

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.12-008.313.2:616.124.2-008]-037-07

МАТЮКЕВИЧ
Марина Чеславовна

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Снежицкий Виктор Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Якубова Людмила Валерьевна,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Курлянская Елена Константиновна,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по терапевтической помощи государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Оппонирующая организация: Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 17 апреля 2024 года в 12:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2grsmu@gmail.com

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

Автореферат разослан 15 марта 2024 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) – значимая проблема системы общественного здравоохранения во всем мире, которая является наиболее частой причиной первой госпитализации пациентов старше 65 лет и незапланированных повторных госпитализаций [PINNACLE, 2019].

СН в качестве общего конечного пути для любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) всегда сопровождается рядом сопутствующих состояний, в частности нарушениями ритма. Присоединение фибрилляции предсердий (ФП) даже на фоне оптимальной медикаментозной терапии повышает риск прогрессирования СН. В структуре смертности пациентов с СН и ФП до 30% случаев приходится на внезапную сердечную смерть (ВСС). Пациенты, у которых развивается ВСС, чаще страдают постоянной/персистирующей формой ФП (82,9%), имеют инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% [ENGAGE AF-TIMI 48, 2016].

В ряде исследований продемонстрирована связь между ФП и опасными желудочковыми аритмиями (ЖА). Изучение электрокардиографических (ЭКГ) маркеров электрической нестабильности миокарда важно в понимании электрофизиологических основ возникновения ЖА и ВСС [Kim Y. G., 2021].

Натрийуретические пептиды (НУП) – значимые маркеры для СН и ФП. Роль НУП и их место в патогенезе данных заболеваний противоречивы, не ясно, является ли взаимосвязь уровней НУП с ФП и СН идентичной [Brady P. F., 2022; Shomanova Z., 2020]. Дополнительно научный и практический интерес представляет изучение генетической предрасположенности к недостаточности системы НУП и ее адаптивных функций, а также связи между генотипом и концентрацией НУП [Nahn M., 2022].

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучения маркеров опасных ЖА, а также поиска широкодоступных в клинической практике предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий (КВС) и исходов у пациентов с СН и ФП. Помимо диагностики и лечения, следует приложить усилия для улучшения профилактики не только развития СН, но и ее прогрессирования. Результаты такого рода исследований будут способствовать улучшению качества жизни и прогноза у данного контингента пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности

Республики Беларусь на 2021 – 2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационное исследование выполнено на базе 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (ГрГМУ) при поддержке гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава ГрГМУ «Молекулярно-генетические предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий», утвержденного приказом ректора ГрГМУ от 01.06.2021 № 214 (срок выполнения: 01.06.2021 – 31.05.2022).

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры внутренних болезней ГрГМУ по теме: «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка» (№ государственной регистрации: 20213634; срок выполнения: 01.01.2021 – 31.12.2023).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: определить электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры желудочковых аритмий, а также их значимость в прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ <50%) и постоянной/длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП.

Задачи исследования:

1. Оценить стандартные и интегральные ЭКГ-показатели (продолжительность комплекса QRS, дисперсия комплекса QRS (QRSd), фрагментация комплекса QRS (fQRS), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) и величина пространственного угла (QRS-T) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) и постоянной/длительно персистирующей формой ФП, определить их связь с развитием неустойчивой желудочковой тахикардии (нуЖТ).

2. Определить связь стандартных и интегральных ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда (QRSd, fQRS, QTc, пространственный угол QRS-T) с риском госпитализации из-за прогрессирования СН у данного контингента пациентов.

3. Определить концентрации субстратов системы НУП, а именно предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP), оценить их взаимосвязь с уровнем циркулирующего неприлизина (NEP) у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП. Оценить прогностическую значимость субстратов системы НУП в отношении риска госпитализации из-за прогрессирования СН у данного контингента пациентов.

4. Изучить распределение однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNPs) генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME соответственно), и их связь с концентрацией субстратов системы НУП у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

5. Оценить связь однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME соответственно), с риском развития неблагоприятных КВС у данного контингента пациентов.

6. Разработать многофакторную модель (математический калькулятор) для формирования групп высокого риска прогрессирования СН, требующего госпитализации, у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП. Провести анализ прогностических маркеров развития неблагоприятных КВС у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и нуЖТ.

Объект исследования: пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, постоянной/длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП с нуЖТ и без таковой; пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, синусовым ритмом (СР) с нуЖТ и без таковой; пациенты, сопоставимые по полу и возрасту с исследуемыми группами, не имеющие ССЗ.

Предмет исследования: стандартные и интегральные показатели ЭКГ, показатели холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры, концентрации субстратов системы НУП и циркулирующего NEP, молекулярно-генетическое тестирование (распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфных вариантов генов-кандидатов системы НУП).

Научная новизна

Определены стандартные и интегральные ЭКГ-показатели, которые служат маркерами, ассоциированными с наличием нуЖТ. Оценена прогностическая значимость изученных ЭКГ-показателей в отношении прогрессирования СН у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

Изучены взаимосвязи компонентов системы НУП (ANP, BNP и NT-proBNP) с уровнем циркулирующего NEP у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП. Определены пороговые значения субстратов системы НУП для прогнозирования неблагоприятных КВС у данного контингента пациентов.

Впервые изучено распределение однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME соответственно), в селективной выборке белорусской популяции, а именно у лиц, страдающих ИБС, со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Впервые изучена связь однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME соответственно), с концентрацией субстратов системы НУП у лиц с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП и СР.

Впервые изучена связь однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME соответственно), с риском развития неблагоприятных КВС у лиц с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

Разработан метод оценки риска прогрессирования СН, требующего госпитализации, у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

Определены предикторы неблагоприятных КВС у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и нуЖТ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной/длительно персистирующей формой ФП стандартные и интегральные ЭКГ-показатели электрической нестабильности миокарда, такие как продолжительность, дисперсия и фрагментация комплекса QRS, величина пространственного угла QRS-T и продолжительность скорректированного интервала QT, являются маркерами, ассоциированными с развитием неустойчивой желудочковой тахикардии и определены предикторами прогрессирования СН, требующего госпитализации.

2. Для пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП характерны более высокие концентрации субстратов системы НУП (ANP, BNP и NT-proBNP) в сравнении с пациентами со сниженной систолической функцией ЛЖ

и синусовым ритмом. Повышенные уровни BNP и NT-proBNP служат маркерами, ассоциированными с развитием неустойчивой желудочковой тахикардии, а повышенный уровень ANP выступает независимым предиктором прогрессирования СН, требующего госпитализации.

3. У пациентов с хронической ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП распределение частот аллелей и генотипов однонуклеотидного полиморфного варианта (Т-381С) rs198389 гена NPPB сопоставимо с таковым у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом носительство минорного аллеля (С) rs198389 гена NPPB ассоциировано с более высокой концентрацией BNP, присутствие в генотипе аллеля (С) rs198389 гена NPPB также ассоциировано с повышенным риском прогрессирования СН, требующего госпитализации у данного контингента пациентов.

4. Пациенты с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и неустойчивой желудочковой тахикардией имеют более высокий риск развития неблагоприятного КВС в сравнении с пациентами без эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии. По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами острого КВС у данного контингента пациентов определены повышение концентрации BNP, показатель дисперсии комплекса QRS и количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем автором сформулированы цель и задачи исследования, в соответствии с которыми определены критерии включения и невключения пациентов в исследование, разработан дизайн исследования (вклад диссертанта 80%).

Автором самостоятельно разработана первичная учетная документация, выполнен патентно-информационный поиск, осуществлены набор пациентов в исследуемые группы и их клиническое обследование. Автором самостоятельно выполнены запись и интерпретация ЭКГ-показателей, полученных при помощи цифровой программы «Интекард 7.3». Методика и интерпретация результатов ХМ ЭКГ и ЭхоКГ выполнены совместно со специалистами диагностического отделения учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» (ГОККЦ) [32–А]. Проведение иммуноферментного анализа сыворотки крови, выделение ДНК и молекулярно-генетическое тестирование выполнены на базе научно-исследовательской лаборатории научно-исследовательской части ГрГМУ под руководством старшего научного сотрудника В. Р. Шулика [18–А] и кандидата

медицинских наук, доцента Т. Л. Степура [11–А, 12–А, 30–А]. Статистические расчеты выполнены с консультативно-методической помощью старшего преподавателя кафедры медицинской и биологической физики ГрГМУ А. В. Копыцкого [5–А, 7–А, 34–А], вклад диссертанта – 80%.

Автором лично выполнен анализ медицинской документации, произведены обработка, теоретическое обобщение и интерпретация полученных результатов, сформирована компьютерная база данных, подготовлены публикации и оформлена диссертационная работа с применением компьютерных технологий, вклад диссертанта – 85%.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий [1–А–12–А], сборниках материалов и тезисов конференций [13–А–30–А], иных журналах [31–А–33–А]. Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [34–А].

Личный вклад автора в проведенной работе оценивается в 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде устных и стендовых докладов на отечественных и международных научно-практических конференциях: VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гродно, 2021); VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (Нижний Новгород, 2022); 87-й Международной научной конференции молодых ученых (Курск, 2022); VI Международном молодежном научно-практическом форуме (Оренбург, 2022); IX Международном молодежном медицинском форуме (Архангельск, 2022); 80-й Международной научно-практической конференции молодых ученых (Волгоград, 2022); Республиканской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Д. А. Маслакова (Гродно, 2022); XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гомель, 2022); VII Международной научно-практической конференции молодых ученых (Екатеринбург, 2022); межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Самара – Саратов – Москва – Санкт-Петербург, 2022); Республиканской научно-практической конференции (Гродно, 2022); IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гродно, 2022); XI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Минск, 2023).

Результаты исследований внедрены в лечебную работу отделения интервенционной кардиологии ГОККЦ, кардиологического отделения учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно», терапевтического отделения учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно», что подтверждено 3 актами внедрения в лечебный процесс. Материалы исследования внедрены в учебную программу подготовки студентов 6 курса, а также ординаторов и врачей кардиологического и терапевтического профиля на факультете повышения квалификации и переподготовки ГрГМУ (4 акта внедрения в учебный процесс).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликованы 34 печатные работы общим объемом 14,58 авторского листа: 12 статей общим объемом 10,9 (единолично 8,5) авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 9 статей и 9 тезисов докладов в сборниках научных трудов и материалах съездов, конференций общим объемом 0,8 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,08 авторского листа, а также 2 статьи в международных журналах на английском языке и 1 монография в рамках темы диссертационного исследования в соавторстве (объем 2,8 авторского листа).

Все работы опубликованы в открытой печати и в полном объеме отражают результаты исследований, представленных в диссертации, раскрывают ее цель и задачи.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением оригинальных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 152 использованных источника (на русском языке – 10, на иностранном языке – 142), список публикаций соискателя ученой степени – 34 работы (20 страниц). Диссертационная работа иллюстрирована 31 рисунком (15 страниц), содержит 37 таблиц (22 страницы) и включает 2 приложения (10 страниц). Полный объем диссертации – 155 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Данное исследование – одноцентровое открытое проспективное когортное. Дизайн исследования разработан в соответствии с основными принципами Good Clinical Practice, направленными на защиту прав, безопасности и конфиденциальности участников клинического исследования, а также точность и достоверность данных, собранных в ходе клинического исследования.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 69 лет; хронические формы ИБС; постоянная/длительно персистирующая (>12 месяцев) форма ФП. **Критерии невключения:** пароксизмальная форма ФП; брадисистолический вариант ФП; прием комбинированного препарата сакубитрил/валсартана; пациенты с СН с улучшенной ФВ ЛЖ; острый коронарный синдром (ОКС): впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия напряжения; ИМ менее 6 месяцев в анамнезе; стеноз коронарной артерии >90%; острый миокардит; острая СН; хроническая СН IV функционального класса по New York Heart Association (ФК IV NYHA); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) менее 6 месяцев в анамнезе; подтвержденная коронавирусная инфекция менее 6 месяцев в анамнезе; хроническая ревматическая болезнь сердца; оперированные клапанные пороки любой локализации; имплантированный кардиовертер-дефибриллятор или электрокардиостимулятор; полная блокада одной из ножек пучка Гиса; выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/м²); гипо- или гиперкалиемия; клинически значимое изменение уровней гормонов щитовидной железы; сахарный диабет в стадии декомпенсации или наличие его осложнений; врожденное или медикаментозно обусловленное удлинение интервала QT; наличие активного инфекционного или онкологического процесса; отказ пациента от участия в исследовании.

Всего в исследование были включены 199 пациентов. Согласно цели и задачам исследования были сформированы группы пациентов. **Группа 1** (n=48): пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и нуЖТ. **Группа 2** (n=44): пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, постоянной/длительно персистирующей формой ФП без нуЖТ. **Группа 3** (n=21): пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, СР и нуЖТ. **Группа 4** (n=51): пациенты с ИБС, ФВ ЛЖ <50%, СР без нуЖТ. **Контрольная группа** (n=35): пациенты, сопоставимые по полу и возрасту с исследуемыми группами, не имеющие ССЗ.

Конечные точки исследования: госпитализация, связанная с прогрессированием СН; комбинированная конечная точка: госпитализация из-за прогрессирования СН и/или смерть от ССЗ и/или острое коронарное событие и/или ОНМК или системная тромбоэмболия; смерть от всех причин. Критерии прогрессирования СН: повышение ФК СН по NYHA в сочетании с увеличением концентрации NT-proBNP и необходимостью инфузионной диуретической терапии. Острое коронарное событие: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия напряжения, ИМ.

Наступление конечных точек исследования оценивалось методом телефонного контакта через 12 и 24 месяца от момента включения в исследование.

Клинико-anamнестическое обследование пациентов включало физикальное обследование, изучение предоставленной медицинской документации (при наличии). Общее лабораторное обследование. Тест с 6-минутной ходьбой.

ЭхоКГ проводилась при помощи ультразвуковой системы VIVID – E95 фирмы GE Medical Systems по стандартному протоколу. Запись цифровой ЭКГ проведена при помощи компьютерной программы «Интекард 7.3» (Кардиан, РБ) в 12 отведениях, продолжительностью 2 и 5 минут. Продолжительность комплекса QRS рассчитывалась вручную по самому широкому комплексу в любом отведении. Показатель QRSd рассчитан как разница между максимальным и минимальным значениями QRS. Интегральные показатели fQRS и пространственный угол QRS-T оценены автоматически. Продолжительность интервала QT рассчитывалась во II стандартном отведении или в отведении с наиболее четким зубцом T. У пациентов с ФП продолжительность QTс рассчитывалась автоматически и вручную как усредненное значение 10 последовательных циклов. Коррекция интервала QT осуществлялась по формулам Fridericia, Framingham и Hodges. ХМ ЭКГ проведено при помощи аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-04-8» (ИНКАРТ, РФ) с оценкой среднесуточных показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также количественной и качественной оценкой ЖА. Количественное определение уровней ANP, BNP, NT-proBNP и NEP в сыворотке венозной крови выполнялось с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) Human ELISA Kit согласно инструкции, предоставленной производителем (FineTest, Китай). Генетическое тестирование проведено при помощи прибора для проведения полимеразной цепной реакции Rotor-Gene Q-5 (PLEX HRM) с использованием тестов TaqMan MasterMix и TaqMan SNP Genotyping Assays согласно инструкции к представленной запатентованной технологии Applied Biosystems (California 94404, США).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия) и RStudio (с версией языка R 4.1).

Основные результаты исследования

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту, преобладали пациенты мужского пола (таблица).

Таблица – Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту

	СН и ФП (n=92)		СН и СР (n=72)	
	с нуЖТ (n=48)	без нуЖТ (n=44)	с нуЖТ (n=21)	без нуЖТ (n=51)
Возраст, лет	61,5 [54,5; 65]	58,5 [51,5; 62,5]	60 [57; 63]	59 [53; 62]
Мужской пол, n (%)	43 (89,6)	35 (79,5)	19 (90,5)	32 (82,1)

Группы были сопоставимы по наличию факторов риска развития и прогрессирования ССЗ, а также по структуре ССЗ (наличие и степень АГ, форма ИБС, фенотип СН и ФК СН по NYHA) ($p>0,05$). У всех пациентов была принята тактика контроля ЧСС. Основная группа антиаритмических препаратов, на фоне которых проводилось обследование – бета-адреноблокаторы. Амiodарон был назначен после дообследования по показаниям. При подгрупповом анализе (в зависимости от наличия нуЖТ) значимых различий в структуре терапии и дозах принимаемых препаратов не наблюдалось.

Несмотря на то, что медианные показатели ср/суточной ЧСС в группе пациентов с СН и ФП находились в целевом диапазоне, они были значимо выше в сравнении с группой с СН и СР (средняя ЧСС за сутки 86 [74; 97] уд/мин против 76 [68; 85] уд/мин, $p<0,0001$).

При сравнительном анализе ЭхоКГ-показателей исследуемых групп для пациентов с СН, ФП и нуЖТ в сравнении с группой с СН, ФП без нуЖТ характерны: бóльший размер левого предсердия (ЛП) (передне-задний 47 [43; 50] мм против 45 [42; 47], $p=0,01$, бóльшие индексы конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ (иКДО ЛЖ 102 [90; 120,8] мл/м² против 89,9 [76,9; 104] мл/м², $p=0,02$ и иКСО ЛЖ 60,8 [50,4; 77,1] мл/м² против 50 [41; 62,8] мл/м², $p=0,021$, соответственно). При сравнении показателей ФВ ЛЖ между группами СН с ФП и нуЖТ и СН с ФП без нуЖТ различия не достигли уровня статистической значимости: 40 [37; 46] % против 42 [38,5; 46,5] %, $p=0,09$.

На первом этапе исследования проанализированы стандартные и интегральные параметры ЭКГ. Показатель fQRS чаще встречался

у пациентов с нуЖТ в сравнении с пациентами без нуЖТ как при ФП (37 (77,1%) и 18 (40,9%), $p < 0,01$, соответственно), так и при СР.

Для пациентов с ФП и нуЖТ в сравнении с пациентами с ФП без нуЖТ характерны: бóльшая продолжительность QRS (109 [99; 116] мс и 102 [98; 110,5] мс, $p = 0,02$, соответственно), QRSd (34,5 [21; 44] мс и 25 [22; 42] мс, $p = 0,034$, соответственно), а также бóльшая величина угла QRS-T (128,5 [77; 129] и 81 [47,5; 118], $p = 0,01$, соответственно). В исследуемых группах продолжительность QTc, рассчитанная по формулам Fredericia и Hodges, находилась в пределах нормальных значений, но в подгруппе пациентов с ФП и нуЖТ показатели выше в сравнении с группой с ФП без нуЖТ: 409 [396,5; 423,5] мс против 391 [384; 409] мс, $p = 0,024$ и 416 [403; 424] мс против 401 [387; 416] мс, $p = 0,044$, соответственно).

Для оценки риска наличия нуЖТ у пациентов с СН и ФП проведен ROC-анализ, определены пороговые значения для каждого из ЭКГ-маркеров и рассчитаны отношения шансов (ОШ), рисунок 1.

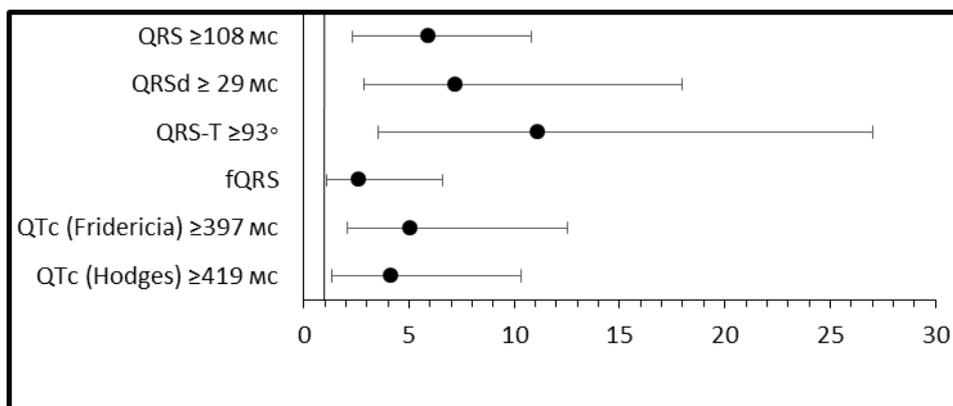


Рисунок 1 – График отношения шансов развития нуЖТ

Пациенты с ИБС, СН и постоянной/длительно персистирующей формой ФП на фоне целевых показателей среднесуточных ЧСС в сравнении с лицами с СР имеют более высокие уровни BNP (327,15 [246; 634] пг/мл и 284 [124; 550] пг/мл, $p = 0,02$, соответственно); NT-proBNP (2258 [1865; 3920] пг/мл и 1677 [1196,5; 2199,5] пг/мл, $p < 0,0001$, соответственно); ANP (178,9 [148; 276] пг/мл и 146,9 [131,5; 167,4] пг/мл, $p = 0,03$, соответственно).

Для лиц с нуЖТ характерны более высокие концентрации BNP и NT-proBNP в сравнении с пациентами без нуЖТ как среди пациентов с ФП (BNP 444,3 [307,6; 837,9] пг/мл и 242 [245,5; 380] пг/мл, $p = 0,001$; NT-proBNP 2961 [2103; 4550] пг/мл и 1824 [1668,5; 2399,5] пг/мл, $p < 0,001$, соответственно), так и среди пациентов с СР.

При помощи ROC-анализа для BNP и NT-proBNP определены пороговые значения и рассчитаны ОШ развития нуЖТ у пациентов с ИБС, СН

и постоянной/длительно персистирующей формой ФП. Для уровня BNP $\geq 407,62$ пг/мл, ОШ=2,45 \pm 0,272 [95% ДИ 1,441-4,181], для NT-proBNP ≥ 1867 пг/мл, ОШ=4,57 \pm 0,419 [95% ДИ 2,019-10, 422].

Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs198389 гена NPPB у пациентов с СН и ФП сопоставимо с таковым у лиц контрольной группы (генотип ТТ 28 (30,4%) и 13 (37,1%), $\chi^2=0,52$, $p=0,47$; генотип ТС 49 (53,3%) и 15 (42,9%), $\chi^2=1,1$, $p=0,29$; генотип СС 15 (16,3%) и 7 (20%), $\chi^2=0,24$, $p=0,62$), аллель (С) 79 (42,9%) и 29 (41,4%), $\chi^2=0,05$, $p=0,83$, соответственно). У лиц с СН и ФП носительство минорного аллеля (С) rs198389 NPPB ассоциировано с более высоким уровнем BNP (355 [298,6; 607,3] пг/мл и 247,3 [244; 365,2] пг/мл, $p=0,01$).

Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs5068 гена NPPA у пациентов с СН и ФП сопоставимо с таковым у лиц контрольной группы (генотип АА 80 (87%) и 29 (82,9%), $\chi^2=0,35$, $p=0,55$; аллель (А) 12 (6,5%) и 6 (8,6%), $\chi^2=0,32$, $p=0,57$, соответственно). Генотип GG rs5068 NPPA не обнаружен. Связи между уровнем ANP и SNP rs5068 NPPA не выявлено.

Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs989692 гена MME у пациентов с СН и ФП сопоставимо с таковым у лиц контрольной группы (генотип ТТ 19 (21%) и 13 (37,1%), $\chi^2=3,66$, $p=0,06$; генотип ТС 49 (53%) и 15 (42,9%), $\chi^2=1,1$, $p=0,3$; генотип СС 24 (26%) и 7 (20%); $\chi^2=0,51$, $p=0,48$; аллель (Т) 87 (46,3%) и 29 (41,4%), $\chi^2=0,7$, $p=0,4$, соответственно). Пациенты с генотипом ТТ rs989692 MME имели более высокие уровни NT-proBNP в сравнении с носителями генотипа СС rs989692 MME (2992 [886; 4885] пг/мл и 964 [655,1; 1724] пг/мл, $p=0,02$, соответственно). Связи между rs989692 MME и ANP, BNP, NEP не установлено.

В результате проспективного наблюдения установлено, что за средний период наблюдения 12,1 (от 9 до 14) месяца 92 пациентов с СН и ФП из-за прогрессирования СН были госпитализированы 25 (27,2%).

При помощи ROC-анализа определены пороговые значения и рассчитаны ОШ для ЭКГ предикторов прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП: для QRS ≥ 110 мс, ОШ=1,12 \pm 0,378 [95% ДИ 1,095-5,703], $p=0,026$; для QRSd $\geq 35,00$ мс, ОШ=5,02 \pm 0,39 [95% ДИ 2,336-10,783], $p=0,006$; для угла QRS-T $\geq 124^\circ$, ОШ=1,92 \pm 0,288 [95% ДИ 1,175-4,376], $p=0,04$.

При помощи ROC-анализа определены пороговые уровни и рассчитаны ОШ для НУП в отношении повышенного риска прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП: для ANP ≥ 226 пг/мг, ОШ=6,87 [95% ДИ 2,49-18,9], $p<0,001$; для BNP ≥ 512 пг/мг, ОШ=3,22 [95% ДИ 1,24-8,33], $p=0,005$; для NT-proBNP ≥ 2184 пг/мг, ОШ=5,58 [95% ДИ 2,1-15,2], $p<0,001$.

Носительство минорного аллеля (С) rs198389 NPPB ассоциировано с повышенным риском прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП, ОШ=2,071 [95% ДИ 1,072-4,001], $p < 0,05$.

С целью разработки метода оценки риска госпитализации из-за прогрессирования СН выполнен статистический анализ с построением и фильтрацией всех возможных моделей, пошаговой селекцией комбинации предикторов с оптимальными параметрами модели, построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи (формула):

$$Z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4$$

где $b_0 = -4,4$;

$b_1 = -2,62$;

$b_2 = 0,0005$;

$b_3 = 0,1$;

$b_4 = 0,2$;

X_1 = фенотип СН, определяемый по показателю ФВ ЛЖ. СН со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) принимает значение «0», СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (от 41 до 49%) принимает значение «1»;

X_2 = уровень NT-proBNP (пг/мл);

X_3 = продолжительность дисперсии комплекса QRS (мс);

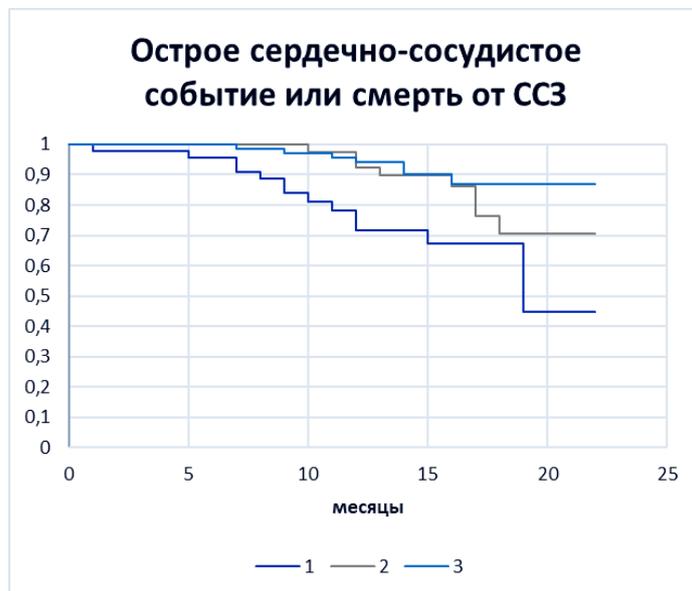
X_4 = количество эпизодов нуЖТ за сутки.

При значении $Z_0 > -0,1224$ принимается решение об отнесении испытуемого к группе высокого риска прогрессирования СН в течение 12 месяцев. Чувствительность метода – 92%, специфичность – 82%, общая точность – 84,78%. Площадь под ROC-кривой – 0,922, что свидетельствует о достаточной предсказательной способности модели.

За средний период наблюдения 22,2 (от 18 до 24) месяца пациенты с СН, ФП и нуЖТ имели более высокий риск наступления комбинированной конечной точки по сравнению с пациентами с ФП без нуЖТ (HR=1,92 [95% ДИ 1,241-3,088], $p=0,02$) и по сравнению с пациентами с СР (HR=2,83 [95% ДИ 1,661-4,832], $p < 0,001$). Риск наступления комбинированной конечной точки между группами пациентов с ФП и СР был сопоставим (HR=1,45 [95% ДИ 0,762-2,756], $p=0,129$), рисунок 2.

Риск смерти от ССЗ в группе с СН, ФП и нуЖТ статистически значимо не различался по сравнению с группой с СН и ФП без нуЖТ (HR=2,39 [95% ДИ 1,091-11,74], $p=0,28$) и с группой СН и СР (HR=5,31 [95% ДИ 1,01-43,84], $p=0,12$). Риск смерти от ССЗ между лицами с ФП и СР был сопоставим (HR=1,16 [95% ДИ 0,07-17,99], $p=0,92$).

Предикторами развития неблагоприятного КВС в группе пациентов с ИБС, СН, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и нуЖТ определены уровень BNP ≥ 575 пг/мл, ОШ=3,04 [95% ДИ 1,337-6,909], $p=0,004$; QRSd ≥ 38 мс, ОШ=2,54 [95% ДИ 1,289-5,837], $p=0,02$; количество эпизодов нуЖТ за сутки ≥ 8 , ОШ=3,37 [95% ДИ 1,723-6,593], $p=0,006$.



1 – группа СН + ФП + нуЖТ; 2 – группа СН + ФП; 3 – группа СН + СР
Примечание – 1 vs 2, $p=0,02$; 1 vs 3, $p<0,001$; 2 vs 3, $p=0,129$

Рисунок 2 – Кривая Каплана – Мейера

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. ЭКГ маркерами, ассоциированными с развитием нуЖТ у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП определены: QRS ≥ 108 мс, ОШ=2,94 \pm 0,48 [95% ДИ 1,33-15,1], QRSd ≥ 29 мс, ОШ=7,18 \pm 0,47 [95% ДИ 2,86-18,01], величина пространственного угла QRS-T $\geq 93^\circ$, ОШ=11,12 \pm 0,53 [95% ДИ 3,9-27,93], наличие fQRS в бассейне левой коронарной артерии, ОШ=2,64 \pm 0,46 [95% ДИ, 1,1-6,55], а также продолжительность QTc, рассчитанная по формуле Fridericia, ОШ=5,06 \pm 0,45 [95% ДИ 2,06-12,5] [6–А, 9–А, 21–А, 23–А, 25–А].

2. ЭКГ-предикторами прогрессирования СН, требующего госпитализации для пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП определены продолжительность QRS, QRSd и величина пространственного угла QRS-T. Риск прогрессирования СН возрастает при QRS ≥ 110 мс, ОШ=1,12 \pm 0,378 [95%

ДИ 1,095-5,703]; продолжительности QRSd ≥ 35 мс, ОШ=5,02 \pm 0,39 [95% ДИ 2,336-10,783]; величине пространственного угла QRS-T $\geq 124^\circ$, ОШ=1,92 \pm 0,288 [95% ДИ 1,175-4,376] [6–А, 8–А, 13–А, 21–А, 25–А, 27–А].

3. Пациенты с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП на фоне целевых показателей среднесуточной ЧСС в сравнении с лицами с СР имеют более высокие уровни BNP (327,15 [246; 634] пг/мл и 284 [124; 550] пг/мл, $p=0,02$, соответственно); NT-proBNP (2258 [1865; 3920] пг/мл и 1677 [1196,5; 2199,5] пг/мл, $p<0,0001$, соответственно); и ANP (178,9 [148; 276] пг/мл и 146,9 [131,5; 167,4] пг/мл, $p=0,03$, соответственно). Установлена положительная корреляционная связь между уровнями NEP и BNP ($r=0,25$; $p<0,05$), при этом корреляционная связь отсутствовала в группе с СН и ФП, но сохранялась в группе с СН и СР ($r=0,3$; $p<0,05$). Положительная корреляционная связь между уровнями NEP и ANP ($r=0,45$; $p<0,05$) сохранялась независимо от наличия ФП и составила в группе с СН и ФП ($r=0,41$; $p<0,05$), в группе с СН и СР ($r=0,45$; $p<0,05$). Значимыми маркерами из представителей семейства НУП, ассоциированными с нУЖТ у лиц с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП определены: концентрация BNP $\geq 407,6$ пг/мл, ОШ=2,45 \pm 0,272 [95% ДИ 1,441-4,181], $p=0,001$ и концентрация NT-proBNP ≥ 2867 пг/мл, ОШ=4,57 \pm 0,419 [95% ДИ 2,019-10,422], $p<0,001$. По результатам регрессионного анализа значимыми предикторами прогрессирования СН, требующего госпитализации для пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП определены: концентрация BNP ≥ 512 пг/мл, ОШ=3,22 [95% ДИ 1,24-8,33], $p=0,005$ и NT-proBNP ≥ 2184 пг/мл, ОШ=5,58 [95% ДИ 2,1-15,2], $p<0,001$. По результатам многофакторного регрессионного анализа уровень ANP ≥ 226 пг/мл является независимым предиктором прогрессирования СН, ОШ=6,87 [95% ДИ 2,49-18,9], $p<0,001$ [1–А, 3–А, 4–А, 7–А, 13–А, 14–А, 17–А, 20–А, 22–А, 24–А, 26–А, 33–А].

4. В селективной выборке белорусской популяции распределение частот и генотипов полиморфных вариантов генов системы НУП (rs198389 NPPB, rs5068 NPPA и rs989692 MME) у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП сопоставимо с таковым у лиц, не страдающих ССЗ. Для лиц с генотипом ТТ и ТС rs198389 NPPB характерен более высокий уровень BNP в крови по сравнению с носителями того же генотипа, но с СР (247,3 [244,6; 365,2] пг/мл против 105,6 [95; 245] пг/мл, $p<0,05$ и 346,7 [248,1; 574,5] пг/мл против 153 [102,8; 408,2] пг/мл, $p<0,05$, соответственно). У лиц с СН и ФП связи между уровнем NT-proBNP и генотипом не установлено [11–А, 16–А, 19–А, 28–А].

5. При изучении связи между SNPs генов системы НУП (rs198389 NPPB, rs5068 NPPA и rs989692 MME) установлено, что носительство минорного аллеля (С) rs198389 NPPB ассоциировано с более высоким уровнем BNP (355 [298,6; 607,3] пг/мл и 247,3 [244; 365,2] пг/мл, $p=0,01$, соответственно), носители генотипа СС rs198389 NPPB имели более высокие концентрации BNP в сравнении с пациентами с генотипом ТС rs198389 NPPB (418 [261,4; 1096] пг/мл и 276,5 [242,3; 574,5], $p<0,05$, соответственно) и в сравнении с генотипом ТТ rs198389 NPPB (418 [261,4; 1096] пг/мл и 246,4 [242,4; 380,8], $p<0,005$, соответственно). Уровень NT-proBNP у пациентов с СН значительно различался в зависимости от генотипа rs989692 MME, лица с генотипом ТТ rs989692 MME имели более высокие уровни NT-proBNP в сравнении с лицами с генотипом СС rs989692 MME (2992 [886; 4885] пг/мл и 964 [655,1; 1724] пг/мл, $p=0,02$, соответственно). Связи между rs989692 MME и уровнями ANP и BNP, а также уровнем циркулирующего NEP не установлено. Связи между уровнем ANP и SNP rs5068 NPPA не выявлено.

Носительство минорного аллеля (С) у пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП ассоциировано с более неблагоприятным течением СН и повышенным риском прогрессирования СН, требующего госпитализации, ОШ=2,07 [95% ДИ 1,072-4,001]. Носительство генотипа ТТ rs989692 гена MME ассоциировано с увеличением риска развития неблагоприятного КВС у данного контингента пациентов, ОШ=1,9 [95% ДИ 1,2-3,09] [11–А, 12–А, 19–А, 30–А].

6. Разработан метод оценки риска прогрессирования СН, требующего госпитализации, для пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной/длительно персистирующей формой ФП на основе определения фенотипа СН (по показателю ФВ ЛЖ), показателя QRSd, концентрации NT-proBNP и количества эпизодов нуЖТ (по данным ХМ ЭКГ) в виде математической формулы. Чувствительность метода – 92%, специфичность – 82%, общая точность – 84,78%. Площадь под ROC-кривой – 0,922, что свидетельствует о достаточной предсказательной способности модели.

За средний период проспективного наблюдения 22,2 (от 18 до 24) месяца у 47 (51,1%) пациентов с ИБС, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной/длительно персистирующей формой ФП произошли неблагоприятные КВС: у 34 (37%) пациентов – госпитализация из-за прогрессирования СН; у 2 (2,2%) пациентов – ОНМК; у 17 (18,5%) пациентов – острое коронарное событие: впервые возникшая и прогрессирующая стенокардия напряжения – 13 (14,1%) и ИМ – 2 (2,2%). Всего умерли 9 (9,8%) пациентов. Пациенты с СН, ФП и нуЖТ имели более высокий риск наступления комбинированной конечной точки по сравнению с

лицами с ФП без нуЖТ (HR=1,92 [95% ДИ 1,241-3,088], p=0,02) и по сравнению с лицами с СР (HR=2,83 [95% ДИ 1,661-4,832], p<0,001). Риск наступления комбинированной конечной точки между группами с ФП и СР был сопоставим (HR=1,45 [95% ДИ 0,762-2,756], p=0,129). При этом значимыми предикторами неблагоприятных КВС определены: BNP \geq 575 пг/мл, ОШ=3,04 [95% ДИ 1,337-6,909], p=0,004; QRSd \geq 38 мс, ОШ=2,54 [95% ДИ 1,289-5,837], p=0,02 и нуЖТ \geq 8 за сутки, ОШ=3,37 [95% ДИ 1,723-6,593], p=0,006 [2–А, 5–А, 8–А, 9–А, 10–А, 15–А, 18–А, 29–А, 31–А, 32–А, 33–А, 34–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Показатели поверхностной ЭКГ и интегральные ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда (QRSd, fQRS, пространственный угол QRS-T и QTc) обладают практической значимостью у пациентов с хронической ИБС, ФВ ЛЖ <50% и постоянной/длительно персистирующей формой ФП, их определение может применяться для оценки риска возникновения опасных желудочковых аритмий и прогрессирования СН у данного контингента пациентов [6–А, 8–А].

2. У пациентов с хронической ИБС, ФВ ЛЖ <50% и постоянной/длительно персистирующей формой ФП риск прогрессирования СН рекомендовано рассчитывать на основании фенотипа СН (по показателю ФВ ЛЖ), концентрации NT-proBNP, дисперсии QRS, показателя желудочковой эктопической активности (по ХМ ЭКГ). Разработанная математическая модель, представленная в формате онлайн-калькулятора, размещена в открытом доступе на сайте ГрГМУ (http://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/cafedry_1/science/metod_ocenki) [Приложение Б], позволяет принять решение об отнесении испытуемого к группе повышенного риска госпитализации в течение 12 месяцев вследствие прогрессирования СН. Метод рекомендован к использованию в клинической практике с целью своевременного пересмотра и интенсификации медикаментозной терапии, более тщательного титрования препаратов, влияющих на прогноз и выживаемость данной категории пациентов и включения их в программу наблюдения в кабинетах хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе [34–А, акты о внедрении результатов исследования в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно (Приложение А)].

3. У пациентов с хронической ИБС, ФВ ЛЖ <50%, постоянной/длительно персистирующей формой ФП и нуЖТ целесообразно определение показателей дисперсии комплекса QRS (\geq 38 мс), уровня BNP (\geq 575 пг/мл) и количества эпизодов нуЖТ (\geq 8) за сутки, которые являются предикторами неблагоприятных кардиоваскулярных событий у данного контингента пациентов [10–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Матюкевич, М. Ч. Система натрийуретических пептидов при хронической сердечной недостаточности: фокус на практические аспекты терапии через результаты фундаментальных исследований / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Мед. новости. – 2021. – № 10. – С. 16-21.

2–А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А. В. Ардашев, Ю. Н. Беленков, М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 91–98.

3–А. Матюкевич, М. Ч. Влияние фибрилляции предсердий на прогностическую ценность мозгового натрийуретического пептида (BNP) в оценке риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Урал. мед. журн. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 51–57.

4–А. Матюкевич, М. Ч. Металлопротеиназа (неприлизин) и натрийуретические пептиды: взаимосвязь метаболического влияния и клиническая значимость исследования у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 482–496.

5–А. Матюкевич, М. Ч. Метод оценки риска госпитализации, связанной с прогрессированием сердечной недостаточности, пациентов с постоянной формой фибрилляции и сниженной систолической функцией левого желудочка / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, А. В. Копыцкий // Мед. новости. – 2022. – № 12. – С. 58–63.

6–А. Матюкевич, М. Ч. Практическая значимость электрокардиографических маркеров желудочковых аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 6. – С. 753–764.

7–А. Матюкевич, М. Ч. Прогностическое значение субстратов системы натрийуретических пептидов в оценке риска развития желудочковых аритмий у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, А. В. Копыцкий // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 310–320.

8–А. Матюкевич, М. Ч. Электрокардиографические предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич // *Здравоохранение*. – 2022. – № 10. – С. 31–37.

9–А. Матюкевич, М. Ч. Клиническое значение неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси*. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 46–57.

10–А. Матюкевич, М. Ч. Предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардией. Проспективное исследование / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси*. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 226–240.

11–А. Матюкевич, М. Ч. Связь полиморфного варианта rs989692 гена неприлизина (ММЕ) с уровнем натрийуретических пептидов и его клиническое значение у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 137–144.

12–А. Матюкевич, М. Ч. Связь полиморфных вариантов генов NPPB rs198389 и NPPA rs5068 с уровнем натрийуретических пептидов и прогрессированием сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 95–105.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

13–А. Матюкевич, М. Ч. Инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и желудочковыми нарушениями ритма на фоне сниженной систолической функции левого желудочка [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // *Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021 : сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 26 нояб. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]*. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск.

14–А. Матюкевич, М. Ч. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и желудочковыми нарушениями ритма на фоне сниженной систолической функции левого желудочка [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // *Современные достижения молодых ученых в*

медицине – 2021 : сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 26 нояб. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск.

15–А. Бубешко, Д. А. Оценка частоты госпитализаций, связанных с прогрессирующим симптомом сердечной недостаточности у пациентов с персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка [Электронный ресурс] / Д. А. Бубешко, М. Ч. Матюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

16–А. Матюкевич, М. Ч. Взаимосвязь полиморфного варианта rs198389 гена NPPB с уровнем мозгового натрийуретического пептида у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

17–А. Матюкевич, М. Ч. Влияние продолжительности эпизода фибрилляции предсердий на структуру и эндокринную функцию предсердий у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. Б. Вольф (отв. ред.), В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

18–А. Матюкевич, М. Ч. Клиническое значение пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. Р. Шулика // Молодежная наука и современность : материалы 87 Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, Курск, 20-21 апр. 2022 г. : в 4 т. / Кур. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Лазаренко, В. А. Липанов, И. И. Шляпцев. – Курск, 2022. – Т. 1. – 1 электрон. опт. диск.

19–А. Матюкевич, М. Ч. Молекулярно-генетические предикторы неблагоприятных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

20–А. Матюкевич, М. Ч. Предсердный натрийуретический пептид как маркер повышенной желудочковой эктопической активности у пациентов с фибрилляцией предсердий [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. Б. Вольф (отв. ред.), В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

21–А. Матюкевич, М. Ч. Электрофизиологические предикторы пароксизмальной неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. XIV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 5-6 мая 2022 г. : в 6 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. О. Стома [и др.]. – Гомель, 2022. – Т. 1. – С. 177–179.

Тезисы докладов

22–А. Матюкевич, М. Ч. Коморбидный статус пациентов с желудочковой тахикардией на фоне ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, Гродно, 29-30 апр. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск.

23–А. Матюкевич, М. Ч. Маркеры электрической нестабильности миокарда у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. : Тезисы докладов II съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16-17 сент. 2021 г. – С. 131–132.

24–А. Матюкевич, М. Ч. Взаимосвязь желудочковой аритмии и структурного ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, Д. А. Бубешко // Сборник материалов VI Международного молодежного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения», Оренбург, 21-22 апр. 2022 г. / Оренб. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. В. Мирошниченко [и др.]. – Оренбург, 2022. – С. 257.

25–А. Матюкевич, М. Ч. Фрагментация комплекса QRS как маркер пароксизмальной неустойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич // Вест. мед. ин-та «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – Т. 12, № 2, прил. : Научная весна 2022 : сб. науч. работ межвуз. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – С. 137-138.

26–А. Матюкевич, М. Ч. N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида в оценке риска госпитализации, связанной с прогрессированием сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, 28-29 апр. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск.

27–А. Матюкевич, М. Ч. Клиническое значение интегральных ЭКГ параметров у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // XI Евразийский конгресс кардиологов : сб. тез., Москва, 17-18 мая 2023 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2023. – С. 39.

28–А. Матюкевич, М. Ч. Полиморфный вариант (SNP) rs 989692 гена мембранной металло-эндопептидазы (ММЕ) связан с уровнем N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича, 27-28 апр. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск.

29–А. Матюкевич, М. Ч. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [Электронный ресурс] / М. Ч. Матюкевич // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича, 27-28 апр. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск.

30–А. Матюкевич, М. Ч. Связь полиморфного варианта RS198389 гена NPPB с уровнем натрийуретических пептидов у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич,

В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // XI Евразийский конгресс кардиологов : сб. тез., Москва, 17-18 мая 2023 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2023. – С. 79–80.

Другие публикации

31–А. Фибрилляция предсердий и избыточная смертность: клинические, фармако-эпидемиологические и терапевтические детерминанты. Возрастающая роль катетерной абляции / А. В. Ардашев, Ю. Н. Беленков, М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Клиническая аритмология : [в 4 т.] / под. ред. А. В. Ардашева. – 2-е изд. – М., 2021. – Т. 4. – С. 373–382.

32–А. Clinical experience of use of Sacubitril/Valsartan in patient with dilated cardiomyopathy, chronic heart failure with reduced ejection fraction and ventricular arrhythmias / V. A. Snezhitskiy, L. V. Kalatsei, M. Ch. Matyukevich, S. N. Grib, E. A. Snezhitckaya, G. A. Madekina, Z. G. Epifanova, E. N. Chernaya // Cardiac Arrhythmias. – 2021. – Т. 1, № 1. – P. 39–47.

33–А. Matsiukevich, M. Ch. Prognostic value of N-terminal Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in risk assessment of adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced left ventricular systolic function / M. Ch. Matsiukevich, D. A. Bubeshka, V. A. Snezhitskiy // Cardiac Arrhythmias. – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 5–15.

Инструкция по применению

34–А. Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий : инструкция по применению № 090-0722 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022 / В. А. Снежицкий, М. Ч. Матюкевич, А. В. Копыцкий ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2022. – 7 с.

РЭЗІЮМЭ

Мацюкевіч Марына Чаславаўна

Электракардыяграфічныя, біяхімічныя і малекулярна-генетычныя маркеры ў стратыфікацыі рызыкі неспрыяльных кардыяваскулярных падзей у пацыентаў з фібрыляцыяй перадсердзяў са зніжанай сісталічнай функцыяй левага страўніка

Ключавыя словы: сардэчная недастатковасць, фібрыляцыя перадсердзяў, няўстойлівая жалудачкавая тахікардыя, натрыйурэтычныя пептыды, электрычная нестабільнасць міякарда.

Мэта даследавання: вызначыць электракардыяграфічныя, біяхімічныя і малекулярна-генетычныя маркеры жалудачкавых арытмій, а таксама іх значнасць у прагназаванні неспрыяльных кардыяваскулярных падзей у пацыентаў з ішэмічнай хваробай сэрца, сісталічнай дысфункцыяй левага страўніка (фракцыя выбрасу левага страўніка <50%) і пастаяннай/працягла персістыруючай (>12 месяцаў) формай фібрыляцыяй перадсердзяў.

Метады даследавання: клініка-анамнэстычныя, лабараторныя, інструментальныя, малекулярна-генетычныя і статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: 12-канальны лічбавы камп'ютэрны электракардыёграф «Інтэкард-7.3», аўтаматычны ІФА-аналізатар Sunrise Tecan, ампліфікатар Rotor Gene-Q.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Вызначана практычная і прагнастычная значнасць ЭКГ-маркераў электрычнай нестабільнасці міякарда ў дачыненні да жалудачкавай эктапічнай актыўнасці, рызыкі шпіталізацыі з-за прагрэсавання сардэчнай недастатковасці (СН), а таксама рызыкі неспрыяльных кардыяваскулярных падзей у пацыентаў з СН і фібрыляцыяй перадсердзяў (ФП). Вывучаны ўзроўні субстратаў сістэмы натрыйурэтычных пептыдаў (НУП), іх сувязь з узроўнем цыркулявалага непрылізіну, а таксама прагнастычная значнасць у пацыентаў з СН і ФП. Устаноўлена размеркаванне генатыпаў і алеляў паліморфных варыянтаў генаў-кандыдатаў сістэмы НУП і непрылізіну, іх сувязь з канцэнтрацыямі субстратаў НУП і прагнастычная значнасць. Распрацаваны метады адзнакі рызыкі прагрэсавання СН у пацыентаў з ФП.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць быць выкарыстаны кардыёлагамі і тэрапеўтамі стацыянараў і паліклінік, прыменены ў навучальным працэсе медыцынскіх ВНУ.

Галіна прымянення: кардыялогія, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Матюкевич Марина Чеславовна

Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия, натрийуретические пептиды, электрическая нестабильность миокарда.

Цель исследования: определить электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры желудочковых аритмий, а также их значимость в прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <50%) и постоянной/длительно персистирующей (>12 месяцев) формой фибрилляции предсердий.

Методы исследования: клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические и статистические.

Использованная аппаратура: 12-канальный цифровой компьютерный электрокардиограф «Интекард-7.3», автоматический ИФА-анализатор Sunrise Tecan, амплификатор Rotor Gene-Q.

Полученные результаты исследования и их новизна. Изучена практическая и прогностическая значимость ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда в отношении желудочковой эктопической активности, риска госпитализации из-за прогрессирования сердечной недостаточности (СН), а также риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с СН и фибрилляцией предсердий (ФП). Определены уровни субстратов системы натрийуретических пептидов (НУП), их связь с уровнем циркулирующего неприлизина и прогностическая значимость у пациентов с СН и ФП. Изучено распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов системы НУП и неприлизина, их связь с концентрациями субстратов системы НУП и прогностическая значимость. Разработан метод оценки риска прогрессирования СН у пациентов с ФП.

Рекомендации по использованию: результаты могут быть использованы кардиологами и терапевтами стационаров и поликлиник, применены в учебном процессе медицинских вузов.

Область применения: кардиология, терапия.

SUMMARY

Matsiukevich Maryna Cheslavovna

Electrocardiographic, biochemical and molecular-genetic markers in risk stratification of adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation and reduced left ventricle systolic function

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia, natriuretic peptides, electrical instability of myocardium.

Aim of the study: to determine electrocardiographic, biochemical and molecular-genetic markers of life-threatening ventricular arrhythmias and assess their prognostic significance for adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease, systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction <50%) and permanent/long-term persistent (>12 months) atrial fibrillation.

Methods of the study: clinical and anamnestic, instrumental, laboratory, molecular-genetic and statistical.

Equipment: 12-channel computer electrocardiograph with “Intecard-7.3” software, automatic ELISA analyser «Sunrise Tecan», the «Rotor Gene-Q» amplifier.

Research results and their novelty. The practical and prognostic significance of ECG markers of myocardial electrical instability was studied in relation to ventricular ectopic activity, the risk of hospitalization due to heart failure (HF) progression, as well as the risk of adverse cardiovascular events in patients with HF and atrial fibrillation (AF). The levels of natriuretic peptides (NUP), their relationship with the level of soluble neprilysin, as well as the prognostic significance in patients with HF and AF were studied. The distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants of candidate genes of the NUP system and neprilysin, their relationship with the concentrations of NUP system substrates and prognostic significance were studied. A method has been developed to assess the risk of HF progression in patients with AF.

Recommendations for application: the obtained results can be used by cardiologists and general practitioners of in-patient and out-patient clinics, they can also be applied in the educational process of medical universities.

Area of application: cardiology, therapy.

Матюкевич Марина Чеславовна

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 14.03.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 60 экз. Заказ 40.

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