

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.12–008.313.2:[577.112.386+577.112.388.2+577.112.382.2]:  
[575.174.015.3: 577.175.532]-03

**ЯЦКЕВИЧ**  
Екатерина Сергеевна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА,  
ПРОЛИНА, ГЛИЦИНА И ПОЛИМОРФИЗМОМ –С344/Т ГЕНА  
АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно, 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

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

Официальные оппоненты: **Козловский Владимир Иосифович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой факультетской  
терапии УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский  
университет»

**Часнойть Александр Робертович**,  
кандидат медицинских наук, ведущий  
научный сотрудник лаборатории нарушения  
сердечного ритма ГУ «Республиканский  
научно-практический центр «Кардиология»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

Защита состоится 18 сентября 2015 года в 12.00 на заседании совета  
по защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный  
медицинский университет» по адресу 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80.

Тел. ученого секретаря (0152) 74-54-57, e-mail: mailbox@grsmu.by.

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

Автореферат разослан «\_\_» августа 2015 г.

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



М.А. Добродей

## ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения, в том числе и фибрилляции предсердий (ФП), остается сложной [Мрочек А.Г. и др., 2012]. У большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной формы и приводит к таким осложнениям, как острый коронарный синдром, декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения. Данный вид аритмии накладывает существенное бремя расходов на систему здравоохранения из-за высокой распространенности [ESC Guidelines, 2012].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения ФП тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза, которые, как правило, происходят на фоне структурной перестройки миокарда, чаще всего связанной с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) [Schotten U. et al., 2011]. В последнее десятилетие многие исследования посвящены предсердному ремоделированию [Danina M. et al., 2013].

Среди всего многообразия используемых в медицинской науке и практике биомаркеров, позволяющих оценить и прогнозировать у пациента развитие ХСН в результате ФП, а также риски связанных с ней неблагоприятных событий и эффективность лечения, должное внимание уделяется мозговому натрийуретическому пептиду (BNP) и гомоцистеину (Hcy) [Снежицкий В.А., Пырочкин В.М., 2011]. Особое место в диагностике функционального состояния миокарда занимает оценка показателей variability ритма сердца (VРС), которая может быть использована для прогнозирования течения ФП. Наряду с традиционным анализом развиваются такие новые методы анализа VРС, как нелинейный анализ [Maria S. et al., 2009].

Активно изучается роль альдостерона в патогенезе ФП [Tsai C.T. et al., 2010]. За первичную структуру альдостеронсинтазы – ключевого фермента в синтезе альдостерона – отвечает ген альдостеронсинтазы (CYP11B2). Однако результаты многочисленных работ по изучению его полиморфизма в своём большинстве неоднозначны [Amir O. et al., 2008].

Таким образом, остаётся актуальным изучение роли биохимических и генетических факторов в процессах структурного и функционального ремоделирования. Настоящее исследование посвящено изучению особенностей структурно-функционального ремоделирования предсердий при ФП, их взаимосвязи с некоторыми биомаркерами, спектром аминокислотного состава, показателями VРС и полиморфизмом гена альдостеронсинтазы.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с научными программами (проектами), темами.** Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям прикладных научных исследований в кардиологии, утверждённых Указом Президента Республики Беларусь от 4.03.2011 № 268 и посвященным ранней диагностике болезней системы кровообращения и профилактике их осложнений в рамках Государственной программы «Кардиология» на 2011–2015 годы.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель** работы состояла в установлении взаимосвязи уровней BNP, гомоцистеина, пролина, оксипролина, глицина, альдостеронсинтазы плазмы и полиморфизма –С/344Т гена альдостеронсинтазы с показателями структурно-функционального ремоделирования предсердий и особенностями клинического течения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности структурно-функционального ремоделирования предсердий у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

2. Оценить особенности линейных и нелинейных параметров variability ритма сердца (BPC), их взаимосвязь со структурно-функциональным ремоделированием предсердий и клиническим течением ФП у пациентов с ИБС и/или АГ, а также выявить их прогностическую значимость.

3. Установить взаимосвязь уровней BNP, гомоцистеина, пролина, оксипролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием предсердий, особенностями клинического течения у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП, а также их значение в определении прогноза рецидивирования ФП.

4. Определить полиморфизм –С344/Т гена альдостеронсинтазы и уровень альдостеронсинтазы в плазме крови у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП, изучить его взаимосвязь с развитием неклапанной ФП и гипертрофией левого желудочка.

**Объект исследования:** пациенты с ИБС и/или АГ в сочетании с пароксизмальной или персистирующей формами неклапанной ФП и без неё, без значимой сопутствующей соматической патологии, а также практически здоровые лица.

**Предмет исследования:** эхокардиографические параметры левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), уровни аминокислот (гомоцистеина (Hcy), пролина (Pro), оксипролина (Hpro), глицина (Gly)), мозгового натрийуретического пептида (BNP), показатели линейного и нелинейного анализа variability ритма сердца (BPC), уровень альдостеронсинтазы плазмы и полиморфизм кодирующего её гена –С344/Т СYP11B2.

### **Научная новизна**

1. Определена прогностическая значимость и взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма (ArEn) со структурно-функциональным ремоделированием и особенностями клинического течения у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

2. Выявлена взаимосвязь и прогностическая значимость уровня гомоцистеина в отношении предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

3. Определена взаимосвязь уровня BNP, пролина, оксипролина, глицина с особенностями предсердного ремоделирования и клиническим течением фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС и/или АГ.

4. Установлены особенности полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы и их взаимосвязь с риском развития неклапанной фибрилляции предсердий, уровнем альдостеронсинтазы плазмы, с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

5. Предложен новый способ прогнозирования рецидивирования пароксизмальной и персистирующей форм неклапанной фибрилляции предсердий с помощью определения уровня гомоцистеина в плазме крови и значения аппроксимированной энтропии сердечного ритма.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП имеет место снижение уровня аппроксимированной энтропии (ArEn) сердечного ритма, взаимосвязанное с параметрами левого предсердия. У пациентов с персистирующей ФП ArEn ассоциирована с уровнем оксипролина. Значение ArEn  $<0,93$ , связанное как с большим размером левого предсердия, так и с давностью и количеством рецидивов ФП, имеет прогностическую значимость в отношении предсердного ремоделирования и клинического течения.

2. У пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП уровень пролина, глицина и BNP ассоциирован со структурно-функциональным ремоделированием левого предсердия, а также с частотой рецидивов и давностью ФП. Определение их значений имеет прогностическую значимость.

3. У пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП уровень гомоцистеина (Hcy) ассоциирован с параметрами левого предсердия и уровнем пролина и глицина, а также с количеством рецидивов ФП, их частотой и давностью аритмии. Повышение уровня Hcy  $>11$  мкмоль/л позволяет рассматривать его как маркер предсердного ремоделирования.

4. У пациентов с неклапанной ФП наблюдается увеличение частоты Т-аллели и генотипа Т/Т полиморфного –С344/Т гена СYP11B2, которое ассоциировано с клиническим течением аритмии. При персистирующей форме ФП у пациентов с генотипом Т/Т –С344/Т СYP11B2 уровень альдостеронсинтазы плазмы самый высокий.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Диссертантом отобраны 133 пациента, сформированы группы, выполнены клиническое ведение в стационаре, анализ ВРС с оценкой линейных и нелинейных параметров, последующее динамическое наблюдение пациентов в течение года после госпитализации. Самостоятельно осуществлялась также подготовка и транспортировка биосреды для последующего анализа. Объем обследования, выполненный непосредственно автором в специализированной клиничко-диагностической лаборатории учреждения образования «Гродненский областной клинический кардиологический центр», включил, помимо прочего, определение уровня BNP.

Протокол исследования одобрен Комиссией по этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Статистическая обработка с помощью программ STATISTICA 10.0 и Excel 2010, анализ и интерпретация полученных результатов осуществлены автором самостоятельно. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя.

Автором осуществлена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных. Все основные научные результаты диссертационного исследования, выносимые на защиту положения, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно при консультативной помощи научного руководителя.

По материалам диссертации опубликованы статьи в журналах, статьи и тезисы в сборниках материалов конференций, в которых отражены особенности структурно-функционального ремоделирования предсердий у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий [3, 6] – вклад соискателя 80%; взаимосвязь BNP, Hсу, пролина, оксипролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием

предсердий, особенностями клинического течения у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП, а также их значение в определении прогноза рецидивирования ФП [4, 6, 7, 12, 17, 22] – вклад соискателя 75%; результаты нелинейного анализа ВРС, их взаимосвязь со структурно-функциональным ремоделированием предсердий и клиническим течением ФП у пациентов с ИБС и/или АГ, а также их прогностическая значимость [5, 6, 10, 12, 13, 14, 16, 21, 22] – вклад соискателя 90%; особенности полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы и уровень альдостеронсинтазы в плазме крови у пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП, оценка риска развития неклапанной ФП в зависимости от генотипа [8, 9, 15, 18, 19, 20] – вклад соискателя 75%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований.

Предложенный метод прогнозирования рецидивирования пароксизмальной и персистирующей форм неклапанной фибрилляции предсердий с помощью определения уровня Нсу в плазме крови и значения АрЕп внедрен в практическое здравоохранение, что подтверждено четырьмя актами внедрения в УЗ «Брестский областной кардиологический диспансер», УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Разработана 1 инструкция по применению «Метод прогнозирования рецидивирования неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 021-0415 от 07.05.2015).

Личный вклад соискателя в выполнении диссертации оценивается в 80%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты научных исследований доложены на Первой конференции Евразийской ассоциации терапевтов и Республиканской научно-практической конференции с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность», Минск (23 октября 2014 г.), на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии диагностики и лечения в кардиологии, Гродно (30 октября 2014 г.), ежегодной конференции молодых учёных «Современные достижения молодых учёных в медицине», Гродно (20-21 ноября 2014 г.), конференции студентов и молодых учёных, Гродно (23-24 апреля 2015 г.), 10-м Международном медицинском конгрессе молодых учёных, Белосток (14-16 мая 2015 г.), областной научно-практической конференции «I Гродненские аритмологические чтения» Гродненский р-н,

д. Озеры (15-16 мая 2015г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиоваскулярные синдромы в клинической практике врача-терапевта: продолжительность и качество жизни», Минск (19 мая 2015 г.), VIII Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний», Витебск (21-22 мая 2015 г.).

**Опубликование результатов диссертации.** По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 10 статей в рецензируемых научных республиканских журналах, из них 8 оригинальных статей (единолично – 1, авторского листа – 2,12) в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом – 4,23 авторских листа; 5 статей в сборнике материалов республиканских научно-практических конференций; 1 тезис в республиканском сборнике; 5 тезисов в международных сборниках.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 142 страницы, из которых 106 страниц печатного текста, 29 рисунков, 38 таблиц, 3 приложения с 4 актами внедрения в практическую деятельность и 1 инструкцией по применению. Библиографический список включает 274 использованных источника (на русском языке – 56, на иностранном языке – 218), 21 публикацию диссертанта.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в стационарных условиях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 94 пациента (мужчин – 71 (75,5%)) с ИБС и/или АГ и пароксизмальной или персистирующей формами неклапанной ФП (группы 1 и 2, соответственно) и без таковой (группа сравнения), а также 39 относительно здоровых лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и аритмии, отобранных на базе учреждения здравоохранения «Поликлиника УВД г. Гродно» и составивших группу контроля. Пациенты групп 1-2 были включены в исследование только при условии успешной кардиоверсии и без наличия признаков ХСН (ФК 0-1 по NYHA). Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов [ESH/ESC Guidelines, 2012].

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту. По нозологической характеристике (формы ИБС – ФК ССН, степени АГ, ХСН (ФК 1 по NYHA)) группы 1-3 были также сопоставимы между собой. В группах с пароксизмальной и персистирующей формами ФП достоверно чаще преобладали лица мужского пола по отношению к группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Пациенты групп 1 и 2 были разделены на подгруппы в зависимости от давности ФП: подгруппа А – впервые возникшая ФП; подгруппа Б – ранее существовавшая ФП. Подгруппы пациентов также были сопоставимы по возрасту и нозологической характеристике. В группе с персистирующей ФП в подгруппе А преобладали пациенты мужского пола ( $p < 0,05$ ).

Согласно поставленным задачам исследования, у пациентов групп 1-3 наряду с общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами обследования, включавшими эхокардиографию с дополнительной оценкой параметров ЛП, определялись уровни Hcy, BNP, Pro, Npro и Gly в плазме крови, линейные и нелинейные показатели ВРС (включая аппроксимированную энтропию сердечного ритма (ApEn)). У пациентов с ФП и лиц контрольной группы исследовали полиморфизм –С344/Т гена альдостеронсинтазы и уровень альдостеронсинтазы плазмы крови.

Критериями исключения из исследования служили персистирующая форма ФП без успешной процедуры электрической кардиоверсии, постоянная форма ФП, наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования и в течение 6 месяцев до госпитализации, мультифокальный атеросклероз, значимая клапанная патология ревматической или другой этиологии, анамнез кардиохирургического вмешательства, ХСН II функционального класса и выше по NYHA, сахарный диабет, ожирение 2-3 степени, некорригированная функция щитовидной железы, патология надпочечников, бронхолегочная патология, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность, нарушение функции печени, активный воспалительный процесс любой локализации. Были также исключены пациенты с заболеваниями, приводящими к нарушению обмена Hcy и повышению уровня общего плазменного Hcy (В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, злокачественные новообразования и лейкозы, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Обследованию не подлежали лица, принимавшие за 1 месяц до обследования препараты, снижающие уровень Hcy (витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая кислота).

Исходно лабораторные исследования пациентам всех групп выполняли до назначения лечения в первые сутки пребывания в стационаре. Инструментальные исследования пациентам групп 1 и 3 также проводили в начале госпитализации, а лицам с персистирующей формой ФП – на 5-7 день пребывания в стационаре, после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ.

В дальнейшем велось динамическое наблюдение за пациентами (длительность 11 (8-13) месяцев) путем телефонных собеседований, а при необходимости – повторных госпитализаций с целью определения количества рецидивов ФП спустя год после госпитализации.

**Методы исследования.** Ультразвуковое исследование сердца проводилось на ультразвуковой системе «Philips», включало как определение стандартных эхокардиографических параметров, так и показателей, характеризующих структуру и функцию ЛП.

Определение уровня BNP в плазме крови проводилось с помощью тест-полосок на портативном приборе (Triage Meter Plus, Biosite Diagnostics, USA) по принципу иммунофлуоресцентного анализа. Оценка результатов производилась на основании параметров, представленных фирмой-производителем, где уровень BNP <100 пг/мл представлял отрицательный результат.

Уровни общего Нсу, а также свободных аминокислот (Pro, Hpro, Gly) определялись в плазме венозной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC Agilent 1100, HP, US) с последующей их количественной обработкой с помощью программы Agilent ChemStation B.04.02 (HP, US).

Анализ ВРС выполняли на основе пятиминутной регистрации электрокардиограммы, используя электрокардиографический комплекс «Интекард» («Интекард», Беларусь) и программное обеспечение к нему «Бриз ХР». Рассчитывали геометрические, временные, спектральные и нелинейные параметры, включая показатель аппроксимированной энтропии сердечного ритма (ApEn). Исследование выполнялось пациентам на синусовом ритме с отменой антиаритмических препаратов за 2 дня до исследования.

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы (–С344/Т СYP11В2) определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции. В качестве исследуемого материала использовали цельную венозную кровь, которую собирали в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводилось набором реагентов «Нуклеосорб» («Праймтех», РБ) в комплектации В из лейкоцитов цельной крови.

Уровень альдостеронсинтазы в плазме определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора Human Cytochrome P450 11В2, mitochondrial (CYP11В2) ELISA Kit – catalog Number CSB – EL006391HU.

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Количественные данные 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 применён непараметрический U-тест Манна-Уитни. Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Анализ зависимостей между переменными выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. С помощью анализа «Обобщённые деревья классификации и регрессии» в качестве модели прогнозирования определяли, как изучаемые нами показатели влияют на другие переменные, их иерархию влияния, тем самым определяя прогностическое значение. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

### **Основные результаты исследования**

В результате ЭхоКГ-исследования достоверные различия выявлены в систолическом размере ЛП у пациентов с ФП групп 1 и 2 (38 (36; 40) мм и 41 (38; 43) мм, соответственно), по отношению к группе сравнения – 36 (35; 37) мм, ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы 2 систолический размер ЛП и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) достоверно отличались не только по отношению к группе сравнения, но и к группе 1 ( $p < 0,05$ ), что говорит о более выраженном процессе ремоделирования ЛП и дисфункции ЛЖ при персистирующей форме ФП.

При ЭхоКГ-исследовании ЛП у пациентов группы 2 такие показатели как объём, индекс объёма, фракция выброса ЛП, а также длина, площадь, объём, минимальные медиально-латеральный и верхне-нижний размеры ЛП, измеренные разными способами, достоверно отличались от таковых у пациентов с пароксизмальной ФП и группы сравнения ( $p < 0,05$ ), тогда как значимых различий между группами 1 и 3 практически не было. Такая тенденция наблюдалась и при анализе данных показателей в подгруппах.

У пациентов исследуемых групп не выявлено достоверных различий в показателях уровня BNP, причём медиана его значения была в пределах нормы у всех пациентов ( $N < 100$  пг/мл). Однако при анализе уровня BNP в подгруппах оказалось, что данный показатель в подгруппе с существовавшей ранее ФП группы 2 составил 96 (56,2; 209) пг/мл, при этом был значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в других подгруппах и в группе сравнения 26,5 (16,9; 35,2) и 27,4 (18,0; 48,8) пг/мл в подгруппах группы 1, и 12,6 (11,2; 29,2) и 20,9 (9,3; 49,2) пг/мл в подгруппе А группы 2 и группе сравнения, соответственно.

Обнаружены достоверные корреляции между уровнем BNP и Эхо-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, среди пациентов всех групп: индексами объёма и фракцией выброса (LAVsI4 ( $R = 0,28$ ), LAVdI4 ( $R = 0,39$ ), LAEF4 ( $R = -0,32$ )), ударным объёмом LASV(A-L)

( $R=-0,28$ ), площадью и объёмом (LAA4d2 ( $R=0,37$ ) и LAA4d3 ( $R=0,38$ ), соответственно), длиной ЛП LAA2d1 ( $R=0,30$ ), а также медиально-латеральным и верхне-нижним размерами ЛП, измеренными разными способами (Med/Lat4min ( $R=0,31$ ), Ant/Inf4min ( $R=0,38$ )) ( $p<0,05$ ).

Уровень общего Hcy в группе сравнения составил 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л и был значимо ниже ( $p<0,05$ ), чем в группах 1 и 2 – 9,42 (7,41; 11,32) и 9,59 (7,27; 12,4) мкмоль/л, соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами – с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – не выявлено.

У пациентов групп 1 и 2 установлена положительная корреляционная связь между уровнем Hcy и систолическим размером ЛП ( $R=0,31$ , ( $p<0,005$ )), отрицательная – с ударным объёмом ЛП (LASV(A-L) ( $R=-0,27$ ,  $p<0,05$ )).

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что уровень Hcy  $>11,2$  мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП ( $>40$  мм). В соответствии с данным значением уровня Hcy (11,2 мкмоль/л) пациенты исследуемых групп как с ФП, так и без таковой ( $n=94$ ), были разделены на 2 подгруппы. У абсолютного числа пациентов без ФП уровень Hcy был  $<11$  мкмоль/л ( $p=0,005$ ).

По результатам линейной регрессии количество рецидивов ФП через год после госпитализации также было ассоциировано с уровнем Hcy при условии, что ФП развивалась не чаще 1 раза в неделю ( $Beta=0,223$ ,  $p=0,046$ ).

Для оценки прогноза частоты рецидивов спустя год после госпитализации в зависимости от уровня Hcy (более или менее 11 мкмоль/л) пациенты с ФП ( $n=75$ ) также были разделены на подгруппы. Более высокая частота рецидивов ФП (1 раз в неделю и более) достоверно чаще (в 3 раза) ( $p=0,03$ ) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем плазменного Hcy  $>11$  мкмоль/л.

У пациентов с персистирующей ФП установлена корреляционная связь между уровнями Pro и общего Hcy ( $R=0,485$ , ( $p<0,05$ )), а также между уровнем Pro и отдельными ЭхоКГ-показателями ЛП: ударным объёмом (LASV 2 ( $R=-0,47$ ), LASV(A-L) ( $R=-0,49$ )), а также фракцией выброса, измеренными разными способами (LAEF2 ( $R=-0,56$ ), LAEFBP ( $R=-0,47$ ) и LAEF(A-L) ( $R=-0,62$ )) ( $p<0,05$ )).

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что значение уровня Pro  $>97$  мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой ФП. В зависимости от этого уровня Pro все пациенты с ФП ( $n=75$ ) были разделены на 2 подгруппы. При уровне Pro  $>97$  мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ( $p=0,04$ ) встречалась высокая частота ФП – более 1 раза в месяц.

У пациентов группы 2 выявлены корреляционные связи между уровнем Gly и такими ЭхоКГ-показателями ЛП, как ударный объём – LASV 4 ( $R=-0,50$ ), LASV BP ( $R=-0,50$ ), LASV(A-L) ( $R=-0,46$ ), объём ЛП – LAV BPs ( $R=0,55$ ),

LAVs(A-L) ( $R=0,52$ ), диастолический индекс объема ЛП, измеренными разными способами – LAVsIndex2 ( $R=0,48$ ) ( $p<0,05$ ).

Наблюдалась также достоверная взаимосвязь между уровнями Pro и Gly в группе 2 ( $R=0,41$ ,  $p<0,05$ ).

Результаты анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» позволили установить, что уровень Gly  $>349$  мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП. В зависимости от этого уровня Gly пациенты всех групп ( $n=94$ ) были разделены на 2 подгруппы. Установлено, что уровень Gly  $>349$  мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ( $p=0,05$ ) ассоциируется с ФП, существующей у пациента более четырех лет.

Нами установлено, что уровень значений Gly  $>349$  мкмоль/л при уровне Hcy  $>11,02$  мкмоль/л ассоциирован со значительным увеличением частоты ФП.

В результате анализа ВРС в исследуемых группах пациентов получили, что уровень ApEn в группе сравнения составил 1,03 (0,94-1,10) и был значимо ( $p<0,05$ ) выше, чем в группах 1 и 2 – 0,09 (0,007-0,96) и 0,02 (0,003-0,88), соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами – с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – не выявлено. Кроме того, найдены достоверные различия в значении K (LF/HF) в группе 2 – 1,25 (0,407; 3,92) по отношению к группе сравнения – 0,44 (0,28; 0,77) ( $p<0,05$ ).

Установлена отрицательная корреляционная связь между значением ApEn и некоторыми стандартными ЭхоКГ-показателями ЛЖ во всей выборке пациентов: ЛП ( $R=-0,242$ ), ЗСЛЖ ( $R=-0,267$ ), КДР ( $R=-0,285$ ), КСР ( $R=-0,370$ ), КДО ( $R=-0,282$ ), КСО ( $R=-0,353$ ) и положительная – с показателем ФВ ЛЖ ( $R=0,236$ ) ( $p<0,05$ ). С систолическим размером ЛП положительно коррелировал нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия K (HF/LF) ( $R=0,259$ ,  $p<0,05$ ).

Достоверная взаимосвязь наблюдалась между значением ApEn и отдельными Эхо-показателями ЛП среди пациентов всех групп: объемом LAVVPd ( $R=-0,298$ ), индексом объема LAVdI4 ( $R=-0,374$ ), фракцией выброса LAEF4 ( $R=0,28$ ), LAEFBP ( $R=0,355$ ) и LAEF(A-L) ( $R=0,372$ ), а также площадью и объемом ЛП, измеренными разными способами: LAA4d2 ( $R=-0,413$ ), LAA4s2 ( $R=-0,339$ ), LAA4d3 ( $R=-0,399$ ), LAA4s3 ( $R=-0,314$ ), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции: Med/Lat 4max ( $R=-0,321$ ), Ant/Inf 4 min ( $R=-0,377$ ) ( $p<0,05$ ).

В группе с персистирующей формой ФП уровень ApEn отрицательно коррелировал с уровнем HPro ( $R=-0,49$ ,  $p<0,05$ ).

С помощью логистической регрессии выявлена взаимосвязь между значением ApEn и давностью ФП (Beta=-0,28,  $p=0,016$ ). Количество рецидивов ФП у исследуемых пациентов имело отрицательную корреляционную связь с показателем ApEn ( $R=-0,24$ ,  $p<0,05$ ).

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что значение  $ApEn < 0,93$  ассоциируется с большим размером ЛП ( $>39$  мм). В зависимости от данного уровня  $ApEn$  все исследуемые пациенты ( $n=75$ ) были разделены на 2 подгруппы. При значении  $ApEn > 0,93$  достоверно чаще (в 4,8 раза) ( $p=0,0008$ ) наблюдалось отсутствие ФП. Среди пациентов с впервые возникшей ФП достоверно чаще (в 4,6 раза) встречалось значение  $ApEn < 0,93$  ( $p=0,02$ ).

В результате деления пациентов с ФП на те же подгруппы в зависимости от уровня  $ApEn$  ( $0,93$ ) установлено, что при значении  $ApEn < 0,93$  рецидивы ФП встречались достоверно чаще (в 2,3 раза) ( $p=0,0045$ ).

Исследование полиморфизма гена альдостеронсинтазы проводили у 84 пациентов, средний возраст которых составил 53 (35;74) года, процент мужчин – 70%. Среди обследуемых в группе 1 оказались 28 пациентов (мужчин – 23 (82,1%), средний возраст 55 (48; 63,5) лет), в группе 2 – 17 пациентов (мужчин – 14 (82,3%), средний возраст 52 (46; 57) года). Группу контроля (группу 4) составили 39 относительно здоровых лиц без анамнеза сердечно-сосудистого заболевания и нарушений ритма (мужчин – 21 (53,8%), средний возраст – 50 (46; 54) лет).

Пациенты группы 4 были несколько моложе, тогда как в группах 1 и 2 достоверно чаще преобладали лица мужского пола.

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму –С344/Т гена *CYP11B2* показал, что из общей выборки 84 пациентов 36,9% имели генотип С/С, 35,7% – генотип Т/С, 27,4% – генотип Т/Т. Аллель Т встречалась в 45,2%, аллель С – в 54,8% случаев.

Путём сравнительной оценки распределения генотипов и аллелей –С344/Т гена *CYP11B2* среди пациентов с ФП на фоне сердечно-сосудистой патологии и относительно здоровых лиц установлено, что в группе 1 у большинства пациентов выявлен генотип *CYP11B2* Т/Т – в 37,8% случаев, частота встречаемости которого в 2,5 раза выше, чем у пациентов группы 2 – 15,38% (ОШ=3,44, ДИ 1,07-11,07,  $p=0,038$ ). Частота обнаружения генотипов *CYP11B2* С/Т и *CYP11B2* С/С существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП достоверно чаще (в 1,5 раза) встречалась аллель Т (53,3% против 36%;  $p<0,05$ ), в то время как частота встречаемости аллели С была значимо выше в группе относительно здоровых пациентов (64% против 46,7 %;  $p<0,05$ ).

По нашим данным, полиморфизм –С344/Т гена альдостеронсинтазы взаимосвязан с наличием неклапанной ФП. Пациенты с генотипом Т/Т имеют больший риск развития ФП на фоне АГ и/или ИБС.

Пациенты с ФП ( $n=45$ ) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ЭхоКГ-признаков гипертрофии левого желудочка

(ГЛЖ). При наличии генотипа С/С у всех пациентов выявлена ГЛЖ, при генотипе Т/Т – ГЛЖ встречалась с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т – чаще преобладали пациенты без ГЛЖ (62% против 24%). Таким образом, частота ГЛЖ у пациентов с ФП зависела от генотипа.

Уровень альдостеронсинтазы в плазме крови значимо не различался ( $p>0,05$ ) у пациентов с ФП на фоне различной патологии (группы 1 и 2) и относительно здоровых лиц группы контроля: 337,6 (82,9; 443,4), 364,9 (95,3; 435,6) и 315,7 (117,2; 421,75) пг/мл, соответственно.

При анализе уровня альдостеронсинтазы в группах пациентов в зависимости от генотипа нами установлено, что у пациентов группы 2 и генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы составил 518,5 (440,1; 576,1) пг/мл и был значимо выше ( $p<0,05$ ), чем у пациентов данной группы, имеющих С/С- и Т/С-генотипы (174,8 (38,6; 364,9) и 252,5 (79; 381,3) пг/мл, соответственно, а также по отношению к лицам контрольной группы (315,7 (57,9; 479,3) пг/мл для С/С-генотипа, 328 (169; 400,4) пг/мл для Т/С-генотипа, и 264,8 (181,5; 421,8) пг/мл для Т/Т-генотипа). Не выявлено достоверных различий её уровня ( $p>0,05$ ) у пациентов с ФП в зависимости от толщины МЖП: 198,6 (74,12; 353,04) пг/мл у пациентов без ГЛЖ и 381,3 (85,9; 442,2) пг/мл у пациентов с ГЛЖ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. У пациентов с АГ и/или ИБС и персистирующей формой ФП ЭхоКГ-показатели объёма, индекса объёма, а также геометрических размеров ЛП достоверно больше, а показатели фракции выброса ЛП достоверно меньше, чем у обследованных как группы сравнения без нарушений ритма, так и группы с пароксизмами ФП, что свидетельствует о том, что при персистирующей форме ФП ремоделирование ЛП выражено в большей степени [3, 6].

2. У пациентов с АГ и/или ИБС и пароксизмальной или персистирующей формами ФП уровень общего Нсу не только значимо выше 9,42 (7,41; 11,32) и 9,59 (7,27; 12,4) мкмоль/л, соответственно, чем у пациентов группы сравнения – 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л ( $p<0,05$ ), но и взаимосвязан с параметрами ЛП, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером ( $R=0,31$ ) и ударным объёмом ( $R=-0,27$ ). На основании данных линейной регрессии ( $Beta=0,29$ ;  $p<0,05$ ) выведено регрессионное уравнение для левого предсердия:  $ЛП=35,42+0,31*Нсу$  [4, 12, 17].

Уровень Нсу  $>11,2$  мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП ( $>40$  мм) ( $M=37,6$ ,  $D=9,3$  – для Нсу  $\leq 11,2$  мкмоль/л;  $M=40,3$ ,  $D=22,5$  – для Нсу  $>11,2$  мкмоль/л). Установлена и обратная взаимосвязь, при которой размер

ЛП >39,5 мм ассоциирован с достоверно большим значением Нсу >11 мкмоль/л (M=8,77, D=7,91 – для ЛП ≤39,5 мм; M=11,4, D=20,6 – для ЛП >39,5 мм).

Установлены достоверные ( $p<0,05$ ) ассоциации как с частотой, так и с давностью возникновения ФП (Beta=0,24 и Beta=0,24, соответственно). Значение Нсу >11 мкмоль/л ассоциировано с втрое большей частотой ФП (M=9,75, D=383 – для Нсу ≤11 мкмоль/л; M=28,6, D=1375 – для Нсу >11 мкмоль/л).

Количество рецидивов ФП через год после госпитализации имеет положительную корреляционную связь с уровнем Нсу при условии, что ФП возникает не чаще 1 раза в неделю (Beta=0,223,  $p<0,05$ ). Более высокая частота рецидивов (1 раз в неделю и более) достоверно чаще ( $p<0,05$ ) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем плазменного Нсу >11 мкмоль/л – 9 (31%) против 5 (11%) с его уровнем <11 мкмоль/л [7, 11, 17, 22].

3. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень Pro коррелирует с ударным объёмом ЛП в двухкамерной позиции и измеренным методом «площадь-длина» (LASV2 (R=-0,47), LASV(A-L) (R=-0,49)), а также фракцией выброса в двухкамерной позиции, измеренной биплановым методом и методом «площадь-длина» (LAEF2 (R=-0,56), LAEFBP (R=-0,47) и LAEF(A-L) (R=-0,62) ( $p<0,05$ )). Уровень Gly у этих пациентов также ассоциирован с такими Эхо-показателями ЛП, как ударный объём (LASV4 (R=-0,50), LASVBP (R=-0,50), LASV(A-L) (R=-0,46), объём ЛП (LAVBPs (R=0,55), LAVs(A-L) (R=0,52) и диастолический индекс объёма – LAVsIndex2 (R=0,48) ( $p<0,05$ ), а также имеется достоверная взаимосвязь ( $p<0,05$ ) с уровнем Pro (R=0,41) [4, 6].

Значение Pro >97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой эпизодов ФП (M=5,16, D=117 для Pro ≥97 мкмоль/л, M=21,6, D=1037 для Pro <97 мкмоль/л). Уровень Gly >349 мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП (M=23,9, D=766 для Gly ≥349 мкмоль/л, M=58,5, D=1816 для Gly <349 мкмоль/л), причём при уровне Gly >349 мкмоль/л давность ФП наблюдалась у 46% пациентов, тогда как при его уровне <349 – у 22%, ( $p<0,05$ ). При уровне Нсу >11 мкмоль/л уровень Gly >309 мкмоль/л также ассоциирован со значительным увеличением частоты эпизодов ФП (M=11,9, D=336 для Gly ≥309 мкмоль/л, M=52,4, D=1892 для Gly <309 мкмоль/л) [7].

4. У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС, значение ArEn значимо ( $p<0,05$ ) ниже (0,09 (0,007-0,96) и 0,02 (0,003-0,88), соответственно), чем в группе сравнения 1,03 (0,94-1,10). Значение ArEn достоверно ( $p<0,05$ ) ассоциировано как с ЭхоКГ-показателями, характеризующими функцию левого желудочка: КДД (R=-0,285), КСД (R=-0,370), КДО (R=-0,282), КСО (R=-0,353) ЗСЛЖ (R=-0,267), ФВ (R=0,236), так и с некоторыми показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером (R=-0,242), объёмом LA BPd (R=-0,298), индексом объёма LAVdI4 (R=-0,374), фракцией выброса LAEF4

( $R=0,28$ ), LAEFBP ( $R=0,355$ ) и LAEF(A-L) ( $R=0,372$ ), а также площадью и объёмом ЛП в четырёхкамерной позиции в систолу и диастолу ЛЖ (LAA4d2 ( $R=-0,413$ ), LAA4s2 ( $R=-0,339$ ), LAA4d3 ( $R=-0,399$ ), LAAs3 ( $R=-0,314$ )), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции (Med/Lat 4max ( $R=-0,321$ ), Ant/Inf 4 min ( $R=-0,377$ ) ( $p<0,05$ )).

Полученные данные указывают на существование статистически значимой взаимосвязи между значением ArEn и структурно-функциональным состоянием миокарда, что позволяет рассматривать снижение ArEn как значимый маркер структурных изменений в сердце, связанных с его ремоделированием [5, 6, 12, 13].

Уровень ArEn  $<0,93$  достоверно связан с увеличенным размером ЛП ( $>39$  мм) ( $M=39,3$ ,  $D=13$  для ArEn  $<0,93$  и  $M=36,2$ ,  $D=8,28$  для ArEn  $>0,93$ ) и достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречается у пациентов с впервые возникшей ФП (у 28% при значении ArEn  $<0,93$  против 6% при значении ArEn  $>0,93$ ), тогда как при ArEn  $>0,93$  достоверно чаще ( $p<0,005$ ) наблюдается отсутствие ФП (у 44% против 9%).

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП значение ArEn достоверно ( $p<0,05$ ) ассоциировано с давностью ФП (Beta= $-0,28$ ) и количеством рецидивов ФП ( $R=-0,24$ ), причём при ArEn  $<0,93$  достоверно чаще ( $p<0,005$ ) наблюдаются более частые рецидивы ФП (у 70% при значении ArEn  $<0,93$  против 34% при значении ArEn  $>0,93$ ).

Значение ArEn  $<0,93$  можно рассматривать как прогностический маркер и рецидивирования ФП, и предсердного ремоделирования [10, 14, 16, 21, 22].

5. В группе пациентов с ФП частота встречаемости генотипа CYP11B2 T/T достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем в группе относительно здоровых лиц без ССЗ и анамнеза аритмии (частота встречаемости генотипа T/T составила 37,8% в группе 1 и 15,38% в группе 2) (ОШ=3,44, ДИ 1,07-11,07,  $p=0,038$ ). Выявление аллели T достоверно чаще наблюдается у пациентов с ФП (частота встречаемости аллели T была 53,3% в группе 1 против 36% в группе 2).

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами неклапанной ФП общее количество эпизодов рецидивов ФП ассоциировано с увеличением частоты -344T аллели CYP11B2 (Beta=0,30,  $p=0,04$ ).

Таким образом, полиморфизм -C344/T гена альдостеронсинтазы взаимосвязан с наличием неклапанной ФП. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа T/T и аллели T гена -C344/T CYP11B2 у пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы. Пациенты с генотипом T/T имеют больший риск развития ФП на фоне АГ и/или ИБС [8, 15, 18, 20].

Частота ГЛЖ у пациентов с ФП зависит от генотипа: при наличии генотипа C/C у всех пациентов имеется ГЛЖ, при генотипе T/T – отсутствие и

наличие ГЛЖ встречаются с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т преобладают пациенты без ГЛЖ (62% против 24%) [9, 19].

6. У пациентов с персистирующей формой ФП и генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы составил 518,5 (440,1; 576,1) пг/мл и был значимо выше, чем у пациентов данной группы, имеющих С/С- и Т/С-генотипы (174,8 (38,6; 364,9) и 252,5 (79; 381,3) пг/мл, соответственно), а также по отношению к пациентам контрольной группы: 315,7 (57,9; 479,3) пг/мл для С/С-генотипа, 328 (169; 400,4) пг/мл для Т/С-генотипа, и 264,8 (181,5; 421,8) пг/мл для Т/Т-генотипа). Не выявлено достоверных различий её уровня ( $p > 0,05$ ) в зависимости от толщины МЖП у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами неклапанной ФП (198,6 (74,12; 353,04) пг/мл у пациентов без ГЛЖ и 381,3 (85,9; 442,2) пг/мл у пациентов с ГЛЖ).

Таким образом, уровень альдостеронсинтазы плазмы взаимосвязан с наличием неклапанной персистирующей формы ФП и генотипом Т/Т полиморфного –С344/Т гена альдостеронсинтазы [8, 9, 15, 18, 20].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для оценки структурно-функционального состояния ЛП у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и пароксизмальной/персистирующей формами ФП рекомендуется проведение эхокардиографии ЛП с измерением объёма, индекса объёма, ударного объёма и фракции выброса ЛП.

2. С целью прогнозирования рецидивирования неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией рекомендуется определение уровня гомоцистеина в плазме крови и значения аппроксимированной энтропии (ArEn) сердечного ритма.

3. Для оценки риска развития неклапанной ФП и связанных с ней осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией рекомендуется определение полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Статьи в научных журналах**

1. Снежицкий, В. А. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 4 (40). – С. 5-8.
2. Снежицкий, В. А. Особенности variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2013. – № 2 (42). – С. 5-9.
3. Снежицкий, В. А. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2013. – № 3 (43). – С. 92-94.
4. Взаимосвязь гомоцистеина, пролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, Т. С. Долгошей, А. Ю. Рубинский // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5 (36). – С. 18-30.
5. Особенности нелинейных параметров variability ритма сердца и их взаимосвязь со структурно-функциональным ремоделированием сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Т. С. Долгошей, Е. А. Снежицкая, Г. А. Мадекина // Мед. новости. – 2014. – № 11. – С. 81-87.
6. Яцкевич, Е. С. Структурно-функциональное ремоделирование предсердий при персистирующей фибрилляции предсердий: особенности обмена некоторых аминокислот и взаимосвязь с нелинейными параметрами variability ритма сердца / Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 4 (48). – С. 43-48.
7. Взаимосвязь значений гомоцистеина, пролина и глицина с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, Т. С. Долгошей, Г. А. Мадекина // Журн. ГрГМУ. – 2015. – № 1 (49). – С. 56-62.
8. Взаимосвязь полиморфизма -344Т/С гена альдостеронсинтазы с риском развития неклапанной фибрилляции предсердий и уровнем альдостеронсинтазы в плазме крови / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, М. Н. Курбат, Т. Л. Степура, В. Р. Шулика, Т. С. Долгошей // Мед. новости. – 2015. – № 4 (247). – С. 59-63.
9. Яцкевич, Е. С. Ассоциация полиморфизма -С/344Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с гипертрофией левого желудочка и уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 118-123.

10. Прогностическая значимость и взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, В. Ю. Смирнов, Т. С. Долгошей, Е. А. Снежицкая, Г. А. Мадекина // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 2 (39). – С. 50-61.

### **Материалы конференций**

11. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь и влияние уровня гомоцистеина, частоты, давности и количества рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами фибрилляции предсердий на структурное ремоделирование миокарда / Е. С. Яцкевич // Первая конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий: материалы конф., (Минск, 23 окт. 2014 г.) / Евраз. Асс. терапевтов ; Белорус. гос. мед. ун-т ; [под ред.: Н. П. Митьковской, Г. П. Арутюнова]. – Минск : Позитив-центр, 2014. – С. 369-372.+

12. Взаимосвязь нелинейных параметров variability ритма сердца, уровня гомоцистеина со структурно-функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, Т. С. Долгошей, Г. А. Мадекина, А. Ю. Рубинский // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, [Гродно], (20 нояб. 2014 г.) / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 249-255.+

13. Взаимосвязь нелинейных параметров variability ритма сердца со структурно-функциональным ремоделированием сердца и количеством рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Т. С. Долгошей, Е. А. Снежицкая, Г. А. Мадекина, А. Ю. Рубинский // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 204-211.+

14. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма со структурно-функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий : материалы IV Междунар. форума кардиологов и терапевтов, Москва, 30 марта – 1 апр. 2015 г. / Е. С. Яцкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14 (3). – С. 257-258. – Спец. вып. журн.

15. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы с уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложнёнными неклапанной фибрилляцией предсердий : Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 21-22 мая 2015 г. / Е. С. Яцкевич // Кардиология в Беларуси. – 2015. – С. 298-300. – Прил.

#### Тезисы докладов

16. Яцкевич, Е. С. Аппроксимированная энтропия сердечного ритма: ассоциации с предсердным ремоделированием и клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. / под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 368. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

17. Яцкевич, Е. С. Значение гомоцистеина как прогностического маркера клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. / под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 369. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

18. Яцкевич, Е. С. Ассоциация полиморфизма гена альдостеронсинтазы с уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и относительно здоровых лиц / Е. С. Яцкевич // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 665-666. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

19. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation / E. S. Yatskevich, V. A. Snezhitskiy, M. N. Kurbat, T. L. Stepuro, V. R. Shulika // New dimension of medicine : abstr. book of 23<sup>rd</sup> Intern. Students Sci. Conf., Gdansk, 23-25 Apr. 2015 / Med. Univ. of Gdansk. – Gdansk, 2015. – P. 172.

20. Yatskevich, K. Association of aldosterone synthase gene polymorphism (CYP11B2 -344T>C) with nonvalvular atrial fibrillation and aldosteronsynthase plasma level / K. Yatskevich // The 10<sup>th</sup> Bjalystok International Medical Congress For Young Scientists : book of abstr., Bjalystok, 14-16 May 2015 / Med. Univ. of Bjalystok. – Bjalystok, 2015. – P. 110.

21. Yatskevich, K. Approximate entropy of the heart rate: the relationship with the structural and functional atrial remodeling and clinical course of paroxysmal and persistent atrial fibrillation / K. Yatskevich, N. Shpak, M. Deshko // The 10<sup>th</sup> Bjalystok International Medical Congress For Young Scientists : book of abstr., Bjalystok, 14-16 May 2015 / Med. Univ. of Bjalystok. – Bjalystok, 2015. – P. 107.

### **Инструкция по применению**

22. Метод прогнозирования рецидивирования неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.05.2015 регистр. № 021-0415 / авт.: В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов; Учреждение-разработчик : УО «ГрГМУ». – Гродно, 2015. – 3 с.

**РЕЗЮМЕ****Яцкевич Екатерина Сергеевна****Взаимосвязь структурно-функционального ремоделирования предсердий с уровнем гомоцистеина, пролина, глицина и полиморфизмом –С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов с фибрилляцией предсердий**

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий (ФП), гомоцистеин (Hcy), пролин (Pro), глицин (Gly), нелинейный анализ вариабельности ритма сердца (BPC), –С344/Т ген альдостеронсинтазы (CYP11B2), активность альдостеронсинтазы.

**Цель работы:** установить взаимосвязь уровней BNP, Hcy, Pro, оксипролина (Hpro), Gly, альдостеронсинтазы плазмы и полиморфизма –С/344Т CYP11B2 с показателями структурно-функционального ремоделирования предсердий и особенностями клинического течения у пациентов с неклапанной ФП.

**Объект исследования:** 133 пациента, среди которых 75 – с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и пароксизмальной или персистирующей формами неклапанной ФП, 19 – с ИБС и/или АГ без ФП, и 39 относительно здоровых лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и аритмии.

**Методы исследования:** клинические, биохимические, эхокардиография, определение уровней BNP, аминокислот (Hcy, Pro, Hpro, Gly) в плазме крови, исследование полиморфизма –С344/Т CYP11B2 и активности альдостеронсинтазы в плазме крови, линейный и нелинейный анализ BPC.

**Полученные результаты и их новизна.** У пациентов с ИБС и/или АГ и пароксизмальной и персистирующей формами ФП представлены особенности предсердного ремоделирования и выявлена их взаимосвязь с уровнями BNP, Hcy, Pro, Hpro, Gly, а также со значением аппроксимированной энтропии сердечного ритма (ApEn) и клиническим течением ФП. Установлены особенности полиморфизма –С344/Т CYP11B2 и его взаимосвязь с риском развития неклапанной ФП и уровнем альдостеронсинтазы плазмы, а также с наличием гипертрофии левого желудочка и уровнем альдостеронсинтазы в плазме крови. Предложен новый способ прогнозирования рецидивирования пароксизмальной и персистирующей форм неклапанной ФП с помощью определения уровня Hcy в плазме крови и значения ApEn.

**Степень использования:** результаты диссертационной работы могут быть использованы терапевтами, кардиологами стационаров и поликлиник Республики Беларусь.

**Область применения:** кардиология, функциональная диагностика.

**РЭЗІЮМЭ****Яцкевіч Кацярына Сяргееўна****Узаемасувязь структурна-функцыянальнага рэмадэлявання перадсэрдзяў з узроўнем гомацыстэіну, праліну, гліцыну і полімарфізмам –С344/Т гена альдастэронсінтазы ў пацыентаў з фібрыляцый перадсэрдзяў**

**Ключавыя словы:** фібрыляцыя перадсэрдзяў (ФП), гомацыстэін (Hcy), пралін (Pro), гліцын (Gly), нелінейны аналіз варыябельнасці рытму сэрца (BPC), –С344/Т ген альдастэронсінтазы (СYP11В2), актыўнасць альдастэронсінтазы.

**Мэта работы:** высветліць узаемасувязь узроўняў BNP, Hcy, Pro, оксіпраліну (Hpro), Gly, альдастэронсінтазы плазмы і полімарфізму –С/344Т СYP11В2 з вызначэннямі структурна-функцыянальнага рэмадэлявання перадсэрдзяў і асаблівасцямі клінічнага бегу ў пацыентаў з няклапаннай ФП.

**Аб’ект даследавання:** 133 пацыенты, сярод якіх 75 – на ішамічную хваробу сэрца (ІХС) і/ці з артэрыяльнай гіпертэнзіяй (АГ) і параксізмальнай ці персістуючай формамі няклапаннай ФП, 19 – на ІХС і/ці з АГ без ФП, і 39 адносна здаровых асоб без анамнезу сардэчна-сасудзістых захворванняў і арытміі.

**Метады даследавання:** клінічныя, біяхімічныя, рэхакардыяграфія, вызначэнне ўзроўняў BNP, амінакіслот (Hcy, Pro, Hpro, Gly) у плазме крыві, даследаванне полімарфізму –С344/Т СYP11В2 і актыўнасці альдастэронсінтазы ў плазме крыві, лінейны і нелінейны аналіз BPC.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** У пацыентаў на ІХС і/ці з АГ і параксізмазнай і персістуючай формамі ФП прадстаўлены асаблівасці перадсэрдзевага рэмадэлявання і выяўлена іх узаемасувязь з узроўнямі BNP, Hcy, Pro, Hpro, Gly, а таксама са значэннямі апраксіміраванай энтрапіі сардэчнага рытму (ArEn) і клінічным бегам ФП. Выяўлены асаблівасці полімарфізму –С344/Т СYP11В2 і яго ўзаемасувязь з рызыкай развіцця няклапаннай ФП і ўзроўнем альдастэронсінтазы плазмы, а таксама з наяўнасцю гіпертрафіі левага жалудачка і ўзроўнем альдастэронсінтазы ў плазме крыві. Прапанаваны новы спосаб прагназавання рэцыдывіравання параксізмальнай і персістуючай форм няклапаннай ФП з дапамогай вызначэння ўзроўню Hcy у плазме крыві і значэння ArEn.

**Ступень выкарыстання:** вынікі дысертацыйнай работы могуць быць выкарыстаны тэрапеўтамі, кардыёлагамі стацыянараў і паліклінік Рэспублікі Беларусь.

**Галіна прымянення:** кардыялогія, функцыянальная дыягностыка.

**SUMMARY****Yatskevich Ekaterina Sergeevna****Relationship of structural and functional remodeling of atria with the level of homocysteine, proline, glycine and aldosterone synthase –C344/T gene polymorphism in patients with atrial fibrillation**

**Key words:** atrial fibrillation (AF), homocysteine (Hcy), proline (Pro), glycine (Gly), nonlinear analysis of heart rate variability (HRV), aldosterone synthase – C344/T gene (CYP11B2), activity of aldosterone synthase.

**Aim of study:** to determine the relationship of the levels of BNP, Hcy, Pro, oxyproline (Hpro), Gly, aldosterone synthase of plasma and –C/344T CYP11B2 polymorphism with structural and functional remodeling of atria and peculiarities of clinical progression in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

**Object of study:** 133 patients, of which 75 – with ischemic heart disease (IHD) and/or arterial hypertension (AH) and paroxysmal or persistent nonvalvular atrial fibrillation, 19 – with IHD and/or AH without AF, and 39 relatively healthy people without cardiac history and arrhythmia.

**Methods of study:** clinical, biochemical, echocardiography, determining the levels of BNP, amino acids (Hcy, Pro, Hpro, Gly) in blood plasma, study of –C344/T CYP11B2 polymorphism and activity of aldosterone synthase in plasma, linear and nonlinear analysis of HRV.

**Obtained results and their novelty.** In patients with IHD and/or AH and paroxysmal and persistent atrial fibrillation peculiarities of atrial remodeling have been presented and their relationship with the levels of BNP, Hcy, Pro, Hpro, Gly as well as with the value of approximate entropy of cardiac rhythm (ApEn) and clinical progression of AF. Peculiarities of –C344/T CYP11B2 polymorphism with the risk of nonvalvular AF and the level of aldosterone synthase in plasma as well as its relationship with left ventricular hypertrophy and the level of aldosterone synthase in plasma have been determined. A new approach to prognosis of recurrent paroxysmal and persistent nonvalvular AF by determining the level of Hcy in blood plasma and the value of ApEn has been suggested.

**Degree of application:** the results of the dissertation paper could be applied by general practitioners, cardiologists of in-patient and out-patient clinics of the Republic of Belarus.

**Area of application:** cardiology, functional diagnostics.

Научное издание

**Яцкевич** Екатерина Сергеевна

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ С УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА,  
ПРОЛИНА, ГЛИЦИНА И ПОЛИМОРФИЗМОМ –С344/Т ГЕНА  
АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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

Ответственный за выпуск С.Б. Вольф

Корректор Л.С. Засельская  
Компьютерная верстка М.Я. Милевской

Подписано в печать 10.07.2015.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,39. Тираж 80 экз. Заказ 130.

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