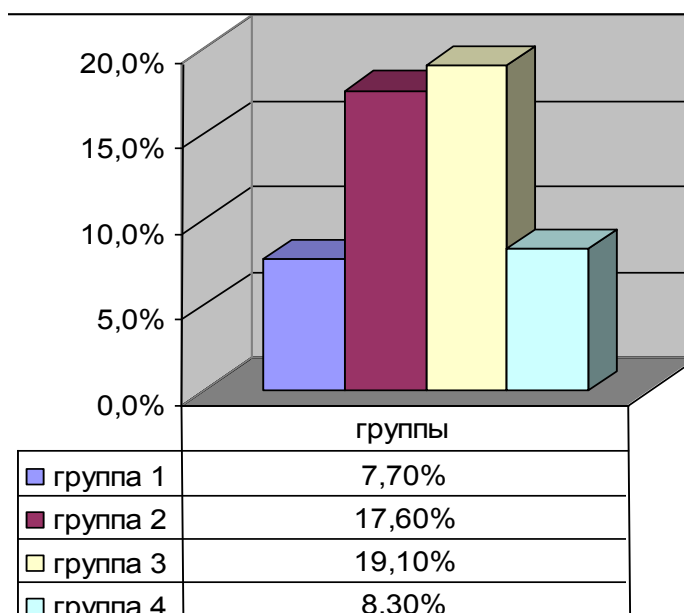


Рисунок 3.3.1 – Показатели относительной % частоты выявления ППЖ в исследуемых группах пациентов

Как видно из рисунка 3.3.1, наиболее высокая частота регистрации ППЖ наблюдалась в группе 3 – в 19,1% случаев и в группе 2 – в 17,6 % случаев. Несколько реже регистрировались ППЖ у пациентов группы сравнения и в группе 1, частота которых составила 8,3% и 7,7% случаев, соответственно. Несмотря на большую частоту регистрации ППЖ в группах 2 и 3, указанные различия были незначимы. Статистически значимых различий не получено в группах по стадиям ХСН.

Таблица 3.3.1 – Распределение пациентов по наличию или отсутствию ППЖ и ПЖТ

ППЖ	ПЖТ	
	есть	нет
есть	7	9
нет	17	68

У пациентов с наличием ППЖ выше шансы развития ПЖТ – у 43,7% пациентов по сравнению с 19,0%, у которых не

были зарегистрированы ППЖ (ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,1 до 9,7), двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$)).

Наличие ППЖ значимо ассоциировалось с наличием ПЖТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$). При оценке диагностической значимости ППЖ для прогноза ПЖТ установлены чувствительность (45%), высокая специфичность (91%), значения ценности положительного и отрицательного предсказывающего результата (64% и 36%, соответственно) и диагностическая эффективность (68%).

3.4 Характеристика дисперсии интервала QT у пациентов с ХСН

Анализ ЭКГ на Q-Td проведен 108 лицам (в группе 1 – 10 пациентам, в группе 2 – 22 пациентам, в группе 3 – 62 и в группе 4 – 24 пациентам). Q-Td в исследуемых группах представлена на рисунке 3.4.1.

Как представлено на рисунке 3.4.1, Q-Td характеризовалась увеличением у пациентов с ХСН. В исследуемых группах Q-Td имела следующие скорректированные значения: 57 (23-81) мс в группе сравнения, 128 (79-180) мс в 1-й группе, 126,5 (72,5-193,5) мс – во 2-й группе и 70,5 (45-133) мс в 3-й группе. Следует отметить, что у пациентов 1 и 2-й групп наблюдались значимые различия значений Q-Td по сравнению с группой 4 ($p < 0,01$).

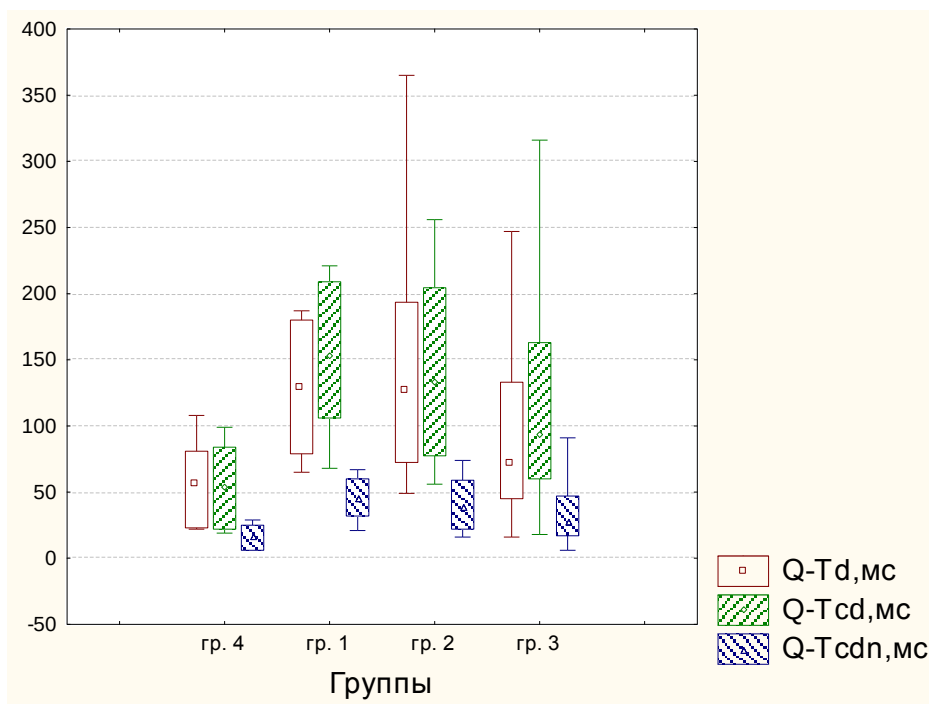


Рисунок 3.4.1 – Q-Td в исследуемых группах

Достоверные ($p < 0,01$) различия получены и по величине Q-Tcd, которая имела следующие значения: в группе 1 – 153 (106-209) мс, в группе 2 – 133 (77,5-204,5) мс по сравнению со значениями Q-Tcd в группе 3 – 92,5 (60-163) мс, и группе 4 – 54 (22-84) мс и величине Q-Tcdn, которая имела следующие значения: в группе 1 – 44 (32-60) мс, в группе 2 – 38,5 (22-59) мс против значений 26,5 (17-47) мс – в группе 3 и 16 (6-25) мс – в группе 4. При этом в группах 1 и 2 отмечалась значимо ($p < 0,05$) большая частота ПЖТ (33,3% и 28,6%), групповых жел-ЭС (33,3% и 26,5%), парных жел-ЭС (74,% и 51,0%) и полиморфных жел-ЭС (26,9% и 26,5%) по сравнению с группами 3 и 4, где частота ПЖТ составила 18,2% и 7,7%, групповых жел-ЭС 17,6% и 0,0%, парных жел-ЭС 40,8% и 23,0% и полиморфных жел-ЭС 12,8% и 7,7%, соответственно. Достоверные различия получены и по величине скорректированного интервала Q-T: Q-Tс в группе 1 равно 435,6 (375,6-460,3) и в группе 2 – 438,8 (383,4-445,3) мс, ($p < 0,005$). В исследовании не было получено значимых различий между группами по величине интервала Q-T.

Величина Q-Td увеличивалась по мере нарастания степени тяжести ХСН (рисунок 3.4.2) и у пациентов с 2б-3 стадией СН Q-Td значимо ($p < 0,05$) больше (167,5 (115,5-211,5) мс, чем у пациентов с 0,1 и 2а стадиями (57 (23-81), 67 (45-133) и 83,5 (62-128) мс), соответственно.

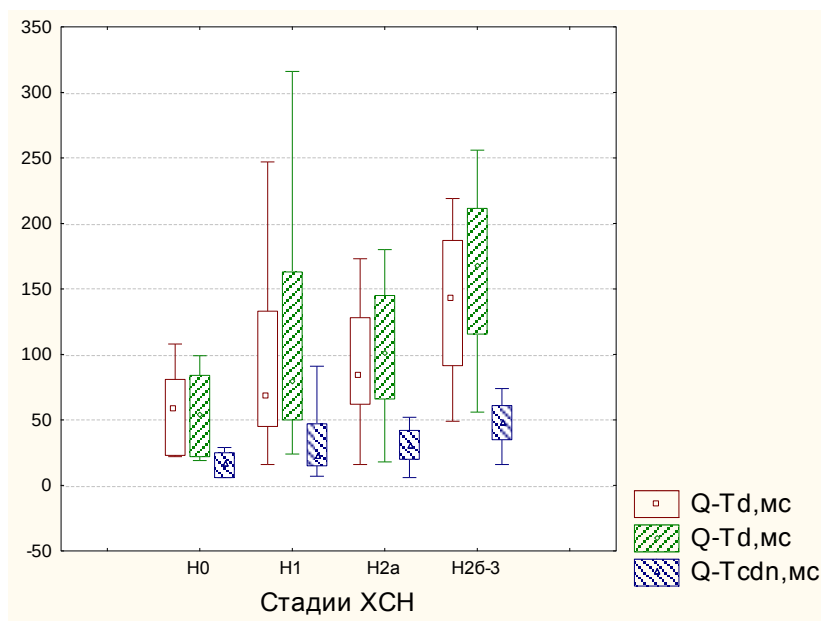


Рисунок 3.4.2 – QT-d в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

Значимые различия между этими группами получены также и по величинам QTcd и QTcdn, которые составили у пациентов с H2б-3 стадией СН 167,5 (115,5-211,5) мс и 48 (35-61) мс, у пациентов без признаков ХСН 54 (22-84) мс и 16 (6-25) мс, у лиц с H1 стадией 80 (50-163) мс и 23 (15-47) мс и 102 (66-145) мс и 29,5 (20-42) мс у пациентов с H2а стадией СН.

При изучении взаимосвязи скорректированного значения QT-d и ЖНР выявлено, что при QTcd >119 мс (соответствует $M+1,96SD$ у пациентов без ХСН) имеется повышение шансов развития полиморфной жел-ЭС (ОШ 10,0 (95% ДИ 1,1-94,0), $Chi^2=4,2$, $p=0,04$). В отношении других нарушений ритма ассоциации не выявлены.

Таким образом, изменения Q-Td характеризовались значимым увеличением в группах 1 и 2 по сравнению с группой 4. Именно в этих группах статистически чаще возникали ЖНР, что подтверждает заключение многих исследований о роли увеличенной Q-Td как предиктора развития ряда серьезных нарушений ритма [11, 63, 135]. В нашем исследовании наблюдалась сильная корреляционная связь Q-Td, Q-Tcd и степени тяжести ХСН ($r=0,62$; $r=0,52$, $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа получены связи величин Q-Td, Q-Tcd, Q-Tcdn с ЖНР: полиморфными жел-ЭС и жел-ЭС > 30 час ($r=0,22$; $r=0,28$, $p<0,05$), а также парными и групповыми жел-ЭС ($r=0,34$, $p<0,01$).

Выводы

1. Исходные показатели временного анализа ВСР (SDNN, RMSSD и pNN50%) у пациентов групп 1 и 2 по сравнению с группой 4 отличаются значимо ($p<0,05$) меньшими значениями, свидетельствующими о снижении ВСР в целом.

2. У пациентов с H2б-3 стадией ХСН имело место снижение всех показателей временного анализа ВСР (R-Rmax, R-Rmin, SDNN, RMSSD и pNN50%) по сравнению с показателями у пациентов с H0 и H1а стадиями. Из спектральных показателей имело место значимое ($p<0,01$) снижение LF и HF у пациентов с H2б-3 стадией СН.

3. Влияние ОП на показатели ВСР у пациентов с ХСН проявилось реакциями, в целом свидетельствующими об уменьшении ВСР по сравнению с фоновыми показателями. Динамика по-

казателей имела однонаправленный характер, но степень выраженности этих сдвигов больше в группе сравнения. В 1-й группе сдвиги показателей ВСР были количественно недостаточны и отличаются меньшей реактивностью (не отмечено статистически значимых изменений показателей ВСР, хотя величина VLF увеличилась). Под влиянием ОП показатель VLF значимо ($p < 0,01$) увеличился во всех группах, но степень выраженности этих сдвигов больше в группах 1 и 2: 129,9% и 190,9%, соответственно.

4. Наличие отрицательных ассоциаций показателей ВСР, характеризующих симпатическую активность – LF – с частотой ЖНР указывает на тот факт, что на возникновение последних влияет не столько симпатическая нервная система, сколько соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов. Наличие корреляционных зависимостей соотношения LF/HF с частотой ЖНР подтверждает это предположение.

5. Изменения Q-Td характеризуются значимым увеличением в группах 1 и 2 по сравнению с группой 4. Значимые различия получены также по Q-Tс и показателям дисперсии интервала Q-T: Q-Td, Q-Tcd и Q-Tcdn в зависимости от этиологии и стадии ХСН. Получена сильная корреляционная связь Q-Td и Q-Tcd со степенью тяжести ХСН ($r=0,62$; $r=0,52$, $p < 0,05$). При изучении взаимосвязи скорректированного значения дисперсии интервала Q-T и ЖНР выявлено, что при $QTcd > 119$ мс (соответствует $M+1,96SD$ у пациентов без ХСН) имеется повышение шансов развития полиморфной жел-ЭС (ОШ 10,0 (95% ДИ 1,1-94,0), $\chi^2=4,2$, $p=0,04$). В отношении других нарушений ритма ассоциации не выявлены.

6. У пациентов с наличием ППЖ выше шансы развития ПЖТ – у 43,7% пациентов по сравнению с 19,0% пациентов, у которых не были зарегистрированы ППЖ (ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,1 до 9,7), двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$)).

Наличие ППЖ ассоциировалось с наличием ПЖТ ($r=0,36$, $p < 0,05$).

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

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, СВЯЗЬ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Среди всего многообразия используемых в медицинской науке и практике биомаркеров, позволяющих оценить и прогнозировать риск развития ХСН и неблагоприятных событий, в нашей работе значимое внимание сосредоточено на изучении Нсу, Тгр и 5-НТ. Особо представляет интерес определение вышеперечисленных биомаркеров у пациентов с ХСН, обусловленной ДКМП и ИКМП, и сопоставление результатов с показателями общепринятых клинических тестов, в том числе ВСР, ЭхоКГ и ХМ ЭКГ.

4.1 Уровень гомоцистеина, триптофана и серотонина в плазме крови у пациентов с ХСН

4.1.1 Уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ХСН

Показатели уровня Нсу в исследуемых группах отражены на рисунке 4.1.1.1.

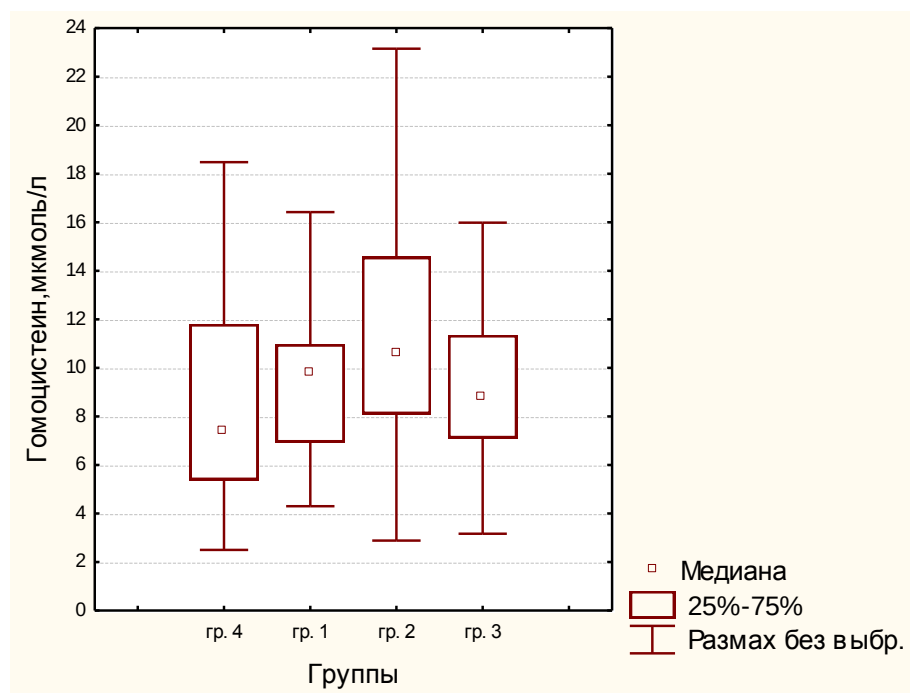


Рисунок 4.1.1.1 – Показатели уровня Нсу в плазме крови у пациентов в исследуемых группах

Как показано на рисунке 4.1.1.1, наиболее высокий уровень Нсу получен в группе 2 и составил 10,6 (8,1-14,6) мкмоль/л, что значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе 4, значение его было 7,4 (5,4-11,8) мкмоль/л. В 1 и 3-й группах уровень Нсу был 9,8 (6,9-10,98) и 8,79 (7,1-11,4) мкмоль/л, соответственно.

Уровень Нсу значимо выше у пациентов с Н2б-3 стадией ХСН (рисунок 4.1.1.2) и равен 11,5 (8,5-17,8) мкмоль/л по сравнению с пациентами с Н1, Н2а стадиями и пациентами без признаков ХСН, и составили 8,5 (6,1-10,4), $p<0,01$; 9,4 (7,4-12,3), $p<0,005$ и 7,4 (5,4-11,8), $p<0,05$ мкмоль/л, соответственно. У пациентов с Н2а стадией СН уровень Нсу значимо выше ($p<0,01$), чем в группе 4. Полученные данные говорят о взаимосвязи уровня Нсу в плазме крови со степенью тяжести ХСН.

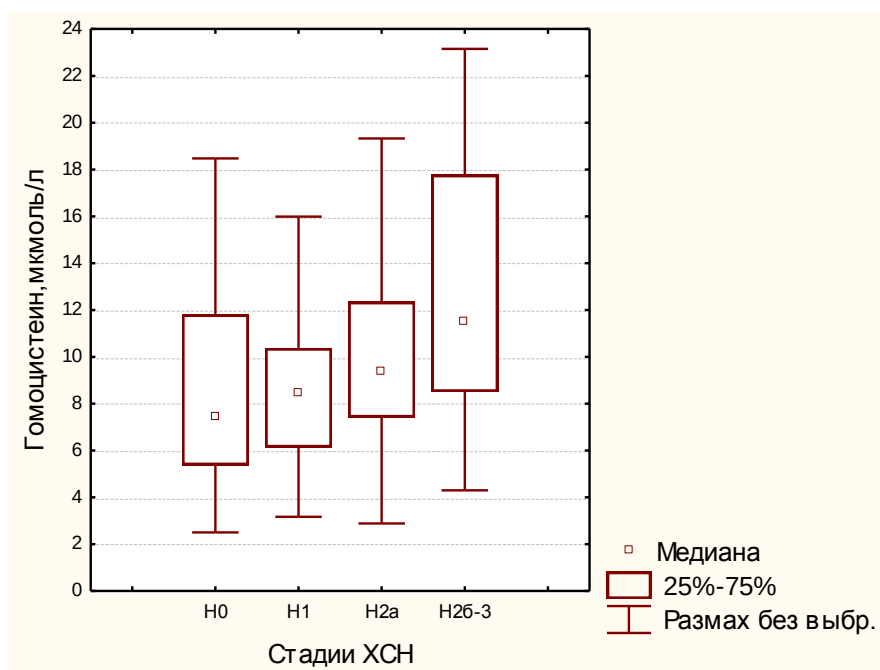


Рисунок 4.1.1.2 – Уровень Нсу в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

При сравнении значений Нсу в зависимости от ФВ лж установлено (рисунок 4.1.1.3), что у пациентов с ФВ 35-50% уровень Нсу достоверно ($p<0,01$) выше – 10,7 (8,2-13,8) мкмоль/л по сравнению с таковыми у пациентов с ФВ $<35\%$ и $>50\%$, где значения Нсу были 8,7 (5,8-12,0) и 8,7 (6,4-10,4) мкмоль/л, соответственно. Это объясняется тем, что ФВ 35-50% преобладала в группе 2.

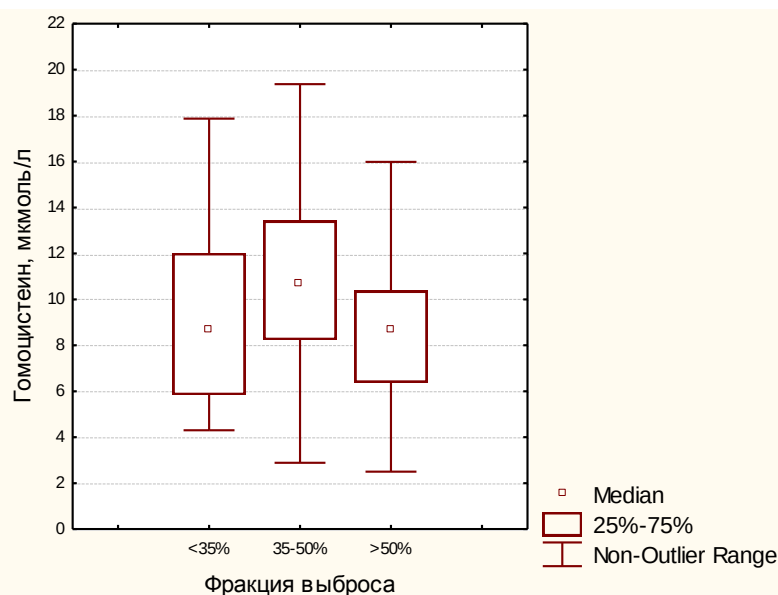


Рисунок 4.1.1.3 – Уровень Нсу в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от величины ФВ лж

На основе анализа определено, что уровень Нсу $>10,6$ мкмоль/л (значение Нсу во 2-й группе) ассоциировался с ФВ лж $<50\%$: ОШ 4,7 (95% ДИ от 1,3 до 8,5), $p<0,05$; $\chi^2=15,2$, ($p<0,0001$).

4.1.2 Уровень триптофана в плазме крови у пациентов с ХСН

Исходя из вышеизложенного в литературном обзоре, представляется рациональным провести исследование содержания Трп в плазме крови у пациентов с ХСН. На рисунке 4.1.2.1 представлены данные об уровне Трп в плазме крови в исследуемых группах.

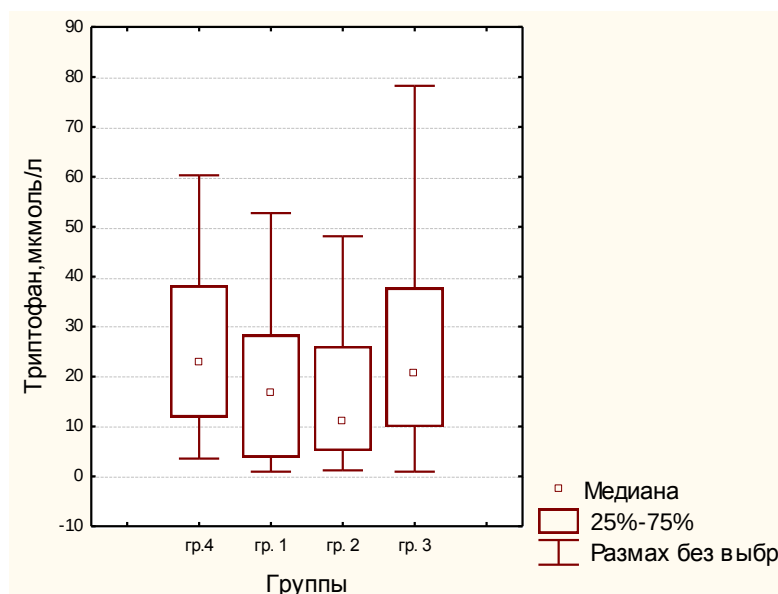


Рисунок 4.1.2.1 – Показатели уровня Трп в плазме крови у пациентов в исследуемых группах

Как представлено на рисунке 4.1.2.1, уровень Тг_р в плазме крови в группах 1 и 2 составил 16,9 (3,8-28,3) мкмоль/л и 10,9 (5,1-26,0) мкмоль/л, соответственно. У пациентов в 3-й группе уровень Тг_р равен 20,4 (9,9-37,7) мкмоль/л, а в группе 4 – 22,9 (11,9-38,2) мкмоль/л. Несмотря на то, что в группах 1 и 2 уровни Тг_р ниже, статистически значимых различий между группами не получено.

В то же время уровень аминокислоты оказался значимо ниже ($p < 0,001$) у пациентов с Н2Б-3 стадией СН и составил 9,26 (4,5-26,2) мкмоль/л против 22,9 (11,9-38,2) мкмоль/л у пациентов без ХСН (рисунок 4.1.2.2). Статистически значимые ($p < 0,001$) различия сохранялись между пациентами с Н2Б-3, Н1 и Н2а стадиями СН. Значения Тг_р у лиц с Н1 и Н2а стадиями СН были 21,8 (8,89-42,4) мкмоль/л и 20,4 (13,5-29,2) мкмоль/л, соответственно.

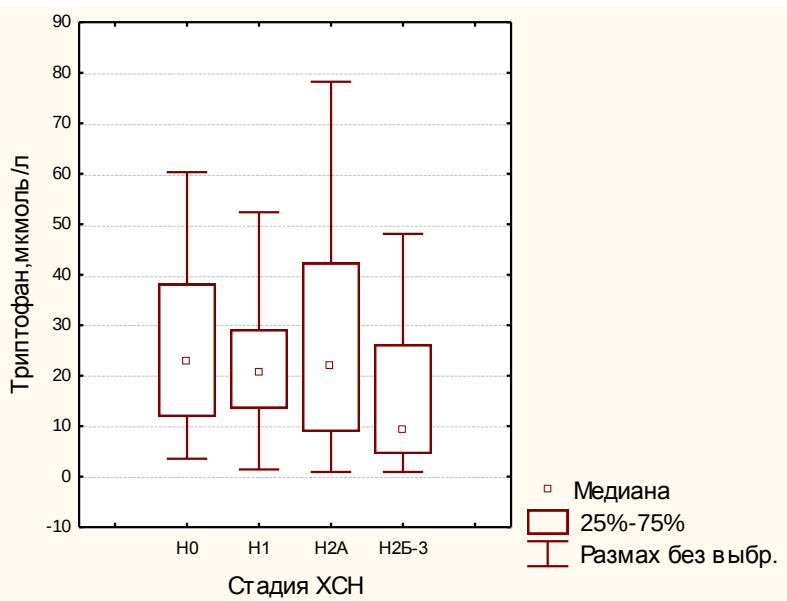


Рисунок 4.1.2.2 – Уровень Тг_р в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

С уменьшением ФВ лж наблюдается снижение уровня Тг_р в плазме крови. Наиболее низкий ($p < 0,001$) уровень Тг_р наблюдался у пациентов с ФВ <35% и составил 12,2 (2,7-21,9) мкмоль/л против 12,0 (5,3-41,6) мкмоль/л у пациентов с ФВ 35-50% и 21,7 (12,8-35,8) мкмоль/л с ФВ >50%, ($p < 0,05$), в то же время у лиц с ФВ 35-50% и >50% значения Тг_р не различались между собой.

Уровень Тг_р <9,26 мкмоль/л (соответствует 25% квантили) ассоциировался с ФВ <50%: ОШ 8,7(95% ДИ от 1,4 до 28,5),

$p < 0,05$; $\chi^2 = 11,5$, ($p < 0,001$), Фишера двусторонний тест ($p < 0,001$).

Полученные данные говорят о взаимосвязи содержания Тгр в плазме крови с тяжестью систолической дисфункции и стадией ХСН.

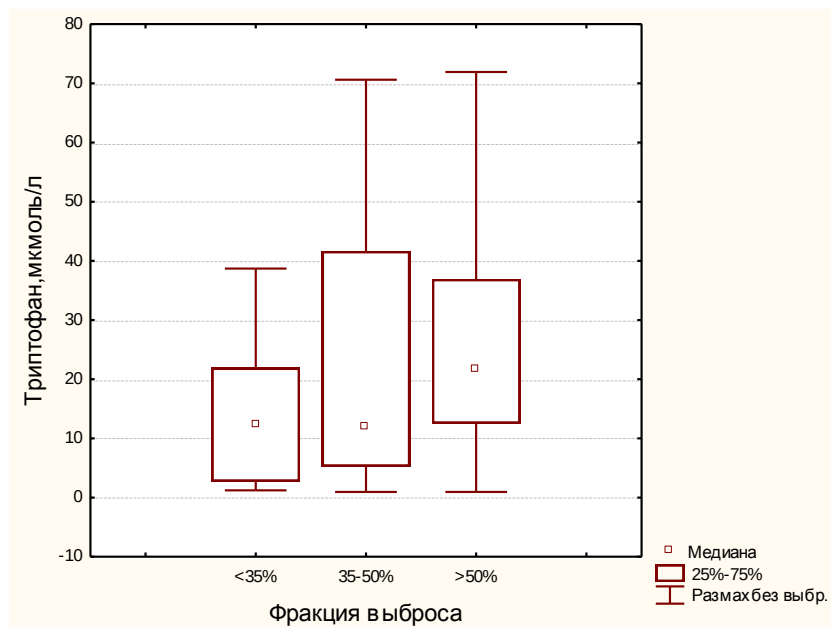


Рисунок 4.1.2.3 – Уровень Тгр в исследуемых группах в зависимости от величины ФВ лж

4.1.3 Уровень серотонина в плазме крови у пациентов с ХСН

На рисунке 4.1.3.1 представлены значения 5-НТ в плазме крови у пациентов в исследуемых группах.

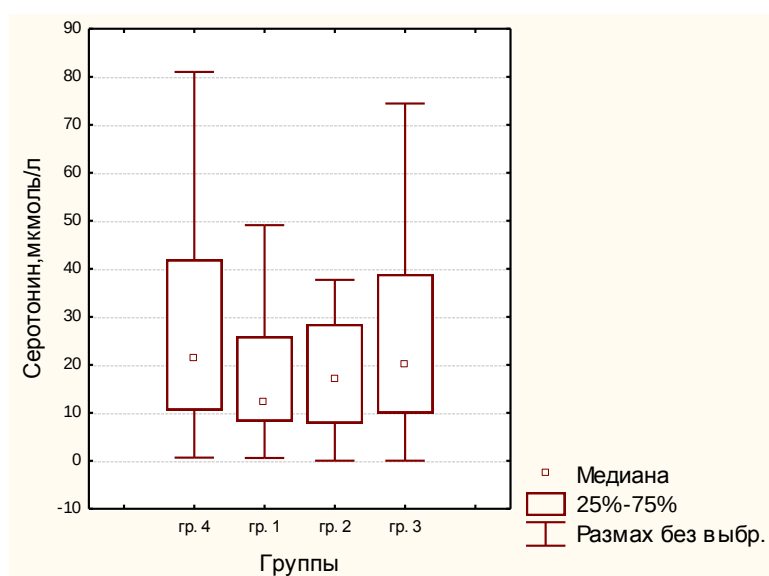


Рисунок 4.1.3.1 – Показатели уровня 5-НТ в плазме крови у пациентов в исследуемых группах

Значения 5-НТ в плазме крови как у пациентов с ХСН, так и в группе сравнения статистически не различались между собой и равны, соответственно: 12,0 (8,2-25,9); 16,8 (7,8-28,5); 19,8 (9,9-38,9) и 21,5 (10,5-41,9) мкмоль/л, однако следует отметить, что содержание 5-НТ наиболее низким было у пациентов в группе 1 (рисунок 4.1.3.1).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий значений Тг γ и 5-НТ в исследуемых группах, все же в группе сравнения уровни биомаркеров были выше, чем у пациентов с ХСН.

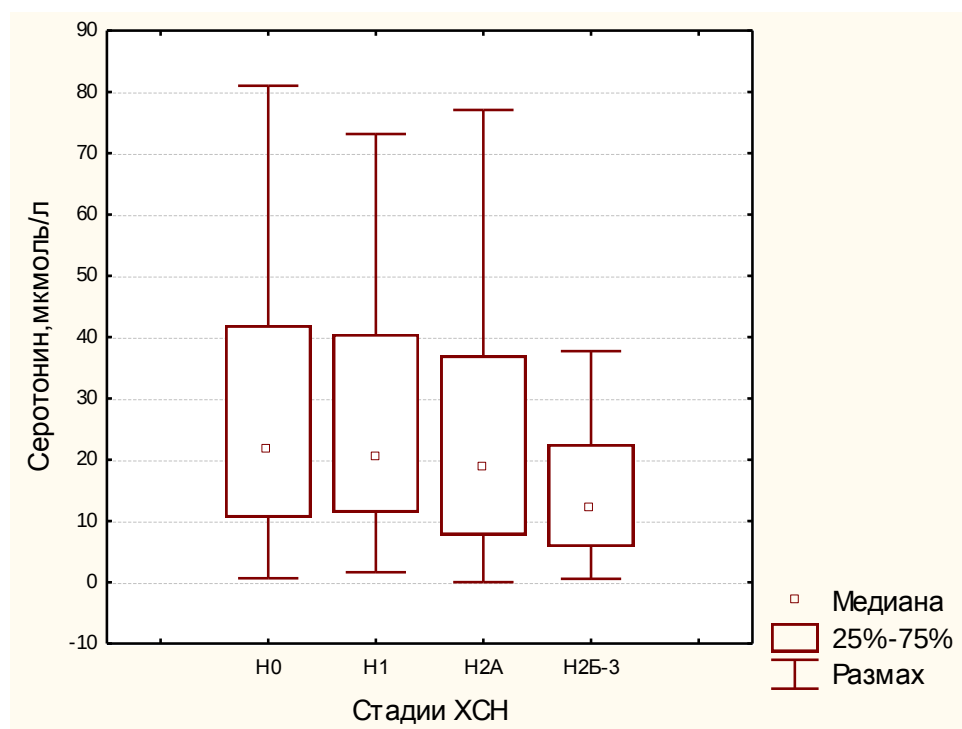


Рисунок 4.1.3.2 – Уровень 5-НТ в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от стадии ХСН

При анализе показателей 5-НТ у пациентов в зависимости от степени тяжести СН установлено (рисунок 4.1.3.2), что наиболее низкий показатель данного биогенного амина был у пациентов с H2Б-3 стадией СН и составил 12,0 (5,8-22,6) мкмоль/л по сравнению с таковыми у пациентов без признаков ХСН, где уровень 5-НТ составил 21,5 (10,5-41,9) мкмоль/л, ($p < 0,05$). У пациентов с H1 и H2а стадиями СН уровни 5-НТ были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов с H2Б-3 стадией: 20,6 (11,4-40,5) и 18,6 (7,7-37,0) мкмоль/л, соответственно.

При этом (рисунок 4.1.3.3) наиболее низкие показатели 5-НТ в плазме крови наблюдались у пациентов с ФВ <35% – 11,0 (5,4-22,4) мкмоль/л по сравнению с аналогичными значениями у пациентов с ФВ >50%, где уровень биогенного амина был 21,2 (11,3-42,0) мкмоль/л, ($p < 0,001$). У пациентов с ФВ 35-50% 5-НТ равен 16,7 (7,6-34,1) мкмоль/л.

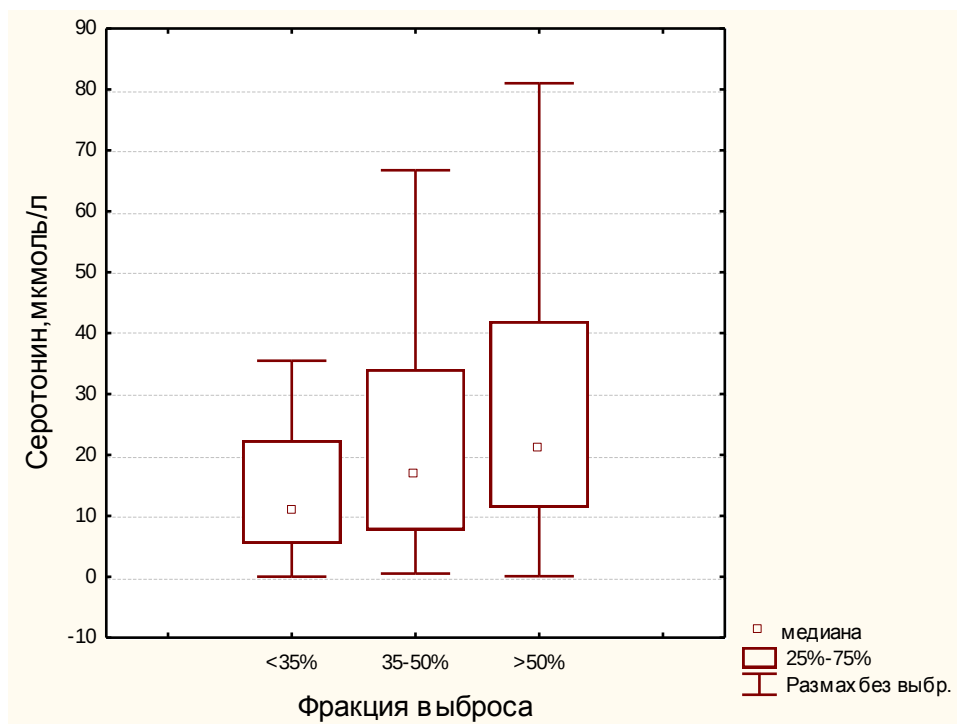


Рисунок 4.1.3.3 – Уровень 5-НТ в плазме крови у пациентов в исследуемых группах в зависимости от величины ФВ лж

Таким образом, достоверное снижение содержания Тгр и, как следствие, уменьшение содержания 5-НТ, имеет место у пациентов с H2б-3 стадией СН и с ФВ<35%.

4.1.4 Корреляционные взаимосвязи отдельных аминокислот и некоторых биогенных аминов с показателями внутрисердечной гемодинамики и показателями ВСР

Выявлена прямая корреляционная связь уровней BNP, Нсу, Тгр и 5-НТ со степенью тяжести ХСН, которая составила 0,77 ($p < 0,01$); 0,62 ($p < 0,05$); 0,25 ($p < 0,05$) и 0,20 ($p < 0,05$), соответственно.

В таблице 4.1.4.1 показаны корреляционные взаимосвязи изучаемых биомаркеров с показателями внутрисердечной гемодинамики и ВСР.

Таблица 4.1.4.1 – Корреляционные взаимосвязи уровней отдельных аминокислот и некоторых биогенных аминов с показателями внутрисердечной гемодинамики и показателями ВСР

Показатели	Натрийуретический пептид	Гомоцистеин	Триптофан	Серотонин
ФВ, %	$r = -0,63^{***}$	$r = -0,26^{**}$	$r = 0,25^{***}$	$r = 0,21^{**}$
КСО, мл	$r = 0,65^{***}$	$r = 0,65^*$	$r = -0,31^{***}$	$r = -0,18^{**}$
КДО, мл	$r = 0,54^{***}$		$r = -0,21^{**}$	$r = -0,15^*$
КСД, мм	$r = 0,62^{**}$	$r = 0,24^{**}$	$r = -0,22^{**}$	$r = -0,21^{**}$
КДД, мм	$r = 0,57^{***}$	$r = 0,22^{**}$	$r = -0,21^{**}$	$r = -0,16^{**}$
ЛП, мм		$r = 0,25^{**}$	$r = -0,24^{***}$	$r = -0,22^{**}$
ПЖ, мм	$r = 0,34^{**}$		$r = -0,20^{**}$	
SDNN, мс	$r = -0,66^{**}$			
RMSSD, мс	$r = -0,68^{***}$			
pNN 50%				
TP, мс ²	$r = -0,39^{**}$			
VLF, мс ²	$r = 0,38^*$			
LF, мс ²	$r = -0,42^{***}$			
HF, мс ²	$r = -0,37^{**}$			

Примечания – 1. * $p < 0,05$;

2. ** $p < 0,01$; 3. *** $p < 0,001$.

Для сравнения мы провели анализ корреляционных взаимосвязей уровня BNP с показателями ЭхоКГ и ВСР. Уровень BNP у пациентов с ХСН возрастал пропорционально увеличению ФК ХСН ($r = 0,60$, $p < 0,05$). Как видно из таблицы 4.1.4.1, корреляционная зависимость наблюдалась между уровнем BNP и отдельными показателями ЭхоКГ: корреляционные связи с ФВ ($r = -0,63$, $p = 0,0004$); КСО ($r = 0,65$, $p = 0,0002$); КСД ($r = 0,62$, $p = 0,003$); КДО ($r = 0,54$, $p = 0,0005$) и КДД ($r = 0,57$, $p = 0,0001$). Получены также значимые корреляции между показателями уровня BNP и отдельными параметрами ВСР: SDNN ($r = -0,66$, $p = 0,002$); RRNN ($r = -0,65$, $p = 0,0003$); RMSSD ($r = -0,68$, $p = 0,001$); TP ($r = -0,39$, $p = 0,005$); VLF ($r = 0,38$, $p = 0,02$); LF ($r = -0,42$, $p = 0,0003$); HF ($r = -0,37$, $p = 0,003$).

Корреляционный анализ по каждой в отдельности группе пациентов выявил зависимости уровня данного биомаркера с показателями ЭхоКГ и ВСР. В группах 1 и 2 выявлена прямая

связь с ЧСС ($r=0,2$ и $r=0,32$; $p<0,005$), соответственно. В группе 1 установлена сильная корреляционная связь с ФВ лж ($r=-0,70$, $p=0,001$). В 1 и 2-й группах получены зависимости уровня BNP и степени выраженности митральной ($r=0,33$ и $r=0,19$, $p<0,001$) и трикуспидальной ($r=0,35$ и $r=0,22$, $p<0,01$) регургитации по данным ЭхоКГ. Во 2-й группе выявлены корреляционная связь со стадией ХСН ($r=0,49$, $p=0,0003$) и сильные корреляции с показателями ВСР: SDNN ($r=-0,69$, $p=0,02$); TP ($r=-0,72$, $p=0,0008$) и LF ($r=-0,64$, $p=0,02$). В 3-й группе также получена связь уровня биомаркера со стадией ХСН ($r=0,49$, $p=0,0008$) и с показателями ЭхоКГ: ФВ% ($r=-0,53$, $p=0,001$); КСО ($r=0,56$, $p=0,0008$); КСД ($r=0,48$, $p=0,0005$); КДО ($r=0,38$, $p=0,02$); и КДД ($r=0,57$, $p=0,0001$).

Менее обширными были корреляционные связи показателей уровня Нсу с показателями ВСР и ЭхоКГ (таблица 4.1.4.1). Корреляционная связь установлена с уровнем Нсу в плазме крови, с одной стороны, и ФВ, с другой стороны ($r=-0,26$, ($p<0,01$)), и достоверные ($p<0,05$) связи с отдельными показателями внутрисердечной гемодинамики: КСО лж ($r=0,65$), КСД лж ($r=0,24$), КДД лж ($r=0,22$) и ЛП ($r=0,25$). В группе 2 прослеживалась сильная связь между уровнем Нсу и КДД ($r=-0,52$, $p=0,002$) и наличием ИМ в анамнезе ($r=0,68$, $p=0,013$), а в группе 3 – между уровнем Нсу и QT-d ($r=0,57$, $p=0,033$).

Как показали наши исследования, между уровнем Тгр и 5-НТ в плазме крови выявлена обратная корреляционная зависимость со стадией ХСН ($r=-0,25$, $r=-0,20$, ($p<0,05$)). Прослеживалась умеренная корреляционная связь между показателями содержания Тгр и 5-НТ в плазме крови, с одной стороны, и показателями ЭхоКГ, с другой стороны (таблица 4.1.4.1).

Так, прямая корреляционная связь установлена между уровнем Тгр и 5-НТ в плазме крови и ФВ ($r=0,25$; $r=0,21$, ($p<0,01$)), а также КСО ($r=-0,21$; $r=-0,18$, ($p<0,05$)), КСД ($r=-0,22$; $r=-0,21$, ($p<0,01$)), КДО ($r=-0,21$; $r=-0,15$, ($p<0,05$)), КДД ($r=-0,21$; $r=-0,16$, ($p<0,01$)) и ЛП ($r=-0,24$; $r=-0,21$, $p<0,01$).

Получены достоверные корреляционные взаимосвязи 5-НТ в плазме крови с показателями ВСР: VLF% и LF% ($r=-0,32$; $r=0,45$, ($p<0,005$)).

4.2 Взаимосвязь уровней гомоцистеина, триптофана и серотонина с желудочковыми нарушениями ритма у пациентов с ХСН

Характер взаимосвязи уровня изучаемых биомаркеров с частотой развития ЖНР изучен у 125 пациентов с ХСН (II-III), обусловленной ИБС и ДКМП (группа 1), и у 18 пациентов с ИБС – группа сравнения с отсутствием признаков ХСН (группа 2).

Были определены значения изучаемых биомаркеров, соответствующие верхнему и нижнему квартилям для всей выборки, и значения биомаркеров, соответствующие верхнему и нижнему квартилям, определенные только для группы 2 (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Уровни Нсу, Trp, 5-НТ, соответствующие верхнему и нижнему квартилям, определенные для всей выборки и для группы 2

Биомаркеры	Для всей выборки		По пациентам без ХСН	
	нижний квартиль	верхний квартиль	нижний квартиль	верхний квартиль
Trp, мкмоль/л	9,26	36,39	11,8	38,2
5-НТ, мкмоль/л	9,31	35,16	12,4	38,94
Нсу, мкмоль/л	6,78	11,98	5,28	10,8

4.2.1 Взаимосвязь уровня гомоцистеина в плазме крови с желудочковыми нарушениями ритма у пациентов с ХСН

Все пациенты группы 1 и группы 2 в зависимости от наличия или отсутствия у них при проведении ХМ ЭКГ хотя бы одного из нижеперечисленных ЖНР либо их сочетания: одиночная мономорфная Жел-ЭС >30 в час, полиморфная Жел-ЭС, парная и групповая Жел-ЭС, ПЖТ (3 подряд комплекса и более), были разделены на тех, у кого регистрировались вышеперечисленные ЖНР (87 человек), и на тех, у кого, по данным ХМЭКГ, такие типы нарушений сердечного ритма не регистрировались (38 человек).

Как показали наши исследования, уровень Нсу в плазме крови был выше у пациентов, у которых регистрировались ЖНР, по сравнению с пациентами, где ЖНР не регистрировались, и составил 11,84 (8,8-17,6) против 9,16 (7,2-12,1) мкмоль/л. Уровень Нсу хотя и был выше у пациентов, у которых регистрировались ЖНР, однако это различие не значимо.

Пациентов обеих групп распределили по уровню Нсу, соответствующему 75% квартили, определенной для всей выборки, который составил 11,98 мкмоль/л (таблица 4.2.1). Пациенты с уровнем Нсу >11,98 мкмоль/л в 1-й группе составляли 23,1%, во 2-й группе – 35,7%, в 3-й группе – 23% и в группе сравнения – 16,7%, во 2-й группе количество пациентов с уровнем Нсу >11,98 мкмоль/л значимо ($p<0,05$) больше по сравнению с другими группами.

Нами были определены ОШ развития ЖНР по значению Нсу – 11,98 мкмоль/л, (таблица 4.2.1.1).

Таблица 4.2.1.1 – Распределение пациентов по уровню Нсу в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР

Уровень гомоцистеина	Одно из желудочковых нарушений ритма		ЖЭС >30 час		Парные, групповые ЖЭС	
	+	–	+	–	+	–
>11,98 мкмоль/л	21	8	10	19	17	12
<11,98 мкмоль/л	37	44	10	69	27	52

На основе анализа выявлено (таблица 4.2.1.1), что у пациентов со значением Нсу >11,98 мкмоль/л шансы развития одного из ЖНР были в 3,1 раза выше, чем у пациентов со значениями Нсу <11,98 мкмоль/л: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,2 до 7,9), $p<0,05$; $\chi^2=6,1$, ($p<0,01$), точный двусторонний тест Фишера ($p<0,01$).

При анализе отдельных видов ЖНР установлено, что у пациентов со значением Нсу >11,98 мкмоль/л шансы для Жел-ЭС >30 час. в 3,6 раза выше, чем у пациентов со значениями Нсу <11,98 мкмоль/л: ОШ 3,6 (95%ДИ от 1,3 до 10,1), $p<0,05$; $\chi^2=6,69$, ($p<0,01$), точный тест Фишера двусторонний ($p<0,05$).

ОШ для парных и групповых Жел-ЭС: ОШ 2,7 (95% ДИ от 1,1 до 6,6), $p<0,05$; $\chi^2=5,24$, ($p<0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p<0,05$).

Для данной точки разделения Нсу в отношении развития любого из ЖНР чувствительность теста составила 36%, специфичность 85%. Прогностическая ценность положительного теста 0,75 (75%) и отрицательного теста 0,46 (36%).

В отношении парных и групповых Жел-ЭС чувствительность теста по-прежнему оставалась невысокой – 39%, специ-

фичность достигала 82%, а прогностическая ценность положительного теста составила 0,62 и отрицательного теста 0,38.

Пациенты с уровнем Нсу (10,8 мкмоль/л) (75% квартиль, определенная для группы 2) в 1-й группе составили 26,3%, во 2-й группе – 37,4%, в 3-й группе – 28% и в группе сравнения – 18,3%, и по-прежнему достоверные ($p < 0,05$) различия сохранялись между группами.

В таблице 4.2.1.2 показано распределение пациентов по уровню Нсу – 10,8 мкмоль/л, в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР.

Таблица 4.2.1.2 – Распределение пациентов по уровню Нсу, соответствующему верхнему квартилю, определенному группы 2 в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР

Уровень гомоцистеина	Одно из желудочковых нарушений ритма		ЖЭС >30 час		Парные, групповые ЖЭС	
	+	–	+	–	+	–
>10,8 мкмоль/л	21	9	10	20	17	13
<10,8 мкмоль/л	37	43	10	68	20	48

У пациентов со значением Нсу >10,8 мкмоль/л ОШ для одного из ЖНР: ОШ 2,7 (95% ДИ от 1,1 до 6,7), $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,9$, ($p < 0,05$), точный двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$). ОШ для Жел-ЭС >30 час: ОШ 3,3 (95% ДИ от 1,3 до 9,4), $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,3$, ($p < 0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p < 0,05$). ОШ для парных и групповых Жел-ЭС: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,3 до 7,7), $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,3$, ($p < 0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p < 0,05$).

По результатам корреляционного анализа установлена связь уровня Нсу в плазме крови и ЖНР ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Одновременно получены значимые корреляции с классом ЖНР: Жел-ЭС >30 в час ($r = 0,19$; $p < 0,05$), парные и групповые Жел-ЭС ($r = 0,23$; $p < 0,05$); полиморфные Жел-ЭС ($r = 0,60$; $p < 0,05$).

У пациентов с гипергомоцистеинемией (Нсу >15 мкмоль/л) значимо чаще (точный двусторонний тест Фишера) регистрировались ЖНР: ОШ 5,2 (95% ДИ от 1,1 до 25,4), $p < 0,05$.

Таким образом, у пациентов с ХСН между уровнем Нсу в плазме крови и ЖНР, а также степенью их тяжести существует положительная корреляционная связь.

4.2.2 Взаимосвязь между уровнями триптофана и серотонина в плазме крови и желудочковыми нарушениями ритма у пациентов с ХСН

Критерием разделения пациентов в группах было значение Тгр, равное 9,26 мкмоль/л (25% квартиль, определенная для всей выборки). Значение Тгр <9,26 мкмоль/л определялось у 35% человек в 1-й группе, у 37,1% пациентов в группе 2, у 23,9% – в группе 3. В группе сравнения количество пациентов с уровнем Тгр <9,26 мкмоль/л было значимо ($p<0,01$) меньше – 7,4%. Уровень Тгр у пациентов с ХСН с ЖНР был ниже и составил 8,76 (6,34-14,21) мкмоль/л по сравнению с уровнем Тгр у пациентов с ХСН без ЖНР, и составил 16,36 (15,21-24,8) мкмоль/л ($p<0,05$).

Как видно из данных, представленных в таблице 4.2.2.1, у 63 (65,6%) пациентов с ЖНР определялся уровень Тгр <9,26 мкмоль/л и у 33 (34,4%) пациентов с ЖНР уровень Тгр был выше 9,26 мкмоль/л, ($p<0,01$); уровень Тгр <9,26 мкмоль/л определялся у 14 (19,4%) пациентов без ЖНР, и у 58 (80,6%) пациентов без ЖНР с уровнем Тгр >9,26 мкмоль/л, ($p<0,001$).

Таблица 4.2.2.1 – Уровень Тгр в плазме крови в зависимости от ЖНР

Желудочковые нарушения ритма	TRP >9,26 мкмоль/л	TRP <9,26 мкмоль/л
Отсутствие	58 пациентов (80,6%)	14 пациентов (19,4%)
Наличие	33 пациента (34,4%)	63 пациента (65,6%)

Распределение пациентов по уровню Тгр выше и ниже 9,26 мкмоль/л в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР отражено в таблице 4.2.2.2.

Таблица 4.2.2.2 – Распределение пациентов по уровню Тгр выше и ниже 9,26 мкмоль/л в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР

Уровень Тгр, мкмоль/л	Одно из ЖНР		Жел-ЭС >30 час		Парные и групповые Жел-ЭС		Полиморфные Жел-ЭС		ПЖТ	
	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–
Тгр <9,26	31	14	13	26	14	31	26	19	10	15
Тгр >9,26	65	58	18	109	18	103	47	74	12	73

Как видно из данных, представленных в таблице 4.2.2.2, у пациентов со значениями Тгр <9,26 мкмоль/л шансы развития од-

ного из ЖНР в 2,0 раза выше, чем у пациентов со значениями $T_{gr} > 9,26$ мкмоль/л: ОШ 2,0 (95% ДИ от 1,0 до 4,1), $p < 0,05$; $\chi^2 = 3,6$, ($p < 0,05$), точный двусторонний тест Фишера ($p < 0,005$). Для Жел-ЭС > 30 час: ОШ 3,0 (95% ДИ от 1,3 до 7,0), ($p < 0,05$); $\chi^2 = 7,21$, ($p < 0,01$), точный двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$). Для парных и групповых Жел-ЭС: ОШ 2,6 (95% ДИ от 1,1 до 5,8), $p < 0,05$; $\chi^2 = 5,5$, ($p < 0,05$), точный двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$). Для полиморфных Жел-ЭС: ОШ 2,2 (95% ДИ от 1,1 до 4,3), $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,7$, ($p < 0,05$), точный двусторонний тест Фишера ($p < 0,05$). Для ПЖТ: ОШ 4,0 (95% ДИ от 1,5 до 11,2), $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,0$, ($p < 0,01$), точный двухсторонний тест Фишера ($p < 0,01$). Для данной точки разделения в отношении развития любого из ЖНР чувствительность теста составила 41%, специфичность 82%. Прогностическая ценность положительного теста 0,75 (75%) и отрицательного теста 0,36 (36%). В отношении развития ПЖТ чувствительность теста по-прежнему оставалась невысокой – 38%, специфичность – 82%, прогностическая ценность положительного теста составила 0,65 и отрицательного теста 0,28.

В таблице 4.2.2.3 показано распределение пациентов по уровню T_{gr} , соответствующему 25% квантили, определенной для группы 2 (11,8 мкмоль/л) в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР.

Таким образом, у пациентов со значением $T_{gr} < 11,8$ мкмоль/л ОШ для одного из ЖНР представлены как ОШ 2,1 (95% ДИ от 1,1 до 4,2), $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,9$, ($p < 0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p < 0,05$); для Жел-ЭС > 30 час: ОШ 2,2 (95% ДИ от 1,2 до 4,3), $p < 0,05$; $\chi^2 = 6,3$, ($p < 0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p < 0,01$); для парных и групповых Жел-ЭС: ОШ 3,6 (95% ДИ от 1,6 до 7,9), $p < 0,05$; $\chi^2 = 4,3$, ($p < 0,05$), точный тест Фишера двусторонний ($p < 0,05$).

Таблица 4.2.2.3 – Распределение пациентов по уровню T_{gr} выше и ниже 25% квантили, определенной для группы 2 в зависимости от наличия или отсутствия ЖНР

Уровень T_{gr} , мкмоль/л	Одно из желудочковых нарушений ритма		Жел-ЭС > 30 час		Парные и групповые Жел-ЭС	
	+	–	+	–	+	–
$T_{gr} < 11,8$ мкмоль/л	40	18	33	25	19	39
$T_{gr} > 11,8$ мкмоль/л	56	54	40	68	13	95

После проведения корреляционного анализа уровня Тгр с частотой ЖНР получены корреляции между уровнем Тгр и парными и групповыми Жел-ЭС ($r=-0,19$ и $r=-0,26$, ($p<0,05$)), а также Жел-ЭС >30 час ($r=-0,20$, $p<0,001$).

Взаимосвязи между уровнем 5-НТ и частотой ЖНР не установлено.

Таким образом, между уровнем Тгр в плазме крови и частотой ЖНР, а также степенью их тяжести существует связь. У пациентов со значением Тгр $<9,26$ мкмоль/л шансы развития полиморфных Жел-ЭС увеличиваются в 2,2 раза, а ПЖТ в 4 раза по сравнению с лицами, у которых уровень Тгр выше этого значения.

Выводы

1. У пациентов с ХСН наблюдается увеличение содержания в плазме крови как ВНР, так и Нсу по сравнению с группой сравнения. Наиболее высокие показатели Нсу выявлены во 2-й группе, увеличение Нсу у пациентов с ХСН происходит параллельно утяжелению степени СН.

2. С утяжелением стадии СН и снижением систолической функции ЛЖ у всех пациентов с ХСН параллельно происходило снижение Тгр и 5-НТ в плазме крови.

3. По данным рангового корреляционного анализа по Спирмену, изучаемые биомаркеры имели статистически значимую (средней силы) корреляционную взаимосвязь с рядом показателей ЭхоКГ, характеризующих тяжесть систолической дисфункции и дилатацию полостей.

4. В ходе исследования установлено, что между уровнем Нсу в плазме крови и частотой ЖНР, а также степенью их тяжести имеется положительная корреляционная связь, а между концентрацией Тгр в плазме крови отрицательная корреляционная связь.

5. Впервые показана диагностическая значимость Нсу и Тгр в плазме крови в возникновении ЖНР.

У пациентов со значением Нсу $>11,98$ мкмоль/л шансы развития любого из ЖНР составляют: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,2 до 7,9), $p<0,05$, $\chi^2=6,1$ ($p<0,01$). Шансы развития Жел-ЭС >30 час составляют: ОШ 3,6 (95% ДИ от 1,3 до 10,1), $p<0,05$, $\chi^2=6,69$ ($p<0,01$); для парных и групповых Жел-ЭС: ОШ 2,7 (95% ДИ от 1,1 до 6,6), $p<0,05$, $\chi^2=5,24$ ($p<0,05$). ННсу, в свою очередь,

связана с увеличением частоты ЖНР: ОШ 5,2 (95% ДИ от 1,1 до 25,4), $p < 0,05$. Нсу положительно связан с частотой ЖНР.

У пациентов с уровнем $T_{gr} < 9,26$ мкмоль/л шансы развития парных и групповых Жел-ЭС в 2,6 раза выше: ОШ 2,6 (95% ДИ от 1,1 до 5,8), $p < 0,05$, $\chi^2 = 5,5$ ($p < 0,05$); Шансы развития полиморфных Жел-ЭС равны: ОШ 2,2 (95% ДИ от 1,1 до 4,3), $p < 0,05$, $\chi^2 = 4,7$ ($p < 0,05$). Шансы развития ПЖТ выше в 4 раза у пациентов с уровнем $T_{gr} < 9,26$ мкмоль/л : ОШ 4,0 (95% ДИ от 1,5 до 11,2), $p < 0,05$; $\chi^2 = 8,0$ ($p < 0,01$). Уровень T_{gr} отрицательно связан с ЖНР.

5. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН ЗА ТРЕХЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

Проведено 3-летнее ретроспективное исследование 120 человек с ХСН из нашей когорты пациентов: 27 пациентов с идиопатической ДКМП, 43 – с ИКМП и 50 человек с ИБС (Н1-2б).

Наблюдение продолжалось в среднем 1,5 года (от 0,01 года до 3 лет). Для оценки выживаемости состояние пациентов определяли методом опроса пациентов или их родственников по телефону. Регистрируемыми событиями были случаи смерти.

На момент опроса, спустя 3 года, в 1-й группе умерли 33,3% человек (9 из 27 пациентов), во 2-й группе – 19% человек (8 из 43 пациентов), в 3-й группе – 8% пациентов (4 из 50 пациентов). У пациентов с ХСН смертность за период наблюдения составила 17,5% человек (21 из 120 пациентов) или за год в среднем 5,8%. В исследовании Д.Г. Лазюк [15] смертность лиц с ДКМП за 3-летний период составила 29,8% человек, а смертность в течение 5 лет составила 52,61%.

Кумулятивное соотношение выживаемости пациентов с клинически манифестированной ХСН прогрессивно ухудшалось и доля выживших составила 82,5% на момент завершения исследования после 3-х лет.

На рисунке 5.1 приведены кривые выживаемости пациентов с ХСН для каждой из групп в отдельности за 3-летний период.

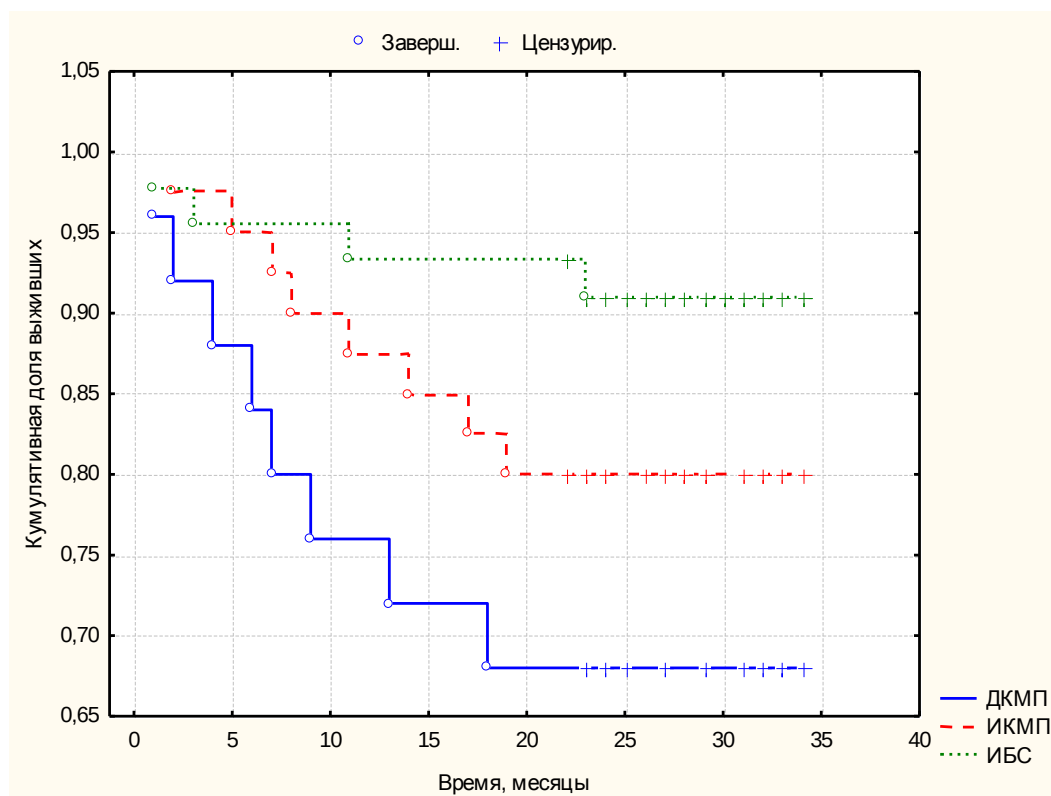


Рисунок 5.1 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период

Как показано на рисунке 5.1, анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера у пациентов с ХСН в каждой из групп выявил существенное различие в его величинах, кривые разошлись практически сразу после начала наблюдения и продолжали расходиться в течение первых 20 месяцев, и в последующем они были параллельными. К 12 месяцу суммарная доля выживаемости пациентов в 1-й группе составила 0,74 по сравнению с 0,87 во 2-й группе и 0,94 в 3-й группе, и к 20 месяцу она была, соответственно, 0,68 и 0,81 и 0,91, а к концу периода наблюдения практически не изменилась.

Различия кривых выживаемости в сравниваемых группах оказались достоверными ($\chi^2 = 6,14$, $p < 0,05$). Таким образом, 3-годовая выживаемость отмечена значимо ниже в группе 1, чем в группах 2 и 3.

Проведенный анализ исходных данных по влиянию на смертность пациентов с ХСН выявил достоверные различия в показателях из числа изучавшихся у умерших за период наблюдения по сравнению с пациентами выжившими (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Показатели, влияющие на смертность пациентов с ХСН

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

Как видно из таблицы 5.1, прогностическим фактором в отношении летального исхода оказался возраст ($p < 0,05$). С высокой степенью достоверности различались показатели ЭхоКГ, характеризующие систолическую дисфункцию миокарда ЛЖ и степень дилатации камер сердца у умерших и выживших. У умерших пациентов при исходном обследовании были отмечены более низкая ФВ лж и большая дилатация ЛЖ (таблица 5.1).

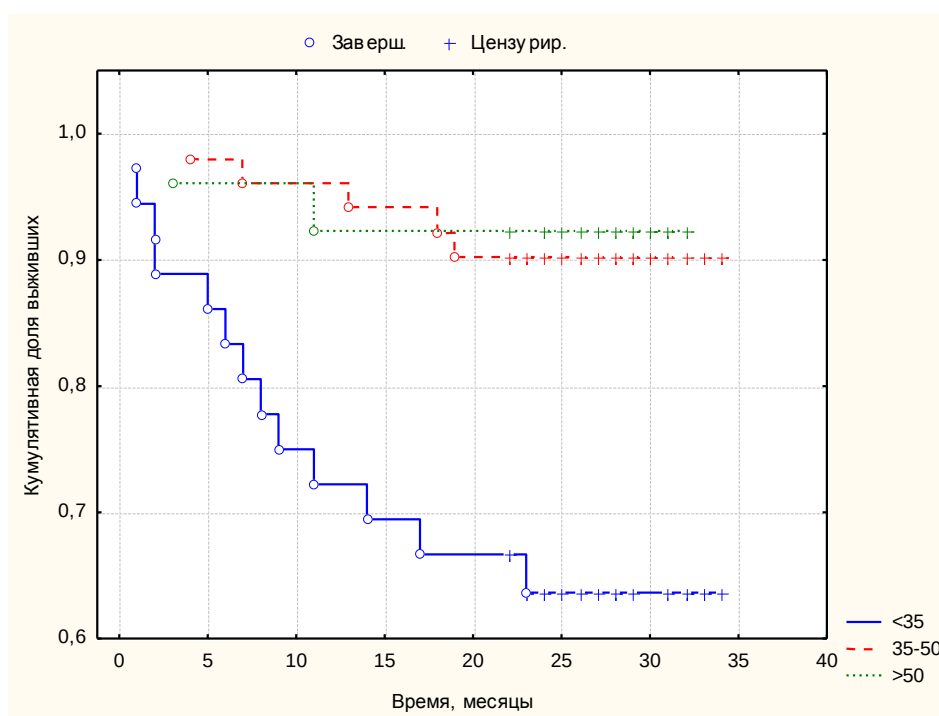


Рисунок 5.2 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период в зависимости от ФВ лж

Как видно из рисунка 5.2, кривые выживаемости пациентов в зависимости от величины ФВ лж различаются с высокой статистической значимостью ($\chi^2=12,7$, $p<0,001$).

Из многих временных и спектральных показателей ВСР, которые измерялись у пациентов с ХСН, только VLF% достоверно различался у умерших по сравнению с выжившими пациентами ($p<0,05$). В отношении его значения в оценке вегетативного статуса ведутся дебаты. Большинство исследователей сходятся во мнении, что он отражает активность симпатического отдела, но на более сложном, надсегментарном уровне регуляции, а значит, и более чувствителен [4]. Также имеются сведения о его взаимосвязи с активностью метаболических процессов в организме, системой ренин-ангиотензин, активность же последней отражает степень прогрессирования ХСН [148].

У пациентов, умерших за период наблюдения, по сравнению с пациентами выжившими, отмечены достоверные различия Q-Td (183,5(134-187) мс против 100 (62-139) мс, ($p<0,05$), что подтверждает мнение о том, что значение Q-Td имеет важное прогностическое значение для оценки возможного летального исхода у пациентов с прогрессирующей застойной ХСН [57, 128]. Статистически достоверным оказалось влияние на смертность исходного уровня BNP ($p<0,05$), что, естественно, являлось ожидаемым результатом. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня BNP выше и ниже 400 пг/мл значимо различались (рисунок 5.3).

Также имелись статистически значимые различия в выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия любого из видов ЖНР ($p<0,05$) (рисунок 5.4).

Кривые выживаемости пациентов различаются со статистической значимостью ($p<0,05$) в зависимости от наличия или отсутствия ПЖТ, парных Жел-ЭС ($p<0,05$) и групповых Жел-ЭС ($p<0,0001$), при этом наличие или отсутствие Жел-ЭС >30 час и полиморфных Жел-ЭС не влияло на выживаемость пациентов.

То, что существование систолической дисфункции, ЖНР, повышенного уровня BNP, увеличения Q-Td сопряжено с большим числом смертей пациентов с ХСН, понятно, но, как представлено в таблице 5.1, у умерших пациентов имел место исходно значимо более низкий уровень Trp.

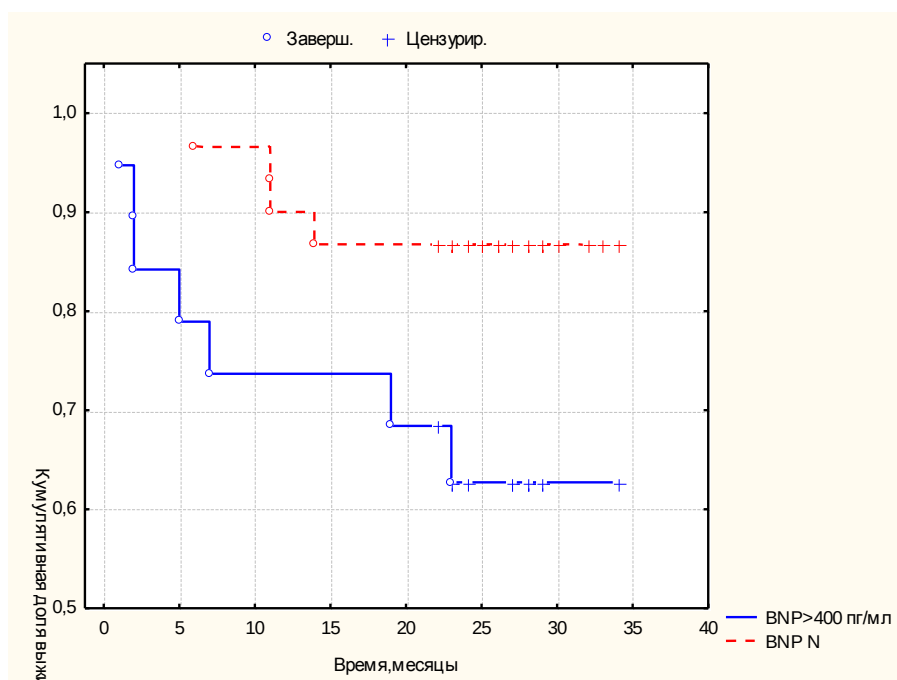


Рисунок 5.3 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период в зависимости от уровня BNP

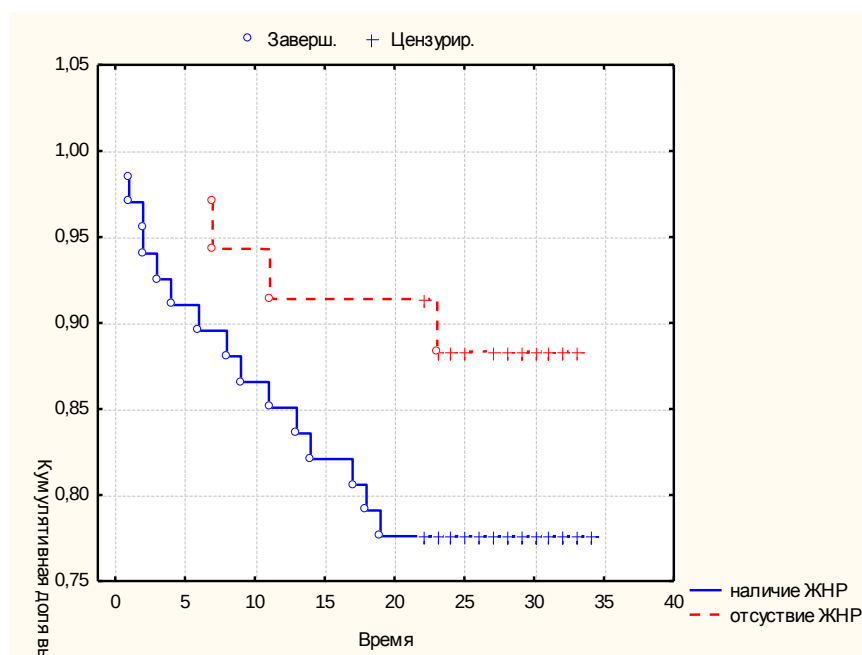


Рисунок 5.4 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период в зависимости от наличия или отсутствия ЖНП

Более низкий исходный уровень Т_{tr} наблюдался у умерших пациентов по сравнению с выжившими пациентами: 6,36 (4,73-15,61) против 20,36 (6,65-43,17) мкмоль/л, $p < 0,05$.

Оптимальным для оценки выживаемости разделительным уровнем Тгр явилось значение 9,26 мкмоль/л, соответствующее 25% квартили. Относительно этого значения Тгр были определены шансы развития ЖНР у пациентов с ХСН.

Таблица 5.2 – Доля умерших и выживших пациентов с ХСН в зависимости от значений изучаемых биомаркеров

Группы	Триптофан		Серотонин		Гомоцистеин	
	>25%	<25%	>75%	<75%	<75%	>75%
Умершие	31,25%	68,75%	0%	100%	66,67%	33,33%
Живые	62,8%	37,2%	22,54%	77,46%	65,12%	34,88%
p	0,0431		0,0355		>0,05	

Как показано в таблице 5.2, среди пациентов со значением Тгр<9,26 мкмоль/л доля умерших составила 68,7% против 37,2% живых, среди пациентов со значениями Тгр>9,26 мкмоль/л доля умерших составила 31,25% против 62,8% живых (p<0,05).

Кривые выживаемости по методу Каплана-Мейера в группах пациентов в зависимости от уровня Тгр выше и ниже 9,26 мкмоль/л представлены на рисунке 5.5.

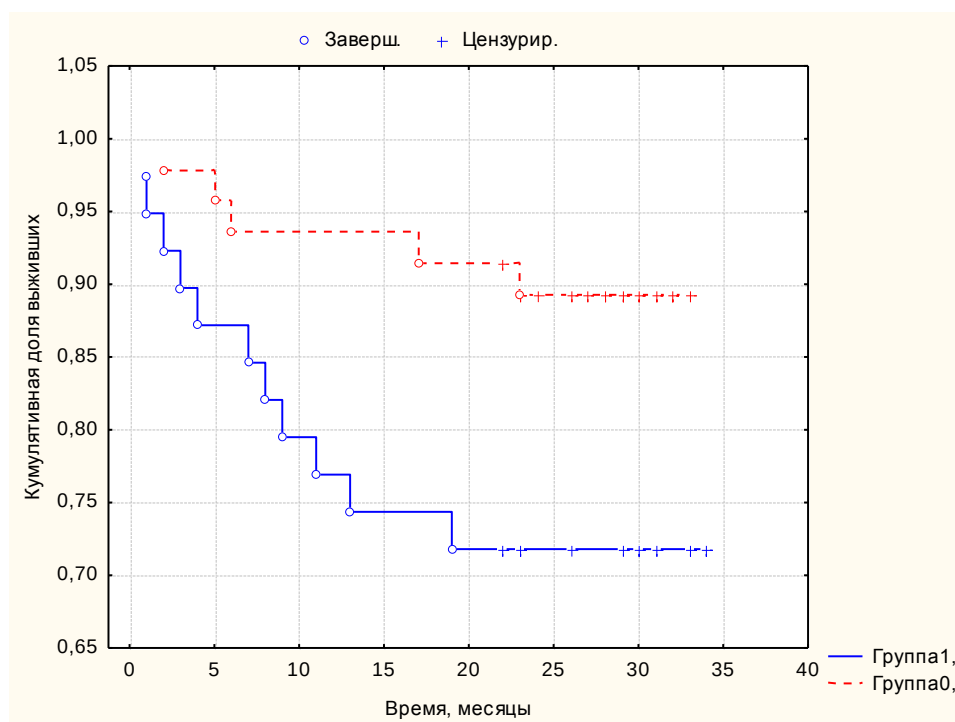


Рисунок 5.5 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период с исходным уровнем Тгр выше и ниже 9,26 мкмоль/л

Анализ выживаемости показал (рисунок 5.5), что полученные кривые значительно различались у пациентов с уровнем Tgr выше и ниже значения 9,26 мкмоль/л. Причем кумулятивное соотношение выживаемости пациентов с уровнем Tgr <9,26 мкмоль/л прогрессивно ухудшалось, и к концу 3 года наблюдения составило 0,73 по сравнению с 0,89 у пациентов с уровнем Tgr >9,26 мкмоль/л ($p=0,0154$).

Таким образом, более низкие исходные уровни Tgr в плазме крови, так же как и уровень BNP более 400 пг/мл, связаны с большим числом случаев смерти у пациентов с ХСН.

Кривая выживаемости пациентов с уровнем Hcy >11,98 мкмоль/л (соответствующим 75% квартили, относительно этого значения Hcy были определены ОШ) приближалась к кривой выживаемости пациентов с уровнем Hcy <11,98 мкмоль/л (рисунок 5.6).

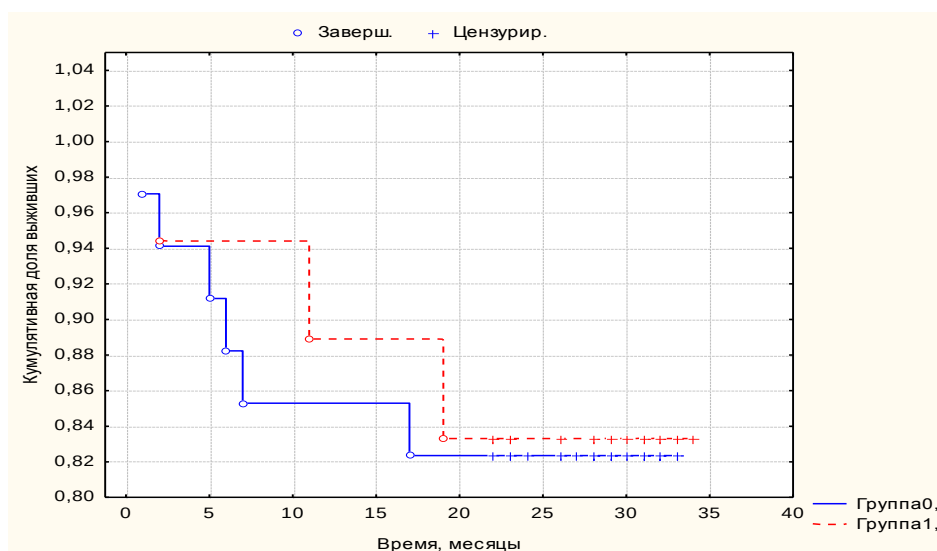


Рисунок 5.6 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период с исходным уровнем Hcy выше и ниже 11,98 мкмоль/л

Таким образом, выживаемость лиц с уровнем Hcy >11,98 мкмоль/л не отличалась от таковой у лиц с уровнем Hcy <11,98 мкмоль/л.

Для выявления значений изучаемых биомаркеров, отклонение от которых ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, был также применен ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC), при этом разделительное значение находили на основании

максимальной диагностической эффективности (оптимальное соотношение чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Для T_{tr} найденное значение составило 20,9 мкмоль/л (Se – 93,8%, Sp – 50,0%, AUC 0,77 (95% ДИ 0,67-0,87), $p < 0,001$), для 5-НТ – 19,0 мкмоль/л (Se – 87,5%, Sp – 52,5%, AUC 0,66 (0,57-0,74), $p < 0,05$).

При построении кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера (рисунки 5.7-5.8) видно, что выживаемость пациентов со значениями выше и ниже представленных значений значительно (лог-ранговый критерий, $p < 0,05$) различается. Кривые выживаемости в группах пациентов в зависимости от уровня T_{tr} выше и ниже 20,9 мкмоль/л представлены на рисунке 5.7.

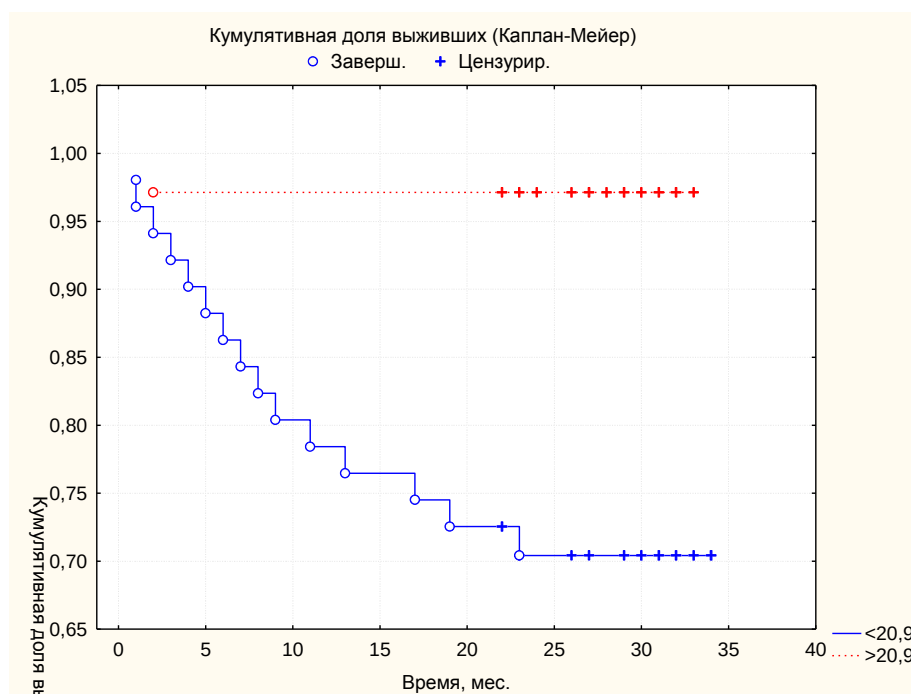


Рисунок 5.7 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период с исходным уровнем T_{tr} выше и ниже 20,9 мкмоль/л

Полученные кривые значительно различались у пациентов с уровнем T_{tr} выше и ниже 20,9 мкмоль/л. Причем кумулятивное соотношение выживаемости пациентов с уровнем T_{tr} < 20,9 мкмоль/л прогрессивно ухудшалось, и к концу 3 года наблюдения составило 0,70 по сравнению с 0,97 у пациентов с уровнем T_{tr} > 20,9 мкмоль/л.

На рисунке 5.8 показаны кумулятивные кривые выживаемости пациентов с ХСН в зависимости от уровня 5-НТ.

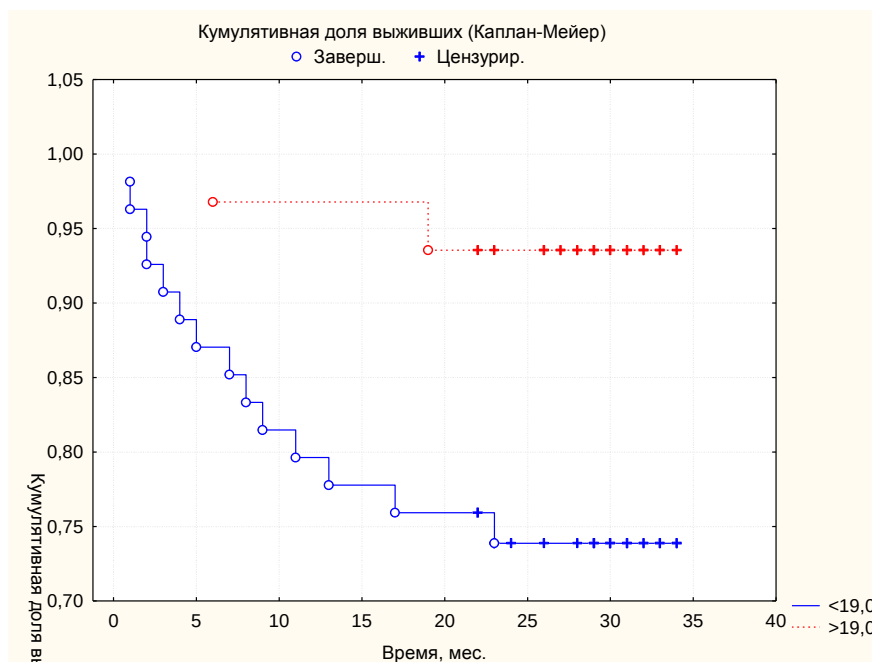


Рисунок 5.8 – Кумулятивные кривые выживаемости (по методу Kaplan-Meier) пациентов с ХСН за 3-летний период с исходным уровнем 5-НТ выше и ниже 19,0 мкмоль/л

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

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

Выводы

1. 3-летняя выживаемость оказалась значимо ниже у пациентов с ДКМП, чем у пациентов с ИКМП и ИБС. Различия кривых выживаемости Каплана-Мейера в сравниваемых группах оказались достоверными ($p < 0,05$).

2. У умерших пациентов по сравнению с выжившими при исходном обследовании были отмечены более низкая ФВ ЛЖ% (33 (27,5-37,5) и 44 (35-53)), большая дилатация ЛЖ, уровень BNP (638 (134-898) и 279,5 (155-443)) пг/мл, из показателей ВСР только VLF% влиял на выживаемость: 86,45 (83,2-86,7) и

71,45 (52,25-80,3)), Q-Td: 183,5 (134-187) и 100 (62-139) мс, Кривые выживаемости пациентов различаются со статистической значимостью в зависимости от наличия или отсутствия ПЖТ ($p<0,05$), парных ЖЭС ($p<0,05$) и групповых ЖЭС ($p<0,0001$).

3. Более низкий исходный уровень Тгр в плазме крови связан с большим числом случаев смерти у пациентов с ХСН; у умерших и выживших он составил (6,36 (4,74-15,62) и 20,36 (6,65-43,17) мкмоль/л ($p<0,05$).

4. Исходный уровень Тгр $<9,26$ мкмоль/л связан с большим числом случаев смерти у пациентов с ХСН.

5. Уровень Нсу не влиял на выживаемость пациентов с ХСН.

6. Для выявления значений изучаемых биомаркеров, отклонение от которых ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, был также применен ROC-анализ с построением характеристических кривых. Для Тгр найденное значение составило 20,9 мкмоль/л, для 5-НТ – 19,0 мкмоль/л. Выживаемость пациентов со значениями Тгр выше и ниже 20,9 мкмоль/л, 5-НТ выше и ниже 19,0 мкмоль/л значимо (лог-ранговый критерий, $p<0,05$) различается.

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

Заключение по части I

1. Исходные показатели ВСР у пациентов групп 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 характеризуются значимым ($p<0,05$) снижением и свидетельствуют как о снижении парасимпатических, так и симпатических составляющих ВНС и повышением гуморально-метаболических влияний. Уменьшение общего вегетативного контроля наблюдается по мере нарастания степени тяжести ХСН. Динамика показателей ВСР при пассивной ОП имеет однонаправленный характер и свидетельствует об уменьшении показателей ВСР по сравнению с фоновыми данными, но степень выраженности этих сдвигов была наибольшей в 4-й группе.

В 1-й группе динамика показателей ВСР была количественно недостаточна и характеризуется меньшей реактивностью (отсутствуют значимые изменения показателей временного анализа ВСР, а также показателей LF и HF). Под влиянием ОП показатели VLF и VLF% значимо ($p < 0,01$) увеличились в группах 1 и 2.

2. У пациентов групп 1 и 2 выявлено достоверное ($p < 0,01$) увеличение скорректированного интервала Q-T, который составил в этих группах 435,6 (375,6-460,3) и 438,8 (383,4-445,3) мс, соответственно, и показателей дисперсии интервала Q-T: Q-Td в группе 1 – 128 (79-180) мс, в группе 2 – 126,5 (72,5-193,5) мс по сравнению со значением Q-Td в группе 3 – 70,5 (45-133) мс и группе 4 – 57 (23-81) мс; Q-Tcd в группе 1 – 153 (106-209) мс, в группе 2 – 133 (77,5-204,5) мс по сравнению со значениями Q-Tcd в группе 3 – 92,5 (60-163) мс и группе 4 – 54 (22-84) мс; Q-Tcdn в группе 1 – 44 (32-60) мс, в группе 2 – 38,5 (22-59) мс против значений 26,5 (17-47) мс – в группе 3 и 16 (6-25) мс – в группе сравнения. При этом в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4 отмечена большее количество эпизодов ПЖТ и значимо ($p < 0,05$) большая частота ПЖТ (33,3% и 28,8% по сравнению со значениями 18,2% и 7,7%), групповых ЖЭС (33,3% и 26,5% по сравнению со значениями 17,6% и 0%), парных ЖЭС (74,% и 51,0% по сравнению со значениями 40,8% и 23,0%) и полиморфных ЖЭС (26,9% и 26,5% по сравнению со значениями 12,8% и 7,7%).

Величина дисперсии интервала Q-T увеличивалась по мере нарастания степени тяжести ХСН. У лиц с H2б-3 стадией сердечной недостаточности Q-Td значимо ($p < 0,05$) больше (167,5 (115,5-211,5) мс, чем у пациентов с H0, H1 и H2а стадиями (57 (23-81), 67 (45-133) и 83,5 (62-128) мс), соответственно. Значимые различия получены также и по величинам QTcd и QTcdn, которые составили у пациентов с H2б-3 стадией – 167,5 (115,5-211,5) мс и 48 (35-61) мс, соответственно, у пациентов без признаков ХСН 54 (22-84) мс и 16 (6-25) мс, у лиц с H1 стадией 80 (50-163) мс и 23 (15-47) мс и с H2а стадией – 102 (66-145) мс и 29,5 (20-42) мс, соответственно.

При изучении взаимосвязи скорректированного значения дисперсии интервала QT и желудочковых нарушений ритма выявлено, что при QTcd > 119 мс (соответствует $M + 1,96SD$ у пациентов без ХСН) имеется повышение шансов развития поли-

морфной желудочковой экстрасистолии (ОШ 10,0 (95% ДИ 1,1-94,0), $\chi^2=4,2$, $p=0,04$). В отношении других нарушений ритма ассоциации не выявлены.

3. Наиболее высокая частота регистрации ППЖ наблюдалась в группе 3 в 19,1% случаев и группе 2 – в 17,6% случаев, несколько реже – в группах 1 и 4, частота которых составила 7,7% и 8,3% случаев, соответственно, указанные различия были незначимы. Частота выявления ППЖ статистически не различалась в группах при распределении по стадиям ХСН.

У пациентов с наличием ППЖ выше шансы развития ПЖТ – у 43,7% пациентов по сравнению с 19,0%, у которых не были зарегистрированы ППЖ. Выявление ППЖ у пациентов с ХСН повышало риск появления пароксизмальной желудочковой тахикардии в 3,1 раза: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,1 до 9,7), двусторонний тест Фишера ($p<0,05$).

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

Наличие ППЖ значимо коррелировало с наличием ПЖТ ($r=0,26$, $p=0,0410$).

4. Уровень Нсу в плазме крови достоверно ($p<0,05$) выше в группе 2 (10,6 (8,1-14,6) мкмоль/л) по сравнению с группой 4, и составил 7,4 (5,4-11,8) мкмоль/л. У пациентов с H2б-3 стадией значение Нсу равно 11,5 (8,5-17,8) мкмоль/л – это значимо ($p<0,01$) больше, чем у пациентов с H0, H1 и H2а стадиями, где значения Нсу составили 7,4 (5,4-11,8), $p<0,05$; 8,5 (6,1-10,4), $p<0,01$ и 9,4 (7,4-12,3), $p<0,001$ мкмоль/л, соответственно. У пациентов с ФВ35-50% уровень Нсу значимо ($p<0,05$) выше (10,7 (8,2-13,8) мкмоль/л) по сравнению с пациентами с ФВ <35% и >50%. На основе анализа определено, что уровень Нсу >10,7 мкмоль/л ассоциировался с ФВ ЛЖ <50%: ОШ 4,7 (95% ДИ от 1,3 до 8,5), $p<0,05$; $\chi^2 15,2$, ($p<0,0001$).

5. Установлена взаимосвязь уровней Тгр и 5-НТ с тяжестью систолической дисфункции и стадией ХСН. С прогрессированием ХСН и снижением ФВ наблюдается снижение Тгр и 5-НТ в плазме крови. Наиболее низкие уровни Тгр и 5-НТ установлены

у пациентов с H2б-3 стадией ХСН: 9,26 (4,5-26,2) мкмоль/л, ($p<0,001$) для Тгр и 12,0 (5,8-22,6) мкмоль/л, ($p<0,005$) для 5-НТ против 22,9 (11,9-38,2) – Тгр и 21,5 (10,5-41,9) мкмоль/л – 5-НТ у пациентов без признаков ХСН. У лиц с ФВ $<35\%$ уровни Тгр и 5-НТ были достоверно ниже, чем с ФВ 35-50% и $>50\%$ и составили 12,2 (2,7-21,9) мкмоль/л для Тгр и 11,0 (5,4-22,4) мкмоль/л для 5-НТ, ($p<0,001$).

6. Уровень содержания Нсу и Тгр ассоциируется с вероятностью возникновения ЖНР.

Хотя уровень Нсу в плазме крови и был выше у пациентов, у которых регистрировались ЖНР, по сравнению с пациентами, где ЖНР не регистрировались – 11,84 (8,8-17,6) против 9,16 (7,2-12,1) мкмоль/л, однако это различие было статистически не значимым.

У лиц с уровнем Нсу $>11,98$ мкмоль/л (25% квартиль, определенная для всей выборки) шансы развития любого из ЖНР выше в 3,1 раза по сравнению с пациентами с уровнем Нсу $<11,98$ мкмоль/л: ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,2 до 7,9), $p<0,05$, χ^2 6,1, ($p<0,01$); для ЖЭС >30 : ОШ 3,6 (95% ДИ от 1,3 до 10,1), $p<0,05$, χ^2 6,69, ($p<0,01$); для парных и групповых ЖЭС: ОШ 2,7 (95% ДИ от 1,1 до 6,6), $p<0,05$, χ^2 5,24, ($p<0,05$).

У пациентов с гипергомоцистеинемией (Нсу >15 мкмоль/л) значимо чаще (точный двусторонний тест Фишера) регистрировались ЖНР: ОШ 5,2 (95% ДИ от 1,1 до 25,4), $p<0,05$.

По результатам корреляционного анализа установлена связь уровня Нсу в плазме крови и ЖНР ($r=0,21$, $p<0,05$). Одновременно получены значимые корреляции с видом ЖНР: парные и групповые ЖЭС ($r=0,23$; $p<0,05$); полиморфные ЖЭС ($r=0,21$; $p<0,05$).

7. У пациентов с ХСН с ЖНР уровень Тгр $<9,26$ мкмоль/л определялся у 65,6% против 34,4% у которых уровень Тгр $>9,26$ мкмоль/л ($p<0,001$).

Уровень Тгр у пациентов с ХСН с ЖНР был ниже и составил 8,76 (6,34-14,21) мкмоль/л, и уровень Тгр у пациентов с ХСН без ЖНР составил 16,36 (15,21-24,8) мкмоль/л ($p<0,05$).

У лиц с уровнем Тгр $<9,26$ мкмоль/л шансы развития парных и групповых ЖЭС в 2,6 раза выше по сравнению с пациентами со значением Тгр выше этого значения: ОШ 2,6 (95% ДИ от 1,1 до 5,8), $p<0,05$, χ^2 5,5 ($p<0,05$); для полиморфных ЖЭС: ОШ 2,2

(95% ДИ от 1,1 до 4,3), $p < 0,05$, χ^2 4,7 ($p < 0,05$) и шансы развития ПЖТ были выше в 4 раза у пациентов с уровнем Тгр $< 9,26$ мкмоль/л: ОШ 4,0 (95%ДИ от 1,5 до 11,2), $p < 0,05$; χ^2 8,0 ($p < 0,01$). Уровень Тгр отрицательно связан с ЖНР ($r = -0,20$, $p < 0,001$).

8. Трехлетняя летняя выживаемость оказалась значимо ниже у пациентов с ДКМП, чем у пациентов с ИКМП и ИБС. Различия кривых выживаемости Каплана-Мейера в сравниваемых группах оказались достоверными ($p < 0,05$).

У умерших пациентов по сравнению с выжившими при исходном обследовании были отмечены более низкая ФВ ЛЖ% (33 (27,5-37,5) и 44 (35-53)), большая дилатация ЛЖ, уровень ВНР (638 (134-898) и 279,5 (155-443)) пг/мл, из показателей ВСР только VLF% влиял на выживаемость (84,45 (83,2-84,7) и 71,45 (52,25-80,3)), Q-Td (183,5 (134-187) и 100 (62-139) мс). Кривые выживаемости пациентов различаются со статистической значимостью в зависимости от наличия или отсутствия ПЖТ ($p < 0,05$), парных ЖЭС ($p < 0,05$) и групповых ЖЭС ($p < 0,0001$).

Более низкий исходный уровень Тгр в плазме крови связан с большим числом случаев смерти у пациентов с ХСН, который у умерших и выживших составил (6,36 (4,74-15,62) и 20,36 (6,65-43,17) мкмоль/л ($p < 0,05$)).

Кривые выживаемости пациентов со значениями Тгр выше и ниже 20,9 мкмоль/л и со значением 5-НТ выше и ниже 19,0 мкмоль/л достоверно (лог-ранговый критерий, $p < 0,05$) различаются (для выявления разделительных значений Тгр и 5-НТ применен ROC-анализ с построением характеристических кривых).

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

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Список использованных источников

1. Андреев, Д.А. Натрийуретические белки В-типа при сердечной недостаточности / Д.А. Андреев, М.С. Рыкова // Клиническая Медицина. – 2004. – Т. 82, № 6. – С. 4-8.
2. Атрощенко, Е.С. Рефрактерная сердечная недостаточность: Что делать? Позиция кардиолога с точки зрения доказательной медицины / Е.С. Атрощенко // Медицина. – 2003. – № 3 (42). – С. 25-28.
3. Атрощенко, Е.С. Хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Анализ итогов / Е.С. Атрощенко // Медицина. – 2003. – № 3 (42). – С. 21-24.
4. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
5. Барт, Б.Я. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневская // Тер. Архив. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 17-22.
6. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев; под ред. Ю.Н. Беленкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – С. 432.
7. Герцен, М.А. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиологические аспекты / М.А. Герцен, И.Д. Козлов // Медицина. – 2004. – № 4. – С. 107-109.
8. Горбачев, В.В. Профилактика преждевременной и внезапной смерти / В.В. Горбачев, А.Г. Мрочек. – Минск: Вышэйшая школа. – 2000. – С. 463.
9. Гуревич, М.А. Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (предикторы, методы коррекции) / М.А. Гуревич // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 11. – С. 76-79.
10. Гуревич, М.А. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: вопросы дифференциальной диагностики / М.А. Гуревич, Б.В. Гордиенко // Клиническая Медицина. – 2003. – Т. 81, № 9. – С. 68-71.
11. Голухова, Е.З. Неинвазивная аритмология / Е.З. Голухова // Москва: Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – С. 148.
12. Дощицын, В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии / В.Л. Дощицын // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 1. – С. 46-51.
13. Золотухин, М.М. Метод определения метаболитов гидроксилазного пути обмена триптофана в эпифизе крысы с помощью ион-парной

хроматографии с детектированием по флуоресценции / М.М. Золотухин, Е.М. Дорошенко // Журнал ГГМУ. – 2007. – № 2. – С. 25-28.

14. Кокс, Д.Р. Анализ данных типа времени жизни / Д.Р. Кокс, Д. Оукс. – М.: Финансы и статистика. – 1998. – С. 19-52.

15. Лазюк, Д.Г. Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, возможности лечения / Д.Г. Лазюк. – Минск. – 2005. – С. 1-40.

16. Маллиани, А. Физиологическая интерпретация спектральных компонентов variability сердечного ритма / А. Маллиани // Вестник аритмологии. – 1998. – № 9. – С. 47-56.

17. Мареев, В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблема лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 12. – С. 4-12.

18. Михайлов, В.М. Variability сердечного ритма: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново: Ивановская государственная медицинская академия. – 2002. – С. 290.

19. Мрочек, А.Г. Этиология, механизм возникновения и фармакотерапия пациентов с фибрилляцией предсердий / А.Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 20-24.

20. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 36.

21. Парамонов, А.Д. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А.Д. Парамонов [и др.] // Тер. Архив. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 67-70.

22. Пархоменко, А.Н. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 83-86.

23. Снежицкий, В.А. Методические аспекты проведения ортостатических проб для оценки состояния вегетативной нервной системы и функции синусового узла / В.А. Снежицкий // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 1. – С. 3-6.

24. Татарченко, И.П. Желудочковые аритмии и поздние потенциалы сердца у больных острым коронарным синдромом после реперфузионной терапии / И.П. Татарченко [и др.] // Клиническая Медицина. – 2005. – Т. 83, № 5. – С. 19-22.

25. Anand, I. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT) / I. Anand [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1276-1281.

26. Amann, A. Monitoring of immune activation using biochemical changes in a porcine model of cardiac arrest / A. Amann [et al.] // Mediators Inflamm. – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 343-346.

27. Arlt, W. Hormones and immune function: implications of aging

/ W. Arlt, M. Hewison // *Aging Cell*. – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 209-216.

28. Babusíková, E. Age-dependent effect of oxidative stress on cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles / E. Babusíková [et al.] // *Physiol. Res*. – 2008. – Vol. 57, suppl. 2. – P. S49-S54.

29. Baran, H. Kynurenic acid and kynurenine aminotransferase in heart / H. Baran [et al.] // *Pediatr. Res*. – 1997. – Vol. 41, № 3. – P. 404-410.

30. Baran, H. Kynurenines and the respiratory parameters on rat heart mitochondria / H. Baran [et al.] // *Life Sci*. – 2003. – Vol. 72, № 10. – P. 1103-1115.

31. Berger, R. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure / R. Berger [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2392-2397.

32. Bertuglia, S. Melatonin reduces ventricular arrhythmias and preserves capillary perfusion during ischemia-reperfusion events in cardiomyopathic hamsters / S. Bertuglia, R.J. Reiter // *J. Pineal. Res*. – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 55-63.

33. Bigger, J.T. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure / J.T. Bigger // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, № 7. – P. 1936-1943.

34. Bigger, J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J.T. Bigger // *Am. J. Cardiol*. – 1984. – Vol. 54, № 14. – P. 3D-8D.

35. Bigle, A.R. Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure / A.R. Bigle [et al.] // *Eur Heart J*. – 1998. – Suppl. 19. – P. 369.

36. Blair, J.E. Prognostic markers in heart failure: congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome / J.E. Blair [et al.] // *Acute Card. Care*. – 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 207-213.

37. Bozkurt, B. Use of biomarkers in the management of heart failure / B. Bozkurt, D. Mann // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1231-1233.

38. Booij, L. Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation / L. Booij [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 507-514.

39. Brachmann, J. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy / J. Brachmann [et al.] // *Pacing. Clin. Electrophysiol*. – 1997. – Vol. 20, № 10, pt. 2. – P. 2714-2718.

40. Breithardt, G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology / G. Breithardt [et al.] // *J. Amer. Col. Cardiol*. – 1991. – Vol. 17. – P. 999-1006.

41. Brugger-Andersen, T. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas hsCRP predicts short-term ischemic

events in coronary chest pain patients: a prognostic study. BMC / T. Brugger-Andersen [et al.] // Cardiovasc Disord. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 34.

42. Brzozowska, I. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor / I. Brzozowska [et al.] // L-tryptophan. J Pineal Res. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 149-162.

43. Calò, L. Risk stratification for arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a review of the literature and current perspectives / L. Calò [et al.] // Ital. Heart J. – 2003. – Vol. 4, № 9. – P. 580-588.

44. Cardinali, D.P. Melatonin and the immune system in aging / D.P. Cardinali [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 272-278.

45. Cesari, M. Hyperhomocysteinemia Is Inversely Related With Left Ventricular Ejection Fraction and Predicts Cardiovascular Mortality in High-Risk Coronary Artery Disease Hypertensives / M. Cesari [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P. 115-121.

46. Chambers, J.C. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK, Indian Asian and European men / J.C. Chambers [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 523-527.

47. Christen, S. Inhibition by interferon-gamma of human mononuclear cell-mediated low density lipoprotein oxidation. Participation of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway / S. Christen [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, № 5. – P. 2149-2158.

48. Christensen, A.H. Ventricular tachyarrhythmias. A retrospective analysis of etiology, demography and treatment / A.H. Christensen, K. Henningsen, J.H. Svendsen // Ugeskr. Laeger. – 2008. – Vol. 170, № 25. – P. 2234-2237.

49. Clerico, A. Natriuretic peptides: the hormones of the heart / A. Clerico [et al.] // 1st edition. – Milan: Springer. – 2006. – P. 184.

50. Costanzo-Nordin, M.R. Dilated cardiomyopathy: Functional status, hemodynamics, arrhythmias, and prognosis / M.R. Costanzo-Nordin [et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 1985. – Vol. 11, № 5. – P. 445-453.

51. Copie, X. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study / X. Copie [et al.] // A Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 270-276.

52. Dabar, D. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with vascular disease

/ D. Dabar [et al.] // BJM. – 1996. – Apr; 321(7035):874-8; discussion 878-9 – Vol. 321. – P. 874-879.

53. De Bruyne, M.C. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study M.C. / De Bruyne [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 467-472.

54. Doust, J. The Role of BNP Testing in Heart Failure / J. Doust, R. Lehman, P. Glasziou // Am. Family Physician. – 2006. – Vol. 74, № 11. – P. 1893-1898.

55. Doust, J. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure / J.A. Doust [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1978-1984.

56. Durand, P. Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and methionine load--applications of a modified HPLC method / P. Durand [et al.] // Clin Chim Acta. – 1996. – Vol. 252, № 16. – P. 83-93.

57. Fauchier, L. QT dispersion in nonischemic dilated cardiomyopathy. A long-term evaluation / L. Fauchier [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7, № 2. – P. 277-282.

58. Fe'le'tou, M. Endothelial Dysfunction: a Multifaceted Disorder / M. Fe'le'tou, P.M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H985-H1002.

59. Feigenbaum's Echocardiography /Feigenbaum, H. [et al.] // 6th Edition (Title). – Lippincott Williams & Wilkins. – Copyright B©2005. – P. 348.

60. Feltkamp, H. Tryptophan-induced lowering of blood pressure and changes of serotonin uptake by platelets in patients with essential hypertension / H. Feltkamp, K.A. Meurer, E. Godehardt // Klin. Wochenschr. – 1984. – Vol. 62, № 23. – P. 1115-1119.

61. Fligny, C. Maternal serotonin influences cardiac function in adult offspring / C. Fligny [et al.] // FASEB J. – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 2340-2349.

62. Fregly, M.J. Effect of pyridoxine and tryptophan, alone and combined, on the development of deoxycorticosterone acetate-induced hypertension in rats / M.J. Fregly, J.R. Cade // Pharmacology. – 1995. – Vol. 50, № 5. – P. 298-306.

63. Fregly, M.J. Prevention of DOCA-induced hypertension in rats by chronic treatment with tryptophan / M.J. Fregly, D.C. Fater // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1986. – Vol. 13, № 11/12. – P. 767-776.

64. Gibelin, P. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure / P. Gibelin [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44, № 7. – P. 813-816.

65. Gracanin, M. Singlet oxygen-mediated amino acid and protein oxidation: formation of tryptophan peroxides and decomposition products / M. Gracanin [et al.] // Free Radic. Biol. Med. [Electronic resource]. – 2009. –

Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375501>. – Date of access : 01.05.2009.

66. Grayburn, P.A. Echocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Advanced Heart Failure. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) / P.A. Grayburn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1064-1071.

67. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2005. – № 26. – P. 1115-1140.

68. Hajjar, K.A. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor / K.A. Hajjar // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 2873-2879.

69. Harker, L.A. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis / L.A. Harker [et al.] // J. Clin. Invest. – 1976. – Vol. 58. – P. 731-741.

70. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 334-381.

71. Henningsen, K. Ventricular tachyarrhythmias in patients with cardiomyopathy / K. Henningsen, A.H. Christensen, J.H. Svendsen // Ugeskr. Laeger. – 2008. – Vol. 170, № 25. – P. 2238-2242.

72. Herrmann, M. Relationship of Plasma Homocysteine with the Severity of Chronic Heart Failure / M. Herrmann [et al.] // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51. – P. 1512-1515.

73. Ho, K.K. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study / K.K. Ho [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 6A-13A.

74. Hughes, W.M. Jr. Role of copper and homocysteine in pressure overload heart failure / W.M.Jr. Hughes [et al.] // Cardiovasc. Toxicol. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 137-144.

75. Iannucci, G. Late potentials in idiopathic dilated cardiomyopathy / G. Iannucci [et al.] // G. Ital. Cardiol. – 1990. – Vol. 20, № 6. – P. 549-554.

76. Jacobs, B.L. Structure and function of the brain serotonin system / B.L. Jacobs, E.C. Azmitia // Physiol. Rev. – 1992. – Vol. 72, № 1. – P. 165-229.

77. Jin, L. Homocystein induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport / L. Jin [et al.] // J. Phys. Pharm. – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 191-206.

78. Kannel, W.V. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. / W.V. Kannel, J.F. Plehn, L.A. Cuples // A.Heart J. – 1988. – Vol. 115. – P. 869-965.

79. Klingenhoben, T. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy

/ T. Klingenheben, P. Ptaszynski, S.H. Hohnloser // J. Electrocardiol. – 2008. – Vol. 41, № 4. – P. 306-311.

80. Kiekshus, J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure / J. Kiekshus // Am J Cardiol. – 1990. – № 65. – P. 421-481.

81. Kirov, Tryptophan Hydroxylase Gene and Manic-Depressive Illness / Kirov [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1999. – Vol. 56. – P. 98-99.

82. Koglin, J. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure / J. Koglin [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 1934-1941.

83. Krijt, J. Measurement of homocysteine and other aminothiols in plasma: advantages of using tris(2-carboxyethyl)phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine. / J. Krijt, M. Vacková, V. Kozich // Clin Chem. – 2001. – Vol. 47, № 10. – P. 1821-1828.

84. Kruger, C. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure / C. Kruger [et al.] // Eur Heart J. – 1999. – Suppl. 20. – P. 118.

85. Lark, L.A. Prevention of Dahl salt-induced hypertension by chronic dietary tryptophan / L.A. Lark [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1990. – Vol. 68, № 11. – P. 1432-1436.

86. Latini, R. For the Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptides and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / R. Latini, S. Masson, I. Anand // Circulation. – 2002. – № 106. – P. 2454-2458.

87. Launay, J.M. Serotonin and the cardiovascular system: role of the serotonergic 5-HT 2B receptor / J.M. Launay // Bull. Acad. Natl. Med. – 2003. – Vol. 187, № 1. – P. 117-125.

88. Leja-Szpak, A. Melatonin precursor; L-tryptophan protects the pancreas from development of acute pancreatitis through the central site of action / A. Leja-Szpak [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2004. – № 55, pt. 1. – P. 239-254.

89. Levin, E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 5. – P. 321-328.

90. Lo, R. Ventricular arrhythmias in heart failure patients / R. Lo, H.H. Hsia // Cardiol. Clin. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 381-403.

91. Loscalzo, J. Homocysteine Trials – Clear Outcomes for Complex Reasons / J. Loscalzo // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 15. – P. 1629-1632.

92. Lucki, I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin / I. Lucki // Biol. Psychiatry. – 1998. – Vol. 44. – P. 151-162.

93. Luu, M. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure / M. Luu, W.G. Stevenson, L.W. Stevenson // Circulation. – 1989. – № 80. – P. 1675-1680.

94. Maeda, K. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patient with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamoto, W. Atsuyuki // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – № 36. – P. 1593-1597.
95. Maisel, A. B-Type Natriuretic Peptide Levels: Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure: What's Next? / A. Maisel // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2328-2331.
96. Maisel, A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction / A. Maisel [et al.] // *J Am Heart.* – 2001. – № 141. – P. 367-374.
97. Majors, A. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells / A. Majors, L.A. Ehrhart, E.H. Pezacka // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 2074-2081.
98. Malinow, M.R. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review / M.R. Malinow // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41. – P. 173-176.
99. Maron, B.J. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1807-1816.
100. May, H.T. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease / H.T. May [et al.] // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 178-184.
101. McCullough, P.A. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study / P.A. McCullough, R.M. Nowak, J. McCord // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 416-422.
102. McCully, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K.S. McCully // *Am. J. Pathol.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111-128.
103. McDonagh, T. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction / T. McDonagh [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 9-134.
104. McKee, P.A. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study / P.A. McKee [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – Vol. 285. – P. 1441-1446.

105. Merino, J.L. Mechanisms underlying ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy: implications for management / J.L. Merino // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 105-118.
106. Miller, W.L. Serial Biomarker Measurements in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: The Importance of Change Over Time / W.L. Miller [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 249-257.
107. Momomura, S. Idiopathic cardiomyopathy: pathophysiology and hemodynamics / S. Momomura // *Nippon. Rinsho*. – 2000. – Vol. 58, № 1. – P. 18-22.
108. Montano, N. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt / N. Montano [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 80. – P. 1826-1831.
109. Mueller, C. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine / C. Mueller [et al.] // *Swiss. Med. Wkly*. – 2007. – Vol. 137. – P. 4-12.
110. Murr, C. Inverse association between serum selenium concentrations and parameters of immune activation in patients with cardiac disorders / C. Murr [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 1224-1228.
111. Nagaya, N. Plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction / N. Nagaya, T. Nishikimi, Y. Goto // *Clin Sci*. – 1999. – № 96. – P. 129-136.
112. Nasir, K. Elevated Homocysteine Is Associated With Reduced Regional Left Ventricular Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / K. Nasir [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 180-187.
113. Nebigil, C.G. A novel role for serotonin in heart / C.G. Nebigil, L. Maroteaux // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2001. – Vol. 11, № 8. – P. 329-335.
114. Nebigil, C.G. Serotonin 2B receptor is required for heart development / C.G. Nebigil [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97, № 17. – P. 9508-9513.
115. Nehler, M.R. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review / M.R. Nehler, L.M. Jr. Taylor, J.M. Porter // *Cardiovasc. Surg*. – 1997. – Vol. 6. – P. 559-567.
116. Neurauter, G. Atorvastatin suppresses interferon-gamma-induced neopterin formation and tryptophan degradation in human peripheral blood mononuclear cells and in monocytic cell lines / G. Neurauter [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2003. – Vol. 131, № 2. – P. 264-267.
117. Nicholls, M.G. Disease monitoring of patients with chronic heart failure / M.G. Nicholls, A.M. Richards // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 4. – P. 519-523.
118. Nolan, J. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study

/ J. Nolan [et al.] // Eur Heart J. – 1997. – Suppl. 18. – P. 577.

119. Nygard, O. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 230-236.

120. O'Callaghan, P.A. Treatment of arrhythmias in heart failure / P.A. O'Callaghan, A.J. Camm // Europ. J. Heart Failure. – 1999. – Vol. 1(2). – P. 133-137.

121. Omenn, G.S. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine / G.S. Omenn, S.A.A. Beresford, A.G. Motulsky // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 421-424.

122. Ohshima, S. Cardiac Sympathetic Dysfunction Correlates With Abnormal Myocardial Contractile Reserve in Dilated Cardiomyopathy Patients / S. Ohshima [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 2061-2068.

123. Owen, T.E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owen, D.O. Hodge, R.M. Herges // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 251-259.

124. Palacios, M. Changes of autonomic information flow due to idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Palacios [et al.] // Physiol. Meas. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 677-688.

125. Parati, G. Point: counterpoint: cardiovascular variability is / is not an index of autonomic control of circulation / G. Parati, G. Mancia, M.D. Rienzo // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 101. – P. 676-682.

126. Parissis, J.T. Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / J.T. Parissis [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 73-75.

127. Pasotti, M. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies / M. Pasotti [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 15. – P. 1250-1260.

128. Pathak, A. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? / A. Pathak [et al.] // Eur Heart J. – 2000. – Suppl. 21. – P. 331.

129. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 191-196.

130. Pinamonti, B. Dilated cardiomyopathy: indication and role of non-invasive instrumental evaluation / B. Pinamonti, G. Cacciatore // Ital. Heart J. Suppl. – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 405-411.

131. Prahash, A. B-type natriuretic peptide: a diagnostic, prognostic, and therapeutic tool in heart failure / A. Prahash, T. Lynch // Am. J. Crit. Care. – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. 46-53.

132. Ponikowski, P. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Ponikowski [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1645-1650.
133. Poole-Wilson, P.A. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial/ P.A. Poole-Wilson, B.F. Uretsky, K. Thygesen // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 82-89.
134. Priori, S.G. Risk stratification in the long-Q-T syndrome / S.G. Priori [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1866-1874.
135. Prognostic value of tryptophan load test followed by serum kynurenine determination. Its comparison with kynurenine, homocysteine and neopterin amounts. – *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 527. – P. 307-315.
136. Rankin, A.S. Arrhythmias and sudden death in heart failure: can we prevent them? / A.S. Rankin, S.M. Cobbe. In J.J.V. McMurray // *Heart failure in clinical practice.* – London: Martin Dunitz Ltd. – 1996. – P. 189-205.
137. Refsum, H. Homocysteine and cardiovascular disease / H. Refsum, P.M. Ueland // *Annual Review of Medicine.* – 1998. – Vol. 49. – P. 31-62.
138. Rodriguez, C. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez [et al.] // *J Pineal Res.* – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 1-9.
139. Rudzit, V.K. Participation of kynurenine and its derivatives in disorders of the cardiac rhythm / V.K. Rudzit, G.O. Silenietse, I.B. Irgenson // *Biull. Eksp. Biol. Med.* – 1986. – Vol. 102, № 12. – P. 719-721.
140. Schreiner, R. Homocysteine: Reference Values / R. Schreiner [et al.] // *Clin. Lab.* – 1997. – Vol. 43. – P. 1121-1124.
141. Schrier, R.W. Hormones and hemodynamics in heart failure / R.W. Schrier, W.T. Abraham // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 8. – P. 577-585.
142. Schwartz, P.J. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias / P.J. Schwartz, S.G. Priori // In: Zipes D.P., Jalife J., eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* – Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co. – 1990. – P. 330-343.
143. Selhub, J. Homocysteine metabolism / J. Selhub // *Annu. Rev. Nutr.* – 1999. – Vol. 19. – P. 217-246.
144. Selhub, J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1726S-1730S.
145. Silver, M.A. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases / M.A. Silver [et al.] // *CHF.* – 2004. – Vol. 10, № 5, suppl. 3. – P. 1-30.

146. Singh, S. Monoamine- and histamine-synthesizing enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia / S. Singh [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 3. – P. 411-419.
147. Srinivasan, V. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms / V. Srinivasan [et al.] // *Integr Cancer Ther.* – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 189-203.
148. Stajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system / J. Stajzel [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.* – 2004. – Vol. 134. – P. 514-522.
149. Stein, P.K. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone / P.K. Stein [et al.] // *Am. Heart J.* – 1994. – Vol. 127. – P. 1376-1381.
150. Stuhlinger, M.C. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of ADMA / M.C. Stuhlinger [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 933-938.
151. Sundström, J. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study / J. Sundström [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 6. – P. 523-530.
152. Takarada, A. Prognostic significance of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy / A. Takarada [et al.] // *Jap. Heart J.* – 1993. – Vol. 34. – P. 749-758.
153. Talwar, S. Towards a blood test for heart failure: the potential use of circulating natriuretic peptides / S. Talwar [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 50, № 1. – P. 15-20.
154. Taran, L.M. The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatic carditis in children / L.M. Taran, N. Szilagyi // *Amer. J. Heart.* – 1947. – Vol. 33. – P. 14-26.
155. Thackray, S.J. Exploring the mechanism of tryptophan 2,3-dioxygenase / S.J. Thackray, C.G. Mowat, S.K. Chapman // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36, pt. 6. – P. 1120-1123.
156. Thomas, S.R. Antioxidant activities and redox regulation of interferon-gamma-induced tryptophan metabolism in human monocytes and macrophages / S.R. Thomas, R. Stocker // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 467. – P. 541-552.
157. Thomas, S.R. Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway / S.R. Thomas, R. Stocker // *Redox. Rep.* – 1999. – Vol. 4, № 5. – P. 199-220.
158. Tsutamoto, T. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure / T. Tsutamoto [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 509-516.
159. Uretsky, B.F. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? / B.F. Uretsky, R.G. Sheahan // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 7. – P. 1589-1597.

160. Uretsky, B.F. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial / B.F. Uretsky [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 611-616.
161. Van Cheng, B.C. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study / B.C. Van Cheng [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* – 2001. – Vol. 37. – P. 386-391.
162. Van Ravenswaaij, C.M. Heart rate variability / C.M. Van Ravenswaaij [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 436-447.
163. Vasan, R.S. Plasma Homocysteine and Risk for Congestive Heart Failure in Adults Without Prior Myocardial Infarction / R.S. Vasan [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1251-1257.
164. Vasan, R.S. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations / R.S. Vasan // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2335-2362.
165. Verhoef, P. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease / P. Verhoef, M.J. Stampfer // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283-288.
166. Vester, E.G. Ventricular late potentials: state of the art and future perspectives / E.G. Vester, B.E. Strauer // *Eur. Heart J.* – 1994. – Suppl. C. – P. 34-48.
167. Vizzardi, E. Raised homocysteine plasma concentration in patients with heart failure: clinical significance / E. Vizzardi [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2007. – Vol. 68, № 2. – P. 96-102.
168. Vrtovec, B. Prolonged QTc Interval and High B-Type Natriuretic Peptide Levels Together Predict Mortality in Patients With Advanced Heart Failure / B. Vrtovec [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1764-1769.
169. Wang, R. Detection and clinical significance of kynurenine / R. Wang, A.G. Tang // *Guowai Yixue Linchuang Shengwu Huaxue Yu Jianyanxue Fence*. – 2005. – Vol. 26. – P. 835-837.
170. Wei, C.M. Natriuretic peptide system in human heart failure / C.M. Wei [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1004-1009.
171. Wilensky, R.L. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy / R.L. Wilensky [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 276-283.
172. Wilson, J.R. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity / J.R. Wilson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1983. – Vol. 2. – P. 403-410.
173. Wirleitner, B. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease / B. Wirleitner [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33, № 7. – P. 550-554.

174. Wozakowska-Kapłon, B. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. / B. Wozakowska-Kapłon [et al.] // *Cardiol J.* – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 525-529.

175. Yap, Y. Left ventricular ejection fraction in the trombolitic era remains a powerful predictor of long-term but not short-term all-cause, cardiac and arrhythmic mortality after myocardial infarction – a secondary meta-analysis of 2828 patients / Y. Yap [et al.] // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 55.

176. Yavarone, M.S. Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo / M.S. Yavarone [et al.] // *Teratology.* – 1993. – Vol. 47, № 6. – P. 573-584.

177. Yilmaz, S. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. / S. Yilmaz, E. Yilmaz // *Toxicology.* – 2006. – Vol. 222, № 1/2. – P. 1-7.

178. Zavodnik, I.B. Melatonin directly scavenges free radicals generated in red blood cells and a cell-free system: chemiluminescence measurements and theoretical calculations / I.B. Zavodnik [et al.] // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 79, № 4. – P. 391-400.

ЧАСТЬ II

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Значение кислородтранспортной функции крови при хронической сердечной недостаточности

Недостаток кислорода лежит в основе множества физиологических и патологических явлений. Процесс транспорта кислорода является достаточно сложным, представляя интеграцию ряда функциональных систем организма. Поставку кислорода и потребность в нем определяют ряд факторов: поступление кислорода в легкие, транспорт и высвобождение кислорода, состояние тканевой перфузии, величина потребления кислорода. Немаловажным при той или иной патологии является оценка КТФК, нарушение которой может привести к тканевой гипоксии, лежащей в основе развития критических состояний организма [7, 49, 66].

Имеются данные о нарушении КТФК у пациентов с ХСН различного генеза [110, 143, 182]. Так, установлено снижение сродства гемоглобина к кислороду [120] и повышение альвеоларно-артериального кислородного градиента при ХСН [131].

Кислород является основным фактором, влияющим на изменения в экспрессии генов, отвечающих за сердечную деятельность [124]. Кислород участвует в образовании оксида азота, который играет важную роль в определении сосудистого тонуса и сердечной сократимости, а также является центральным в генерации активных форм кислорода [137].

Гипоксемия как кратковременная, преходящая, так и длительно сохраняющаяся вызывает диастолическую и систолическую дисфункцию желудочков сердца, что, в свою очередь, ве-

дет к неэффективной гемодинамике как в малом, так и большом кругах кровообращения. Таким образом, нарушается и оксигенация в легких, и доставка в ткани [125, 126, 184, 225, 237].

Данные изменения более выражены у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом и дисфункцией левого желудочка [107, 138, 190].

Основной этиологической причиной развития сердечной недостаточности является ИБС [1, 12, 79, 96]. В свою очередь, одним из важных факторов развития ИБС, помимо известных патогенетических механизмов, является изменение КТФК [36, 41, 111].

Само понятие «ишемия» означает недостаточное кровоснабжение, в частности отдельных участков миокарда. Основной патофизиологической особенностью ИБС является несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности [82]. Постоянное снабжение кислородом сердечной мышцы необходимо для обеспечения ее жизнеспособности и полноценного функционирования. Гипертрофированный миокард требует большего количества кислорода для своего функционирования и жизнеспособности, чем то, которое может поступить к нему по суженным артериям [211]. Связанные с кислородом процессы в сердце являются сложными, их нарушение может стать причиной развития сердечной дисфункции [152].

При ХСН имеет место гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС), которая ведет к увеличению напряжения и уменьшению сокращения миокарда желудочков, что, в свою очередь, вызывает существенный рост потребности миокарда в кислороде. При этом ухудшаются условия кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда, что способствует возникновению локальных нарушений его сократимости [119, 170]. Тахикардия, возникающая как компенсаторный механизм для поддержания СВ, увеличивает потребность сердечной мышцы в кислороде и быстро истощает энергетические запасы миокарда, усугубляя нарушения сократимости и приводя к дальнейшему снижению СВ. САС действует на миокард и непосредственно [119, 170], что обусловлено чрезмерной стимуляцией катехоламинами адренорецепторов миокарда и активацией медленных

кальциевых каналов. В дальнейшем возникает перегрузка митохондрий кальцием, что приводит к замедлению процессов рефосфорилирования аденозиндифосфата, истощению запасов креатинфосфата и аденозинтрифосфата с дальнейшим нарушением процессов сокращения и расслабления миокарда [119, 170].

Несмотря на тотальность нарушения метаболизма в органах и тканях при ХСН (выраженного в разной степени в зависимости от стадии процесса), основные усилия специалистов, как правило, ориентированы на изучение нарушений и коррекцию метаболизма миокарда. Вместе с тем при ХСН нарушения метаболизма во всех органах и тканях имеют одну и ту же причину – гипоксию, которая в филогенетическом отношении является одним из самых давно известных повреждающих факторов [25].

Имеются данные, свидетельствующие о наличии при ХСН циркуляторной гипоксемии [110], усугубляющейся с прогрессированием недостаточности, а также присоединении гистотоксической гипоксии на более поздних стадиях ХСН [65].

Установлено, что все клеточные системы вне зависимости от характера реакций на организменном и органном уровнях способны непосредственно воспринимать гипоксический сигнал и, несмотря на различия клеток в специализации, при действии гипоксии в них развиваются сходные повреждения, которые *in vivo*, в первую очередь могут быть определены по фактам нарушения энергопродукции и активации свободнорадикального окисления. Возникающее снижение перфузии тканей вследствие неэффективности системной гемодинамики сопровождается развитием гипоксии, нарушением баланса между свободнорадикальным окислением и антиоксидантной защитой, а также нарушением микроциркуляции. Их следствием является развитие дистрофии и дисфункции внутренних органов, а также неэффективность энергопродукции и энергопотребления. При этом неэффективность энергопотребления во многом обусловлена спецификой перестройки структуры и массы мышечной и жировой ткани. Собственно же симптоматика ХСН обусловлена двумя его основными составляющими – дистрофией и дисфункцией внутренних органов и систем, а также снижением толерантности к физической нагрузке [24, 50, 52].

Последствия недостаточного поступления кислорода остаются до конца не ясными, особенно в условиях ХСН, связанной с ИБС [152].

На сегодняшний день имеются исследования о влиянии на КТФК отдельных фармакологических препаратов [31, 32, 45, 46, 80], в том числе и при ХСН [65, 162]. Однако изучение параметров КТФК при ХСН в динамике комплексного лечения, включающего, помимо медикаментозных средств, и немедикаментозные, как, например, ВЛОК, ранее не проводилось. Отсутствуют также данные о состоянии КТФК у пациентов с ХСН с учетом наличия ФП.

1.2 Характеристика структурно-функционального состояния эритроцитов при хронической сердечной недостаточности

Важным компонентом КТФК являются эритроциты – красные кровяные клетки [232]. Основной их функцией является перенос кислорода и углекислого газа. Состояние эритроцитов влияет на полноценность отдачи и утилизации кислорода во всех органах и тканях, в том числе на оксигенацию миокарда, что особо важно при его ишемии [63, 212].

В последнее время авторы исследований все чаще обращают внимание на изменение формы и размеров эритроцитов не только при гематологических заболеваниях, но и при многих других патологических состояниях организма. Одним из показателей, характеризующих функцию эритроцитов, является деформируемость, которая определяет способность данных клеток изменять свою конфигурацию под воздействием внешних сил на клеточную мембрану [32, 63].

Еще один важный показатель состояния периферического звена эритрона – это степень анизоцитоза эритроцитов, то есть значительное различие в их размерах. RDW (ширина распределения эритроцитов по объему) является количественной мерой анизоцитоза. Данный показатель легко измерить с помощью современных гематологических анализаторов, которыми оснащены практически все клинические лаборатории. Высокие значения данного показателя, как правило, связаны с железодефицитной анемией, гемолитическими расстройствами, дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [193, 209], а также с тромботической тромбоцитопенической пурпурой [185].

В течение последних лет в ряде работ зарубежных исследователей утверждается прогностическая роль показателя анизоцитоза эритроцитов у пациентов с ССЗ. Так, выявлено, что пациенты с более высокими значениями RDW имели более неблагоприятный прогноз в течение 6-ти месяцев наблюдения: увеличение RDW на 1% повышало риск смерти от острого инфаркта миокарда (ИМ) в 1,16 раза. Установлено, что повышенное значение данного показателя было одинаково связано с повышенной смертностью при остром коронарном синдроме (ОКС) как у лиц с анемией, так и при ее отсутствии. Выявлена взаимосвязь уровня RDW и сердечного тропонина Т у пациентов с ОКС, в связи с чем предлагалось использование показателя анизоцитоза эритроцитов в диагностических целях при ОКС. Однако авторы подчеркивают, что причины и механизмы выявленных взаимосвязей неизвестны [64].

В ряде работ зарубежных авторов имеются данные о связи показателя RDW с неблагоприятными событиями у пациентов с сердечной недостаточностью [198, 201-205], с перенесенным ИМ [207, 208] и легочной гипертензией [234]. Повышение RDW ассоциировано с высоким риском 1-годичной смертности при острой СН [198, 201].

J. Oh и соавторы [193] в одной из своих работ показали, что повышение RDW ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с острой декомпенсацией СН (независимый прогностический фактор). Но большая часть пациентов, участвующих в данном исследовании, имели СН не ишемической этиологии. Отмечено снижение эффективности ресинхронизирующей терапии ХСН у пациентов с изначально высоким уровнем RDW [148].

Есть несколько возможных механизмов для объяснения повышения значений RDW при сердечной недостаточности. В предыдущих исследованиях обращено внимание на активацию воспаления, неэффективность эритропоэза, недостаточность питания, нарушение функции почек и нейрогормональной активации у пациентов с сердечной недостаточностью [204].

Высокая ширина распределения эритроцитов по объему тесно связана с риском атеросклероза сонных артерий у пациентов с АГ [240]. В результате проведенных исследований отмече-

на также связь RDW со смертностью от всех причин, включая сердечно-сосудистые, даже в группе без анемии и без дефицита железа, фолиевой кислоты и витаминов группы В [199, 200].

Некоторые авторы указывают на имеющиеся изменения структурно-функциональных показателей эритроцитов у пациентов с прогрессирующей стенокардией в сочетании с АГ: уменьшение количества дискоцитов, увеличение уровня дегенеративных форм эритроцитов, увеличение показателя агрегации, среднего размера эритроцитарного агрегата, индекса ригидности, снижение процента неагрегированных эритроцитов [104] и изменение их деформируемости [57].

Имеются данные о корреляции RDW с N-концевым фрагментом предшественника BNP и высокочувствительным С-реактивным белком (СРБ) у пациентов с СН [209].

У пациентов с ХСН в пожилом возрасте наблюдается нарушение состояния эритрона в виде изменения формы эритроцитов и химического их состава, что наиболее отчетливо проявляется при хроническом легочном сердце. По мере прогрессирования ХСН эритроциты из двояковогнутых дисков превращаются в «шарики», на их поверхности появляются бугорки. Внутри сфероцитов по сравнению с нормальными дискоцитами обнаружено достоверно меньшее количество азота. Распад белков усугубляется при возникновении ХСН в пожилом возрасте. Таким образом, изменение состояния эритрона в виде сферуляции эритроцитов и накопления в них кальция, а также других химических элементов можно считать признаками неблагоприятного прогноза для жизни пожилых пациентов с ХСН [103].

Таким образом, прослеживается связь между нарушениями состояния эритроцитов и неблагоприятным прогнозом при ССЗ. Однако в литературе нами не встречено данных об эффективной коррекции нарушенных эритроцитарных показателей у пациентов с ХСН и ФП. В связи с чем представляет интерес изучение при ХСН параметров эритроцитов и их динамики в результате ВЛОК, на которое активно реагируют красные кровяные клетки, изменяя свои свойства [70].

1.3 Хроническая сердечная недостаточность и обмен гомоцистеина

Нсу – природная серосодержащая аминокислота, не входящая в структуру белков и образующаяся при деметилировании метионина. Являясь токсичным для клетки агентом, Нсу подвергается либо реметилированию в метионин, либо необратимо метаболизируется в цистеин (Cys) по пути транссульфурирования.

Нсу впервые описали еще в 1932 году, но основные публикации о связи повышенного его содержания с патологическими состояниями человека, в том числе с ССЗ, появились только в последние десятилетия [127, 166, 171, 224]. Тогда же стали проводиться популяционные исследования, связанные с гипергомоцистеинемией (ННсу) [239].

По результатам большинства проспективных исследований повышенный уровень Нсу достоверно связан с риском развития ССЗ [60, 91, 135, 181, 206, 238]. Установлена связь между уровнем Нсу и различными формами ИБС [33]. Проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи ХСН различной этиологии и ННсу, которая являлась независимым маркером риска застойной СН, влияя на структуру миокарда и его сократительную функцию, положительно коррелируя со степенью прогрессирования ХСН [47, 55, 159, 194]. В условиях ННсу развивается структурное ремоделирование миокарда по причине повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [164].

Нсу повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, которые участвуют в патогенезе ХСН [10, 76].

ННсу способствует развитию окислительного стресса по причине угнетающего действия Нсу на транскрипцию, трансляцию и каталитическую активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза [167]. Активация перекисного окисления ведет к нарушению синтеза и созревания белковых молекул, к так называемому стрессу эндоплазматической сети, что в дальнейшем может способствовать запуску каскада апоптотических реакций [160].

Одним из продуктов метаболизма Нсу является Cys, повышенное содержание которого также оказывает цитотоксическое воздействие.

ННсу может быть результатом блокады реакций одного из основных путей метаболизма Нсу – транссульфурирования и последующих реакций [77, 214]. Транссульфурирование (реакция конденсации серина с Нсу) необратимо приводит к образованию цистатионина и, в конечном итоге, серосодержащей аминокислоты – Cys, которая используется в синтезе белка или служит источником для наработки различных метаболитов: глутатиона, таурина, фосфопантотеина, пирувата и неорганических соединений серы. В норме в этой биохимической цепочке утилизируется около 70% метионина, что подчеркивает важность указанного метаболического пути [149]. Для оценки процессов транссульфурирования [38] используется расчет отношения Cys/Нсу.

В связи с установленной ролью ННсу в развитии ССЗ предпринимались попытки ее коррекции. Так, доказана эффективность фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂, комбинированного препарата «Кардонат» в снижении концентрации Нсу в крови [35]. Но есть данные, которые свидетельствуют о том, что терапевтическое вмешательство при повышении уровня Нсу не должно ограничиваться восполнением недостатка витаминов и фолатов и борьбой с общеизвестными факторами риска. Так, показано, что терапия высокими дозами фолиевой кислоты, витаминами В₆ и В₁₂ не приводит к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а потому не может быть рекомендована с этой целью [35]. Обсуждается роль статинов в снижении концентрации Нсу. Показано, что Нсу стимулирует экспрессию 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы) – ключевого фермента синтеза холестерина. В связи с этим предполагают, что статины – ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы – могут оказывать положительный эффект у пациентов с ННсу [100, 231].

При анализе литературы нами не встречено данных о роли лазерного излучения в снижении гипергомоцистеинемии и его влиянии на процессы транссульфурирования при осложненной ИБС.

1.4 Роль цитокинов в патогенезе ХСН

До недавнего времени внимание кардиологов всего мира привлекала нейрогуморальная модель патогенеза ХСН, что определялось интеграцией знаний кардиологии и смежных кли-

нических дисциплин [83, 151]. Но в последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении [81, 83, 92, 105, 169, 175, 176] как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [28, 85, 213]. Согласно этой концепции, происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка. Содержание цитокинов в плазме крови пациентов с ХСН независимо от ее этиологии значительно превышает нормальные значения [28, 147]. Впервые прямая связь провоспалительных цитокинов, а именно ФНО- α , с синдромом сердечной недостаточности была установлена в 1990 г. Levine и соавт. [147] показали, что уровень ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с тяжелой СН (III-IV ФК NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц: 115 ± 25 U/ml против 9 ± 3 U/ml, соответственно. Причем повышение активности ФНО- α было выражено в большей степени (>39 U/ml) у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, большей степенью кахексии (массой тела 82% от идеального) и повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10, 229].

Увеличение концентрации ИЛ-6 являлось маркером неблагоприятного прогноза и коррелировало с ФК ХСН [189].

Ряд авторов ранее доказали, что при увеличении уровня некоторых провоспалительных цитокинов наблюдается повышение ФК ХСН (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – NYHA) [129, 189] и нарушение диастолической функции сердца [195]. Высокий уровень ФНО- α вызывает прогрессирование ХСН [177] и ухудшение качества жизни. Увеличение концентрации ИЛ-6 оказывает отрицательное влияние на сократительную функцию сердца [139] и является маркером неблагоприятного прогноза при ХСН [189].

Высказывается предположение о роли воспаления в развитии ФП [123, 210, 236], присоединение которой к ХСН может усугубить течение данного заболевания.

Однако причины, обуславливающие активацию иммунной системы при ХСН, до конца не выяснены [116]. Высказывается предположение, что гиперпродукция провоспалительных цито-

кинов, главным образом ФНО- α , опосредуется высокой симпатико-адреналовой активацией [183].

Существует несколько гипотез, объясняющих причины и механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН. Однако ни одна из них полностью не отвечает на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня провоспалительных цитокинов. Вероятно, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей приводит к активации всех основных источников цитокинов – кардиомиоцитов (КМЦ), скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результатом этого являются критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты, которые способствуют еще большему повреждению миокарда [108].

Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда, свойственные ХСН, вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и приводить к росту ФНО- α и других провоспалительных цитокинов. Такая «последовательность» событий косвенно подтверждается прямо пропорциональной зависимостью между уровнем ФНО- α и тяжестью ХСН: чем выше ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. И, наоборот, уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа [163, 217].

Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при СН является предметом специальных исследований. На сегодняшний день очевидно, что такое влияние складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих [60]: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ; 3) нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации; 4) усиления процесса апоптоза КМЦ и клеток периферической мускулатуры [51].

Известно [28], что цитокины также могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушений регулирования сосудистого тонуса, развития острых коронарных синдромов, индукции метаболических процессов в ске-

летных мышцах и прогрессирования мышечной дистрофии (развитие синдрома кардиальной кахексии). Предполагается, что негативное действие цитокинов лежит в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий СВ и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям СН, а также снижения толерантности к физической нагрузке и уменьшения силы и выносливости скелетной мускулатуры [10]. По мнению Ю.Н. Беленкова и соавт., наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией КМЦ [10]. Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ХСН, главным образом определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза (программированная клеточная смерть) КМЦ, который рассматривают в качестве фундаментального механизма, ведущего к развитию сократительной и, возможно, диастолической дисфункции миокарда [28, 68, 83, 168]. Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и в конечном итоге – темп прогрессирования ХСН [130].

Кроме того, ФНО- α усиливает процессы окислительного стресса КМЦ [83]. ФНО- α проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами [104]. Наряду с кардиотропными эффектами, ФНО- α участвует и в развитии кахексии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [117, 147]. Цитокины обуславливают и продукцию белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, амилоид А в сыворотке крови и СРБ [227].

Таким образом, в связи с доказанным нарушением иммунной регуляции при ХСН представляет интерес поиск путей коррекции данного нарушения. Несмотря на то, что многие исследователи изучали роль цитокинов в патогенезе ХСН и предлагали медикаментозные средства для их снижения [81, 89, 118, 136, 197], все же вопрос о полноценных методах коррекции цитоки-

нового статуса с целью снижения прогрессирования ХСН остается открытым. В связи с чем заслуживает внимания такой немедикаментозный метод лечения, как лазеротерапия, которая характеризуется иммунокорригирующим свойством [2].

1.5 Основные направления в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью

С течением времени менялось представление о патогенезе ХСН. В соответствии с этим серьезные изменения происходили и в лечебной стратегии данной патологии [5, 9, 72, 97, 172, 187]. Но, несмотря на это, распространенность и смертность пациентов с ХСН растут [158, 173, 178, 196]. К тому же трудностей в лечении добавляют и нарушения ритма сердца, которые довольно часто регистрируются при ХСН [3, 42, 43, 69].

Сегодня для лечения ХСН рекомендованы шесть основных групп препаратов: иАПФ, БАБ, антагонисты альдостерона, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), диуретики и сердечные гликозиды [39, 79, 95, 99, 101, 115, 153, 154, 223].

Многочисленные контролируемые исследования убедительно продемонстрировали позитивное влияние иАПФ и БАБ на выживаемость пациентов с ХСН [86, 94, 95, 191, 192].

Особенности применения иАПФ у пациентов с ХСН были изучены в ходе больших многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (CONSENSUS, SOLVD-Treatment Study, V-HeFT II и другие) с участием около 15 тысяч пациентов [95, 133, 141, 142, 188, 220, 226, 230].

Прием иАПФ снижает риск смерти пациентов с ХСН от 12 до 39%, а суммарный риск смерти и госпитализаций – на 35%. Длительная терапия препаратами данной группы увеличивает продолжительность жизни пациентов с ХСН не менее чем в 1,5 раза [11, 95].

Доказана эффективность иАПФ у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ, а также при сочетании ХСН с сахарным диабетом [141, 146, 215, 216].

Под влиянием иАПФ снижается содержание норадреналина и альдостерона в плазме крови, но по мере продолжения терапии начинает постепенно возрастать. Феномен «ускользания» обусловлен тем, что иАПФ не полностью блокируют образование

ангиотензина II, и при их продолжительном применении активируются альтернативные (не-АПФ-зависимые) пути синтеза основного эффекторного пептида РААС. Кроме того, длительная терапия иАПФ сопровождается активацией других механизмов образования норадреналина и альдостерона [86].

Эффективность БАБ подтверждена в ходе таких крупных исследований [94], как MERIT-HF [179, 180], CIBIS-I [112], CIBIS-II [128, 161, 165], RESOLVD [228], COPERNICUS [150] и других. Увеличение продолжительности жизни, снижение риска внезапной смерти и числа госпитализаций пациентов с ХСН являются ключевыми свойствами БАБ как класса препаратов [95, 186]. Снижение общего риска смерти в результате применения БАБ составляет 30-35%, а риска госпитализаций – 25-30%. Однако степень влияния на прогноз пациентов зависит от свойств конкретного БАБ и от его дозы.

Состоятельность гипотезы о целесообразности сочетанного применения нейрогормональных модуляторов в терапии пациентов с ХСН косвенно подтверждается результатами наиболее представительных исследований эффективности БАБ (CIBIS II [128, 161], MERIT-HF [179], BEST [218]), поскольку более 95% пациентов, включенных в эти исследования, получали иАПФ. В исследовании ELITE II [145] было показано, что комбинация каптоприла с БАБ позволяет снизить риск смерти пациентов, страдающих ХСН, в большей степени, чем терапия только каптоприлом или лозартаном. Исследование RALES [222] продемонстрировало преимущество двухуровневой блокады системы ренин-ангиотензин-альдостерон путем применения иАПФ и альдактона. Эта комбинация обеспечивала достоверное уменьшение смертности и торможение прогрессирования ХСН по сравнению с блокирующим воздействием только на уровне АПФ.

В последние годы значительное место в лечении ХСН стали отводить антагонистам альдостерона (АА). Смысл назначения АА в малых дозах – в их нейромодулирующем действии, которое исчезает при повышении дозы лекарства более 75 мг/сут, а не в ожидании усиления диуретического эффекта, для чего такие тяжелые пациенты получают достаточно сильные диуретики (торасемид или петлевые мочегонные). Добавление небольших

доз АА к тщательно подобранной терапии ведет к снижению смертности пациентов на 30%, а количества вынужденных госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН – на 35%. Экспериментально доказано, что АА и ингибиторы его синтеза улучшают состояние внутрисердечной гемодинамики, снижают выраженность левожелудочковой дилатации и гипертрофии, а также накопление в миокарде коллагена. При этом существенно улучшается не только диастолическая, но и систолическая функция сердца. В то же время ряд негативных эффектов альдостерона, например, его отрицательное инотропное действие на трабекулы, вазоконстрикторный эффект ангиотензина II в отношении коронарных артерий, а также метаболические нарушения в миокарде назначением АА исправить невозможно [4].

Некоторые исследования АРА [132] при ХСН оказались отчасти неудачными. В частности, в исследовании ELITE II [145], спланированном для доказательства превосходства лозартана над иАПФ каптоприлом, подтвердить эту гипотезу не удалось. Досрочно было прекращено исследование RESOLVD [228], в котором кандесартан сравнивался с эналаприлом – из-за более высокой смертности в группах пациентов, получавших кандесартан, и особенно комбинацию этого препарата с эналаприлом. Но результаты исследования Val-HeFT [235] все же свидетельствуют об эффективности валсартана в снижении числа госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, улучшении качества жизни и объективной симптоматики у пациентов, не принимающих иАПФ [22].

Сердечные гликозиды [221] рекомендуется использовать для улучшения клинического статуса пациентов с ХСН в сочетании с диуретиками, иАПФ и БАБ. Но данная группа препаратов зачастую может вызывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты. В одном крупном длительном исследовании терапия дигоксином в терапевтических концентрациях сопровождалась повышением частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями (иными, чем декомпенсация ХСН) и повышенным риском смерти от аритмий или ИМ. Не исключено, что дигоксин в тех дозах и сывороточных концентрациях, которые обычно считаются безопасными, может оказывать неблагоприятное влияние на сердце [40].

Диуретики тиазидного ряда, петлевые мочегонные являются основным компонентом лекарственной терапии пациентов с застойной формой ХСН, и их отмена даже у хорошо компенсированных пациентов с длительно протекающим стабильным периодом неминуемо ведет к декомпенсации [4]. Вопрос о положительном влиянии диуретиков (за исключением альдактона в сочетании с иАПФ) на прогноз пациентов с ХСН остается спорным [155, 157].

Таким образом, большинство лекарственных соединений, применяемых с целью инотропной стимуляции и гемодинамической разгрузки сердца, не улучшают, а некоторые даже ухудшают прогноз пациентов с ХСН. Основным позитивным следствием терапии сердечными гликозидами, диуретиками и периферическими вазодилататорами является улучшение качества жизни [83].

Предпринимались попытки использования цитокиновых антагонистов с целью повышения эффективности лечения пациентов с ХСН [44, 136]. Так, в крупных исследованиях RECOVER и RENAISSANCE изучалась эффективность лечения этанерцептом, способным связывать и инактивировать ФНО- α . Однако оба исследования были прекращены досрочно в связи с отсутствием достаточного положительного эффекта [81, 89]. В исследовании ATTACH изучалась эффективность инфликсимаба – химерического моноклонального антитела к ФНО- α [38]. Исследование также было прекращено досрочно вследствие роста частоты госпитализаций и смертности, особенно у пациентов, получавших высокие дозы [197]. До настоящего времени исключительно важный для клинической практики вопрос, касающийся эффективности влияния на иммунный статус пациентов с ХСН различных лекарственных препаратов, окончательно не решен [105].

Следовательно, возникает потребность в поиске более эффективных комплексных методов лечения ХСН, включающих и немедикаментозные средства, как, например, лазерное излучение, направленных на разные звенья патогенеза одновременно и на устранение клинических проявлений.

1.6 Возможность применения лазерного излучения в лечении хронической сердечной недостаточности

Недостаточная эффективность фармакологических методов лечения ХСН послужила основой для разработки и клинического внедрения ряда немедикаментозных методов лечения, в том числе и ЛТ [61, 71]. В последние десятилетия в медицинской практике все чаще применяют лазерное излучение (ЛИ). Создание различных современных лазерных установок позволило использовать их при лечении многих заболеваний и патологических состояний [74]. Широкое распространение в клинической практике ЛТ получила благодаря тому, что первичные фотохимические реакции дают разнообразный спектр биохимических, биофизических и физиологических ответов организма, а в клинических эффектах ЛТ находит отражение конечный фотобиологический ответ на ЛИ, который проявляется в виде конечной, комплексной реакции органов и систем организма [67].

В кардиологии ЛТ используется с 80-х годов прошлого столетия. Доказана эффективность применения ЛТ в комплексном лечении пациентов с ИБС, однако ранее обследованные пациенты в основном имели неосложненную форму ИБС без признаков ХСН [2]. Морфологические исследования подтверждают кардиопротективный эффект лазерного облучения. Под действием ЛИ происходит активация функционального состояния КМЦ [59]. Наблюдается увеличение в миокарде количества функционирующих капилляров и усиление их функциональной активности, что может быть морфологической основой антиишемического действия ЛИ [93].

Существует несколько способов доставки ЛИ к тканям организма при проведении сеансов ЛТ. Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки. Но даже беглое сопоставление клинической эффективности ЛТ, проводимой с помощью разных способов доставки ЛИ, позволяет заключить, что наиболее оптимальным в клиническом отношении является такой метод, при котором происходит непосредственное взаимодействие ЛИ с компонентами крови: клетками, липопротеинами и белками [67]. Так, было показано, что достоверно положительные эффекты в ЛТ стенокардии, ИМ и других патологий получены при введе-

нии световода, через который подводили ЛИ в локтевую вену пациента [90].

В случае кожных способов подведения ЛИ, во-первых, уменьшается количество возможных клеток-мишеней ЛИ и, во-вторых, за счёт действия различных оптических явлений – отражения, светорассеяния и реабсорбции – доля лазерных фотонов, взаимодействующих с акцепторами световой энергии, значительно уменьшается [106].

При ВЛОК имеются особые пути реализации его воздействия. Учитывая, что кровь – система полифункциональная, выполняющая в организме в числе прочих функцию интегрирующей среды, ее облучение обеспечивает ответ организма в целом. Уменьшение агрегационного потенциала крови под действием ВЛОК коррелирует с улучшением ее реологических свойств. Это интенсифицирует кровообращение на уровне микроциркуляторного русла, увеличивает зоны доставки кислорода и активизирует аэробные метаболические процессы, реализуя антигипоксический эффект ЛИ. Активация микроциркуляции при ВЛОК обусловлена также нормализацией давления в микрососудах, вазодилатацией и стимуляцией неоваскулогенеза. В результате происходит включение резервных капилляров и коллатералей в кровоток, достигается оптимизация органной перфузии и увеличение количества доступного кислорода [70].

Тем не менее, до настоящего времени нет единого представления о механизмах действия ЛИ на организм [23, 67, 114, 233].

ЛИ способствует уменьшению отека в тканях и купированию воспалительных процессов. На фоне ЛТ отмечены усиление реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также процессов фагоцитоза, нормализация неспецифической иммунной защиты, коррекция иммунного статуса [2]. Использование в комплексной терапии пациентов с ХСН лазерного облучения крови способствует снижению концентрации рецепторного антагониста ИЛ-1 и уровня ФНО- α [8]. Известен также опыт применения ВЛОК в сочетании со стандартной терапией с целью снижения провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН, однако все пациенты дополнительно получали «Аевит» ежедневно, который сам по себе мог оказать влияние на иммунную систему [62].

ЛИ способствует снижению продукции простагландина Е 2, выступающего посредником ИЛ-1, и снижению уровня циклооксигеназы-2 [174]. В экспериментальных работах показано, что под действием ЛИ подавляется экспрессия гена, кодирующего синтез ИЛ-1, и угнетается выработка ФНО- α [8].

ЛИ оказывает влияние на газовый состав крови. При экспериментальном транскутанном облучении белых крыс гелий-неоновым лазером с различными экспозициями отмечали увеличение pO_2 в артериальной крови, при этом pCO_2 в крови снижалось. В венозной крови отмечали снижение pH , уменьшение pO_2 , содержания оксигемоглобина и уровня бикарбоната HCO_3^- , возрастание дефицита буферных оснований. Таким образом, повышалась артериовенозная разница по кислороду и содержанию оксигемоглобина, что свидетельствовало об увеличении экстракции кислорода тканями [26].

Большинство исследователей как в эксперименте, так и в клинике отмечают повышение сродства гемоглобина к кислороду под влиянием ЛТ, что способствует улучшению оксигенации тканей. При этом отмечается увеличение образования АТФ в клетках [75] и снижение в крови концентрации ионов водорода. Вследствие этого происходит ослабление процессов перекисного окисления липидов и активация антиоксидантных механизмов [48, 75, 144].

Имеются данные об активации эритропоэза под действием ЛИ [54, 56, 78, 98]. Эритроциты, как порфиринсодержащие клетки, являются акцепторами (хромофорами) ЛИ в красной области спектра и активно реагируют на лазерное облучение: снижение эритроцитарной агрегации и увеличение способности эритроцитов к деформируемости вследствие изменения их физико-химических свойств (повышение отрицательного электрического заряда на мембране, модификация ее структуры и микрореологии эритроцитарной цитоплазмы). Лазерное облучение вызывает структурную перестройку мембран форменных элементов крови и оказывает мембраностабилизирующее действие [70].

В литературе имеются данные о влиянии ВЛОК на морфофункциональные особенности эритроцитов периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой. Так, после проведен-

ного курса ВЛОК выявлено снижение количества эритроцитов неполноценных форм, исчезновение пойкилоцитоза и анизоцитоза, повышение электрофоретической подвижности эритроцитов до нормальных значений [73]. Однако нет данных о влиянии ВЛОК на показатель RDW и геометрию эритроцитов у пациентов с ХСН.

Практически не изучено влияние ЛИ на уровень гомоцистеина у пациентов с ХСН. Имеются лишь немногочисленные данные об эффективности ВЛОК с целью снижения уровня гомоцистеина в крови при стабильной стенокардии напряжения у пациентов без признаков СН, изначально имеющих ННсу [34].

С учетом наличия большого количества эффектов ВЛОК на механизмы, так или иначе задействованные при ССЗ, представляет интерес изучение коррекции нарушенных функций при ИБС, осложненной ХСН, и ФП с помощью внутривенной ЛТ с целью повышения эффективности лечения пациентов с данной патологией.

Цель исследования: оценить влияние комплексного лечения с применением внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на параметры кислородтранспортной функции крови (КТФК), эритроцитов, обмена гомоцистеина и уровень провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

1. Определить показатели КТФК у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, ФП и их динамику в условиях комбинированного лечения с включением ВЛОК.

2. Оценить некоторые параметры эритроцитов у пациентов с ИБС и ХСН в сочетании с ФП и их динамику в результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением.

3. Провести сравнительный анализ уровня гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП и их динамики в условиях сочетания стандартной фармакотерапии с ВЛОК.

4. Установить взаимосвязи между параметрами КТФК, эритроцитов, обмена гомоцистеина, ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ИБС и ХСН в сочетании с ФП.

Объектом исследования были пациенты с ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с постоянной формой ФП и артериальной гипертензией (АГ), без значимой сопутствующей соматической патологии.

Предметом исследования явились КТФК, эритроцитарные параметры, показатели обмена гомоцистеина, провоспалительные цитокины и их динамика в результате лечения.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на базе 1-й кафедры внутренних болезней, научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», 3-го кардиологического отделения и клинικο-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Для решения поставленных задач в стационарных условиях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 109 пациентов с ИБС. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем. Когорта пациентов была разделена на следующие группы:

Группа 1 (группа сравнения). Пациенты с ИБС без признаков ХСН и без ФП (n=30).

Группа 2. Пациенты с ИБС, осложненной ХСН, и отсутствием ФП (n=38).

Группа 3. Пациенты с ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП постоянной формы (n=41).

Всем пациентам диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включавших в себя анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, интерпретацию полученных данных согласно ШОКС, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы, общеклинические анализы, биохимическое исследование, уровень BNP.

Критериями включения в исследование для 2 и 3-й групп было наличие у пациента ИБС, осложненной ХСН с ФП и АГ

или без таковых. Критерии включения в группу сравнения – наличие ИБС с АГ или без данного заболевания, а также отсутствие анамнеза ФП и признаков ХСН.

Критериями исключения из исследования служили: наличие острой коронарной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения до 6-ти месяцев в анамнезе, хронической ревматической болезни сердца, анемии, сахарного диабета, ожирения, некорригированной функции щитовидной железы, острой или хронической бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронической почечной недостаточности, нарушения функции печени, наличие иммунодефицитного состояния и/или активного воспалительного процесса любой локализации, анамнеза кардиохирургического вмешательства.

Обследование всех пациентов выполнялось дважды. Исходно все исследования проводили в первые сутки пребывания пациента в стационаре, повторно пациенты обследовались при выписке из стационара (медиана лечения 11 дней) после проведенной терапии.

Методом простой рандомизации (случайным образом) группы пациентов дополнительно были распределены в две подгруппы: подгруппа А – пациенты, получающие стандартную медикаментозную терапию (иАПФ, БАБ, диуретики, АА, антиромботические средства), подгруппа Б – пациенты, в стандартную схему лечения которых включалось ВЛОК. Проводимое стационарное лечение пациентов представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Медикаментозное лечение (среднесуточная доза препарата (мг)) в группах

Препарат	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=41)
Рамиприл	6,58±2,75	6,97±2,67	5,90±2,7
Бисопролол	3,91±1,27	4,47±1,76	5,12±2,1
Верошпирон	-	75,0±26,1	62,96±22,33
Фуросемид	-	32,3±22,4	36,9±13,76
Аторвастатин	18,67±7,43	19,44±2,36	19,16±2,9
Аспирин	75	75	-
Варфарин	-	-	4,33±1,48
Индапамид	2,5		

ВЛОК проводили в специализированном кабинете квантовой терапии УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Процедуру выполняли с помощью аппарата лазерного терапевтического «Люзар-МП» отечественного производства с использованием одноразовых световодов для ВЛОК с иглой. Мощность лазерного излучения на выходе составила 2,0 мВт при длине волны $(0,67 \pm 0,02)$ мкм. Общий курс лазеротерапии состоял из 5-6 ежедневных процедур с возможным перерывом на выходные. Длительность одного сеанса ВЛОК – 20 минут. Нет единой установленной методики ВЛОК. По данным литературы, при ИБС используют различные курсы ВЛОК, включающие от 5 до 7 ежедневных, или через день, процедур по 15-20 минут при длине волны излучения 0,63 мкм и мощности на выходе из световода 1,5-2 мВт [6, 27, 74].

В таблице 2.2 приведена характеристика обследуемых групп и подгрупп по полу и возрасту.

Таблица 2.2 – Характеристика обследуемых групп и подгрупп по полу и возрасту

Параметры		Возраст, лет	Пол (муж.), n (%)	Пол (жен.), n (%)
Группа	1 (n=30)	55,6 $\pm$ 6,7*	22 (73,3)	8 (26,7)
	2 (n=38)	63,0 $\pm$ 7,2	20 (52,6)	18 (67,4)
	3 (n=41)	59,9 $\pm$ 8,7	31 (75,6)	10 (24,4)
Подгруппа	1А (n=15)	57,5 $\pm$ 6,1	9 (60)	6 (40)
	1Б (n=15)	53,6 $\pm$ 6,9	13 (86,7)	2 (13,3)
	2А (n=19)	63,2 $\pm$ 7,6	11 (57,9)	8 (42,1)
	2Б (n=19)	62,9 $\pm$ 6,9	7 (36,9)	12 (63,1)
	3А (n=19)	58,9 $\pm$ 8,5	13 (68,4)	6 (31,6)
	3Б (n=22)	60,8 $\pm$ 9,0	18 (81,8)	4 (18,2)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со 2 и с 3-й группами

Из представленной выше таблицы видно, что пациенты 1-й группы (группа сравнения) были моложе по сравнению с пациентами с ИБС, осложненной ХСН (2 и 3-я группы). Данное различие, скорее всего, обусловлено тем, что осложнения развиваются при более длительном существовании ИБС у пациента. Многие исследования подтверждают увеличение риска развития ХСН с возрастом.

В таблице 2.3 представлена характеристика пациентов.

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов

Группа		1 (n=30)	2 (n=38)	3(n=41)
ФК ХСН	I	0	0	0
	II	0	18 (47,3%)	17 (41,5%)
	III	0	17 (44,8%)	19 (46,3%)
	IV	0	3 (7,9%)	5 (12,2%)
ФВ<35%, абс. (%)		0	4 (10,5%)	6 (14,6%)
П/и кардиосклероз		6 (20%)	23 (60,5%)	25 (61%)
иКМП, абс. (%)		0	7 (18,4%)	11 (26,8%)
ФК ССН ИБС	1	12 (40%)	0	0
	2	13 (43,3%)	11 (29%)	15 (36,6%)
	3	5 (16,7%)	27 (71%)	26 (63,4%)
	4	0	0	0
АГ, абс. (%)		29 (96,7%)	36 (94,7%)	38 (92,7%)
Степень АГ, абс. (%)	I	2 (6,9%)	0	0
	II	25 (86,2 %)	30 (83,3%)	31 (81,6%)
	III	2 (6,9%)	6 (16,7%)	7 (18,4%)

Из представленных данных следует, что более 90% пациентов всех групп имели АГ (более 80% пациентов – АГ II степени). Пациенты 2-й и 3-й групп имели преимущественно II и III ФК ХСН по НУНА, 2 и 3 ФК ССН, в отличие от 1-й группы, в которой преобладали пациенты с 1 и 2 ФК ССН.

В таблице 2.4 представлен уровень BNP, показатели теста 6-минутной ходьбы и количество баллов по ШОКС в группах и подгруппах.

Таблица 2.4 – Уровень BNP, показатели теста 6-минутной ходьбы и количество баллов по ШОКС в группах и подгруппах

Параметры		BNP, пг/мл	Тест 6-мин. ходьбы, м	Суммабаллов по ШОКС
Группа	1 (n=30)	29 (15,9; 43,3)*	558,5 (556; 562)*	0
	2 (n=38)	281,5 (154,9; 445,5)	295,5 (201; 397)	7,0 (5,0; 8,0)
	3 (n=41)	229 (161; 504)	288 (159; 382)	7,0 (5,0; 9,0)
Подгруппа	1А (n=15)	26,8 (16,2; 45,2)	558 (555; 561)	0
	1Б (n=15)	29,0 (15,3; 41,9)	560 (556; 564)	0
	2А (n=19)	294,5 (147,5; 872,0)	270 (161; 399)	7,0 (5,0; 9,0)
	2Б (n=19)	276,0 (166,1; 426,5)	296 (210; 397)	7,0 (5,0; 8,0)
	3А (n=19)	228,0 (167,0; 348,0)	292 (203; 372)	7,0 (5,0; 8,0)
	3Б (n=22)	258,0 (161,0; 655,0)	235 (159; 387)	8,0 (5,0; 9,0)

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении со 2 и с 3-й группами

Как видно из таблицы, в группах пациентов с ХСН уровень ВНР был достоверно выше, чем в группе 1 (сравнения). Показатели теста 6-минутной ходьбы были достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2 и 3-й группами. По сумме баллов ШОКС группы и подгруппы пациентов с ХСН между собой не различались.

В таблицах 2.5-2.8 представлены результаты биохимического исследования крови в обследуемых группах и подгруппах.

Таблица 2.5 – Результаты биохимического исследования крови в группах

Параметры	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=41)	p
ОХС, ммоль/л	5,3 (5,0; 5,89)	5,01 (4,25; 6,1)	5,1 (4,4; 5,4)	NS
ТГ, ммоль/л	1,54 (1,27; 1,87)	1,33 (1,05; 1,66)	1,16 (1,0; 1,86)	NS
ГЛ, ммоль/л	4,93 (4,55; 5,24)	4,92 (4,50; 5,55)	4,65 (4,31; 4,99)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	100,5 (83,0; 109,0)	89,0 (77,5; 102,0)	94,5 (88,5; 119,0)	NS
МОЧЕВ, ммоль/л	5,85 (4,6; 7,2)	6,35 (5,0; 7,35)	5,5 (4,7; 6,7)	NS
АСТ, Ед/л	24,0 (20,9; 32,0)	21,5 (19,0; 26,0)	21,0 (19,1; 25,5)	NS
АЛТ, Ед/л	30,0 (19,2; 38,0)	21,0 (14,0; 35,0)	25,0 (19,0; 29,2)	NS
К, ммоль/л	4,5 (4,1; 5,0)	4,6 (4,3; 5,0)	4,8 (4,3; 5,2)	NS
Na, ммоль/л	143,0 (142,0; 145,0)	145,0 (143,0; 146,5)	144,0 (141,0; 146,0)	NS
Cl, ммоль/л	106,0 (105,0; 108,0)	107,3 (104,0; 111,0)	106,0 (103,0; 108,0)	NS

Таблица 2.6 – Результаты биохимического исследования крови в подгруппах группы 1

Параметры	Подгруппа А (n=15)	Подгруппа Б (n=15)	p
ОХС, ммоль/л	5,35 (5,0; 5,98)	5,19 (4,8; 5,85)	NS
ТГ, ммоль/л	1,36 (1,11; 1,65)	1,68 (1,38; 1,90)	NS
ГЛ, ммоль/л	5,18 (4,5; 5,24)	4,84 (4,6; 5,15)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	96,75 (83,0; 107,0)	103,0 (82,0; 117,0)	NS
МОЧЕВ, ммоль/л	5,6 (4,4; 6,34)	6,56 (4,6; 7,2)	NS
АСТ, Ед/л	25,0 (20,0; 37,0)	23,0 (21,0; 29,7)	NS
АЛТ, Ед/л	32,0 (19,2; 43,0)	30,0 (19,0; 36,7)	NS
К, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,7)	4,6 (4,1; 5,1)	NS
Na, ммоль/л	143,5 (143,0; 146,0)	143,0 (141,0; 145,0)	NS
Cl, ммоль/л	106,5 (105,0; 109,0)	106,0 (104,0; 107,0)	NS

Таблица 2.7 – Результаты биохимического исследования крови в подгруппах группы 2

Параметры	Подгруппа А (n=19)	Подгруппа Б (n=19)	р
ОХС, ммоль/л	5,15 (4,5; 6,2)	4,65 (3,9; 5,8)	NS
ТГ, ммоль/л	1,51 (1,33; 1,78)	1,1 (0,8; 1,38)	NS
ГЛ, ммоль/л	5,09 (4,54; 5,72)	4,76 (4,46; 5,24)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	87,0 (79,0; 98,0)	92,0; 77,0; 107,0	NS
МОЧЕВ, ммоль/л	6,1 (4,6; 7,6)	6,5 (5,5; 7,3)	NS
АСТ, Ед/л	21,0 (19,5; 27,7)	22,85 (17,0; 26,0)	NS
АЛТ, Ед/л	19,2 (13,0; 27,0)	25,0 (15,7; 41,0)	NS
К, ммоль/л	4,85 (4,2; 5,4)	4,6 (4,3; 4,8)	NS
Na, ммоль/л	144,5 (142,0; 147,0)	145,0 (144,0; 146,0)	NS
Cl, ммоль/л	108,0 (106,0; 113,0)	106,5 (103,0; 110,5)	NS

Таблица 2.8 – Результаты биохимического исследования крови в подгруппах группы 3

Параметры	Подгруппа А (n=19)	Подгруппа Б (n=22)	р
ОХС, ммоль/л	5,2 (4,7; 5,6)	4,75 (4,3; 5,4)	NS
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,14; 1,93)	1,05 (0,8; 1,51)	NS
ГЛ, ммоль/л	4,47 (4,28; 4,89)	4,8 (4,5; 5,08)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	91,0 (86,0; 113,0)	95,0 (91,0; 120,0)	NS
МОЧЕВ, ммоль/л	5,25 (4,4; 7,1)	5,5 (4,7; 6,4)	NS
АСТ, Ед/л	20,9 (20,0; 26,0)	21,0 (19,0; 25,0)	NS
АЛТ, Ед/л	26,0 (19,0; 29,2)	24,0 (20,0; 29,0)	NS
К, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,3)	4,7 (4,3; 5,1)	NS
Na, ммоль/л	144,0 (141,0; 147,0)	143,0 (141,0; 145,0)	NS
Cl, ммоль/л	107,0 (103,0; 111,0)	105,0 (103,0; 107,0)	NS

Как видно из таблицы, и группы, и подгруппы не различались между собой по биохимическим показателям крови.

В таблицах 2.9-2.12 приведены результаты инструментальных исследований в стационаре.

Таблица 2.9 – Результаты инструментальных исследований в группах

Параметры	Группа 1 (сравнения) (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=41)	р		
				1-2	1-3	2-3
ИМТ, кг/м ²	29,0 (26,0; 32,0)	29,5 (25,0; 32,0)	28,0 (26,0; 32,5)	NS	NS	NS

Параметры	Группа 1 (сравнения) (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=41)	p		
				1-2	1-3	2-3
ЧСС ср/мин	75,5 (68,0; 81,5)	73,0 (68,0; 76,0)	88,0 (72,0; 91,0)	NS	<0,05	<0,05
ЛП, мм	38,0 (35,0; 40,0)	41,0 (37,0; 46,0)	46,0 (42,0; 50,0)	<0,01	<0,001	<0,01
МЖП, мм	12,0 (12,0; 14,0)	15,0 (12,0; 15,0)	14,0 (13,0; 15,0)	<0,05	<0,05	NS
ЗС ЛЖ, мм	12,0 (11,0; 13,0)	13,0 (12,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	<0,01	<0,005	NS
КДР, мм	53,0 (47,0; 55,0)	57,5 (53,0; 65,0)	60,0 (50,0; 65,0)	<0,005	<0,001	NS
КСР, мм	32,5 (29,0; 35,0)	43,0 (36,0; 51,0)	45,0 (34,0; 53,0)	<0,001	<0,001	NS
КДО, мл	135,0 (103,0; 148,0)	168,5 (142,0; 199,0)	178,0 (120,0; 217,0)	<0,001	<0,001	NS
КСО, мл	46,0 (33,0; 53,0)	79,0 (58,0; 110,0)	94,0 (45,0; 134,0)	<0,001	<0,001	NS
ФВ, %	65,0 (63,0; 69,0)	49,0 (40,0; 56,5)	47,0 (38,0; 62,0)	<0,001	<0,001	NS
ПЖ, мм	24,0 (22,0; 25,0)	26,0 (21,0; 27,0)	28,0 (26,0; 30,0)	NS	<0,001	<0,001

Таблица 2.10 – Результаты инструментальных исследований в подгруппах группы 1

Параметры	Подгруппа А (n=15)	Подгруппа Б (n=15)	p
ИМТ, кг/м ²	29,0 (26,0; 31,0)	30,0 (24,0; 32,0)	NS
ЧССср/мин	75,0 (63,0; 84,0)	77,0 (71,0; 78,0)	NS
ЛП, мм	39,0 (35,0; 40,0)	38,0 (36,0; 41,0)	NS
МЖП, мм	13,0 (12,0; 14,0)	12,0 (12,0; 14,0)	NS
ЗС ЛЖ, мм	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 12,0)	NS
КДР, мм	54,0 (47,0; 56,0)	53,0 (46,0; 54,0)	NS
КСР, мм	33,0 (31,0; 35,0)	30,0 (29,0; 35,0)	NS
КДО, мл	139,5 (109,5; 152,0)	135,0 (99,0; 140,0)	NS
КСО, мл	50,0 (34,5; 58,0)	33,0 (31,0; 50,0)	NS
ФВ, %	64,0 (61,0; 69,0)	65,0 (64,0; 70,0)	NS
ПЖ, мм	24,0 (22,0; 25,0)	24,0 (23,0; 26,0)	NS

Таблица 2.11 – Результаты инструментальных исследований в подгруппах группы 2

Параметры	Подгруппа А (n=19)	Подгруппа Б (n=19)	p
ИМТ, кг/м ²	30,0 (26,0; 34,0)	28,0 (24,0; 32,0)	NS
ЧСС _{ср} /мин	75,0 (69,0; 80,0)	71,0 (61,0; 74,0)	NS
ЛП, мм	41,0 (40,0; 47,0)	40,0 (37,0; 45,0)	NS
МЖП, мм	13,0 (12,0; 15,0)	15,0 (13,5; 15,5)	NS
ЗС ЛЖ, мм	12,5 (12,0; 14,0)	13,5 (11,5; 15,0)	NS
КДР, мм	59,0 (55,0; 65,0)	55,0 (53,0; 63,0)	NS
КСР, мм	44,0 (36,0; 51,0)	37,0 (34,0; 50,0)	NS
КДО, мл	177,0 (152,0; 213,0)	153,0 (132,5; 189,5)	NS
КСО, мл	81,0 (67,0; 127,0)	70,5 (57,5; 105,5)	NS
ФВ, %	49,0 (36,0; 56,0)	49,0 (43,0; 58,0)	NS
ПЖ, мм	26,0 (24,0; 27,0)	22,0 (20,0; 26,0)	NS

Таблица 2.12 – Результаты инструментальных исследований в подгруппах группы 3

Параметры	Подгруппа А (n=19)	Подгруппа Б (n=22)	p
ИМТ, кг/м ²	28,0 (26,0; 33,0)	28,0 (26,0; 32,0)	NS
ЧСС _{ср} /мин	89,0 (72,0; 89,0)	83,5 (70,5; 92,5)	NS
ЛП, мм	45,5 (42,0; 50,0)	47,0 (44,0; 48,0)	NS
МЖП, мм	14,0 (13,0; 15,0)	14,0 (13,0; 14,0)	NS
ЗС ЛЖ, мм	13,0 (12,0; 15,0)	12,0 (12,0; 14,0)	NS
КДР, мм	59,5 (50,0; 65,0)	60,0 (51,0; 65,0)	NS
КСР, мм	45,0 (32,0; 53,0)	45,0 (35,0; 52,0)	NS
КДО, мл	177,5 (120,0; 215,0)	178,0 (123,0; 217,0)	NS
КСО, мл	92,5 (40,0; 134,0)	94,0 (50,0; 130,0)	NS
ФВ, %	49,0 (43,0; 62,0)	45,0 (37,5; 61,0)	NS
ПЖ, мм	29,0 (28,0; 32,0)	28,0 (26,0; 30,0)	NS

Межгрупповые различия по ИМТ отсутствовали. Статистически значимо группы различались по ЧСС_{ср}., которая была выше в 3-й группе по сравнению с 1 и 2-й. Возможно, такое различие обусловлено наличием у пациентов 3-й группы постоянной формы ФП, при которой имеется тенденция к тахисистолии по сравнению с синусовым ритмом. Из таблиц видно, что показатели ЭХО-КГ достоверно хуже оказались в группах пациентов с ХСН (во 2 и 3-й), чем в группе 1 (сравнения), что вполне закономерно. Выделенные подгруппы по перечисленным параметрам не различались.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Оценка клинического состояния пациентов

Клиническое состояние пациентов оценивалось по шкале оценки клинического состояния пациента (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.). Обследование пациентов проводилось в соответствии с пунктами от 1 до 10 данной шкалы. В карте отмечалось число баллов, соответствующее ответу, которые затем суммировались. Максимально в сумме пациент может набрать 20 баллов, что соответствует терминальной стадии ХСН, минимальные 0 баллов свидетельствовали о полном отсутствии признаков ХСН. По ШОКС баллы соответствуют: I ФК – <3 баллов; II ФК – 4-6 баллов, III ФК – 7-9 баллов; IV ФК – > 9 баллов.

Шкала оценки клинического состояния пациента при ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000):

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое.
2. Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился.
3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть.
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2 подушки), 2 – просыпается от удушья, 3 – сидя.
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя.
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких.
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть.
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см.
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка.
10. Уровень САД: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100 мм Нг.

2.2.2 6-минутный тест ходьбы

Суть метода заключается в измерении дистанции в метрах, которую пациент проходит в удобном и приемлемом для себя темпе в течение 6-ти минут. Если пациент во время выполнения теста вынужден остановиться и передохнуть до истечения времени, эта пауза также включается в заданные 6 минут. В зависимости от пройденного за 6 минут расстояния определяется ФК ХСН у данного пациента:

ФК 0 – >550 метров,

ФК I – 426-550 метров,
ФК II – 301-425 метров,
ФК III – 150-300 метров,
ФК IV – < 150 метров.

Данный тест является наиболее информативным для оценки толерантности к бытовой физической нагрузке у пациентов с ХСН.

2.2.3 Эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ)

Ультразвуковое исследование сердца проводилось всем пациентам на аппарате «GE Vivid 7 Dimension» в М, В, и доплеровском режиме одним специалистом ультразвуковой диагностики. При ЭХО-КГ определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия в конечно-систолическую фазу (ЛП, мм); конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический объемы левого желудочка (КСО, мл); ударный объем левого желудочка (УО, мл), который можно рассчитать по следующей формуле: $УО = КДО - КСО$; фракцию выброса левого желудочка (ФВ%), подсчитанную методом двумерной ЭХО КГ по Simpson; конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР, КСР, мм); диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм); толщину задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) в диастолу, локальную сократимость миокарда. Допплерографическое исследование использовалось для оценки диастолической функции левого желудочка и выраженности регургитаций [109].

2.2.4 Суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера)

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием системы «Кардиотехника-04-8» (Инкарт, Санкт-Петербург) для регистрации нарушений ритма и проводимости, определения среднесуточной ЧСС. Проводился подсчет количества болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, их общей продолжительности; амплитуды смещений сегмента ST и суммарной ишемии миокарда. Все пациенты во время мониторирования вели дневник, в котором по времени отмечали свое самочувствие и жалобы, характер физических нагрузок и время их выполнения, продолжительность бодрствования и сна. Затем при расшифровке полученных данных сравнивали запись в дневнике пациента с записанной ЭКГ.

2.2.5 Определение уровня BNP

Определение уровня BNP в плазме крови проводилось с помощью тест-полосок на портативном приборе (Triage Meter Plus, Biosite Diagnostics, USA). Измерение построено по принципу иммунофлюоресцентного анализа. Забор венозной крови проводился после нахождения пациента в горизонтальном положении в течение 30 минут, в пробирки с этилендиамин-тетраацетиловой кислотой. Собранные образцы центрифугировали не позднее чем через 20 минут после забора крови при скорости 2,5 тыс. об/сек в течение 20 минут. Оценка результатов определения пептида производилась на основании параметров, представленных фирмой-производителем, где уровень BNP <100 мкмоль/л представляет отрицательный результат.

2.2.6 Кислородтранспортная функция крови

Для оценки КТФК выполняли определение газового состава и кислотно-основного состояния в капиллярной крови пациента. Данный метод позволяет использовать наименьший объем крови для исследования, характеризуется малотравматичностью и относительной безболезненностью, что исключает отклонения параметров, вызванные активацией симпатической нервной системы и гипервентиляцией легких в ответ на боль. При заборе капиллярной крови минимален риск возникновения осложнений (артериальные тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения и образование гематомы, контаминация места пункции, гиперчувствительность к анестетику) [113]. Необходимо отметить, что, к тому же, параметры КТФК, независимо от места забора (капиллярная, венозная, артериальная кровь), сильно коррелируют между собой [134].

Забор крови осуществлялся квалифицированным лаборантом непосредственно в специализированной клинко-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» при постоянной температуре (22°C) в помещении. Процедуру забора выполняли следующим образом. Пробу брали через 5 минут после достижения состояния покоя. Прокол производили после смачивания места забора крови нейтральной антисептической жидкостью. Первая капля крови удалялась. Затем по мере непринужденного излития крови без надавливания образовывалась капля 3-4 мм в

диаметре, в которую помещали конец гепаринизированного капилляра объемом 100 мкл до его полного заполнения, после чего оба конца закрывали заглушками. Путем движения магнита (по 5 раз в обе стороны), за которым перемещался металлический стержень внутри капилляра, перемешивали кровь с гепарином. Непосредственно забор по продолжительности не превышал 30 секунд, а время до начала исследования составляло не более 5 минут [58].

Определение параметров КТФК производилось на автоматизированном анализаторе «Stat Profile pHox» (Nova Biomedicals, US), который позволяет регистрировать следующие показатели газового состава крови: pH – концентрация ионов водорода; $p\text{CO}_2$ – парциальное давление углекислого газа; $p\text{O}_2$ – парциальное давление кислорода; SO_2 – насыщение гемоглобина кислородом; Hct – гематокрит; Hb – гемоглобин; BEesf – избыток оснований во внеклеточной жидкости; BEb – избыток оснований; SBC – стандартная концентрация бикарбонатов; HCO_3^- – концентрация бикарбонатов; TCO_2 – общее содержание углекислого газа; A – альвеолярный кислород; A-aDO₂ – альвеолярно-артериальный кислородный градиент; p_{50} – напряжение кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован на 50%; $\text{O}_{2\text{сар}}$ – кислородная емкость; $\text{O}_{2\text{ст}}$ – общее содержание кислорода в крови. Газоанализатор основан на следующих принципах измерений: pH – водород-ионоселективный стеклянный электрод, $p\text{CO}_2$ – электрод Северингауза, $p\text{O}_2$ – электрод Кларка, гематокрит и гемоглобин – импедансный электрод, SO_2 – рефлекторная фотометрия.

Сложность оценки динамики КТФК обусловлена тем, что между параметрами существуют комплексные и нередко трудно предсказуемые взаимодействия. Так, изменение одного параметра может быть полностью или частично компенсировано другими [66]. Существует и внутрииндивидуальная биологическая вариабельность параметров КТФК [156].

Поэтому динамику КТФК после лечения характеризовали на основе последовательного определения в крови и анализа ключевых параметров, обозначающих поступление (парциальное напряжение кислорода – $p\text{O}_2$), содержание в крови (общее содержание кислорода в крови – $\text{O}_{2\text{ст}}$), и высвобождение кислорода в ткани (парциальное напряжение кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован наполовину – P_{50}).

2.2.7 Морфометрическая характеристика и оценка общих параметров эритроцитов

Для морфометрической оценки эритроцитов у пациента утром натощак производили забор венозной крови, из которой в последующем квалифицированным лаборантом осуществлялось приготовление сухих монослойных, окрашенных по Романовскому-Гимзе, мазков. С помощью микроскопа Leica DM 1000 с цифровой камерой Panasonic WV-CP410/6 (Япония) на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» проводили микрофотографирование мазков крови. Снимки с мазков производили последовательно друг за другом. Морфометрию (измерение диаметров эритроцитов) осуществляли при помощи компьютерного анализатора изображения «Bioscan NT» 2.0 при увеличении объектива микроскопа $\times 100$ раз и видеокамеры $\times 40$. В каждом препарате анализировали 500 эритроцитов, которые в последующем были разделены согласно среднему диаметру: нормоциты 6,5-8,5 мкм, макроциты $>8,5$ мкм, микроциты $<6,5$ мкм [53].

Для оценки общих параметров эритроцитов венозная кровь обследуемых подвергалась анализу на автоматизированном гематологическом анализаторе Micros 60. Данный анализатор позволяет одновременно анализировать более 15 параметров крови, из них 7 показателей по эритроцитам: RBC (количество эритроцитов), HGB (гемоглобин), HCT (гематокрит), MCV (средний объем эритроцита), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците, аналог цветового показателя), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците); 4 – по лейкоцитам: WBC (количество лейкоцитов) и частичная дифференцировка лейкоцитов на три популяции (лимфоциты, средние клетки и гранулоциты в процентном соотношении и в абсолютных цифрах); 4 – по тромбоцитам: PLT (количество тромбоцитов), MPV (средний объем тромбоцитов), PDW (ширина распределения тромбоцитов по объему), PCT (тромбокрит). Прибор регистрирует 3 гистограммы распределения клеток по объему (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты).

2.2.8 Определение гомоцистеина

При поступлении в стационар и при выписке пациентам осуществлялось определение общего Hcy в плазме венозной крови. Забор крови производили натошак в одноразовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом в необходимой пропорции, перемешивали и центрифугировали в течение 15 минут на 3000 обо-ротах в минуту, отбирали и замораживали при температуре -70°C 1 мл для последующего хранения и одновременного определения серии проб. Для этого на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP, US), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T, 3x250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH_2PO_4 , 17 мМ CH_3COOH , pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30°C . Детектирование осуществлялось по флуоресценции (379/510 нм). Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбок-сиэтил)-фосфина (TCEP) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-диазол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (NAC). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent Chem Station A10.01 (HP, US). Параллельно определяли уровень продуктов обмена Hcy: цистеина (Cys), глутатиона (GSH), цистеинилглицина (Cys-Gly). Общий Hcy включает свободную фракцию и различные его соединения посредством дисульфидных связей (с Cys, Hcy друг с другом, с белками плазмы). Эффекты Hcy обусловлены прежде всего циркулирующим свободным Hcy, однако выделение его в процессе хроматографического исследования невозможно ввиду взаимопереходов Hcy различными фракциями. Для оценки процессов транссульфуривания производился расчет отношения Cys/Hcy [55].

2.2.9 Определение концентрации провоспалительных цитокинов

Для определения концентрации провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-6 и ФНО- α , производили получение сыворотки из нативной венозной крови при соблюдении правил асептики и антисептики из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового голодания в состоянии покоя при помощи одноразовых вакуумных пробирок без добавок при минимальном сдавлении сосудов жгутом (не превышало 1 минуты). Кровь в пробирке отстаивали в течение 20-25 минут при комнатной температуре (18-25°C) для образования фибринового сгустка, после чего сгусток обводили тонкой стеклянной палочкой, а пробирку центрифугировали 10-15 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования незамедлительно отбирали сыворотку крови и переносили в маркированные пробирки. Образцы замораживали и хранили при температуре -70°C до проведения исследований. Непосредственно перед постановкой анализа исследуемые образцы были разморожены и тщательно перемешаны до однородной консистенции. Уровень цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) определялся путем вычисления разницы коэффициентов поглощения света опытных и контрольных образцов при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

2.2.10 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере AMD Atlon (tm) 4200 (серийный номер 76456-640-2394127-23367) с использованием пакета лицензионных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003.

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные данные – в виде абсолютной и относительной частот. Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нор-

мального распределения данных результаты представлялись в виде среднего и стандартного отклонений. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий между двумя независимыми группами применен непараметрический U-тест Манна-Уитни. Проверку равенства медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для оценки значимости изменений в динамике (сравнения зависимых групп) применяли критерий Вилкоксона для количественных данных. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью критериев ранговой корреляции Спирмена и Кендалла.

3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В ДИНАМИКЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

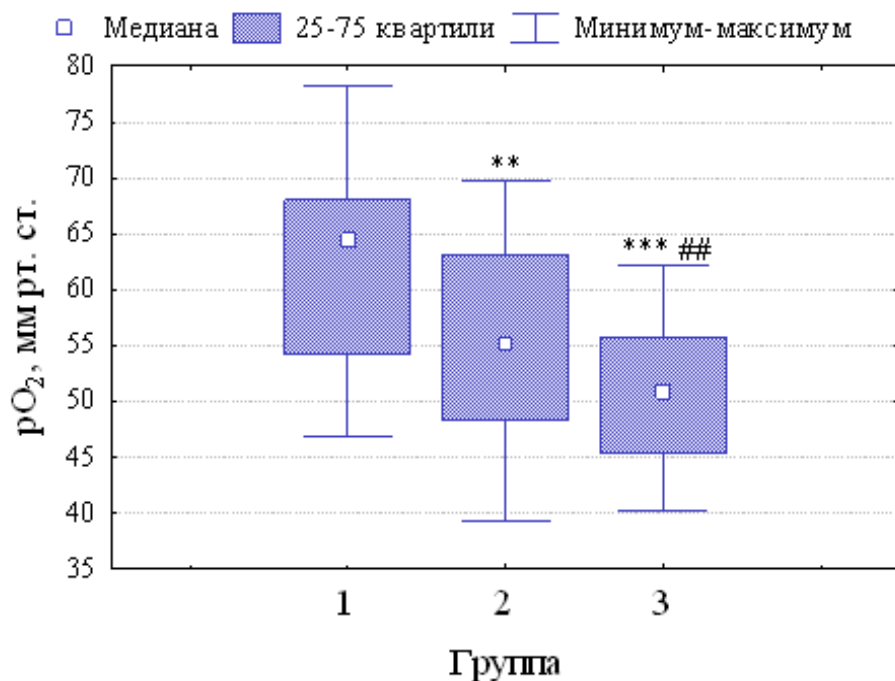
3.1 Динамика клинического состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью в процессе лечения

В ходе исследования была проведена оценка показателей теста 6-минутной ходьбы и ШОКС на фоне терапии. Улучшение данных показателей в результате лечения наблюдалось во всех группах пациентов с ХСН, но более значимая динамика отмечена в подгруппах, в которых применялось ВЛОК в сочетании со стандартной фармакотерапией. Дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилась с 270 (161; 399) до 285 (172; 405) метров во 2А подгруппе ($p=0,001$), с 296 (210; 397) до 342 (268; 413) – во 2Б ($p=0,0005$), с 292 (203; 372) до 301 (218; 381) – в 3А ($p=0,001$) и с 235 (159; 387) до 274 (171; 421) метров – в 3Б подгруппах па-

циентов ($p=0,0001$). Количество баллов ШОКС уменьшилось с 7,0 (5,0; 9,0) до 6,0 (4,0; 8,0) во 2А подгруппе ($p=0,0003$), с 7,0 (5,0; 8,0) до 5,0 (4,0; 7,0) – во 2Б ($p=0,0001$), с 7,0 (5,0; 8,0) до 5,0 (4,0; 7,0) – в 3А ($p=0,0003$), с 8,0 (5,0; 9,0) до 6,5 (3,0; 8,0) в 3Б подгруппах пациентов ($p=0,00004$).

3.2 Характеристика кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при исходном обследовании

При оценке исходных данных КТФК (рисунок 3.1) значимые различия (между 1 и 2-й группами $p=0,005$; между 1 и 3-й – $p<0,001$; между 2 и 3-й – $p<0,01$) между всеми группами получены по уровню pO_2 : 64,5 (54,3; 68,0) – в группе 1 (сравнения), 55,1 (48,4; 63,1) – во 2-й группе и 50,9 (45,5; 55,7) – в 3-й группе.



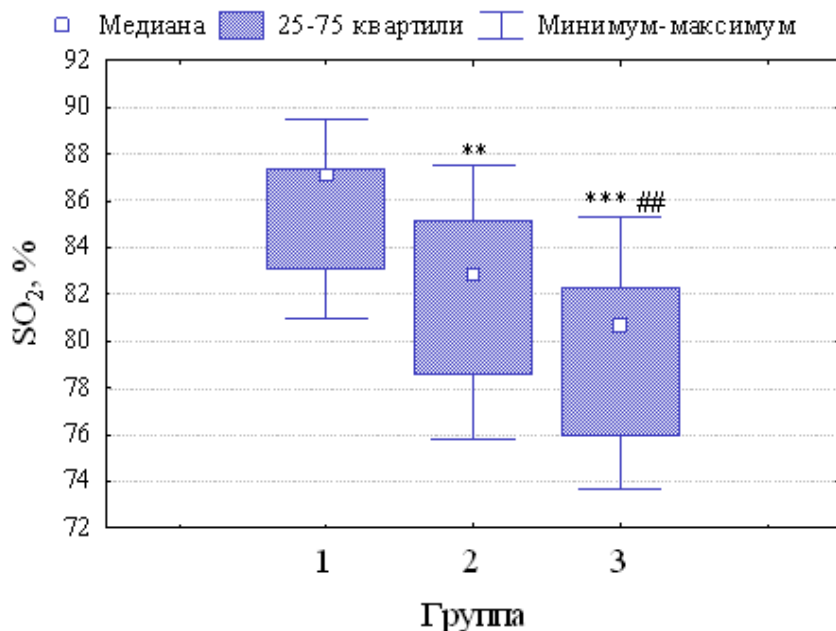
** – $p<0,005$, *** – $p<0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

– $p<0,01$ по отношению ко 2-й группе (ИБС с ХСН без ФП)

Рисунок 3.1 – Уровень pO_2 (мм рт. ст.) в группах

Уровень SO_2 (рисунок 3.2) также значительно различался ($p<0,01$) между группами. Наибольшее значение данного показателя отмечено в группе пациентов с ИБС без недостаточности и нарушений ритма (группа 1) – 87,1 (83,1; 87,4)%. Самый низкий уровень SO_2 наблюдался в группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП (группа 3), составив 80,7 (76,0; 82,3)%. В группе

пациентов с ИБС с явлениями ХСН без аритмии (группа 2) данный показатель равнялся 82,85 (78,60; 85,15)%.



, * – $p < 0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения)
 ## – $p < 0,01$ по отношению ко 2-й группе (ИБС с ХСН без ФП)

Рисунок 3.2 – Уровень SO_2 (%) в группах

Наиболее низкий уровень pCO_2 (мм рт. ст.) отмечен в группе 1, составив 38,05 (35,55; 40,25) и достоверно ($p < 0,05$) отличался от аналогичного показателя в группе 2 – 40,6 (37,1; 44,1). При сравнении 3-й группы, в которой данный показатель составил 38,8 (34,5; 43,3), с другими группами пациентов значимых ($p > 0,05$) различий не выявлено.

В группах различалась также O_2 ст. В группе 2 (17,35 (16,05; 19,1), $p = 0,01$) и 3 (18,8 (17,3; 19,9), $p < 0,05$) концентрация O_2 в крови была ниже, чем в группе 1 (19,2 (18,1; 21,5)).

$A-aDO_2$ достоверно выше ($p < 0,001$) оказался в группе 3 (50,45 (44,3; 55,3)) нежели в группе 1 (39,8 (37,5; 45,8)). $A-aDO_2$ во 2-й группе составил 45,2 (32,3; 55,5) мм рт. ст. и значимо не отличался от такового показателя в других группах ($p > 0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении транспорта кислорода кровью при ХСН, что согласуется с литературными данными.

Другие изучаемые параметры между группами ($p > 0,05$) не различались (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Параметры КТФК и КОС в группах

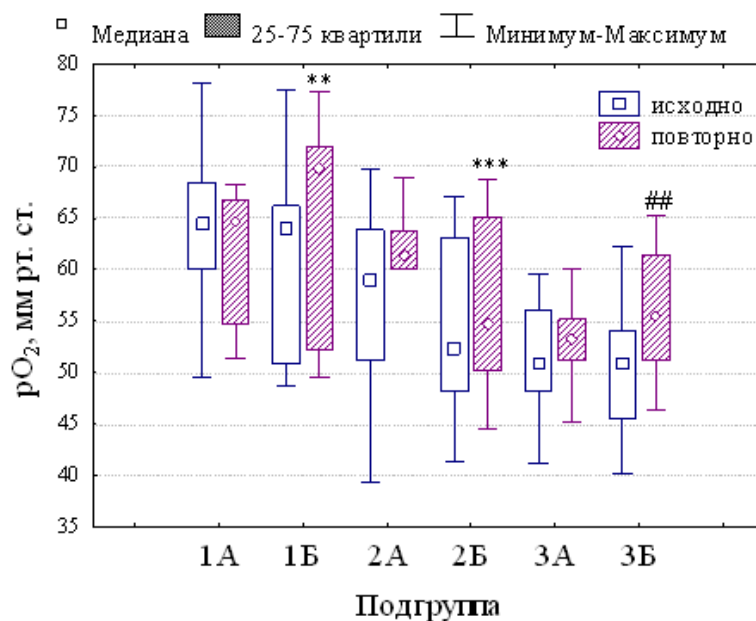
Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
pH	7,37 (7,35; 7,40)	7,36 (7,34; 7,39)	7,36 (7,32; 7,38)
Hct, %	48,0 (45,0; 49,0)	47,0 (44,5; 48,0)	48,0 (46,0; 51,0)
Hb, г/л	15,8 (15,1; 16,4)	15,5 (14,6; 16,0)	15,8 (15,0; 16,8)
BEecf,	-2,9 (-4,85; -0,4)	-2,6 (-5,5; 0,8)	-4,3 (-5,7; -1,4)
BEb, ммоль/л	-1,7 (-3,35; 0,4)	-1,9 (-4,1; 0,7)	-3,0 (-4,0; -0,7)
SBC, ммоль/л	22,5 (21,2; 24,4)	22,5 (20,7; 24,7)	21,8 (20,6; 23,5)
HCO ₃ ⁻ ,	22,35 (20,9; 24,5)	23,5 (20,1; 26,3)	21,4 (19,5; 24,7)
TCO ₂ , ммоль/л	23,45 (22,05; 24,85)	24,7 (21,3; 27,6)	22,7 (20,7; 26,0)
A, мм рт. ст.	100,9 (98,3; 103,5)	98,9 (96,5; 101,3)	99,8 (95,4; 104,2)
P ₅₀ , мм рт. ст.	27,8 (27,3; 28,6)	28,05 (27,6; 28,5)	28,0 (27,7; 28,9)
O ₂ cap, мл/дл	22,0 (21,0; 22,8)	21,3 (19,65; 23,0)	21,95 (20,9; 22,9)

3.3 Оценка динамики кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в результате лечения

При оценке динамики параметров КТФК выявлено, что значимые изменения имели место лишь в подгруппах, где применялось ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением.

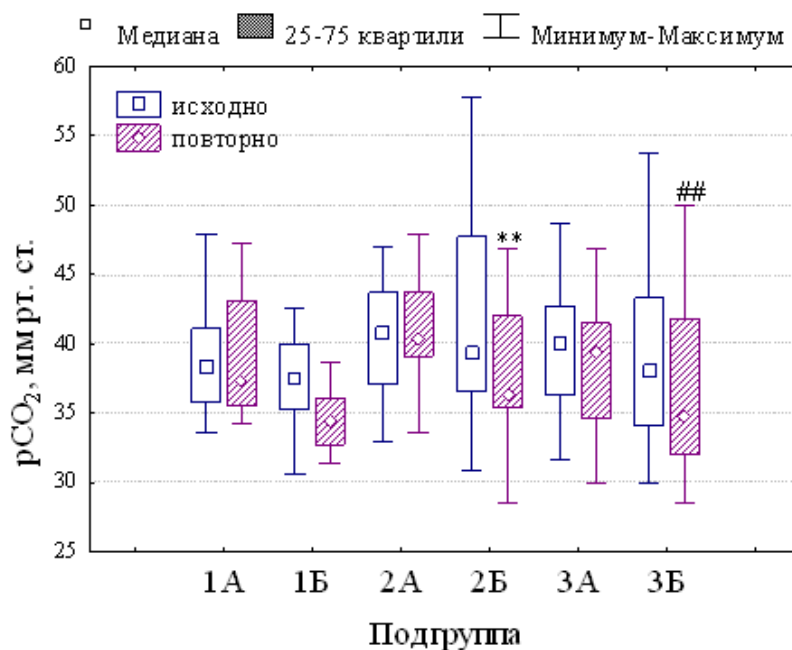
Так, до и после комбинированной терапии наблюдалось повышение рО₂ (рисунок 3.3) с 64,0 (50,9; 66,2) до 69,8 (52,3; 71,9) мм рт. ст. в подгруппе 1Б (p<0,05), с 52,3 (48,2; 63,1) до 54,7 (50,2; 65,1) – в подгруппе 2Б (p<0,001) и с 51,05 (45,5; 54,1) до 55,4 (51,2; 61,4) – в подгруппе 3Б (p<0,001).

Значимые различия зарегистрированы по показателю рСО₂ (рисунок 3.4) в подгруппах Б (с ВЛОК) групп 2 и 3. Парциальное давление СО₂ в динамике комбинированного лечения уменьшалось в подгруппе 2Б (p=0,01) с 39,3 (36,6; 47,7) до 36,3 (35,4; 42,0) и в подгруппе 3Б (p<0,005) с 38,0 (34,1; 43,3) до 34,8 (32,0; 41,8). В 1Б подгруппе после лечения также наблюдалось снижение рСО₂ с 37,5 (35,3; 40,0) до 34,4 (32,7; 36,1) мм рт. ст., но статистически значимого уровня данное изменение не достигло (p>0,05).



** – $p < 0,05$, ***, ## – $p < 0,001$ по отношению к исходной величине

Рисунок 3.3 – Уровень pO_2 в подгруппах до и после лечения

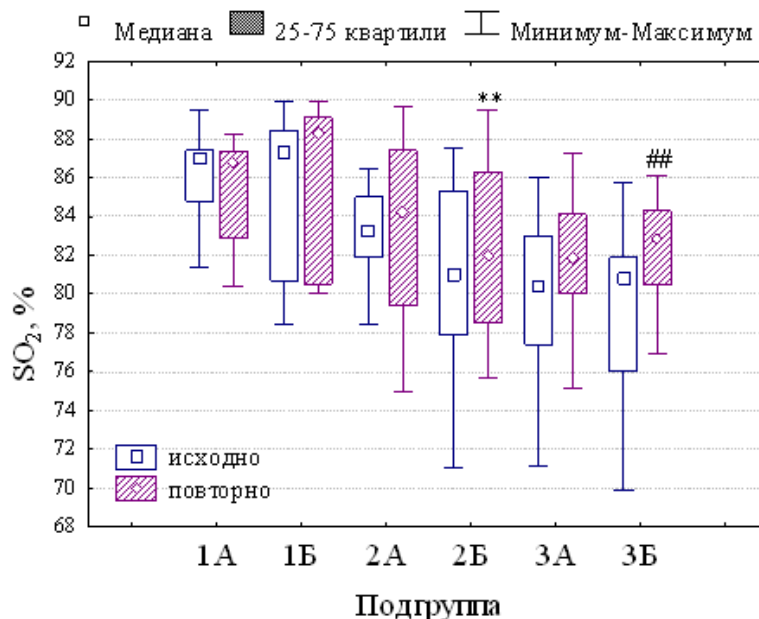


** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,005$ по отношению к исходной величине

Рисунок 3.4 – Уровень pCO_2 в подгруппах до и после лечения

Значимые сдвиги степени оксигенации гемоглобина (SO_2 , %) в виде ее роста (рисунок 3.5) наблюдались в группах пациентов с ХСН в подгруппах с проводимым ВЛОК: 81,0 (77,9; 85,3) и 82,0 (78,5; 86,3) в подгруппе 2Б ($p < 0,005$), 80,8 (76,0; 81,9) и 82,9 (80,5; 84,3) в подгруппе 3Б ($p < 0,001$), соответственно, до и после лечения. В подгруппе 1Б после комбинированной терапии SO_2

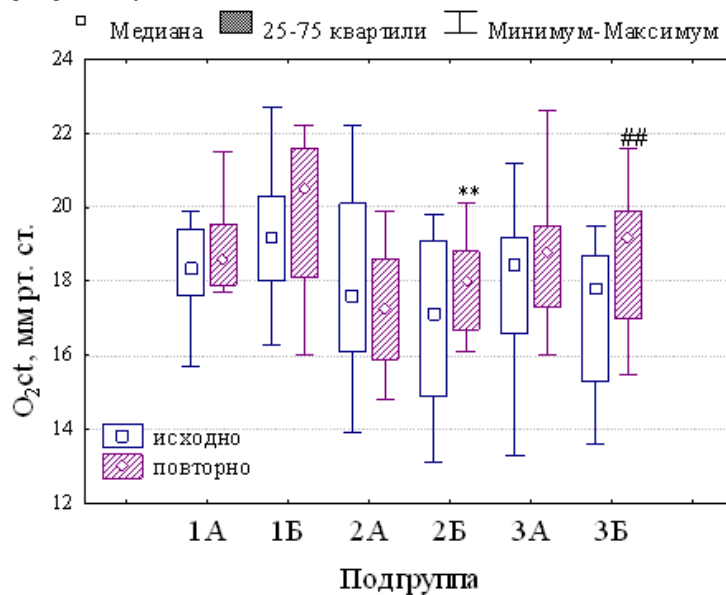
также возрастало с 87,3 (80,7; 88,4) до 88,3 (80,5; 89,1), но статистически значимого уровня не достигло ($p>0,05$).



** – $p<0,005$, ## – $p<0,001$ по отношению к исходной величине

Рисунок 3.5 – Уровень SO2 в подгруппах до и после лечения

Отмечена также положительная динамика концентрации кислорода в крови (рисунок 3.6) – O_2st : с 17,1 (14,9; 19,1) до 18,0 (16,7; 18,8) в подгруппе 2Б ($p<0,05$) и с 17,8 (15,3; 18,7) до 19,2 (17,0; 19,9) в подгруппе 3Б ($p<0,01$). Рост O_2st в 1Б подгруппе не был значимым ($p>0,05$): с 19,2 (18,0; 20,3) до 20,5 (18,1; 21,6) после лечения.



** – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ по отношению к исходной величине

Рисунок 3.6 – Уровень O_2st в подгруппах до и после лечения

В группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на фоне лазерной терапии (подгруппа 3Б) наблюдались также рост показателя А ($p<0,05$) со 102,2 (96,1; 106,4) до 105,7 (97,9; 109,5) и снижение А-аDO₂ ($p<0,005$) с 52,6 (47,7; 57,9) до 50,5 (45,4; 53,7). Показатель А составил 101,0 (99,5; 105,7) и 103,3 (101,4; 107,1) в 1Б, 100,5 (95,5; 105,2) и 102,4 (96,0; 106,4) во 2Б подгруппах, а показатель А-аDO₂ – 38,75 (34,9; 49,2) и 36,5 (31,7; 49,8) в 1Б, 49,1 (31,0; 56,1) и 50,0 (32,3; 52,8) во 2Б подгруппах, соответственно, до и после лечения, но их динамика в названных подгруппах не была значимой ($p>0,05$).

По литературным данным, в результате лазеротерапии происходит включение резервных капилляров и коллатералей в кровоток, достигается оптимизация органной перфузии и увеличение количества доступного О₂.

Изменения вышеперечисленных показателей в подгруппах без ВЛОК статистически значимыми не были (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Значения параметров КТФК и КОС в подгруппах А до и после лечения ($p>0,05$)

Параметры	Группа, подгруппа					
	1А		2А		3А	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
pO ₂ , мм рт. ст.	64,55 (60,0; 68,5)	64,6 (54,7; 66,8)	59,05 (51,2; 63,9)	61,3 (60,0; 63,7)	50,9 (48,3; 56,0)	53,2 (51,2; 55,2)
pCO ₂ , мм рт. ст.	38,4 (35,8; 41,1)	37,3 (35,5; 43,1)	40,85 (37,1; 43,7)	40,4 (39,1; 43,7)	40,0 (36,3; 42,7)	39,3 (34,6; 41,5)
SO ₂ , %	86,95 (84,8; 87,4)	86,75 (82,85; 87,35)	83,2 (81,9; 85,0)	84,2 (79,4; 87,4)	80,4 (77,4; 83,0)	81,9 (80,0; 84,1)
O ₂ ct, мг/дл	18,35 (17,6; 19,4)	18,6 (17,9; 19,55)	17,6 (16,1; 20,1)	17,25 (15,9; 18,6)	18,45 (16,6; 19,2)	18,8 (17,3; 19,5)
А, мм рт. ст.	100,3 (98,3; 102,1)	100,3 (95,35; 104,15)	98,8 (97,5; 102,8)	98,8 (94,8; 100,0)	98,0 (95,4; 104,3)	99,9 (96,7; 107,0)
А-аDO ₂ , мм рт. ст.	39,35 (35,6; 47,5)	41,25 (37,8; 45,7)	42,5 (36,0; 52,0)	38,4 (33,1; 40,8)	49,2 (44,7; 59,1)	47,7 (42,9; 56,7)

Статистически значимой динамики по другим изучаемым параметрам ($p>0,05$) как в подгруппах с ВЛОК, так и без ВЛОК отмечено не было (таблицы 3.3-3.5).

Таблица 3.3 – Значения параметров КТФК и КОС в подгруппах 1-й группы до и после лечения ($p>0,05$)

Параметры	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
pH	7,36 (7,34; 7,40)	7,37 (7,35; 7,43)	7,38 (7,35; 7,40)	7,41 (7,35; 7,44)
Hct, %	47,0 (44,0; 49)	48,0 (44,5; 50,0)	48,0 (46,0; 50,0)	51,0 (44,0; 52,0)
Hb, г/л	15,5 (14,4; 16,0)	15,7 (14,8; 16,5)	16,2 (15,3; 16,8)	16,9 (15,4; 17,2)
BEesf, ммоль/л	-2,65 (-5,2; -0,4)	-1,50 (-3,9; -0,9)	-2,9 (-4,7; -0,4)	-2,9 (-5,4; -1,2)
BEb, ммоль/л	-1,3 (-3,9; 0,3)	-0,7 (-2,7; 0,1)	-1,75 (-3,2; 0,5)	-1,4 (-3,7; 0,1)
SBC, ммоль/л	23,1 (20,9; 24,4)	22,9 (21,8; 24,1)	22,4 (21,3; 24,3)	23,0 (21,0; 24,3)
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	22,4 (20,8; 24,7)	23,3 (22,0; 24,9)	22,5 (21,3; 24,3)	22,5 (20,0; 23,2)
ТСО ₂ , ммоль/л	23,5 (21,8; 26,1)	24,4 (23,2; 26,3)	23,6 (22,5; 25,4)	23,5 (21,0; 24,3)
P ₅₀ , мм рт. ст.	27,8 (27,3; 27,9)	28,2 (27,3; 28,6)	28,2 (27,3; 29,5)	27,8 (27,2; 27,9)
O ₂ сар, мл/дл	21,6 (20,0; 22,2)	21,8 (20,5; 22,9)	22,6 (21,3; 23,4)	23,4 (21,4; 24,0)

Таблица 3.4 – Значения параметров КТФК и КОС в подгруппах 2-й группы до и после лечения ($p>0,05$)

Параметры	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
pH	7,36 (7,34; 7,38)	7,36 (7,31; 7,38)	7,36 (7,33; 7,40)	7,34 (7,33; 7,37)
Hct, %	47,0 (45,0; 51,0)	46,0 (44,0; 47,0)	47,0 (43,0; 48,0)	47,0 (46,0; 50,0)
Hb, г/л	15,6 (14,8; 16,7)	15,1 (14,4; 15,5)	15,4 (14,1; 15,9)	15,5 (15,2; 16,6)
BEesf, ммоль/л	-2,9 (-6,3; -0,2)	-2,3 (-6,1; -2,1)	-2,3 (-5,4; 1,3)	-5,8 (-6,6; -3,2)
BEb, ммоль/л	-2,05 (-4,5; 0,1)	-1,7 (-5,1; -1,0)	-1,9 (-4,0; 1,8)	-4,5 (-5,2; -2,3)
SBC, ммоль/л	22,4 (20,4; 24,2)	22,7 (19,9; 23,4)	22,5 (20,7; 25,5)	20,3 (19,8; 22,2)

Параметры	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	23,1 (20,0; 25,3)	23,1 (20,8; 24,3)	24,3 (20,4; 27,5)	20,1 (19,2; 22,8)
ТСО ₂ , ммоль/л	24,3 (21,2; 26,7)	24,3 (22,2; 25,8)	25,4 (21,5; 29,1)	21,2 (20,2; 24,1)
Р ₅₀ , мм рт. ст.	27,7 (27,6; 28,5)	28,1 (27,9; 28,7)	28,4 (27,8; 28,9)	28,1 (27,8; 29,3)
О ₂ сар, мл/дл	21,3 (20,0; 23,2)	21,0 (20,0; 21,6)	21,3 (19,3; 22,2)	21,6 (21,2; 23,0)

Таблица 3.5 – Значения параметров КТФК и КОС в подгруппах 3-й группы до и после лечения (p>0,05)

Параметры	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
pH	7,33 (7,32; 7,37)	7,36 (7,34; 7,38)	7,36 (7,34; 7,37)	7,36 (7,34; 7,38)
Hct, %	49,0 (46,0; 52,0)	49,0 (45,0; 53,0)	47,5 (43,0; 49,0)	50,0 (44,0; 52,0)
Hb, г/л	16,3 (15,1; 17,2)	16,0 (14,9; 17,4)	15,5 (14,0; 16,1)	16,5 (15,0; 17,1)
BEesf, ммоль/л	-3,4 (-5,0; -1,6)	-4,7 (-5,8; -1,6)	-4,85 (-5,9; -0,8)	-4,9 (-8,5; -1,2)
BEb, ммоль/л	-2,6 (-3,7; -0,7)	-3,3 (-3,9; -0,8)	-3,4 (-4,2; -1,1)	-3,1 (-6,2; -0,5)
SBC, ммоль/л	21,8 (20,9; 22,4)	21,4 (20,8; 23,4)	21,4 (20,6; 23,9)	21,6 (19,0; 23,5)
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	22,3 (20,7; 24,0)	21,5 (19,5; 23,9)	20,9 (19,3; 24,8)	20,8 (17,2; 24,3)
ТСО ₂ , ммоль/л	23,5 (21,9; 25,2)	22,7 (20,7; 25,2)	22,2 (20,3; 26,3)	21,9 (18,2; 25,6)
Р ₅₀ , мм рт. ст.	28,0 (27,8; 28,6)	27,0 (27,4; 28,6)	28,3 (27,7; 29,2)	27,8 (27,6; 28,5)
О ₂ сар, мл/дл	22,6 (21,0; 23,9)	22,0 (20,7; 19,5)	21,6 (19,4; 22,4)	22,9 (20,8; 23,7)

3.4 Корреляционные связи параметров кислородтранспортной функции крови с некоторыми параметрами эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При анализе взаимосвязей параметров КТФК с некоторыми эритроцитарными параметрами выявлены корреляционные связи (рисунки 3.7-3.9) MCHC с SO₂ и O₂ct: R=0,23, p=0,049 и R=0,26, p=0,03, соответственно; количества нормоцитов с pO₂ и A-aDO₂: R=0,39, p=0,03 и R=-0,45, p=0,01, соответственно; количества

макроцитов с $O_2\text{Cap}$, $O_2\text{ct}$ и $A\text{-aDO}_2$: $R=-0,36$, $p=0,049$; $R=-0,40$, $p=0,03$ и $R=0,41$, $p=0,023$, соответственно.

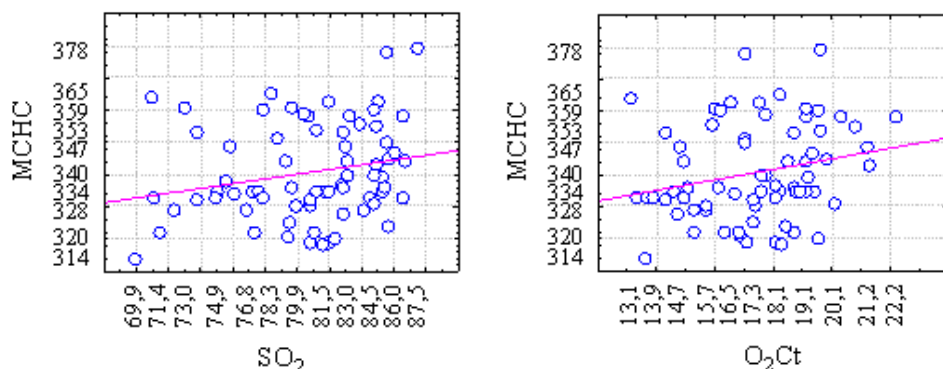


Рисунок 3.7 – Графики рассеяния, отражающие связь МСНС с SO_2 и $O_2\text{ct}$ у пациентов с ХСН

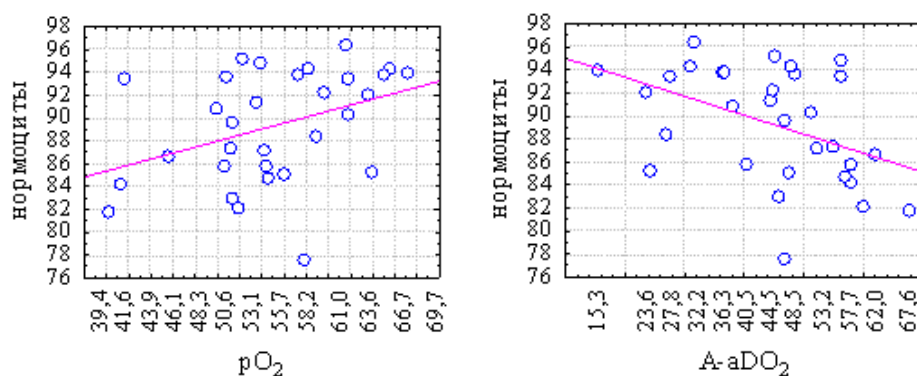


Рисунок 3.8 – Графики рассеяния, отражающие связь нормоцитов с pO_2 и $A\text{-aDO}_2$ у пациентов с ХСН

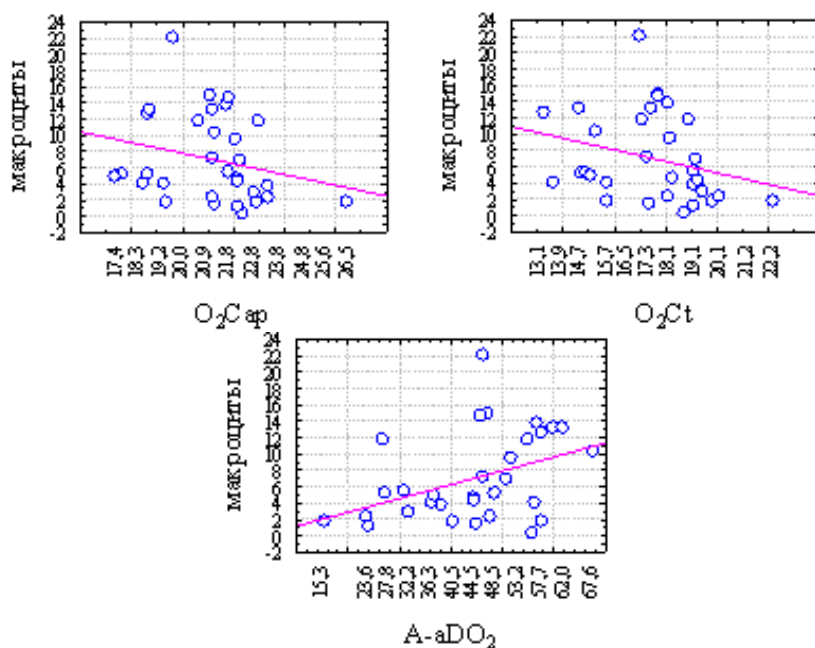


Рисунок 3.9 – Графики рассеяния, отражающие связь макроцитов с $O_2\text{cap}$, $O_2\text{ct}$ и $A\text{-aDO}_2$ у пациентов с ХСН

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в разделе 3, выделены следующие особенности КТФК у пациентов с ХСН и ФП:

1. У пациентов с ХСН ишемической этиологии имеет место нарушение КТФК, проявляющееся снижением pO_2 , SO_2 и O_2st относительно 1-й группы (сравнения). Указанные выше изменения ухудшаются при сочетании ХСН с ФП, на фоне которой отмечается также увеличение $A-aDO_2$.

2. В результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением пациентов с ХСН происходит улучшение КТФК в виде увеличения pO_2 , SO_2 , O_2st и снижения pCO_2 . Стандартное медикаментозное лечение без ВЛОК к значимой динамике КТФК не привело.

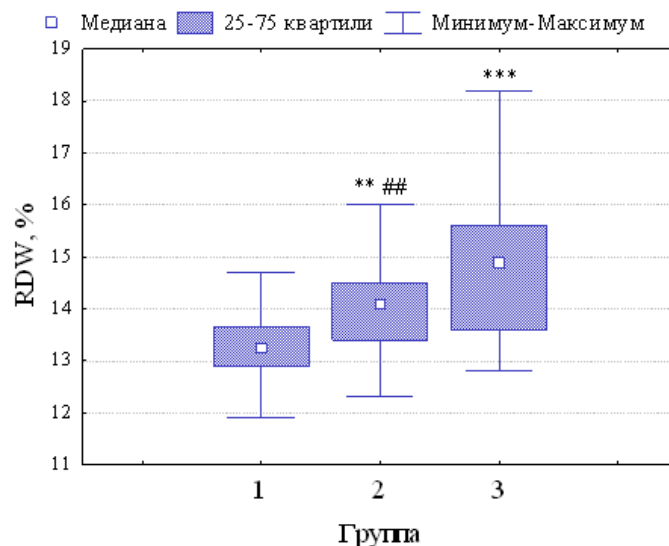
3. Повышение МСНС ассоциировано с более высокими SO_2 и O_2st . Увеличение числа нормоцитов ассоциировано с более высоким pO_2 и более низким $A-aDO_2$. Снижение числа макроцитов сопровождается повышением $O_2сар$, O_2st , а также снижением $A-aDO_2$.

4. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫМ ЛАЗЕРНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ КРОВИ

4.1 Показатель анизоцитоза RDW и некоторые другие параметры эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при исходном обследовании

При сравнении эритроцитарных параметров, полученных при автоматическом определении общего анализа крови, выявлены некоторые закономерности. В группе 1 (сравнения) показатель анизоцитоза эритроцитов RDW,% (рисунок 4.1) оказался наиболее низким и составил 13,25 (12,9; 13,65). Рост данного показателя наблюдался по мере развития осложнений ИБС ($p<0,001$), т.е. от 1-й группы к 3-й. Значимые различия получены между 1-й группой и группами 2 (14,1 (13,4; 14,5); $p<0,005$) и 3 (14,9 (13,6;

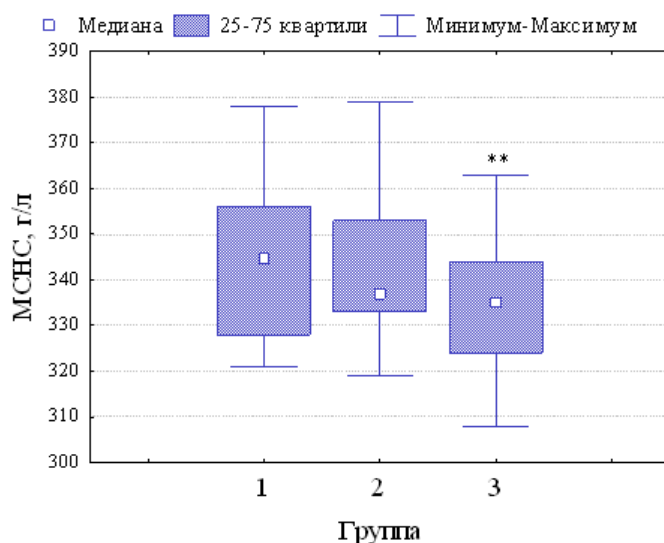
15,6); $p < 0,001$). Группы 2 и 3 также значительно различались по уровню RDW ($p < 0,05$) между собой. Ряд авторов предполагают, что повышение степени анизоцитоза эритроцитов при СН связано с неэффективностью эритропоэза и активацией воспаления.



** – $p < 0,005$, *** – $p < 0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения);
 ## – $p < 0,05$ по отношению к 3-й группе (с ХСН и ФП)

Рисунок 4.1 – RDW (%) в группах

Группа пациентов с ИБС без ХСН (группа 1) отличалась ($p < 0,05$) от группы пациентов с ХСН и ФП (группа 3) по показателю МСНС, который составил 345 (328; 356) и 335 (324; 344) г/л, соответственно (рисунок 4.2). МСНС в группе пациентов с ХСН без ФП (группа 2) составил 337 (333; 353), что значительно не отличается от данного показателя в других группах ($p > 0,05$).



** – $p < 0,05$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

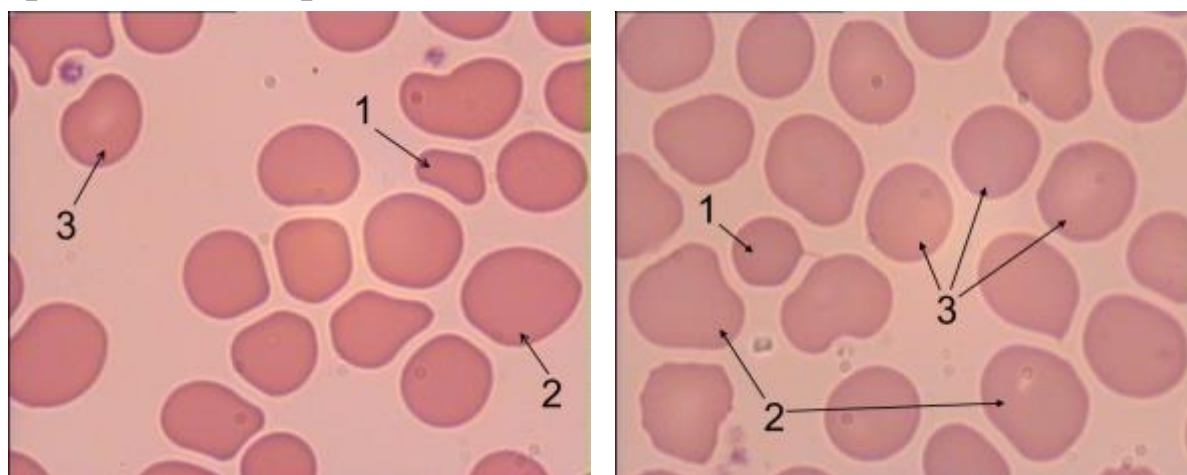
Рисунок 4.2 – МСНС (г/л) в группах

По другим изучаемым эритроцитарным параметрам (таблица 4.1) группы различий не имели ($p>0,05$).

Таблица 4.1 – Значения RBC, HGB, MCV и MCH в группах ($p>0,05$)

Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
RBC, $10^{12}/л$	4,6 (4,4; 4,9)	4,6 (4,39; 4,93)	4,81 (4,46; 5,14)
HGB, г/л	143 (133; 150)	138 (132; 146)	145 (137; 155)
MCV, фл	88 (86; 91)	90 (84; 93)	90 (88; 93)
MCH, пг	30,2 (29,5; 31,5)	30,6 (28,9; 31,5)	30,5 (28,9; 31,6)

4.2 Метрическая оценка эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

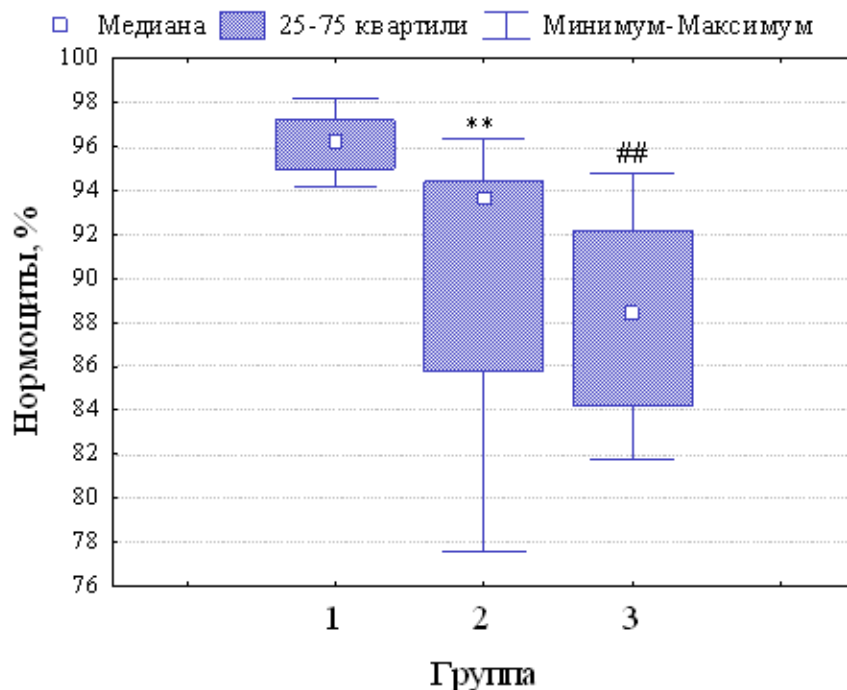


1–микроциты, 2–макроциты, 3–нормоциты

Рисунок 4.3 – Пример микрофотографий эритроцитов у пациентов с ХСН

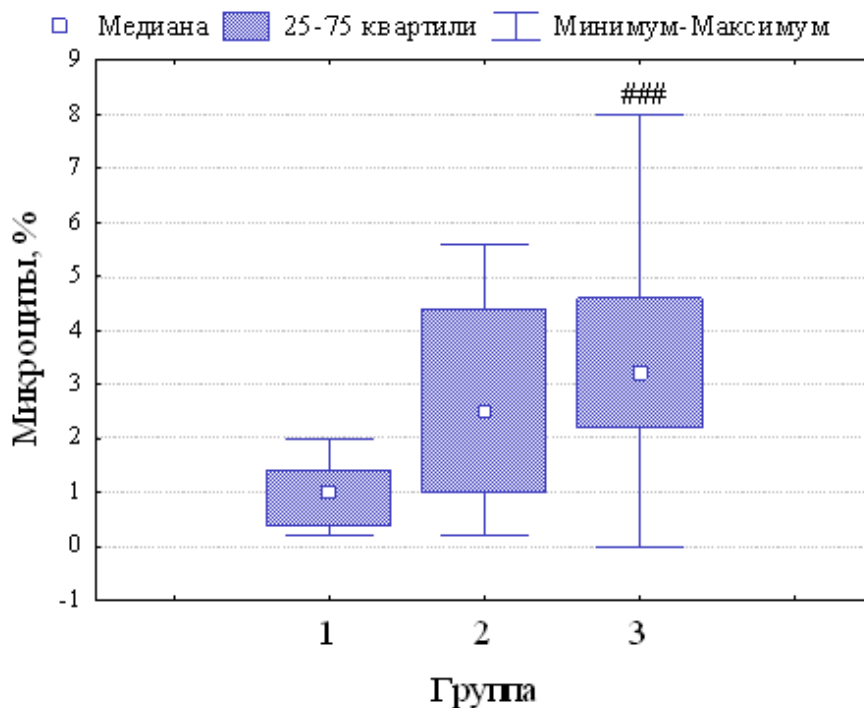
При метрической оценке эритроцитов (рисунок 4.3) в мазках крови обнаружена тенденция к снижению числа нормоцитов (рисунок 4.4) при осложнении ИБС ХСН и присоединении ФП (от 1-й группы к 3-й). Так, статистически значимые различия получены при сравнении 1-й группы: 96,2 (95; 97,2)%, со 2-й ($p=0,001$): 93,6 (85,8; 94,4)%, и с 3-й ($p<0,001$) группами: 88,4 (84,2; 92,2)%. Отмечена также тенденция к повышению числа микроцитов (рисунок 4.5) и макроцитов (рисунок 4.6) с развитием ХСН у пациентов с ИБС и присоединением ФП к ХСН. Однако статистически значимые различия отмечены при сравнении 1 и 3-й групп по числу микроцитов ($p<0,05$): 1,0 (0,4; 1,4)% и 3,2 (2,2; 4,6)%, по числу макроцитов ($p<0,001$): 2,4 (1,2; 3,4)% и 6,8 (4,0; 12,6)%, соответственно. Во 2-й группе микроци-

ты составили 1,0 (0,4; 1,4)% и макроциты – 2,7 (1,6; 5,4)%, что не было значимо отлично от других групп ($p>0,05$).



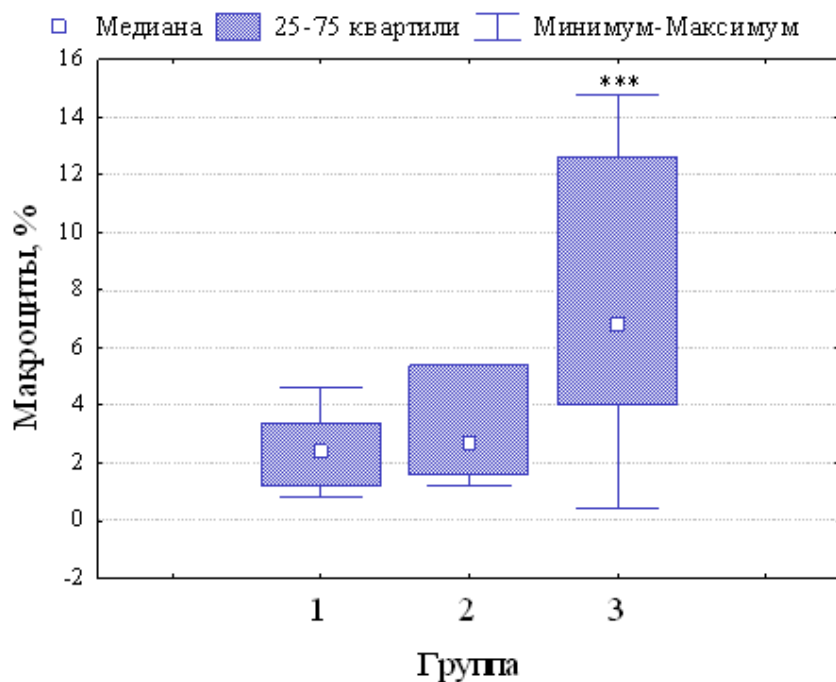
** – $p<0,005$, ## – $p<0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

Рисунок 4.4 – Количество нормоцитов в группах



– $p<0,05$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

Рисунок 4.5 – Количество микроцитов в группах



*** – $p < 0,005$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

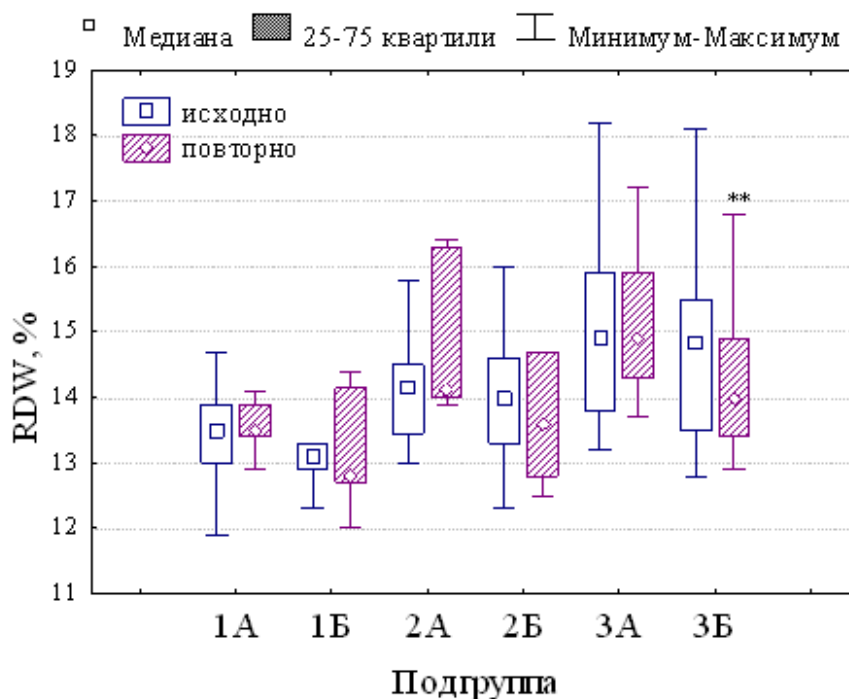
Рисунок 4.6 – Количество макроцитов в группах

4.3 Влияние комбинированной терапии с применением внутривенного лазерного облучения крови наряду со стандартным лечением на некоторые параметры эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

4.3.1 Динамика показателя анизоцитоза эритроцитов RDW в результате действия внутривенного лазерного облучения крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При оценке динамики некоторых эритроцитарных параметров, зарегистрированных с помощью гематологического анализатора, выявлено снижение показателя анизоцитоза эритроцитов RDW в подгруппах, в которых пациентам проводили ВЛОК, однако статистически значимого уровня данное изменение достигло лишь в 3Б подгруппе ($p < 0,005$) и составило 14,85 (13,5; 15,5) и 14,0 (13,4; 14,9)%, соответственно, до и после проведенного лечения (рисунок 4.7). При разделении пациентов с ХСН на подгруппы на основании наличия либо отсутствия эффекта от комплексного лечения с применением ВЛОК нами получены достоверные различия ($p = 0,009$) между ними по уровню RDW. Так, в подгруппе пациентов, где ВЛОК было эффективно, RDW соста-

вил 14,5 (13,3; 15,2)%, что достоверно выше, нежели в подгруппе, где эффекта не наблюдалось – 13,2 (12,8; 14,2)%.



** – $p < 0,005$ по сравнению с исходным уровнем

Рисунок 4.7 – Значения RDW (%) в подгруппах до и после лечения

По другим изучаемым эритроцитарным параметрам статистически значимых различий в подгруппах до и после лечения отмечено не было (таблицы 4.2-4.4).

Таблица 4.2 – Значения некоторых эритроцитарных параметров в подгруппах 1-й группы ($p > 0,05$) до и после лечения

Параметры	Подгруппа 1А		Подгруппа 1Б	
	исходно	повторно	исходно	повторно
RBC, $10^{12}/л$	4,5 (4,36; 4,91)	5,08 (4,82; 5,55)	4,7 (4,53; 5,0)	4,81 (4,72; 4,94)
HGB, г/л	142 (131; 150)	148 (132; 159)	143 (138; 152)	148 (143; 150)
MCV, фл	87,0 (86,0; 89,0)	88,0 (83,0; 88,0)	88,5 (87,0; 91,0)	87,0 (86,5; 90,0)
MCH, пг	30,3 (29,3; 31,6)	28,4 (27,6; 29,9)	29,95 (29,5; 31,4)	30,25 (29,7; 31,25)
MCHC, г/л	356 (335; 364)	334 (331; 343)	338,5 (328; 351)	343 (339,5; 349,0)
RDW, %	13,5 (13,0; 13,9)	13,5 (13,4; 13,9)	13,1 (12,9; 13,3)	12,8 (12,7; 14,15)

Таблица 4.3 – Значения некоторых эритроцитарных параметров в подгруппах 2-й группы ($p>0,05$) до и после лечения

Параметры	Подгруппа 2А		Подгруппа 2Б	
	исходно	повторно	исходно	повторно
RBC, $10^{12}/л$	4,55 (4,39; 4,93)	4,88 (4,66; 5,05)	4,62 (4,37; 4,96)	4,74 (4,47; 4,94)
HGB, г/л	142 (138; 150)	139 (130; 153)	137 (130; 146)	146 (126; 149)
MCV, фл	91 (89; 93)	90 (80; 91)	88 (83; 92)	88 (83; 96)
MCH, пг	31,4 (30,2; 31,6)	30 (26,7; 31,0)	29,6 (28,5; 30,8)	30,3 (27,3; 32,9)
MCHC, г/л	337 (335; 344)	332 (330; 337)	339,5 (330; 353)	340 (323; 344)
RDW, %	14,15 (13,5; 14,5)	14,1 (14,0; 16,3)	14,0 (13,3; 14,6)	13,6 (12,8; 14,7)

Таблица 4.4 – Значения некоторых эритроцитарных параметров в подгруппах 3-й группы ($p>0,05$) до и после лечения

Параметры	Подгруппа 3А		Подгруппа 3Б	
	исходно	повторно	исходно	повторно
RBC, $10^{12}/л$	4,52 (4,46; 4,92)	4,56 (4,0; 4,97)	4,98 (4,69; 5,14)	4,98 (4,52; 5,29)
HGB, г/л	147 (137; 155)	144 (124; 151)	144,5 (133; 156)	148 (134; 167)
MCV, фл	89 (88; 93)	90 (87; 92)	90,5 (87,5; 93,5)	92 (87; 94)
MCH, пг	31,2 (29,1; 32,0)	30,9 (29,5; 32,8)	30,25 (28,0; 31,2)	30,5 (28,8; 31,9)
MCHC, г/л	340 (324; 355)	342 (332; 360)	332 (323; 335)	335 (323; 342)
RDW, %	14,9 (13,8; 15,9)	14,9 (14,3; 15,9)	14,85 (13,5; 15,5)	14,0 (13,4; 14,9)*

Примечание: * – $p<0,005$ по отношению к исходной величине

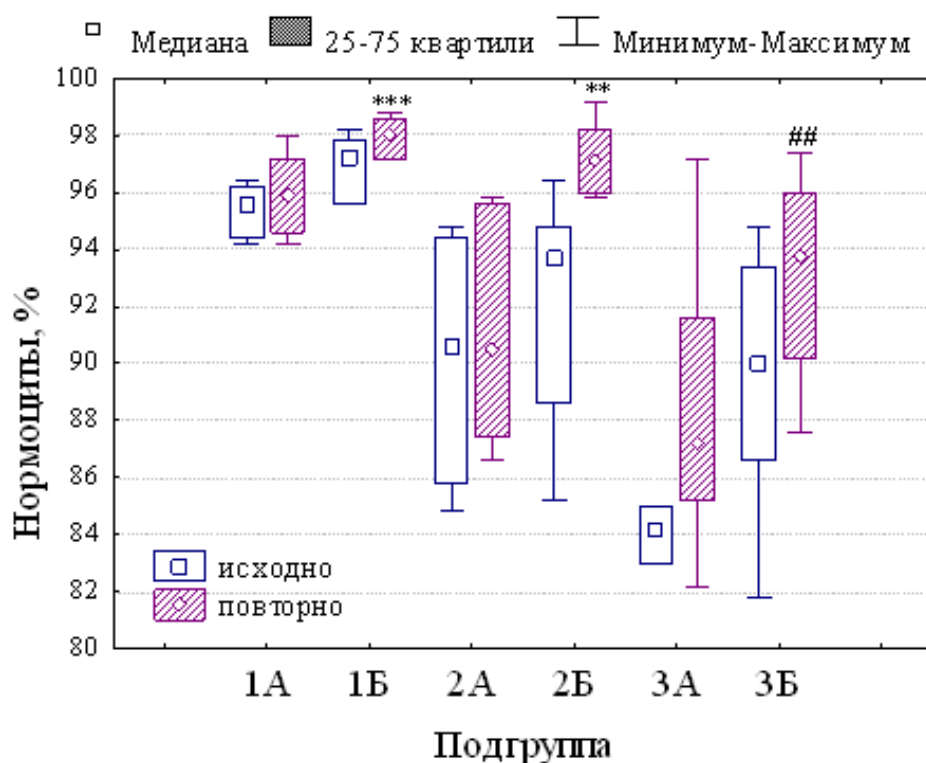
4.3.2 Динамика метрических показателей эритроцитов в результате действия внутривенного лазерного облучения крови у пациентов с хронической недостаточностью

При оценке динамики метрических параметров эритроцитов отмечалось повышение числа нормоцитов (рисунок 4.8), а также снижение количества микро- (рисунок 4.9) и макроцитов (рисунок 4.10) на фоне применения ВЛОК в сочетании со стандартной

медикаментозной терапией у пациентов с ИБС независимо от наличия ХСН и ФП (в подгруппах Б всех трех групп). Но все же данные изменения были более выражены в 3Б подгруппе.

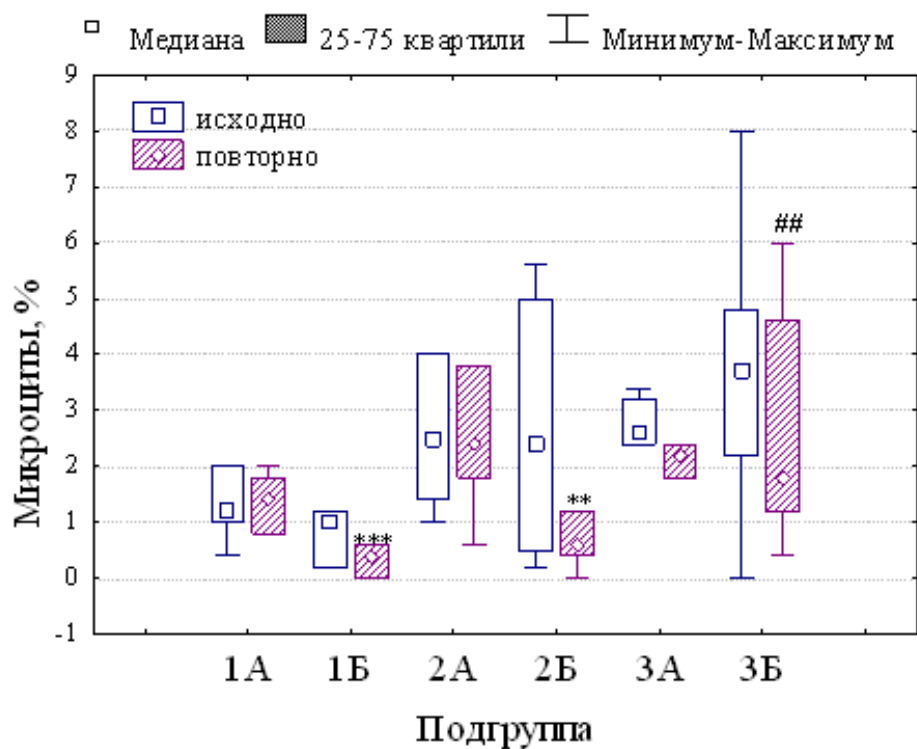
Количество нормоцитов увеличилось в результате лечения с 97,2 (95,6; 97,8) до 98,0 (97,2; 98,6)% в 1Б подгруппе ($p<0,05$), с 93,7 (88,6; 94,8) до 97,1 (96; 98,2)% во 2Б подгруппе ($p<0,05$) и с 90,0 (86,6; 93,4) до 93,8 (90,2; 96)% – в 3Б подгруппе ($p<0,005$). Число микроцитов снизилось с 1,0 (0,2; 1,2) до 0,4 (0; 0,6)% в 1Б подгруппе ($p<0,05$), с 2,4 (0,5; 5) до 0,6 (0,4; 1,2)% во 2Б ($p<0,05$), и в 3Б подгруппе ($p<0,01$) – с 3,7 (2,2; 4,8) до 1,8 (1,2; 4,6)%.

Проведенная терапия оказала влияние и на макроциты, количество которых составило в 1Б подгруппе ($p<0,05$): 1,8 (1,0; 3,4) и 1,3 (0,8; 2,2)%, во 2Б подгруппе ($p<0,05$): 2,7 (1,5; 5,3) и 1,8 (0,6; 3,2)%, в 3Б ($p<0,01$): 6,0 (4,0; 10,2) и 3,6 (2,0; 7,8)% до и после лечения, соответственно. Такие результаты можно обосновать имеющимися в литературе данными о стимулирующем влиянии лазерного излучения на выработку эритропоэтина, эритропоэз, стабилизирующем действии на мембрану эритроцитов.



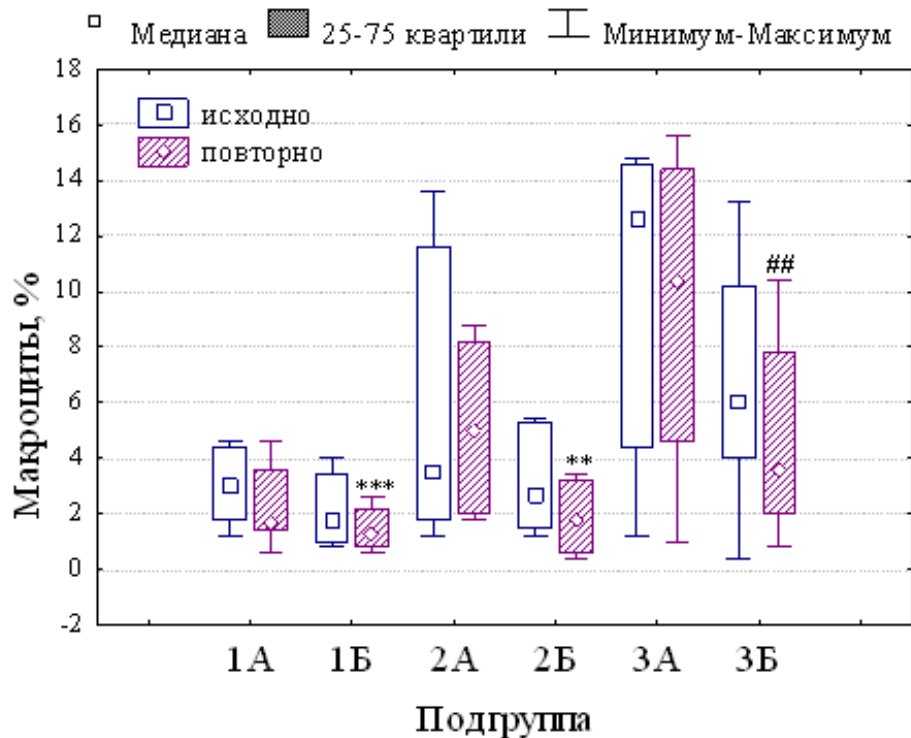
***, ** – $p<0,05$, ## – $p<0,005$ по отношению к исходной величине

Рисунок 4.8 – Количество нормоцитов в подгруппах до и после лечения



***, ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ по отношению к исходной величине

Рисунок 4.9 – Количество микроцитов в подгруппах до и после лечения



***, ** – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ по отношению к исходной величине

Рисунок 4.10 – Количество макроцитов в подгруппах до и после лечения

В подгруппах, пациентам которых не проводилось ВЛОК, статистически значимых различий до и после лечения не выявлено (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Количество микро-, макро-, нормоцитов в подгруппах А до и после стандартного медикаментозного лечения без ВЛОК ($p>0,05$)

Параметры	Подгруппа 1А		Подгруппа 2А		Подгруппа 3А	
	исходно	повторно	исходно	повторно	исходно	повторно
Микроциты, %	1,2 (1,0; 2,0)	1,4 (0,8; 1,8)	2,5 (1,4; 4,0)	2,4 (1,8; 3,8)	2,6 (2,4; 3,2)	2,2 (1,8; 2,4)
Макроциты, %	3,0 (1,8; 4,4)	1,7 (1,4; 3,6)	3,5 (1,8; 11,6)	5,0 (2,0; 8,2)	12,6 (4,4; 14,6)	10,4 (4,6; 14,4)
Нормоциты, %	95,6 (94,4; 96,2)	95,9 (94,6; 97,2)	90,6 (85,8; 94,4)	90,5 (87,4; 95,6)	84,2 (83,0; 85,0)	87,2 (85,2; 91,6)

4.4 Взаимосвязь некоторых эритроцитарных параметров с другими показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При анализе взаимосвязи некоторых параметров, зарегистрированных у наших пациентов с ХСН, выявлены значимые корреляции. Так, более высокий показатель RDW и более низкое количество нормоцитов ассоциированы с более высоким ФК ХСН (по NYHA): $R=0,37$, $p=0,002$ и $R=-0,41$, $p=0,02$, соответственно. Показатель RDW также коррелировал (рисунок 4.11) с уровнем BNP и ФВ ЛЖ: $R=0,30$, $p=0,02$ и $R=-0,28$, $p=0,04$, соответственно. Данные результаты свидетельствуют о том, что необходимо обращать должное внимание на показатель анизоцитоза эритроцитов при ХСН.

При проведении однофакторной логистической регрессии установлено, что уровень $RDW>14,1\%$ ассоциирован с ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,5-8,26; $p=0,003$).

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в разделе 4, нами выделены следующие особенности некоторых параметров эритроцитов у пациентов с ХСН и ФП:

1. Проведенное исследование показало, что пациенты с ХСН ишемической этиологии имеют более высокий показатель

анизотроцитоза эритроцитов RDW по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН. При сочетании ХСН с ФП данный показатель достигает еще более высокого уровня, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) – более низкого.

2. Количество нормоцитов снижается, а микро- и макроцитов увеличивается по мере развития осложнений ИБС, и в большей степени данные изменения достигаются при сочетании ХСН и ФП.

3. Установлено положительное влияние ВЛОК на некоторые параметры эритроцитов. Выявлено снижение RDW у пациентов с ХСН и ФП после лечения ВЛОК. А при электронной микроскопии эритроцитов отмечено увеличение количества нормоцитов и снижение макро- и микроцитов в результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ИБС во всех исследуемых группах. В результате же стандартной фармакотерапии значимой динамики не произошло.

4. У пациентов с более высоким ФК ХСН регистрируется повышение RDW и снижение количества нормоцитов. Увеличение RDW у пациентов с ХСН ассоциировано с повышением BNP и снижением ФВ ЛЖ.

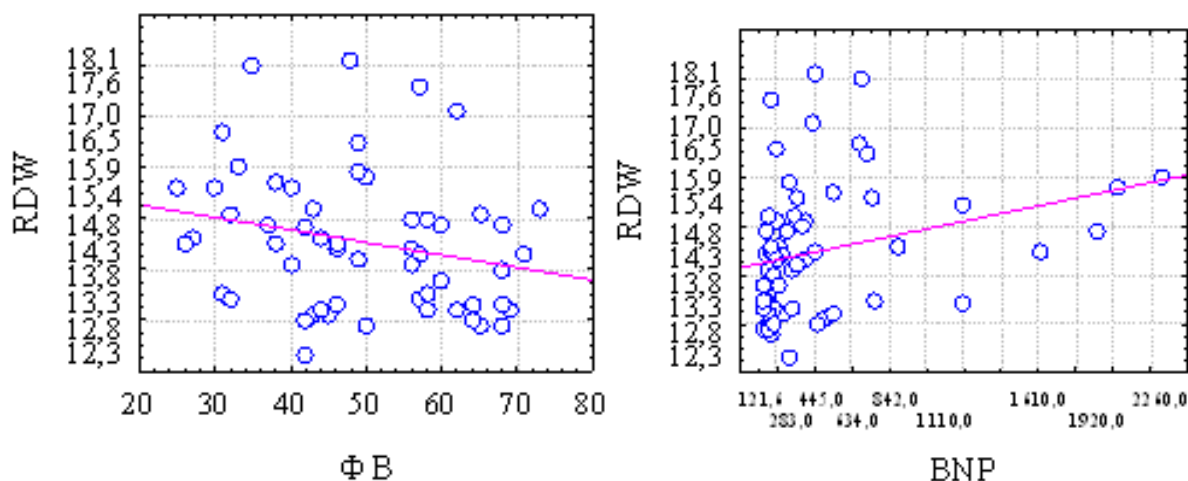
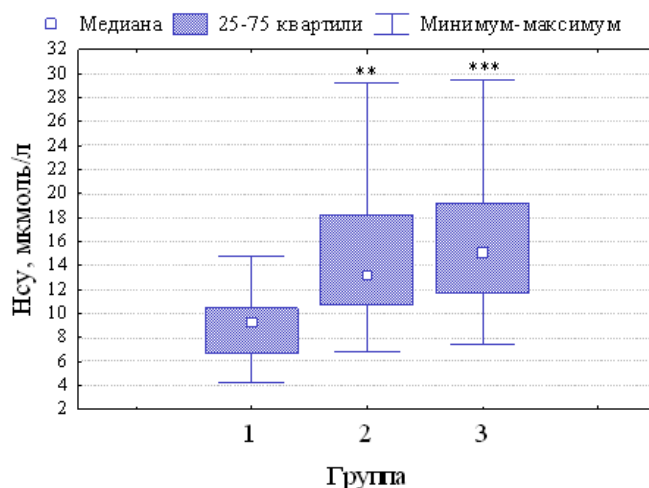


Рисунок 4.11 – Графики рассеяния, отражающие связь RDW с ФВ ЛЖ и BNP у пациентов с ХСН

5. ОБМЕН ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

5.1 Исходная концентрация общего гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При оценке исходной концентрации общего Нсу (рисунок 5.1) в крови были получены статистически значимые различия между 1 и 2-й ($p < 0,001$) и между 1 и 3-й ($p < 0,001$) группами пациентов (критерий Манна-Уитни). Так, концентрация общего Нсу (мкмоль/л) в группе сравнения (группа 1) составила 9,3 (6,7; 10,5), что значимо ниже, чем в группах пациентов с ХСН без ФП (группа 2) – 13,3 (10,7; 18,2), и с наличием ФП (группа 3) – 15,1 (11,7; 19,2).

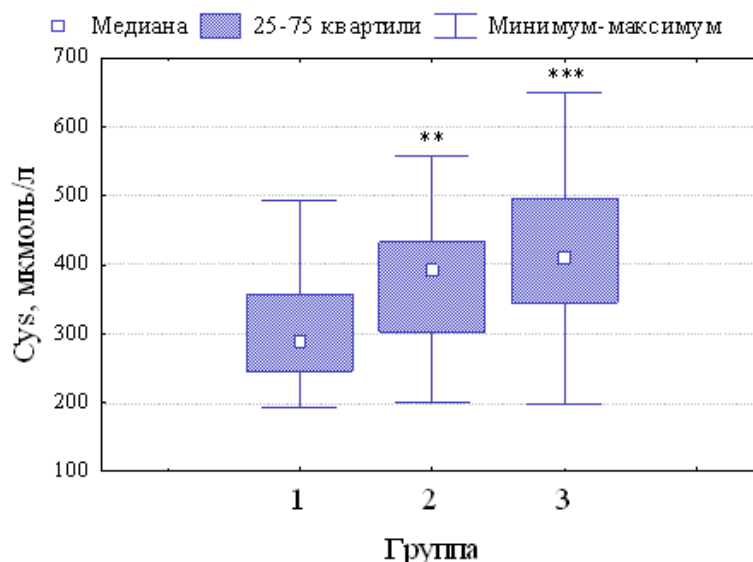


, * – $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (сравнения)

Рисунок 5.1 – Уровень Нсу в группах

5.2 Нарушение трансульфурирования гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

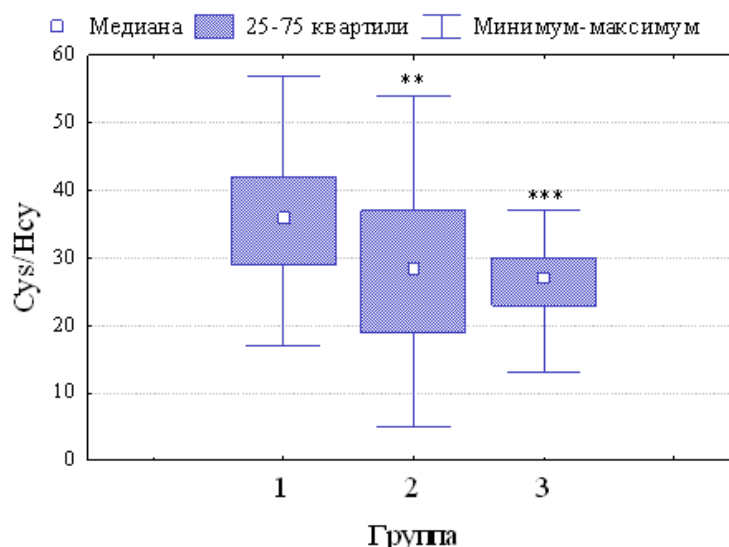
В нашем исследовании при оценке исходных данных по уровню Суs получены статистически значимые различия между группой 1 (сравнения) и группами пациентов с ХСН (рисунок 5.2). Уровень Суs (мкмоль/л) составил 393,1 (303,1; 432,6) в группе пациентов с ХСН без ФП (группа 2) и 411,0 (345,2; 496,9) в группе пациентов с ХСН и ФП (группа 3), что значимо выше ($p < 0,001$ при сравнении 1-й группы со 2 и с 3-й) по сравнению с группой пациентов с ИБС без признаков ХСН (группа 1) – 289,5 (246,1; 356,3).



, * – $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (сравнения)

Рисунок 5.2 – Уровень Cys в группах

Отношение Cys/Нсу (рисунок 5.3) составило 36,0 (29,0; 42,0) в группе сравнения; 28,5 (19,0; 37,0) при ХСН без ФП; 27,0 (23,0; 30,0) при ХСН в сочетании с ФП. При сравнении установлены значимые различия между группами, а именно, более низкое значение в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,01$) и 3-й ($p < 0,001$) группами. Данные результаты свидетельствуют о снижении активности процессов катаболизма Нсу, а именно, о нарушении процесса транссульфурирования у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Отмечено усугубление указанных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии.

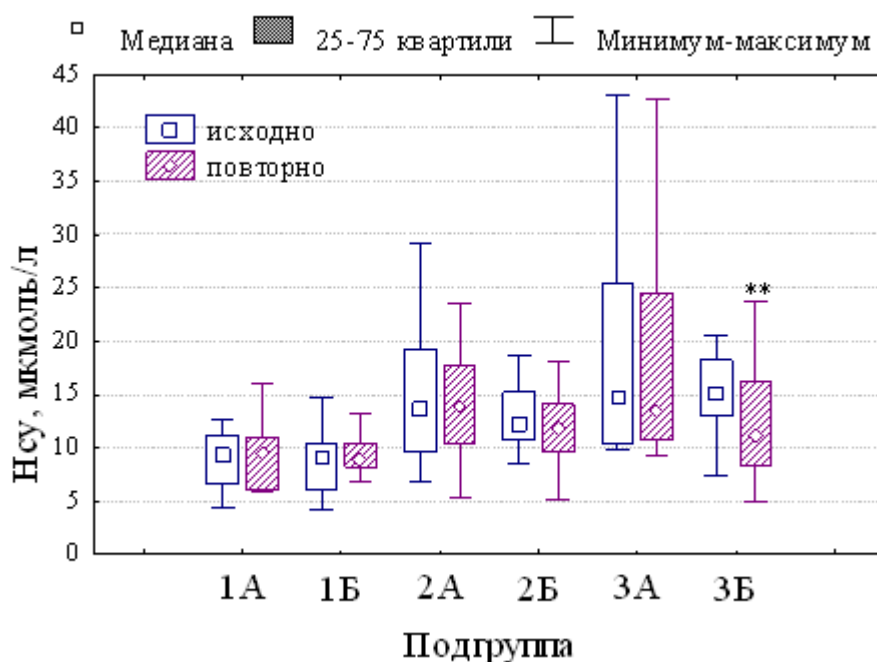


** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (сравнения)

Рисунок 5.3 – Отношение Cys/Нсу в группах

5.3 Динамика параметров, характеризующих обмен гомоцистеина, в процессе лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Статистически значимое ($p < 0,005$) снижение концентрации общего Нсу (рисунок 5.4) отмечено в подгруппе пациентов с ХСН и ФП, которым проводилось ВЛОК в дополнение к стандартному медикаментозному лечению (3Б подгруппа). В данной подгруппе после проведенного лечения уровень общего Нсу снизился с 15,2 (13,0; 18,3) до 11,2 (8,4; 16,3) мкмоль/л. В подгруппах пациентов с ИБС без ХСН (1Б) и с ХСН без ФП (2Б), которые находились на комбинированной терапии с применением ВЛОК, уровень общего Нсу составил: 9,2 (6,0; 10,5) и 8,9 (8,2; 10,5) в 1Б подгруппе, 12,2 (10,7; 15,2) и 11,9 (9,6; 14,1) – во 2Б подгруппе, соответственно, до и после лечения, но статистически значимого уровня данные изменения не достигли ($p > 0,05$). Такой результат, предположительно, связан с более высокой исходной концентрацией Нсу в 3-й группе по сравнению с 1 и 2-й группами.



** – $p < 0,005$ по отношению к исходной величине

Рисунок 5.4 – Концентрация общего Нсу в 3Б подгруппе до и после лечения

В подгруппах пациентов, которым ВЛОК не проводилось, значимой динамики уровня Нсу в результате лечения не получено (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Концентрация Нсу до и после лечения в подгруппах без проводимого ВЛОК ($p>0,05$)

Подгруппа	Нсу до лечения	Нсу после лечения
1А	9,4 (6,7; 11,2)	9,5 (6,1; 11,0)
2А	13,7 (9,6; 19,3)	14,0 (10,5; 17,7)
3А	14,7 (10,4; 25,4)	13,4 (10,8; 24,5)

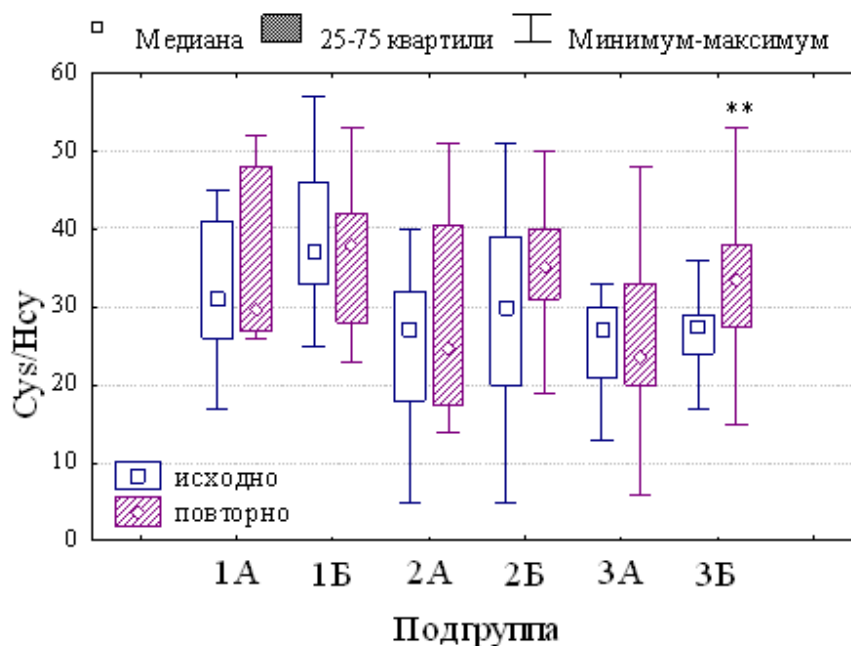
Статистически значимой динамики в процессе лечения не наблюдалось и по уровню Сус во всех подгруппах независимо от проводимой терапии (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Концентрация Сус в подгруппах до и после лечения ($p>0,05$)

Подгруппа	Сус до лечения	Сус после лечения
1А	266,2 (243,3; 302,2)	314,0 (285,0; 327,2)
1Б	314,2 (263,6; 390,0)	349,5 (279,9; 368,1)
2А	392,4 (277,3; 413,9)	329,4 (280,8; 444,0)
2Б	427,4 (317,7; 455,3)	433,1 (344,0; 480,0)
3А	387,6 (313,8; 524,4)	332,0 (295,4; 522,2)
3Б	425,3 (352,4; 480,4)	408,5 (293,5; 455,9)

В 3Б подгруппе после комбинированной терапии с ВЛОК отмечен рост ($p<0,01$) отношения Сус/Нсу (рисунок 5.5), составившего до и после лечения 27,5 (24,0; 29,0) и 33,0 (27,5; 38,0), соответственно. Увеличение отношения Сус/Нсу в данной подгруппе свидетельствует о восстановлении процесса транссульфирования Нсу, которое, возможно, в 3-й группе исходно было нарушено в большей степени, нежели в двух других группах. Восстановление процесса транссульфирования приводит к активизации катаболизма Нсу, а, следовательно, к снижению ННсу.

Отношение Сус/Нсу в 1Б подгруппе составило 37,0 (33,0; 46,0) и 38,0 (28,0; 42,0), во 2Б – 30,0 (20,0; 39,0) и 35,0 (31,0; 40,0) до и после лечения, соответственно ($p>0,05$). В подгруппах со стандартной медикаментозной терапией без ВЛОК статистически значимых изменений по отношению Сус/Нсу также отмечено не было ($p>0,05$) и составило до и после лечения, соответственно: в 1А подгруппе – 31,0 (26,0; 41,0) и 29,5 (27,0; 48,0), во 2А – 27,0 (18,0; 32,0) и 24,5 (17,5; 40,5), в 3А – 27,0 (21,0; 30,0) и 23,5 (20,0; 33,0).



** – $p < 0,005$ по отношению к исходной величине

Рисунок 5.5 – Значение Cys/Нсу в подгруппах до и после лечения

Нами была произведена оценка эффективности комбинированной терапии с применением ВЛОК в зависимости от исходного уровня Нсу. Снижение общего Нсу отмечено у 68,2% (15 человек) пациентов 3Б против 47,4% (9 человек) 2Б подгруппы. Пациенты со снижением Нсу значительно отличались по его уровню от пациентов, у которых наблюдались рост Нсу либо отсутствие динамики в результате лечения (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Уровень Нсу в подгруппах пациентов с ХСН в зависимости от эффективности лечения

Подгруппа	Снижение Нсу	Рост либо отсутствие динамики Нсу	Р
2Б	14,87 (13,13; 16,7)	11,16 (8,86; 12,28)	0,01
3Б	15,55 (14,84; 18,43)	11,55 (10,11; 16,92)	0,046

В общей когорте пациентов с ХСН, которым проводилась внутривенная лазеротерапия (2Б+3Б подгруппы), но оказалась неэффективна, уровень Нсу составил 11,55 (9,78; 12,01). Пациенты 2Б и 3Б подгрупп были разделены в зависимости от уровня Нсу выше и ниже 12,01, что соответствует верхней квантили. Среди пациентов 3Б подгруппы уровень Нсу $>12,01$ отмечен у 77,3% (17 человек), во 2Б – у 47,4% (9 человек) пациентов (Хи-квадрат – 3,93, $p=0,047$).

5.4. Взаимосвязь показателей обмена гомоцистеина с другими параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При анализе взаимосвязей между параметрами у пациентов с ХСН выявлены значимые корреляции Hcy и Cys/Hcy с RDW (рисунок 5.6): $R = 0,39$, $p < 0,001$ и $R = -0,3$, $p = 0,01$, соответственно.

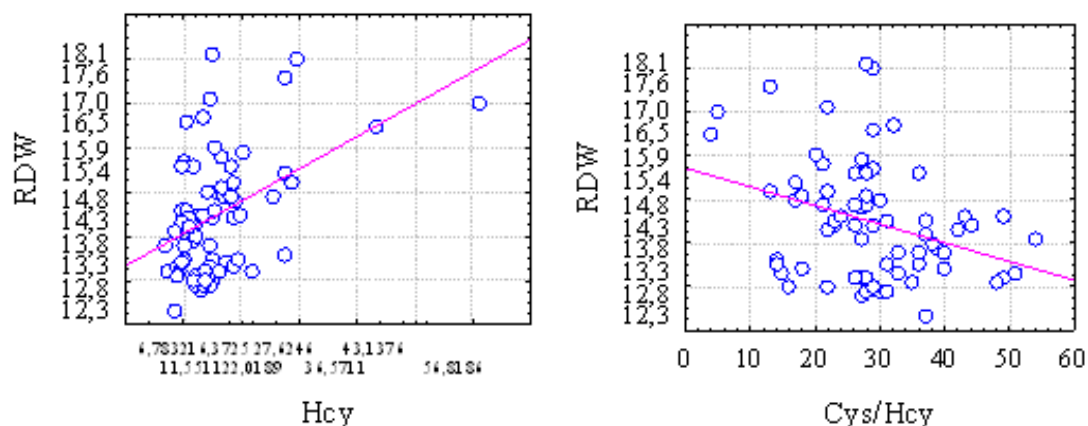


Рисунок 5.6 – Графики рассеяния, отражающие связь RDW с Hcy и Cys/Hcy у пациентов с ХСН

Выявлена также корреляционная связь Cys/Hcy (рисунок 5.7) с числом нормо- ($R = 0,52$, $p = 0,002$) и макроцитов ($R = -0,35$, $p = 0,049$).

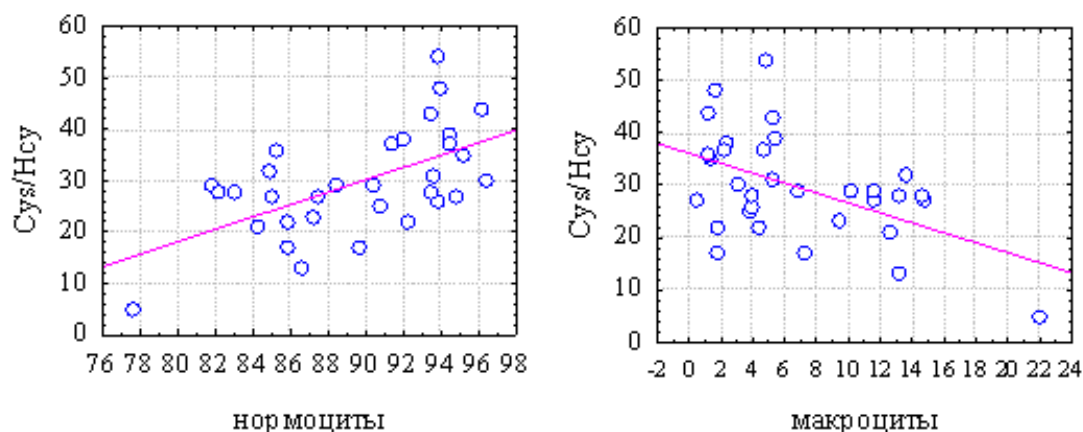


Рисунок 5.7 – Графики рассеяния, отражающие связь Cys/Hcy с числом нормо- и макроцитов у пациентов с ХСН

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе настоящего исследования, нами выделены некоторые особенности обмена Hcy у пациентов с ХСН:

1. Пациенты с ХСН, осложнившей течение ИБС, по сравнению с пациентами с неосложненной ИБС имеют более высо-

кие концентрации Нсу и Сус в крови, которые еще более возрастают при наличии у данных пациентов постоянной формы ФП.

2. У пациентов с ХСН ишемической этиологии снижено отношение Сус/Нсу, что может свидетельствовать о нарушении транссульфурирования Нсу, следовательно, о снижении его утилизации. Нарушение метаболизма Нсу усугубляется при сочетании ХСН и ФП.

3. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП позволяет добиться улучшения параметров обмена Нсу, а именно восстановить транссульфурирование и снизить уровень общего Нсу в крови. В результате же стандартной медикаментозной терапии значимой динамики получено не было.

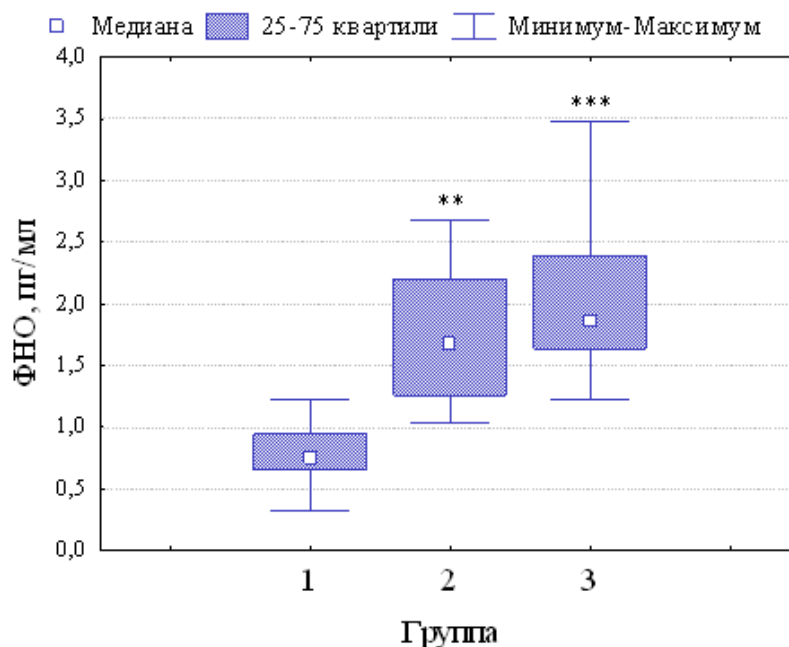
4. Более высокий уровень Нсу и более низкий Сус/Нсу ассоциированы с повышением степени анизоцитоза эритроцитов. Нарушение транссульфурирования Нсу в виде снижения Сус/Нсу коррелирует также со снижением нормо- и повышением макроцитов.

6. ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

6.1 Исходные значения ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

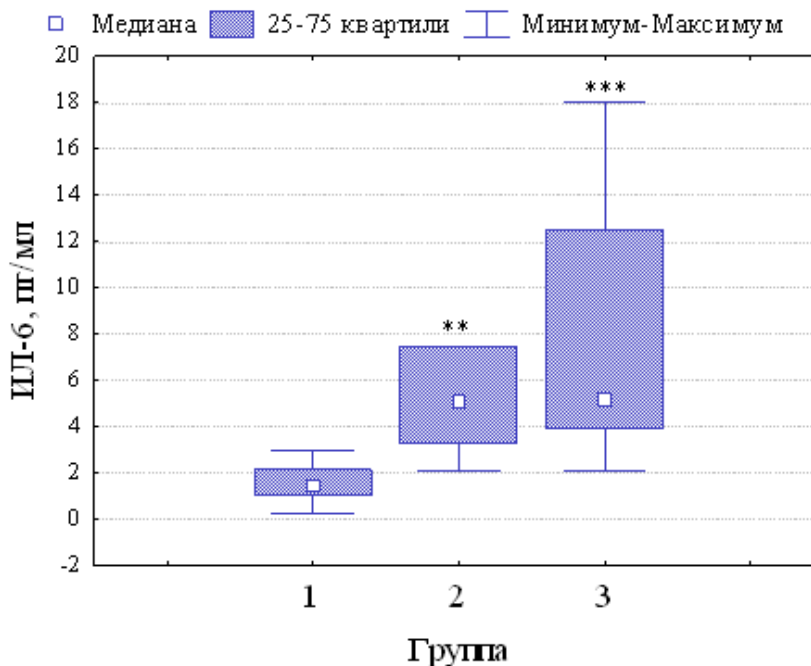
В результате проведенного исследования статистически значимые различия по уровням ФНО-α (рисунок 6.1) и ИЛ-6 (рисунок 6.2) получены при сравнении группы 1 с группами 2 и 3. Так, в группе 1 (сравнения) концентрация ФНО-α составила 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл, что значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группах пациентов с ХСН без ФП и с постоянной ФП, соответственно (пг/мл): 1,69 (1,26; 2,21) и 1,87 (1,64; 2,39). Уровень ИЛ-6 оказался значимо выше ($p < 0,001$) в группах пациентов с ХСН: 5,04 (3,26; 7,49) во 2 группе и 5,13 (3,92; 12,47) в 3 группе по

сравнению с группой 1 – 1,44 (1,03; 2,14) пг/мл. Результаты нашего исследования еще раз подтверждают данные об увеличении синтеза провоспалительных цитокинов при ХСН. Между группами 2 и 3 статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).



, * – $p<0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

Рисунок 6.1 – Уровень ФНО-α в группах

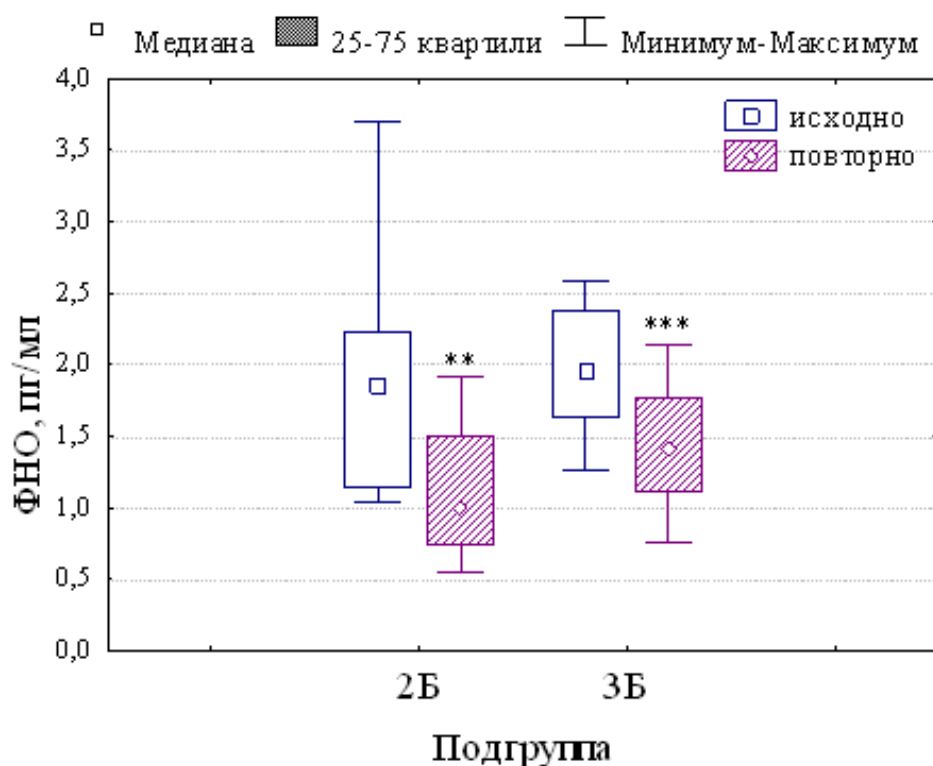


, * – $p<0,001$ по отношению к 1-й группе (сравнения)

Рисунок 6.2 – Уровень ИЛ-6 в группах

6.2 Динамика ФНО- α и ИЛ-6 в процессе лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью внутривенным лазерным облучением крови

Проведен анализ эффективности комбинированной терапии с применением ВЛОК в сочетании со стандартной фармакотерапией ХСН. При оценке динамики концентрации ФНО- α (рисунок 6.3) и ИЛ-6 (рисунок 6.4) в условиях применения ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением получено значимое снижение данных провоспалительных цитокинов в группах пациентов с ХСН. Так, в подгруппе 2Б уровень ФНО- α ($p < 0,001$) снизился с 1,85 (1,15; 2,24) до 1,0 (0,75; 1,5), ИЛ-6 ($p < 0,005$) – с 5,01 (3,26; 7,48) до 4,03 (2,55; 7,42). В 3-й группе прослеживается аналогичная ситуация. В подгруппе 3Б концентрация ФНО- α ($p < 0,001$), соответственно, до и после лечения составила: 1,96 (1,64; 2,37) и 1,41 (1,12; 1,77); а концентрация ИЛ-6 ($p = 0,001$) – 5,15 (4,43; 11,12) и 4,07 (2,55; 7,75). Результаты нашего исследования подтверждают иммунокорригирующее действие ЛИ.



, * – $p < 0,001$ по отношению к исходной величине

Рисунок 6.3 – Уровень ФНО- α во 2Б и 3Б подгруппах до и после лечения

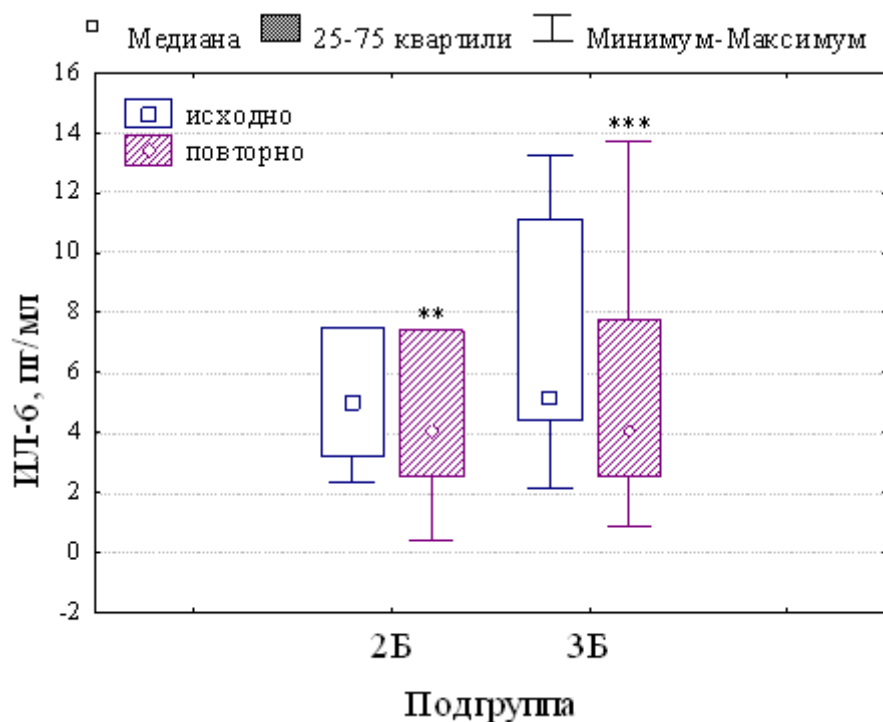


Рисунок 6.4 – Уровень ИЛ-6 во 2Б и 3Б подгруппах до и после лечения

В подгруппах с фармакотерапией без ВЛОК и в обеих подгруппах 1-й группы статистически значимых изменений не получено (таблицы 6.1-6.2).

Таблица 6.1 – Уровни ФНО- α и ИЛ-6 в подгруппах 1-й группы ($p > 0,05$)

Параметры	Подгруппа 1А		Подгруппа 1Б	
	исходно	повторно	исходно	повторно
ФНО- α , пг/мл	0,81 (0,71; 0,95)	0,86 (0,72; 0,92)	0,74 (0,39; 0,90)	0,48 (0,38; 0,85)
ИЛ-6, пг/мл	1,41 (1,06; 2,08)	1,41 (1,26; 2,19)	1,44 (0,87; 2,14)	1,09 (0,69; 2,79)

Таблица 6.2 – Уровень ФНО- α и ИЛ-6 во 2А и 3А подгруппах ($p > 0,05$)

Параметры	Подгруппа 2А		Подгруппа 3А	
	исходно	повторно	исходно	повторно
ФНО- α , пг/мл	1,54 (1,26; 2,16)	1,68 (1,27; 1,96)	1,68 (1,50; 2,39)	1,77 (1,27; 2,42)
ИЛ-6, пг/мл	5,54 (3,26; 15,56)	6,41 (3,84; 15,04)	5,13 (3,43; 12,60)	6,0 (4,31; 13,14)

6.3 Корреляционные связи ФНО-α и ИЛ-6 с другими параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При выявлении взаимосвязи параметров установлено, что увеличение продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 при ХСН (рисунок 6.5) ассоциировано с повышением уровня Нсу ($R=0,42$; $p<0,001$).

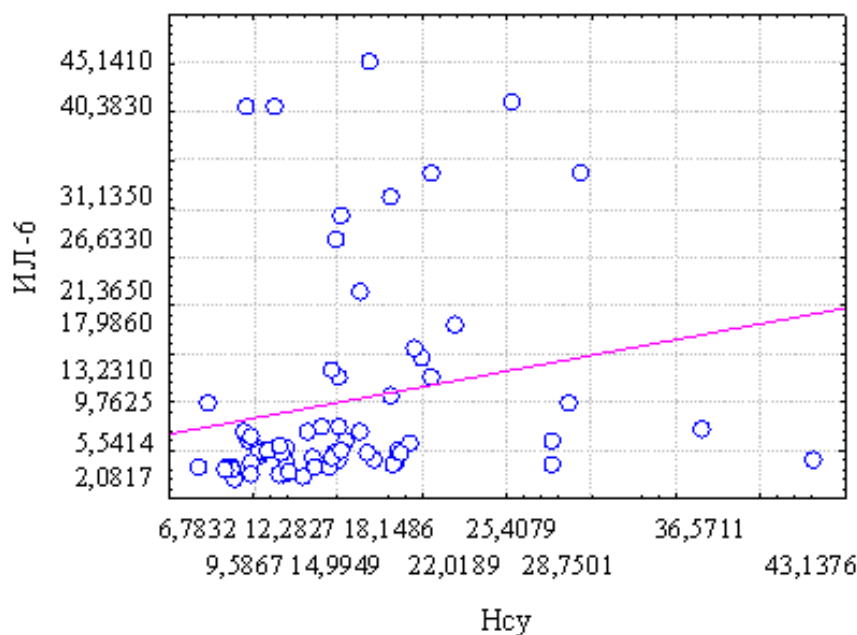


Рисунок 6.5 – График рассеяния, отражающий связь ИЛ-6 с Нсу при ХСН

Выявлены также значимые корреляции ФНО-α ($R=0,37$, $p<0,005$) и ИЛ-6 ($R=0,47$, $p<0,001$) с BNP (рисунок 6.6).

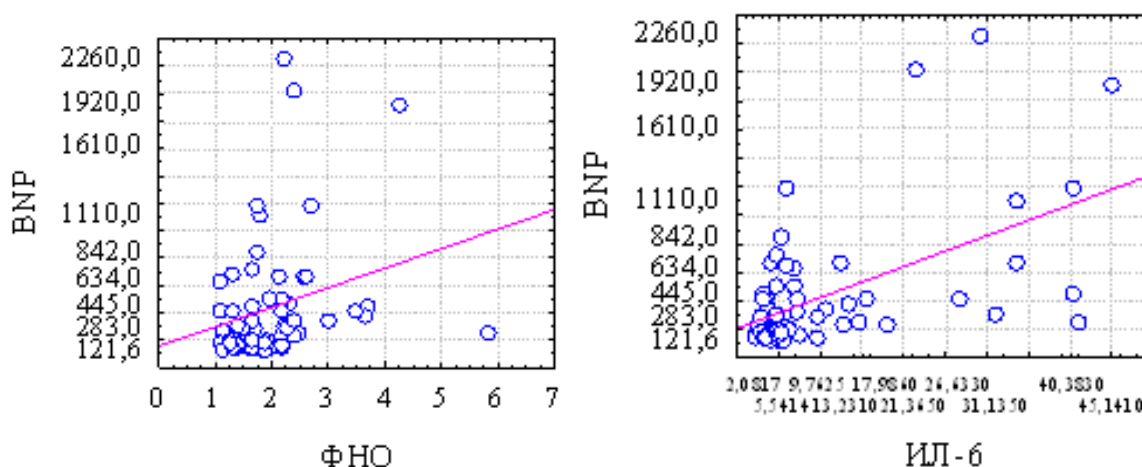


Рисунок 6.6 – Графики рассеяния, отражающие связь ФНО-α и ИЛ-6 с BNP у пациентов с ХСН

Выявлена корреляционная связь между ИЛ-6 и RDW: $R=0,37$, $p<0,005$ (рисунок 6.7).

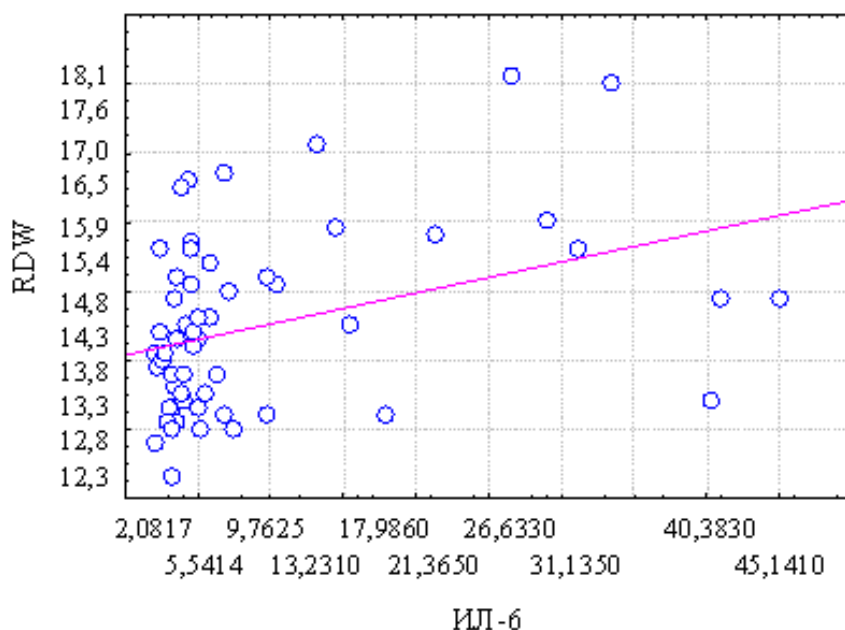


Рисунок 6.7 – График рассеяния, отражающий связь ИЛ-6 и RDW у пациентов с ХСН

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в разделе 6, можно выделить следующие особенности, касающиеся изменения уровня ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ХСН и ФП:

1. У пациентов с ХСН ишемической этиологии по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН регистрируется увеличение таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ФНО- α . Данное увеличение наиболее высокой степени достигает при сочетании ХСН с ФП.

2. Применение ВЛОК в комплексе со стандартной медикаментозной терапией способствует снижению уровней ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ХСН ишемической этиологии независимо от наличия ФП. На фоне только стандартного фармакологического лечения без внутривенной лазеротерапии значимой динамики концентрации провоспалительных цитокинов не обозначено.

3. Повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α ассоциировано с более высокими значениями BNP. Также установлена положительная корреляционная связь ИЛ-6 с показателем анизоцитоза эритроцитов RDW и уровнем общего гомоцистеина в крови пациентов с ХСН.

Заключение по части II

1. При ИБС, осложненной ХСН, имеет место нарушение КТФК, которое наиболее выражено при сочетании с постоянной формой ФП. Выявлено снижение уровня SO_2 до 80,7 (76,0; 82,3)% при сочетании ИБС, ХСН и ФП, до 82,85 (78,6; 85,15)% при ИБС, осложненной ХСН, без ФП по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН: 87,1 (83,1; 87,4)%. Значимые различия (между 1 и 2-й группами – $p < 0,005$; между 1 и 3-й – $p < 0,001$; между 2 и 3-й – $p < 0,01$) между всеми группами получены также по уровню pO_2 : 64,5 (54,3; 68,0) – при ИБС, 55,1 (48,4; 63,1) – при ИБС с ХСН без ФП, и 50,9 (45,5; 55,7) – при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП. Наиболее низкий уровень pCO_2 отмечен при ИБС без ХСН и составил 38,05 (35,55; 40,25) и достоверно ($p < 0,05$) отличался от такового у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, без ФП – 40,6 (37,1; 44,1). В группах также различалась O_{2ct} : у пациентов с ИБС и ХСН без ФП (17,35 (16,05; 19,1), $p = 0,01$) и с постоянной формой ФП (18,8 (17,3; 19,9), $p = 0,01$) концентрация O_2 в крови была ниже, чем у пациентов с ИБС без ХСН (19,2 (18,1; 21,5)). $A-aDO_2$ достоверно выше ($p < 0,001$) оказался при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП (50,45 (44,3; 55,3)), нежели при ИБС без ХСН (39,8 (37,5; 45,8)). При оценке динамики параметров КТФК выявлено положительное действие ВЛОК в сочетании со стандартным медикаментозным лечением. Так, до и после комбинированной терапии наблюдалось повышение pO_2 с 64,0 (50,9; 66,2) до 69,8 (52,3; 71,9) мм рт. ст. при ИБС ($p < 0,05$), с 52,3 (48,2; 63,1) до 54,7 (50,2; 65,1) при ИБС с ХСН без ФП ($p < 0,001$) и с 51,05 (45,5; 54,1) до 55,4 (51,2; 61,4) при ИБС с ХСН и ФП ($p < 0,001$). Отмечено также снижение pCO_2 в динамике комбинированного лечения при ИБС, осложненной ХСН, без ФП ($p = 0,01$) – с 39,3 (36,6; 47,7) до 36,3 (35,4; 42,0) и в сочетании с постоянной ФП ($p < 0,005$) – с 38,0 (34,1; 43,3) до 34,8 (32,0; 41,8). Зарегистрирован значимый рост SO_2 после курса ВЛОК с 81,0 (77,9; 85,3) до 82,0 (78,5; 86,3) у пациентов с ИБС, ХСН без ФП ($p < 0,005$) и с 80,8 (76,0; 81,9) до 82,9 (80,5; 84,3) у пациентов с ИБС, ХСН и ФП ($p < 0,001$). Отмечена положительная динамика

O₂ct: 17,1 (14,9; 19,1) и 18,0 (16,7; 18,8) при ХСН ишемической этиологии без ФП (p<0,05), 17,8 (15,3; 18,7) и 19,2 (17,0; 19,9) – при ХСН с ФП (p<0,01), соответственно, до и после комбинированной терапии. В наиболее значимой степени КТФК улучшилась в группе пациентов с ИБС, осложненной ХСН, и ФП на фоне лазерной терапии, так как в данной группе наблюдался также рост показателя А (p<0,05) – со 102,2 (96,1; 106,4) до 105,7 (97,9; 109,5) и снижение А-aDO₂ (p<0,005) с 52,6 (47,7; 57,9) до 50,5 (45,4; 53,7). При анализе взаимосвязей показателей КТФК с некоторыми эритроцитарными параметрами выявлены корреляционные связи SO₂ и O₂ct с МСНС: R=0,23, p=0,049 и R=0,26, p=0,03, соответственно; pO₂ и А-aDO₂ с количеством нормоцитов: R=0,39, p=0,03 и R=-0,45, p=0,01, соответственно; количества макроцитов с O₂сар, O₂ct и А-aDO₂: R=-0,36, p=0,049; R=-0,40, p=0,03 и R=0,41, p=0,023, соответственно [16, 20, 30, 84, 121].

2. При ИБС, осложненной ХСН, наблюдаются изменения некоторых параметров эритроцитов, наиболее выраженные при сочетании с ФП. Рост RDW происходит по мере развития осложнений ИБС: 14,1 (13,4; 14,5)% при ИБС с ХСН без ФП (p<0,005) и 14,9 (13,6; 15,6)% с ФП (p<0,001) по сравнению с ИБС без ХСН (13,25 (12,9; 13,65)%). Сочетание ИБС, осложненной ХСН, с постоянной формой ФП сопровождается более высоким RDW (p<0,05), нежели ИБС с ХСН без ФП. Группа пациентов с ИБС без ХСН отличалась (p<0,05) от группы пациентов с ХСН и ФП по средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), которая составила 345 (328; 356) и 335 (324; 344) г/л, соответственно. Установлена также тенденция к снижению числа нормоцитов при осложнении ИБС ХСН и присоединении ФП. Так, статистически значимые различия получены при сравнении группы пациентов с ИБС без ХСН (96,2 (95; 97,2)%) с группой пациентов с ИБС и ХСН без ФП (93,6 (85,8; 94,4)%, p=0,001) и с ФП (88,4 (84,2; 92,2)%, p<0,001). При ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с постоянной ФП регистрировалось самое высокое число микро- (3,2 (2,2; 4,6)%, p<0,05) и макроцитов (6,8 (4,0; 12,6)%, p<0,001) по сравнению с ИБС без ХСН (1,0 (0,4; 1,4)% и 2,4 (1,2; 3,4)%, соответственно). У пациентов с

ИБС, осложненной ХСН, и ФП отмечена эффективность ВЛОК в отношении показателя RDW, который в данной подгруппе ($p<0,005$) снизился после лечения с 14,85 (13,5; 15,5) до 14,0 (13,4; 14,9)%. При разделении пациентов с ХСН на подгруппы на основании наличия либо отсутствия эффекта от комплексного лечения с применением ВЛОК получены достоверные различия ($p=0,009$) между ними по уровню RDW. В подгруппе пациентов, где ВЛОК было эффективно, RDW составил 14,5 (13,3; 15,2)%, что достоверно выше, нежели в подгруппе, где эффекта не наблюдалось – 13,2 (12,8; 14,2)%. Также в результате комбинированной терапии с применением ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением увеличилось количество нормоцитов с 97,2 (95,6; 97,8) до 98 (97,2; 98,6)% при ИБС без ХСН ($p<0,05$), с 93,7 (88,6; 94,8) до 97,1 (96; 98,2)% при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,05$) и с 90,0 (86,6; 93,4) до 93,8 (90,2; 96)% при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,005$). Число микроцитов снизилось с 1,0 (0,2; 1,2) до 0,4 (0; 0,6)% при ИБС без ХСН ($p<0,05$), с 2,4 (0,5; 5,0) до 0,6 (0,4; 1,2)% при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,05$) и при ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП ($p<0,01$) с 3,7 (2,2; 4,8) до 1,8 (1,2; 4,6)%, а количество макроцитов при ИБС без ХСН ($p<0,05$) с 1,8 (1; 3,4) до 1,3 (0,8; 2,2)%, при ИБС с ХСН без ФП ($p<0,05$) с 2,7 (1,5; 5,3) до 1,8 (0,6; 3,2)% и при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,01$) с 6,0 (4,0; 10,2) до 3,6 (2,0; 7,8)%. Более высокий показатель RDW и более низкое содержание нормоцитов коррелировали с более высоким ФК ХСН (по NYHA): $R=0,37$, $p=0,002$ и $R=-0,41$, $p=0,02$, соответственно. Показатель RDW также коррелировал с уровнем BNP и ФВ ЛЖ: $R=0,30$, $p=0,02$ и $R=-0,28$, $p=0,04$, соответственно. При проведении однофакторной логистической регрессии установлено, что уровень $RDW>14,1\%$ ассоциирован с ФВ ЛЖ $<50\%$ (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,5-8,26; $p=0,003$) [14, 18, 122].

3. При ИБС, осложненной ХСН, в сочетании с ФП (15,1 (11,7; 19,2)) и без ФП (13,3 (10,7; 18,2)) отмечено повышение уровня общего Нсу в крови по сравнению с ИБС без ХСН (9,3 (6,7; 10,5), $p<0,001$). При ИБС, осложненной ХСН, с ФП (411,0 (345,2; 496,9), $p<0,001$) и без ФП (393,1 (303,1; 432,6), $p<0,001$) отмечено также повышение уровня Сус по сравнению с

ИБС без ХСН (289,5 (246,1; 356,3)). У пациентов с ХСН ишемической этиологии регистрируется нарушение транссульфирования Нсу, усугубляющееся при сочетании с ФП, и проявляется снижением Cys/Нсу до 28,5 (19,0; 37,0) при ИБС с ХСН без ФП ($p=0,01$) и до 27,0 (23,0; 30,0) при ИБС с ХСН и ФП ($p<0,001$) по сравнению с ИБС без ХСН (36,0 (29,0; 42,0)). Отмечено усугубление данных нарушений с развитием ФП при ХСН ишемической этиологии. Применение ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением у пациентов с ХСН и ФП способствует снижению ($p<0,005$) уровня общего Нсу с 15,2 (13,0; 18,3) до 11,2 (8,4; 16,3) мкмоль/л и росту отношения Cys/Нсу ($p=0,005$) с 27,5 (24,0; 29,0) до 33,0 (27,5; 38,0), что свидетельствует о восстановлении процесса транссульфирования Нсу, приводящего в свою очередь к активизации катаболизма Нсу, а, следовательно, к снижению ННсу. У пациентов с ХСН выявлены значимые корреляции Нсу и Cys/Нсу с RDW: $R=0,39$, $p<0,001$ и $R=-0,3$, $p=0,01$, соответственно. Выявлена также корреляционная связь Cys/Нсу с количеством нормо- ($R=0,52$, $p=0,002$) и макроцитов ($R=-0,35$, $p=0,049$) при ХСН [15, 19, 29].

4. Пациенты с ИБС, осложненной ХСН, характеризуются более высокими уровнями провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 по сравнению с пациентами с ИБС без ХСН. Так, в 1-й группе (сравнения) концентрация ФНО- α составила 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл, что значимо ниже ($p<0,001$), чем в группах пациентов с ХСН без ФП и с наличием ФП, соответственно (пг/мл): 1,69 (1,26; 2,21) и 1,87 (1,64; 2,39). Уровень ИЛ-6 оказался значимо выше ($p<0,001$) в группах пациентов с ХСН: 5,04 (3,26; 7,49) во 2-й группе и 5,13 (3,92; 12,47) в 3-й группе по сравнению с группой 1 – 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл. Включение ВЛОК в стандартную схему лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН, оказывает действие на концентрацию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6: происходит снижение уровня ФНО- α ($p<0,001$) с 1,85 (1,15; 2,24) до 1,0 (0,75; 1,5) и ИЛ-6 ($p<0,005$) с 5,01 (3,26; 7,48) до 4,03 (2,55; 7,42) у пациентов с ХСН; и снижение концентрации ФНО- α ($p<0,001$) с 1,96 (1,64; 2,37) до 1,41 (1,12; 1,77) и ИЛ-6 ($p=0,001$) с 5,15 (4,43; 11,12) до 4,07 (2,55; 7,75) при сочетании ИБС, ХСН и

постоянной ФП. Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, значимо коррелировала с уровнем общего Нсг (R=0,42; $p<0,001$) и показателем анизоцитоза эритроцитов RDW (R=0,37, $p=0,005$). Также выявлены значимые корреляции уровня ИЛ-6 (R=0,47, $p<0,001$) и ФНО- α (R=0,37, $p<0,005$) с BNP [13, 17, 21, 37].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Список использованных источников

1. Агеев, Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.7, № 2. – С.51-55.
2. Амиров, Н.Б. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, А.И. Абдрахманова // Терапевтический архив. – 2004. – № 8. – С. 79-82.
3. Аритмологическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью при сохраненном синусовом ритме и подходы к ее улучшению / И.В. Нестерова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2004. – № 31. – С. 20-25.
4. Атрощенко, Е.С. Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: достижения и уроки доказательной медицины / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2009. – № 4. – С. 20-23.
5. Атрощенко, Е.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Е.С. Атрощенко, Е.К. Курлянская // Национальные рекомендации. – Минск. – 2010. – 64 с.
6. Бабушкина, Г.В. Этапная комбинированная лазерная терапия при различных клинических вариантах ишемической болезни сердца. Монография / Г.В. Бабушкина, А.В. Картелишев. – НПЛЦ «Техника», 2003. – 106 с.
7. Бабченко, Н.В. Кислородтранспортная функция крови у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга / Н.В. Бабченко // Здоровоохранение. – 2003. – № 2. – С. 4-6.
8. Байда, А.В. Динамика уровней ФНО- α и рецепторного антагониста ИЛ-1 в процессе лечения больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью с использованием лазерного облучения крови / А.В. Байда, А.Н. Семенова, Ю.И. Степанова // ARS medica. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 49-54.
9. Беленков, Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 1. – С. 4-7.
10. Беленков, Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 135-138.
11. Беленков, Ю.Н. Особенности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточ-

ности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 191-194.

12. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

13. Белюк, Н.С. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 3 (22). – С. 97-105.

14. Белюк, Н.С. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на метрические параметры и показатель анизоцитоза эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, О.Б. Островская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3 (39). – С. 50-54.

15. Белюк, Н.С. Восстановление транссульфурирования гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в результате применения внутривенного лазерного облучения крови / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Витебск, 23 ноября 2012 г. / Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; редкол. В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2012. – С. 22-24.

16. Белюк, Н.С. Кислородтранспортная функция крови больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий // Сборник материалов II Евразийского конгресса кардиологов (г. Минск, 20-21 октября 2011 г.) – Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5 (18). – С. 179.

17. Белюк, Н.С. Концентрация некоторых провоспалительных цитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н.С. Белюк // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д.А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 32.

18. Белюк, Н.С. Метрические параметры эритроцитов и показатели анизоцитоза у больных с ХСН ишемической этиологии / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, О.Б. Островская // Актуальные проблемы медицины:

материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 15-16 дек. 2011 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. М.Н. Курбат [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 227-229.

19. Белюк, Н.С. Обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях действия внутривенного лазерного облучения крови / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, А.В. Наумов // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних болезней: материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней, Гродно, 12 окт. 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 9-12.

20. Белюк, Н.С. Оценка кислородтранспортной функции крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях применения внутривенного лазерного облучения крови // Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, Т.П. Стемпень // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (37). – С. 46-49.

21. Белюк, Н.С. Применение внутривенного лазерного облучения крови в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика // Лазерная физика и оптические технологии: сборник тезисов IX международной научной конференции, посвященной 50-летию нелинейной оптики и создания полупроводниковых лазеров, Гродно, 30 мая – 2 июня 2012 г. / Минск: Институт физики НАН Беларуси, 2012. – С. 63.

22. Березняков, И.Г. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: новые перспективы клинического использования / И.Г. Березняков // Провизор [Электронный ресурс]. – 2002. – № 13. Режим доступа: http://provisor.com.ua/archive/2002/N13/art_42.php. – Дата доступа: 13.12.2012.

23. Биологические модели и физические механизмы лазерной терапии / В.М. Чудновский [и др.]. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 157 с.

24. Бойцов, С.А. Нарушения ритма сердца при хронической сердечной недостаточности / С.А. Бойцов, А.М. Подлесов // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 5. – С. 224-227.

25. Бойцов, С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности / С.А. Бойцов // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 78-83.

26. Бриль, Г.Е. Влияние транскутанного лазерного облучения на показатели кислотно-щелочного баланса и газовый состав крови / Г.Е. Бриль, В.В. Купчиков, Е.Г. Куликова // Применение низкоинтенсив-

ных лазеров и излучения миллиметрового диапазона в эксперименте и клинике. – Саратов, 1994. – С. 43-46.

27. Васильев, А.П. Изменение микроциркуляции различных гемодинамических типов у больных стенокардией под влиянием лазерной терапии / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, Ю.Н. Сенаторов // Лазерная медицина. – 2003. – Т. 7, № 3-4. – С. 16-20.

28. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 77-80.

29. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на обмен гомоцистеина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Снежицкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5. – С. 193-202.

30. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию транспорта кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Белюк [и др.] // Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов РБ, Гродно, 17-18 мая 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; под ред. Н.Ф. Сороки, В.А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 198-199.

31. Гацура, С.В. Влияние эналаприла малеата и лозартана на размеры экспериментального инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду и некоторые показатели перекисного окисления липидов / С.В. Гацура, В.В. Зинчук // Экспер. клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 19-21.

32. Гацура, С.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции в кардиологии / С.В. Гацура, В.В. Гацура. – М.: Компания Спутник+, 2005. – 144 с.

33. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А.Д. Парамонов [и др.] // Тер. архив. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 67-70.

34. Гиреева, Е. Ю. Динамика показателей гомоцистеина, функции эндотелия, процессов перекисного окисления липидов и гемостаза у больных стабильной стенокардией под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04 / Е.Ю. Гиреева; Сев.-Ос. гос. мед. акад. Фед. аг. по здрав. и соц. разв. –Владикавказ, 2010. – с. 25.

35. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / Ю.М. Калмыков [и др.] // Русский медицинский журнал [Элек-

тронный ресурс]. – 2009. – № 4. – С. 224-227. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_6416.htm. – Дата доступа: 16.02.2012.

36. Григорьянц, Р.А. Кислородтранспортная функция крови у больных ишемической болезнью сердца / Р.А. Григорьянц, Р.А. Мейтина, В.С. Гасилин // Кардиология. – 1980. – Т. 20, № 1. – С. 50-53.

37. Гуляй, О.Г. Динамика некоторых провоспалительных цитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях действия комбинированной терапии с применением внутривенного лазерного облучения крови / О.Г. Гуляй, Н.С. Белюк // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д.А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 124.

38. Дешко, М.С. Изменение обмена гомоцистеина при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.П. Шейбака, Гродно, 14-15 апреля 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 144-145.

39. Дзяк, Г.В. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. – С. 18-30.

40. Диагностика и терапия хронической сердечной недостаточности / Д.В. Преображенский [и др.] // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 11. – С. 602-614.

41. Добродей, М.А. Изменение кислородтранспортной функции крови у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в сочетании с артериальной гипертензией / М.А. Добродей, М.А. Лис // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 1. – С. 64-65.

42. Долженко, М.Н. Особенности ведения нарушений ритма сердца у больного с хронической сердечной недостаточностью / М.Н. Долженко // Мистецтво лікування. – 2011. – № 4. – С. 6-11.

43. Дощицын, В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. / В.Л. Дощицын // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 1. – С. 46-51.

44. Дударенко, О.П. Возможности метаболической и противовоспалительной терапии в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.06 / О.П. Дударенко; Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т Росздрава. – Москва, 2006 – 24 с.

45. Зинчук, В.В. Влияние небиволола на кислородтранспортную функцию крови / В.В. Зинчук, Н.В. Зинчук // Экспер. клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 1. – С. 44-47.

46. Зинчук, Н.В. Фармакологическая коррекция кислородтранс-

портной функции / Н.В. Зинчук // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 57-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. ВГМУ, Витебск, 2005 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодко [и др.]. – Витебск, 2005. – С. 212-214.

47. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией / Е.В. Зуховицкая [и др.] // Здоровоохранение. – 2009. – № 7. – С. 12-15.

48. Золотарева, Т.А. Экспериментальное исследование антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона / Т.А. Золотарева, А.Я. Олешко, Т.И. Олешко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2001. – № 3. – С. 3-5.

49. Иванов, К.П. Биологическая конструкция системы транспорта кислорода у млекопитающих и закон симморфизма / К.П. Иванов // Журн. общ. биол. – 1996. – Т. 57, № 6. – С. 699-717.

50. Иванов, К.П. Современные представления о транспорте кислорода из крови в ткани / К.П. Иванов // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, № 4. – С. 3-22.

51. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66-73.

52. Интегральные закономерности регуляции доставки и потребления кислорода в организме человека / Г.В. Кнышов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 12. – С. 1412-1418.

53. Камышников, В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – М.: МЕД пресс-информ, 2011. – 752 с.

54. Клигуненко, Е.Н. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на эритроциты у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е.Н. Клигуненко, И.И. Скирда // Український медичний журнал. – 1999. – № 3. – С. 55-58.

55. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В.А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.

56. Кожура, В.Л. Низкоэнергетическое лазерное облучение крови как способ профилактики декомпенсации кровообращения при геморрагическом шоке / В.Л. Кожура, А.К. Кирсанова, И.С. Новодержкина // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 1. – С. 47-50.

57. Козловский, В.И. Расстройства микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / В.И. Козловский, О.П. Сероухова // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5-11.

58. Контроль качества клинических лабораторных исследований: практ. руководство / Е.Т. Зубовская [и др.]. – Минск: БГУФК, 2009. – 119 с.

59. Королев, Ю.Н. Особенности действия низкоинтенсивного лазерного излучения на ультраструктуру кардиомиоцитов / Ю.Н. Королев, М.С. Гениатулина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1997. – № 6. – С. 5-7.
60. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 30-36.
61. Корочкин, И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней / И.М. Корочкин // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 5. – С. 4-10.
62. Корочкин, И.М. Эффективность применения инвазивной гелий-неоновой лазеротерапии в комбинации с тренталом у больных с хронической сердечной недостаточностью / И.М. Корочкин, И.У. Облокулов, Ю.Н. Федулаев // Лазерная медицина. – 2007 – Т. 11, № 2. – С. 4-9.
63. Котова, С.А. Кислородтранспортная функция крови и деформируемость эритроцитов у больных инфарктом миокарда / С.А. Котова, М.А. Лис, Г.Ч. Отливанчик // Тезисы 5 съезда кардиологов РБ, Минск, 5-7 октября 2005 г. // Мед. новости; редкол.: Ю.Т. Шарабчиев [и др.]. – Минск, 2005. – № 8. – С. 50.
64. Коэффициент анизотропии эритроцитов у молодых мужчин с артериальной гипертонией 1-й степени: взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений / А.Р. Заирова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 2. – С. 59-65.
65. Кукес, В.Г. Сродство гемоглобина к кислороду и его коррекция каптоприлом при хронической сердечной недостаточности / В.Г. Кукес, В.В. Грязнов, Л.С. Блистанова // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 4. – С. 34-36.
66. Курек, В.В. Современные представления об оценке кислородного статуса артериальной крови в условиях интенсивной терапии / В.В. Курек, И.Ч. Цыбин // Здравоохранение. – 2001. – № 4. – С. 35-39.
67. Лазеротерапия: клиническая эффективность и молекулярно-клеточные механизмы / Г.И. Клебанов [и др.] // Медтехника и медизделия [Электронный ресурс]. – 2003. – Т. 13, № 2. – Режим доступа: http://www.health-service.ru/medical/kvant/view_laseroterapy.html – 2003. – Дата доступа: 03.12.2012.
68. Макаров, А.И. Апоптоз и сердечная недостаточность / А.И. Макаров, Ж.М. Салмаси, Н.П. Санина // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 6. – С. 312-314.
69. Мареев, В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблема лечения / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 12. – С. 4-12.
70. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.И. Нечипуренко [и др.] // Медицинские новости. – 2008. – № 12. – С. 7-21.

71. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани / Н.П. Митьковская; МЗ РБ, Бел. гос. мед. ун-т, Респ. центр сорбционных методов детоксикации и плазмафереза. – 2-е изд., доп. и перераб. – Минск: БГМУ, 2004. – 572 с.

72. Можно ли улучшить результаты лечения ИБС в повседневной врачебной практике: результаты исследований КОРОНАР и КОРОНАР 2 / А.Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2012. – Т. 24, № 5. – С. 99-112.

73. Морфометрия и электрофоретическая подвижность эритроцитов больных бронхиальной астмой при лечении внутривенным лазерным облучением крови / Т.Г. Сарычева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 13-14.

74. Москвин, С.В. Внутривенное лазерное облучение крови / С.В. Москвин, Г.А. Азизов. – М.: НПЛЦ «Техника», 2003. – 32 с.

75. Мусиенко, Ю.И. Влияние внутривенного лазерного облучения крови излучением гелий-неонового лазера на показатели ее кислородтранспортной функции при моделировании локальной ишемии головного мозга / Ю.И. Мусиенко, Н.И. Нечипуренко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сб. науч. трудов. – Минск, 2005. – С. 89-95.

76. Наумов, А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А.В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4-7.

77. Наумов, А.В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении / А.В. Наумов, Ю.Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 8. – С. 91-98.

78. Наумович, С.А. Изменения биохимических и гематологических показателей при комплексном лечении в условиях эксперимента с применением лазеротерапии / С.А. Наумович // Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине: Тезисы Международной конференции (Минск 2004). – Минск, 2004. – С. 40.

79. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 2. – С. 64-106.

80. Новиков, В.Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В.Е. Новиков, Н.П. Катунина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – № 2. – С. 73-87.

81. Озова, Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 52-64.

82. О कोरोков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. – М.: Мед. лит., 2002. – 464 с.

83. Ольбинская, Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 82-84.

84. Оценка кислородтранспортной функции крови у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне стандартного медикаментозного лечения / Н.С. Белюк [и др.] // Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы: материалы республиканской конференции, Гродно, 16-17 сентября 2010 г. / Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 156.

85. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 71-79.

86. Перепеч, Н.Б. Полная нейрогуморальная блокада – что дальше? / Н.Б. Перепеч // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 1-12.

87. Подзолков, В.И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, В.А. Булатов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 11, № 16. – С. 1517-1523.

88. Подзолков, В.И. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 11, № 16. – С. 1102-1109.

89. Поскребышева, А.С. Современные возможности и перспективы применения иммуномодулирующей терапии при лечении хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова // Клинист. – 2008. – № 1. – С. 10-18.

90. Применение излучения гелий-неонового лазера для лечения острого инфаркта миокарда: Методические рекомендации / И.М. Корочкин [и др.]. – М: МЗ РСФСР, 1989. – 15 с.

91. Прогностические факторы при тяжелой хронической сердечной недостаточности / О.Б. Степура [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 2. – С. 76-78.

92. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4-8

93. Рузов, В.И. Морфологические аспекты антиишемического на коронарных сосудах эффекта низкоинтенсивного гелий-неонового лазера (экспериментальное исследование) / В.И. Рузов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1995. – № 3. – С. 27-28.

94. Рылова, А.К. Терапия бета-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, COPERNICUS и MERIT HF) / А.К. Рылова, А.В. Розанов // Сердце. – 2003. – Т. 2. – С. 193-196.

95. Рябенко, Д.В. Достижения и эволюция фармакотерапии храни-

ческой сердечной недостаточности / Д.В. Рябенко / Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. – С. 55-64.

96. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15-16. – С. 622-626.

97. Сидоренко, Б.А. Достижения медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. Часть I / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 6. – С. 33-37.

98. Симоненко, В.Б. Диагностическая значимость изменения количества эритроцитов при низкоинтенсивном лазерном облучении крови больных ИБС старших возрастных групп / В.Б. Симоненко, Н.И. Сюч, И.А. Вокуев // Клиническая медицина. – 2002. – № 4. – С. 31-34.

99. Снежицкий, В.А. Фармакотерапия в кардиологии: пособие для врачей / В.А. Снежицкий. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – 416 с.

100. Соболева, Е.В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плеотропные эффекты статинов / Е.В. Соболева, П.А. Лебедев // Вестник СамГУ. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 242-255.

101. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.) / Б.А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 95.

102. Сорока, Н.Ф. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.Ф. Сорока, Т.С. Зыбалова // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 12-15.

103. Состояние системы эритрона у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / О.В. Ромашенко [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 8. – С. 21-24.

104. Структурно-функциональная характеристика эритроцитов у больных прогрессирующей стенокардией на фоне различных схем медикаментозной терапии / А.В. Козин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 76, № 2. – С. 49-53.

105. Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность / А.Т. Тепляков [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 34-40.

106. Утц, С.Р. Низкоинтенсивная лазеротерапия в дерматологии / С.Р. Утц, В.А. Волнухин. – Саратов: изд-во Саратовского ун-та, 1998. – 92 с.

107. Фибрилляция предсердий: учебно-методическое пособие / А.М. Пристром [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2011. – 59 с.

108. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении

декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 63-70.

109. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

110. Шлык, С.В. Кислородтранспортная функция крови и клеточный метаболизм у больных с сердечной недостаточностью различного генеза / С.В. Шлык, В.П. Терентьев, З.И. Микашинович // Тер. Арх. – 1999. – Т. 71, № 2. – С. 78-80.

111. Янковская, Л.В. Кислородтранспортная функция крови и дисфункция эндотелия у больных со стенокардией и артериальной гипертензией / Л.В. Янковская, В.В. Зинчук, М.А. Лис // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 4. – С. 22-27.

112. A randomized trial of beta-blocade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees // Circulation. – 1994. – Vol. 90, № 4. – P. 1765-1773.

113. AARC clinical practice guideline. Sampling for arterial blood gas analysis. American Association for Respiratory Care / K. Shrake [et al.] // Respir. Care. – 1992. – Vol. 37, № 8. – P. 913-917.

114. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation / T.I. Karu [et al.] // Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2005. – Vol. 81. – P. 98-106.

115. Anand, K. Aldosterone inhibition reduces the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure / K. Anand, A.N. Moos, S.M. Mobius // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2006. – Vol. 7. – P. 15-19.

116. Anker, S.D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S.D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 4. – P. 464-470.

117. Anker, S.D. Insight into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia / S.D. Anker, M. Rauchhaus // Curr. Opin Cardiol. – 1999. – Vol. 14. – P. 211-216.

118. Anti-cytokine therapy in chronic heart failure: new approaches and unmet promises. / T. Bachetti [et al.] // European Heart Journal. – 2004. – Vol. 6. – P. 16-21.

119. Bashir, Y. β -Blockers and the failing heart: Is it time for U-turn? / Y. Bashir, W.J. McKenna, A.J. Camm // Brit. Heart J. – 1993. – Vol. 70. – P. 8-12.

120. Bersin, R.M. Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure / R.M. Bersin // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 70, № 5. – P. 443-447.

121. Bialiuk, N.S. Effect of intravenous laser blood irradiation on oxygen transport function in patients with chronic heart failure / N.S. Bialiuk // 7th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists: Book of Abstracts,

Bialystok, 30-31 March 2012 / Medical University of Bialystok; red. P. Muszynski, M. Ducher. – Bialystok: UMB, 2012. – P. 95.

122. Bialiuk, N.S. Metric parameters of erythrocytes and anisocytosis index in patients with chronic heart failure of ischemic aetiology / N.S. Bialiuk // Congress for Young Scientists: Book of Abstracts, Bialystok, 30-31 March 2012 / Medical University of Bialystok; red. P. Muszynski, M. Ducher. – Bialystok: UMB, 2012. – P. 110.

123. Boos, C.J. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? / C.J. Boos, R.A. Anderson, G.Y. Lip // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 136-149.

124. Cardiac myocyte-specific HIF-1 α deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart / Y. Huang [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 1138-1140.

125. Cargill, R.I. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans / R.I. Cargill, D.G. Kiely, B.J. Lipworth // Clin. Sci. (Lond). – 1995. – Vol. 89, № 2. – P. 165-169.

126. Chronic intermittent hypoxia exposure improves left ventricular contractility in transgenic mice with heart failure / J. Naghshin [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2012. – Vol. 113, № 5. – P. 791-798.

127. Ciaccio, M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therap. and Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219-224.

128. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353 (9146). – P. 9-13.

129. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / M.A. Munger [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 723-727.

130. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease / M.A. Fortuno [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. 1495-1506.

131. Closing capacity and gas exchange in chronic heart failure / R. Torchio [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 5. – P. 1330-1336.

132. Cohn, J.N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1667-1675.

133. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) / Packer M. [et al.] // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 142.

134. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit / D. Yildizdas [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2004. – Vol. 89. – P. 176-180.

135. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3722-3728.
136. Damas, J. K. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure / J. K. Damas, L. Gullestad, P. Aukrust // *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. – 2001. – № 2. – P. 271-277.
137. Davies, K.J. Oxidative stress: the paradox of aerobic life / K.J. Davies // *Biochem. Soc. Symp.* – 1995. – Vol. 61. – P. 1-31.
138. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R.B. Schabel [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9665). – P. 739-745.
139. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis / R. Kell [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 70-78.
140. Dzau, V.J. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V.J. Dzau, E. Braunwald // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121 (Apr). – P. 1244-1263.
141. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, Results of the survival and ventricular – enlargement trial. The SAVE Investigators / M.A. Pfeffer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 669-677.
142. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study / P. Jong [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361 (9372). – P.1843-1848.
143. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction / M.J. Haykowsky [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 120-128.
144. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid peroxidation products in experimental cataract of rabbit eyes / M. Mileva [et al.] // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 22, № 9. – P. 679-681.
145. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B.Pitt [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355 (9215). – P. 1582-1587.
146. Efficacy and safety of high dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial / L. Ryden [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1967-1978.
147. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine [et al.] // *New Engl J Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 236-241.

148. Elevated Red Cell Distribution Width Is Associated with Impaired Reverse Ventricular Remodeling and Increased Mortality in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy / J. Rickard [et. al.] // *Congest Heart Fail.* – 2012. – Vol. 18. – P. 79-84.

149. Fowler, B. Disorder of homocysteine metabolism / B. Fowler // *J Inter Metab.* – 1997. – Vol. 20, № 2. – P. 270-285.

150. Fowler, M.B. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure / M.B. Fowler // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 9. – P. 35-39.

151. Francis, G.S. Pathophysiology of chronic heart failure / G.S. Francis // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 110. – P. 37S-46S.

152. Giordano, F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F.J. Giordano // *The Journal Clinical Investigation.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 500-508.

153. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure / W.J. Remme [et al.] // *European Heart Journal.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.

154. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – 1115-1140.

155. Gupta, S. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005 / S. Gupta, L. Neyses // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 644-649.

156. Harding, P.J. Biological variation of blood acid-base status: Consequences for analytical goal-setting and interpretation of results / P.J. Harding, C.G. Fraser // *Clin. Chem.* – 1987. – Vol. 33, № 8. – P. 1416-1418.

157. Hassan, A. The effect of spironolactone use heart failure mortality: a population based study / A. Hassan, L. Cox // *J. Cardiac.* – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 165.

158. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. e85-e151.

159. Homocysteine levels are associated with increased risk of congestive heart failure in patients with and without coronary artery disease / H.T. May [et al.] // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 178-184.

160. Hussain, S.G. Endoplasmic reticulum: Stress, signalling and apoptosis / S.G. Hussain, K.V.A. Ramaiah // *Curr. Sci.* – 2007. – Vol. 93, № 12. – P. 1684-1696.

161. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blockers use: results of CIBIS II / H. Krum [et al.] // *Cardiol.* – 2007. – Vol. 108. – P. 28-34.

162. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin / M. Guazzi [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 7. – P. 1930-1936.

163. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide / M.B. McEntegart [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 829-835.

164. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity / A. Bescond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 263. – P. 498-503.

165. Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.

166. Is the prognosis of heart failure improving? / A. Khand [et al.] // *Am Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 2284-2286.

167. Jacobsen, D.W. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress: time for a reality check? / D.W. Jacobsen // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1182-1184.

168. Kang, P.M. Apoptosis and heart failure: a critical review of the literature / P.M. Kang, S. Izumo // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 1107-1113.

169. Kleemann, R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovascular Research.* – 2008. – Vol. 79. – P. 360-376.

170. Lechat, P. Prevention of heart failure progression: current approaches / P. Lechat // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (Suppl. B). – P. 12-18.

171. Lentz, S.R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? / S.R. Lentz, W.G. Haynes // *Clev. Clin. J. Med.* – 2004. – Vol. 71. – P. 729-734.

172. Lonn, E. Regular review: Drug treatment in heart failure / E. Lonn, R. McKelvie // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320. – P. 1188-1192.

173. Low Diastolic Blood Pressure and Atherosclerosis in Elderly Subjects. The Rotterdam Study / Bots M.L. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 843-848.

174. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein / L. Gavish [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 35, № 5. – P. 369-376.

175. Maeda, K. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patient with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamoto, W. Atsuyuki // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1593-1597.

176. Mann, D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future / D.L. Mann // *Circulation Research.* – 2002. – Vol. 91 (11). – P. 988-998.

177. Mann, D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart / D.L. Mann // *Heart Fail. Rev.* – 2001. – Vol. 6. – P. 71-80.

178. Massie, B.M. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management / B.M. Massie, N.B. Shah // *Am Heart J.* – 1997. – Vol. 133. – P. 703-712.
179. MERIT–HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT–HF) // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
180. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). / A. Hjalmarson [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283, № 10. – P. 1295-1302.
181. Moat, S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45 – P. 345-348.
182. Modest Increase in Peak VO₂ Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results from Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training / A.M. Swank [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 579-585.
183. Murdoch, D.R. Cardiac cachexia – lean and mean. / D.R. Murdoch, J.J.V. McMurray // *Eur. Heart.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1609-1611.
184. Naeije, R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude / R. Naeije // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 52, № 6. – P. 456-466.
185. Nagajothi, B.N. Elevated red cell distribution width in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients presenting with anemia and thrombocytopenia / B.N. Nagajothi, B.A. Braverman // *South Med J.* – 2007. – Vol. 100. – P. 257-259.
186. Nuttall, S.L. Beta-blokers in heart failure. 2. Mode of action / S.L. Nuttall, N.J. Langford, M.J. Kendall // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001. – Vol. 26. – P. 1-4.
187. O'Callaghan, P.A. Treatment of arrhythmias in heart failure / P.A. O'Callaghan, A.J. Camm // *Europ. J. Heart Failure.* – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 133-137.
188. On behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) / K. Swedberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 678-684.
189. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure / T. Tsutamoto [et al.] // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90 (Suppl. I) – P. 381.
190. Prevalence and prognostic significance of left ventricular dysfunction

tion in patients presenting acutely with atrial fibrillation / C. Lin [et al.] // Clin. Med. Insights Cardiol. – 2010. – Vol. 4. – P. 23-29.

191. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study / P. Jong [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1689-1694.

192. Prognostic significance of atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy / A. Takarada [et al.] // Jap. Heart J. – 1993. – Vol. 34. – P. 749-758.

193. Prognostic Value of Change in Red Cell Distribution Width 1 Month after Discharge in Acute Decompensated Heart Failure Patients / J. Oh [et al.] // Circulation Journal. – 2012. – Vol. 76. – P. 109-116.

194. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure / P. Gibelin [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44, 7. – P. 813-816.

195. Proinflammatory cytokines, soluble Fas receptor, nitric oxide and angiotensin converting enzyme in congestive heart failure / W.T. El Sherif [et al.] // Egypt. J. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P. 39-48.

196. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study / De Bruyne M.C. [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. P.467-472.

197. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial / E.S. Chung [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 3133-3140.

198. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure / R.R. van Kimmenade [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 129-136.

199. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort / T.S. Perlstein [et al.] // Arch Intern Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 588-594.

200. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults / K.V. Patel [et al.] // Arch Intern Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 515-523.

201. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients / D.A. Pascual-Figal [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 840-846.

202. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank / G.M. Felker [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 40-47.

203. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure / C.E. Jackson [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 1152-1154.

204. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflamma-

tion, renal function, and nutritional state / Z. Forhecz [et al.] // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – P. 659-666.

205. Red cell distribution width: An inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure / Y. Al-Najjar [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1155-1162.

206. Refsum, H. Homocysteine and cardiovascular disease / H. Refsum, P.M. Ueland // *Annual Review of Medicine.* – 1998. – Vol. 49. – P. 31-62.

207. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease / M. Tonelli [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 163-168.

208. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction / S. Dabbah [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 312-317.

209. Relationship between red cell distribution width and echocardiographic parameters in patients with diastolic heart failure / Atac B Celik [et al.] // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* – 2012. – Vol. 28. – P. 165-172.

210. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 438-444.

211. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure / D.B. Sawyer [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34. – P. 379-388.

212. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation / M.T. Gladwin [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 588. – P. 189-205.

213. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 821-828.

214. Selhub, J. Homocysteine metabolism / J. Selhub // *Annu. Rev. Nutr.* – 1999. – Vol. 19. – P. 217-246.

215. Simpson, K. Lisinopril: a review of its use in congestive heart failure / K. Simpson, B. Jarvis // *Drugs.* – 2000. – Vol. 59. – P. 1149.

216. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 821-828.

217. Systemic inflammation in patients with heart failure / D. Hasper [et al.] // *Eur Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 761-765.

218. The BEST Steering Committee. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST) // *Am J Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 1220-1223.

219. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.]

// Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850-2870.

220. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 1429-1435.

221. The Digitalis Investigation Group. The effect of Digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 525-533.

222. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators / B. Pitt [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.

223. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe / J.G. Cleland [et al.] // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 442-475.

224. The kidney and homocysteine metabolism / A.N. Friedman [et al.] // J. Am Soc. Nephrol. – 2001. – Vol. 12. – P. 2181-2189.

225. The Na⁺/Ca²⁺ exchanger-1 mediates left ventricular dysfunction in mice with chronic intermittent hypoxia / L. Chen [et al.] // J. Appl. Physiol. [Electronic Resource]. – 2010. – Mode of Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006405/>. – Date of Access: 29.09.2012.

226. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: A dose comparison // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 481-489.

227. The prognostic value of CRP protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / G. Liuzzo [et al.] // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417-424.

228. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 378-384.

229. The Role of Tumor Necrosis Factor in the Pathophysiology of Heart Failure / A. M. Feldman [et al.] / JACC. – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 537-544.

230. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 327. – P. 685-691.

231. Townend, G. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / G. Townend, G. Sullivan, G.T. Wilde // Blood Rev. – 1998. – Vol. 12. – P. 23-34.

232. Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery / P. Sonveaux [et al.] // Physiology. – 2007. – Vol. 22. – P. 97-112.

233. Tunér, J. Laser Therapy – Clinical Practice and Scientific Back-

ground / J. Tunér, L. Hode. – Sweden, Grängesberg: Prima Books AB, 2002. – 570 p.

234. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension / C.V. Hampole [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 868-872.

235. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A.P. Maggioni [et al.] // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149. – P. 548-549.

236. Van Wagoner, D.R. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target / D.R. Van Wagoner // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 306-313.

237. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure / D.E. Forman [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 621-626.

238. Verhoef, P. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease / P. Verhoef, M.J. Stampfer // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283-288.

239. Vollset, S.E. Population determinants of homocysteine / S.E. Vollset, H. Refsum, P.M. Ueland // *Am J. Clin Nutr.* – 2001. – Vol. 73 – P. 499-500.

240. Wen, Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension / Y. Wen // *Exp Clin Cardiol.* – 2010. – Vol. 15. – P. 37-40.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Характеристика показателей ЧСС у пациентов с ХСН

Таблица А1 – Показатели ЧСС при ХМ ЭКГ в исследуемых группах пациентов

Показатели	Группа 4 сравнения (n=26)		Группа 1 ДКМП (n=27)		Группа 2 ИКМП (n=49)		Группа 3 ИБС (n=148)		Р					
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	4-1	4-2	4-3	1-2	1-3	2-3
ЧСС_мин день, уд/мин	52	45-61	66	54-87	68	61-76	56	51-65	<0,001	<0,0001	>0,05	>0,05	<0,01	<0,0001
ЧСС_макс день, уд/мин	118	98-131	121	104-143	110	97-140	110	93-129	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
ЧСС мин ночь, уд/мин	49	45-59	66	55-85	64	56-73	52	47-60	<0,001	<0,0001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,0001
ЧСС_макс ночь, уд/мин	78	71-105	102	95-120	92	84-105	86	74-96	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,0001	<0,01
ЧСС ср сут, уд/мин	70	58-84	84	74-93	80	71-88	68	61-77	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,0001	<0,0001

Таблица А2 – Показатели ЧСС при ХМ ЭКГ в группах пациентов в зависимости от стадии ХСН

Показатели	Н0 стадия (1) (n=26)		Н1 стадия (2) (n=66)		Н2а стадия (3) (n=103)		Н2б-3 стадия (4) (n=55)		Р					
	Me	IQR	Me	QR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
ЧСС_мин день, уд/мин	52	45-61	53	49-59	59	53-68	69	61-87	>0,05	<0,01	<0,0001	<0,001	<0,0001	<0,0001
ЧСС_макс день, уд/мин	118	98-131	103	84-120	112	98-135	114	97-140	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
ЧСС мин ночь, уд/мин	49	45-59	50	45-54	55	50-64	68	58-79	>0,05	<0,05	<0,0001	<0,001	<0,0001	<0,0001
ЧСС_макс ночь, уд/мин	78	71-105	81	71-91	91	81-102	100	88-110	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,0001	<0,01
ЧСС ср сут, уд/мин	70	58-84	63	58-68	73	65-81	81	74-92	>0,05	>0,05	<0,01	<0,0001	<0,0001	<0,001

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Характеристика частоты наджелудочковых нарушений ритма у пациентов с ХСН по данным ХМ ЭКГ

Таблица Б1 – Показатели частоты выявления наджелудочковых нарушений ритма при ХМ ЭКГ в группах 1-4

Показатели	Группа 4 сравнения (n=26)		Группа 1 ДКМП (n=27)		Группа 2 ИКМП (n=49)		Группа 3 ИБС (Н1-26) (n=148)		Р					
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	4-1	4-2	4-3	1-2	1-3	2-3
Од_наджел- ЭС_день, кол-во	13	3-197	12	4-18	31	12-82	26	7-102	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел- ЭС_ночь, кол-во	13	3-67	7	2-21	18	6-39	18	4-89	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел-ЭС_сут, кол-во	22	6-330	20	11-47	63	22-155	44	11-200	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел- ЭС_день, кол-во	2	1-4	8	1-23	1	1-5	2	1-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел- ЭС_ночь, кол-во	0	0-9	8	1-60	1	0-5	1	0-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел- ЭС_сут, кол-во	3	1-10	15	3-133	2	1-11	3	1-8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел- ЭС_день, кол-во	3	1-7	1	1-1	2	1-5	1	1-3	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
Груп_Наджел- ЭС_ночь, кол-во	1	0-4	0	0-0	0	0-1	0	0-2	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
Груп_Наджел- ЭС_сут, кол-во	4	1-11	1	1-1	3	1-5	2	1-4	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
СВПТ_сут, кол-во	5	3-6	1	1-2	1	1-1	2	1-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СВПТ_ЧСС	158	128-187	149	135-160	131	128-134	140	120-150	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_мин	43	43-43	69	52-93	64	56-76	62	52-68	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_макс	152	152-152	150	132-161	140	106-163	127	113-148	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	<0,05	>0,05
ПФП_ЧСС_макс	148	133-168	120	120-120	150	101-163	113	95-137	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
ПФП_ЧСС_мин	61	54-67	110	110-110	86	77-99	57	49-65	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	<0,05
ПФП_день, кол-во	2	1-2	1	1-1	1	1-1391	3	2-4	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
ПФП_ночь, кол-во	0	0-1	0	0-0	1	0-201	1	0-2	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05
ПФП_сут, кол-во	2	2-4	1	1-1	2	1-1592	3	3-5	0,0000	>0,05	>0,05	0,0000	0,0000	>0,05

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ Б

Таблица Б2 – Показатели частоты наджелудочковых нарушений ритма при ХМ ЭКГ в группах в зависимости от стадии ХСН

Показатели	H0 стадия (1) (n=26)		H1 стадия (2) (n=66)		H2a стадия (3) (n=103)		H2б-3 стадия (4) (n=55)		p					
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Од_наджел-ЭС_день, кол-во	13	3-197	23	7-186	26	7-117	18	9-48	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел-ЭС_ночь, кол-во	13	3-67	18	4-72	18	3-95	11	6-32	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел-ЭС_сут, кол-во	22	6-330	47	13-200	43	11-270	35	13-69	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_день, кол-во	2	1-4	2	1-5	3	1-8	1	1-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-9	2	1-5	1	0-6	1	0-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_сут, кол-во	3	1-10	5	1-9	4	1-12	2	1-4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_день, кол-во	1	1-3	1	1-3	1	1-3	1	1-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-3	1	0-2	0	0-2	0	0-0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_сут, кол-во	1	1-8	2	1-5	2	1-4	1	1-2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СВПТ_сут, кол-во	5	3-6	2	1-3	2	1-4	1	1-1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СВПТ_ЧСС	158	128-187	138	127-148	131	120-150	137	134-160	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_мин	43	43-43	68	50-76	62	52-69	64	56-89	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_макс	152	152-152	125	106-145	135	114-153	140	111-158	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_ЧСС_макс	148	133-168	118	95-136	110	83-129	120	110-130	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_ЧСС_мин	61	54-67	53	43-66	75	64-93	89	68-110	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_день, кол-во	2	1-2	2	2-3	3	1-4	1391	1-2781	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_ночь, кол-во	0	0-1	1	0-2	1	0-2	201	0-401	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_сут, кол-во	2	2-4	3	2-4	3	2-5	1592	1-3182	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

ОКОНЧАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ Б

Таблица Б3 – Показатели частоты выявления наджелудочковых нарушений ритма при ХМ ЭКГ в группах в зависимости от ФВ лж

Показатели	ФВ<35% (n=39)		ФВ 35-50% (n=106)		ФВ>50% (n=105)		Р		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	2-3
Од_наджел-ЭС_день, кол-во	13	7-31	18	8-51	33	5-187	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел-ЭС_ночь, кол-во	9	3-32	14	3-39	21	4-87	>0,05	>0,05	>0,05
Од_наджел-ЭС_сут, кол-во	20	12-66	38	11-89	64	11-293	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_день, кол-во	2	1-4	1	1-16	2	1-4	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_ночь, кол-во	1	1-4	2	0-6	1	0-5	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Наджел-ЭС_сут, кол-во	2	2-8	4	1-16	3	1-8	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_день, кол-во	1	1-1	2	0-3	1	1-3	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-0	1	0-3	0	0-2	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Наджел-ЭС_сут, кол-во	1	1-2	3	1-5	2	1-5	>0,05	>0,05	>0,05
СВПТ_сут, кол-во	1	1-1	2	1-3	2	1-4	>0,05	>0,05	>0,05
СВПТ_ЧСС	142	128-160	134	133-150	130	123-150	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_мин	67	58-81	62	53-85	62	47-66	>0,05	>0,05	>0,05
ФП_ЧСС_макс	140	121-158	144	114-163	130	106-151	>0,05	>0,05	>0,05
ПФП_ЧСС_макс			110	109-130	120	101-138			>0,05
ПФП_ЧСС_мин			68	64-88	61	52-85			>0,05
ПФП_день, кол-во	0	0-0	3	1-1659	2	1-3	0,0000	0,0000	>0,05
ПФП_ночь, кол-во	0	0-0	1	0-401	0	0-2	0,0000	0,0000	>0,05
ПФП_сут, кол-во	0	0-0	4	1-2875	3	2-4	0,0000	0,0000	>0,05

Частота желудочковых нарушений ритма у пациентов с ХСН

Таблица В1 – Частота желудочковых нарушений ритма в группах по данным ХМ ЭКГ

Показатели	Группа 4 сравнения (n=26)		Группа 1 ДКМП (n=27)		Группа 2 ИКМП (n=49)		Группа 3 ИБС (n=148)		P					
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	4-1	4-2	4-3	1-2	1-3	2-3
Од_Жел-ЭС_день, кол-во	5	2-202	41	9-525	71	11-266	41	6-362	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_Жел-ЭС_ночь, кол-во	4	0-100	32	4-299	19	4-158	32	4-200	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_Жел-ЭС_сут, кол-во	10	3-499	71	14-869	101	16-391	70	10-640	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_день, кол-во	8	2-10	3	2-8	1	1-8	4	1-20	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-3	1	0-6	1	0-6	2	0-9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_сут, кол-во	12	2-13	3	2-14	3	1-14	5	2-34	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_день, кол-во		3-3	143	13-1200	378	19-2042	118	29-1919	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_ночь, кол-во	1	1-1	25	3-178	68	13-727	54	17-343	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_сут, кол-во	3	3-3	168	16-1378	446	46-631	262	46-1262	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_день, кол-во	0	0-0	3	1-5	2	1-17	6	2-16	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-0	0	0-2	1	0-2	3	0-8	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Гр_Жел-ЭС_сут, кол-во	0	0-0	2	1-5	2	1-16	10	2-37	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	<0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_ЧСС	0	0-0	124	121-126	132	124-146	129	109-142	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ЧСС	0	0-0	115	93-120	94	84-105	100	97-108	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_день, кол-во эпизодов	0	0-0	3	0-6	2	1-3	2	1-3	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ночь, кол-во эпизодов	0	0-0	2	1-3	0	0-0	1	0-2	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_сут, кол-во эпизодов	0	0-0	5	3-7	2	1-3	3	2-5	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_день, кол-во эпизодов	2	1-3	6	1-13	1	1-9	6	1-17	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_ночь, кол-во эпизодов	0	0-0	1	0-4	0	0-2	1	0-9	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_сут, кол-во эпизодов	2	1-3	7	1-17	1	1-11	7	1-28	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ПЖТ_длит	4	3-7	8	8-9	6	6-9	10	6-12	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_ЧСС	166	162-170	133	130-147	147	140-157	135	126-154	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_нагрузка	1	0-2	0	0-0	1	0-10	3	1-9	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В

Таблица В2 – Частота желудочковых нарушений ритма в группах в зависимости от стадии ХСН

Показатели	H0 стадия (1) (n=26)		H1 стадия (2) (n=66)		H2a стадия (3) (n=103)		H2б-3 стадия (4) (n=55)		P					
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Од_Жел-ЭС_день, кол-во	5	2-202	28	4-328	40	10-319	84	10-449	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_Жел-ЭС_ночь, кол-во	4	0-100	27	4-181	33	5-158	26	4-278	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Од_Жел-ЭС_сут, кол-во	10	3-499	62	8-533	72	12-572	124	16-629	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_день, кол-во	8	2-10	2	1-6	4	1-50	3	1-8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-3	1	0-4	2	0-23	1	0-6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_сут, кол-во	12	2-13	5	1-11	4	2-68	3	1-14	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_день, кол-во	3	3-8	35	26-785	368	236-13456	351	25-642	0,0000	0,0000	0,0000	<0,05	<0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_ночь, кол-во	1	1-1	20	8-543	61	219-861	23	6-278	0,0000	0,0000	0,0000	<0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_сут, кол-во	4	3-11	68	54-817	587	558-15817	374	31-1930	0,0000	0,0000	0,0000	<0,05	<0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_день, кол-во	0	0-0	2	2-6	7	2-15	3	1-13	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_ночь, кол-во	0	0-0	0	0-5	2	0-7	1	0-4	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Гр_Жел-ЭС_сут, кол-во	0	0-0	2	2-12	7	2-29	1	1-30	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_ЧСС	0	0-0	122	109-130	129	120-144	128	123-165	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ЧСС	0	0-0	103	98-108	99	88-110	109	80-120	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_день, кол-во эпизодов	0	0-0	2	0-3	2	2	4	1-6	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ночь, кол-во эпизодов	0	0-0	1	1-2	0	0-2	0	0-1	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_сут, кол-во эпизодов	0	0-0	4	2-8	3	1-5	1	1-3	0,0000	0,0000	0,0000	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_день, кол-во эпизодов	1	0-3	3	1-17	3	1-10	4	0-8	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_ночь, кол-во эпизодов	0	0-0	1	0-2	1	0-1	1	0-5	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_сут, кол-во эпизодов	2	1-3	4	2-19	4	1-11	5	1-13	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_длит	4	3-7	6	5-8	6	6-9	8	6-13	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_ЧСС	166	162-170	126	125-145	138	130-155	147	134-157	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_нагр	1	0-2	3	1-8	2	1-4	1	0-1	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

ОКОНЧАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В

Таблица В3 – Частота желудочковых нарушений ритма в группах в зависимости от ФВ лж

Показатели	ФВ<35% (n=39)		ФВ 35-50% (n=106)		ФВ>50% (n=105)		Р		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	1-2	1-3	2-3
Од_Жел-ЭС_день, кол-во	144	25-542	42	8-319	22	4-274	>0,05	<0,01	>0,05
Од_Жел-ЭС_ночь, кол-во	47	5-330	26	5-158	18	2-164	>0,05	>0,05	>0,05
Од_Жел-ЭС_сут, кол-во	296	30-2345	73	11-451	53	7-499	>0,05	<0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_день, кол-во	3	1-6	4	1-32	4	1-9	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_ночь, кол-во	1	0-6	3	0-16	2	0-5	>0,05	>0,05	>0,05
Парн_Жел-ЭС_сут, кол-во	4	1-9	5	2-47	5	2-14	>0,05	>0,05	>0,05
Пол_Жел-ЭС_день, кол-во	75	24-2299	375	33-1036	25	5-887	>0,05	<0,05	<0,05
Пол_Жел-ЭС_ночь, кол-во	54	3-348	29	16-634	8	5-227	>0,05	<0,05	<0,05
Пол_Жел-ЭС_сут, кол-во	129	27-2657	404	49-1660	33	13-1114	>0,05	<0,05	<0,05
Груп_Жел-ЭС_день, кол-во	7	1-24	6	2-16	2	2-17	>0,05	>0,05	>0,05
Груп_Жел-ЭС_ночь, кол-во	1	0-4	1	0-4	0	0-8	>0,05	>0,05	>0,05
Гр_Жел-ЭС_сут, кол-во	8	2-28	7	2-20	2	1-8	>0,05	<0,05	<0,05
Груп_Жел-ЭС_ЧСС	127	122-151	128	121-144	121	104-133	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ЧСС	115	109-120	104	95-110	98	88-106	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_день, кол-во эпизодов	1	0-1	3	1-5	2	1-2	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_ночь, кол-во эпизодов	1	0-1	0	0-2	1	0-1	>0,05	>0,05	>0,05
Жел_ритм_сут, кол-во эпизодов	1	1-1	4	2-5	2	2-4	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_день, кол-во эпизодов	3	0-9	4	1-12	2	0-2	>0,05	<0,05	<0,05
ПЖТ_ночь, кол-во эпизодов	1	0-1	2	0-3	0	0-0	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_сут, кол-во эпизодов	4	1-10	6	1-15	2	0-2	>0,05	<0,05	<0,05
ПЖТ_длит	8	6-10	6	5-6	6	6-9	<0,01	>0,05	>0,05
ПЖТ_ЧСС	141	133-148	134	126-153	149	131-161	>0,05	>0,05	>0,05
ПЖТ_нагр	3	0-3	3	1-6	1	0-2	>0,05	>0,05	>0,05

Частота выявления нарушений ритма у пациентов с СН

Таблица Г1 – Сравнение групп 1-4 по частоте выявления нарушений ритма сердца

Показатели	Группа 4 сравнения (n=26)		Группа 1 ДКМП (n=27)		Группа 2 ИКМП (n=49)		Группа 3 ИБС (n=148)		p					
	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	4-1	4-2	4-3	1-2	1-3	2-3
Наджел-ЭС_1000	11,5	3	0	0	2,0	1	10,1	15	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Наджел-ЭС_пар	46,1	12	22,2	6	32,6	16	51,3	76	NS	NS	NS	NS	<0,01	NS
Наджел-ЭС_груп	34,8	9	3,7	1	20,4	10	29,7	44	<0,01	NS	NS	NS	<0,01	NS
СВПТ	7,7	2	14,8	4	14,3	7	12,1	18	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ПФП	23,0	6	3,7	1	8,2	4	12,8	19	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ФП	3,8	1	40,7	11	42,9	21	22,3	33	<0,01	<0,01	<0,05	NS	<0,05	<0,05
Жел-ЭС<30/час	11,5	3	44,4	12	51,0	25	35,8	53	<0,05	<0,01	<0,05	NS	NS	NS
Жел-ЭС>30/час	15,4	4	18,5	5	18,3	9	20,3	30	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Жел-ЭС_пол	7,7	2	26,9	7	26,5	13	12,8	19	<0,05	<0,05	<0,05	NS	NS	<0,05
Жел-ЭС_пар	23,0	6	74,0	19	51,0	25	40,8	60	<0,001	<0,05	<0,05	NS	<0,01	NS
Жел-ЭС_груп	0	0	33,3	9	26,5	13	17,6	41	<0,01	<0,01	<0,05	NS	NS	NS
ПЖТ	7,7	2	33,3	9	28,6	14	18,2	27	<0,05	<0,05	NS	NS	NS	NS

Таблица Г2 – Сравнение групп по частоте выявления нарушений ритма сердца в зависимости от стадии ХСН

Показатели	Н0 стадия (1) (n=26)		Н1 стадия (2) (n=66)		Н2а стадия (3) (n=103)		Н2б-3 стадия (4) (n=55)		p					
	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	отн. знач., %	абс. число б-х	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Наджел-ЭС_1000	11,5	3	10,6%	7	9,7%	10	0,0%	0	NS	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,05
Наджел-ЭС_пар	46,1	12	63,6%	42	39,8%	41	29,0%	16	NS	NS	NS	<0,01	<0,001	NS
Наджел-ЭС_груп	34,8	9	37,8%	25	22,3%	23	12,7%	7	NS	NS	<0,05	<0,05	<0,01	NS
СВПТ	7,7	2	7,6%	5	15,5%	16	12,7%	7	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ПФП	23,0	6	21,2%	14	8,7%	9	3,6%	2	NS	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	NS
ФП	3,8	1	7,6%	5	33,9%	35	43,6%	24	NS	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NS
Жел-ЭС<30/час*	11,5	3	30,3%	20	43,7%	45	47,3%	26	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Жел-ЭС>30/час	15,4	4	21,2%	14	17,5%	18	20,0%	11	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Жел-ЭС_пол	7,7	2	6,1%	4	21,4%	22	23,6%	13	NS	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01	NS
Жел-ЭС_пар	23,0	6	36,4%	24	44,7%	46	65,4%	36	NS	NS	<0,001	NS	<0,001	<0,001
Жел-ЭС_груп	0	0	16,7%	11	22,3%	23	25,4%	14	<0,05	<0,01	<0,001	NS	NS	NS
ПЖТ	7,7	2	16,7%	11	22,3%	23	30,9%	17	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS

Научное издание

Снежицкий Виктор Александрович
Белюк Наталья Станиславовна
Зуховицкая Елена Владимировна

**АРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:
КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Монография

Под редакцией профессора В.А. Снежицкого

Ответственный за выпуск В.В. Зинчук

Компьютерная верстка М.Я. Милевской
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 11.02.2014.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 12,56. Уч.-изд. л. 9,38. Тираж 100 экз. Заказ 29.

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.