Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**БАЧИНСЬКА ВІРА БОЛЕСЛАВІВНА**

УДК: 616– 071:616.12-008.318:616.126.42:616.126.423:621.90

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ АРИТМІЙ**

**У ЮНАКІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ПРОЛАПСОМ**

**МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ І ОПТИМІЗАЦІЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ**

**14.01.11 – кардіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Івано-Франківськ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті
ім. М.І. Пирогова МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Денисюк Віталій Іванович**,

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №3, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор

**Тащук Віктор Корнійович,**

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

**заремба Євгенія Хомівна**,

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра сімейної медицини, професор кафедри.

Захист дисертації відбудеться “ 13 ” листопада 2009 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий “ 8 ” жовтня 2009 року.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**доктор медичних наук, професор О.І. Дєльцова**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Пролапс мітрального клапана (ПМК) є найбільш розповсюдженою аномалією клапанного апарату серця в пацієнтів молодого віку (Дядык А.И. и соавт., 2003, Синоверська О.Б., Волосянко А.Б., Сушко І.В., 2007, Чуриліна А.В., 2007). Результати українських епідеміологічних досліджень демонструють прогресуюче зростання частоти ПМК серед дітей та підлітків, що пов`язують із патогенними впливами в онтогенезі, у тому числі внаслідок Чорнобильської катастрофи (Хомазюк И.Н., Чебанюк С.В., 2000, Богмат Л.Ф., 2006, Синоверська О.Б., 2007, Чуриліна А.В., 2007).

Перебіг ПМК має певні гендерні особливості: поширеність дещо переважає в пацієнтів жіночої статі, але ПМК у жінок має переважно доброякісний характер; у чоловіків ПМК має більш тяжкий перебіг із більшою часткою розвитку серцево-судинних ускладнень (Freed L.A. et al., 1999, Корытников К., 2001, Мовшович Б.Л., Лисица Д.Н., 2001, Дядык А.И. и др., 2004, Середюк Н.М., Налужна Т.В., 2009). Таким чином, наведені дані демонструють більш високу значущість проблеми ПМК саме для пацієнтів чоловічої статі.

У структурі порушень серцевого ритму при ПМК провідне місце займає екстрасистолія, яка значно ускладнює перебіг захворювання та курацію хворих (Земцовский Э.В., 2000, Богослав Т.В., 2002, Волосовець О.П. та ін., 2005). На сьогоднішній день залишаються нез’ясованими предиктори розвитку різних варіантів аритмій, певну проблему для лікарів складає вибір лікувальної тактики.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом конкурсної держбюджетної теми кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за замовленням МОЗ України: „Патогенетичні механізми міокардіальної та ендотеліальної дисфункції судин при захворюваннях серця, аритміях та серцевій недостатності та підвищення ефективності та безпеки лікування (клініко-експериментальне дослідження)” (№ державної реєстрації 0104U002883). Дисертант є співвиконавцем вищевказаної роботи.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування екстрасистолії в юнаків із ПМК та визначити предиктори розвитку різних її варіантів шляхом оцінки особливостей порушень структурно-функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) та клінічної ефективності і фармакологічного впливу тривалої антиаритмічної терапії (ААТ).

**Завдання дослідження:**

1. На підставі клінічного дослідження та анкетування визначити особливості фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії (СТД) та стигм дизембріогенезу у хворих на ПМК у залежності від наявності екстрасистолії та морфологічного варіанту пролапсу.

2. При вивченні показників стандартної ЕКГ, холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ), варіабельності серцевого ритму (ВСР) і ЕхоКГ (М-, В- і Д-режимах) оцінити особливості порушень структурно-функціонального стану ССС та клапанного апарату серця, структуру, характер і циркадний профіль екстрасистолій у даної категорії хворих.

3. За рахунок визначення рівня електролітів крові оцінити показники електролітного балансу крові в юнаків із ПМК у залежності від наявності екстрасистолії та морфологічного варіанту пролапсу.

4. Шляхом проведення багатофакторного аналізу визначити клініко-інструментальні предиктори розвитку різних варіантів екстрасистолії в юнаків із ПМК та розробити критерії для виділення груп ризику по розвитку аритмії в цих хворих.

5. Оцінити клінічну ефективність та фармакологічну безпеку різних варіантів ААТ (бісопрололу, ритмокору та їх комбінації) в юнаків із ПМК, ускладненого частою екстрасистолією, протягом 6 і 12 міс лікування**.**

6. Обґрунтувати вибір оптимальної ААТ в юнаків із ПМК, ускладненим різними варіантами екстрасистолії, та з’ясувати характер динаміки інструментальних показни-ків на тлі різних варіантів ААТ в даної категорії хворих протягом 6 і 12 міс лікування.

*Об’єкт дослідження* – часта шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія (ШЕ та СЕ) в юнаків із первинним ПМК.

*Предмет дослідження* – фенотипові маркери СТД та стигм дизембріогенезу; електрофізіологічні та структурно-функціональні параметри шлуночків і передсердь; електролітний баланс крові; клініко-інструментальні предиктори аритмій; клінічна ефективність, фармакологічна безпека та вплив бісопрололу, ритмокору та їх комбіна-ції на функціональний стан міокарда в юнаків із первинним ПМК та частою ШЕ та СЕ.

*Методи дослідження:*клінічне обстеження хворих; анкетування для виявлення фенотипових маркерів СТД і стигм дизембріогенезу, спадковості за різними захворюваннями; стандартна ЕКГ в 12 відведеннях; ХМ ЕКГ; оцінка ВСР; ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах; визначення електролітного балансу крові – вмісту в плазмі Са2+, Мg2+ i K+; статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше виділені певні фенотипові маркери та стигми дизембріогенезу, які асоційовані з частою ШЕ та СЕ і міксоматозною дегенерацією (МД) мітрального клапана (МК) в юнаків із первинним ПМК, а саме: зріст > 180 см, гіпермобільність суглобів, підвищена розтяжність шкіри, ознаки зап’ястку та великого пальцю, варикоз.

Встановлені особливості змін електрофізіологічних властивостей міокарда передсердь і шлуночків, структурно-функціонального стану ССС та клапанного апарату серця в юнаків із ПМК, ускладненим частою екстрасистолією: у цих пацієнтів визначаються збільшення тривалості зубця Р, вольтажних критеріїв Корнельського та Соколова-Лайона, збільшення dР і dQ-T, частіше визначають синдром укорочення інтервалу P-Q. Часта екстрасистолія в юнаків із ПМК супроводжується ознаками структурно-геометричного ремоделювання серця з тенденцією до формування дилатації камер серця, структурного ремоделювання аорти, погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, ознаками МД стулок МК і аномальними хордами лівого і правого шлуночків.

Досліджено, що часта екстрасистолія в юнаків із ПМК супроводжується збільшенням величини денної частоти серцевих скорочень (ЧСС), епізодами міграції передсердного ритму і депресії сегменту ST, а також вегетативною дисфункцією (ВД). У структурі циркадного профілю ШЕ в юнаків із ПМК значно переважає денний і невизначений, у випадках СЕ – невизначений профіль аритмії.

Наявність ПМК в юнаків супроводжується відносною гіпомагніємією. Встановлено, що для розвитку частої екстрасистолії має значення певний пороговий рівень магнію (від 0,80 до 0,68 ммоль/л) при зменшенні нормального співвідношення Mg2+/Ca2+ і Mg2+/К+ в сироватці крові.

Уперше визначені клініко-інструментальні предиктори розвитку різних варіантів екстрасистолії в юнаків із ПМК: в якості предикторів частої ШЕ можуть слугувати ВД і порушення електрофізіологічних властивостей міокарда. Предикторами частої СЕ є збільшення величини дисперсії зубця Р, ВД і порушення релаксаційних властивостей міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

Проаналізована клінічна ефективність та фармакологічна безпечність тривалого застосування бісопрололу (2,5-5 мг на добу), метаболічного препарату ритмокору та їх комбінації і доведена різнонаправленість антиаритмічної ефективності (ААЕ) цих препаратів в юнаків із ПМК і частою екстрасистолією. Визначена висока ААЕ бісопрололу при ШЕ і відносно низька - при СЕ і комбінованій екстрасистолії; ритмокор виявив вищу ААЕ при СЕ і відносно низьку - при ШЕ і комбінованій екстрасистолії. Застосування комбінованої ААТ бісопролол+ритмокор значно підви-щує ефективність лікування як при ШЕ, так і при СЕ. Обґрунтована можливість та доцільність тривалого застосування комбінації ритмокору з бісопрололом, що надає можливість підвищити ААЕ лікування та знизити дозу бісопрололу і кількість його побічних реакцій.

Уперше визначений вплив тривалої терапії бісопрололом, ритмокором та їх комбінацією на суб’єктивний статус, самооцінку фізичної та розумової активності пацієнтів. Вивчені електрофізіологічні, антиаритмічні, хронотропні та гемодинамічні ефекти різних варіантів ААТ в юнаків із ПМК, ускладненим частою екстрасистолією, протягом 6 і 12 міс лікування.

**Практичне значення і впровадження результатів роботи в практику.** Результати проведеного дослідження надають можливість проводити стратифікацію ризику виникнення аритмій в юнаків із ПМК, прогнозувати розвиток різних варіантів екстрасистолії в цих пацієнтів і проводити відповідну медикаментозну профілактику.

Обґрунтована необхідність медикаментозної корекції ВД, як вагомого чинника розвитку ШЕ та СЕ у юнаків із ПМК, за допомогою бісопрололу і ритмокору.

Доведена і обґрунтована доцільність диференційованого призначення ААТ в юнаків із ПМК і частою екстрасистолією: у разі частої ШЕ препаратом вибору є бісопролол у дозі 2,5-5 мг на добу, у разі частої СЕ – ритмокор у дозі 720 мг на добу. При неефективності монотерапії показана комбінація бісопрололу (2,5 мг на добу) і ритмокору (720 мг на добу). Остання є терапією вибору у випадку комбінованої екстрасистолії.

Продемонстрована висока фармакологічна безпека та позитивний вплив на структурно-функціональний стан ССС бісопрололу, ритмокору та їх комбінації в юнаків із первинним ПМК і частою екстрасистолією, протягом 6 і 12 міс лікування. Останнє надає можливість використовувати ці засоби для тривалого лікування цієї категорії хворих.

Вищеперераховані методи терапії впроваджені в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова та Івано-Франківського національного медичного університету, у практику терапевтичних та кардіологічних відділень 1-ої міської лікарні м. Вінниці, кардіоритмологічного центра Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гер-бачевського, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, терапевтичного відділення Хмельницької міської поліклініки №1.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант проаналізувала наукову літературу, разом із керівником сформульовано мету і завдання дослідження, розробила дизайн дослідження. Автором особисто проведено патентний пошук, клінічне і інструментальне обстеження пацієнтів, самостійно проводилося призначення різних варіантів терапії в юнаків із ПМКі контроль у процесі динамічного спостереження за хворими. Самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, сформульовані висновки, практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на: міжобласній науково-практичній конференції «Доказова внутрішня медицина» (Вінниця, 2008; 2009); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми терапії» (Вінниця, 2005); науковій конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю (Вінниця, 2004), XIII університетській науково-практичній конференції молодих учених та фахівців (Вінниця, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 праць, із них 4 статті у фахових наукових виданнях, затверджених ВАК України (у тому числі 2 статті виконані одноосібно) та 3 роботи в матеріалах і тезах вітчизняних і міжнародних конгресів і конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 143 сторінках основного тексту та включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Список літератури містить 273 джерела, із них 76 латиницею та 197 джерел кирилицею. У роботі приводиться 35 таблиць і 28 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 112 юнаків, хворих на ПМК із та без частої екстрасистолії віком від 15 до 20 (у середньому 17,3±0,2) років. Групу контролю склали 34 здорових юнаки того ж віку - від 15 до 20, у середньому (17,1±0,2) років.

Критеріями включення хворих у дослідження були: верифікований за допомогою ЕхоКГ-дослідження ПМК; чоловіча стать; вік не старше 20 років; відсутність попереднього лікування.

Критерії виключення: жіноча стать; вік старше 20 років; перенесені оперативні втручання протягом останніх 3 міс; наявність перенесених захворювань, які могли б вплинути на стан вегетативної нервової системи (ВНС), центральної гемодинаміки та обумовити розвиток вторинного ПМК та екстрасистолії; наявність шкідливих звичок.

Обстеження включало: 1) загально-клінічне обстеження; 2) анкетування за розробленою анкетою для виявлення фенотипових маркерів СТД і стигм дизембріогенезу, спадковості різними захворюваннями; 3) ЕКГ - дослідження в 12 загальноприйнятих відведеннях; 4) ХМ ЕКГ за допомогою програмно-апаратного комплексу “DiaCard” (“Сольвейг”, Україна); 5) визначення ВСР; 6) ЕхоКГ - дослідження в М-, В- і Д-режимах на апараті “Logic 700”; 7) визначення електролітного балансу крові – вмісту в плазмі Са2+, Мg2+ i K+ (колориметричним методом за допомогою фотометру Biosystems BTS-330).

Після попередньої рандомізації (критерії – варіант екстрасистолії) та за згоди пацієнта, хворим із ПМК та частою екстрасистолією (n=57) було призначено три варіанти ААТ (відповідно виділено три групи лікування). У першу групу (n=29) увійшли пацієнти, в яких в якості антиаритмічного препарату був застосований бісопролол (Конкор, “Nicomed”, Німеччина) у дозі 2,5-5 мг на добу. У другу (n=28) – пентагідроксікапронова кислота в вигляді магнієвої і калієвої солі (Ритмокор, АОЗТ “ФарКос”, Україна) в дозі 720 мг на добу; у третю (n=26) – комбінація (бісопролол 2,5 мг на добу + ритмокор 720 мг на добу). Остання призначалась лише у разі неефективності монотерапії бісопрололом і ритмокором. Оцінка ААЕ терапії проводилась за клініко-інструментальними даними через 30-45 днів лікування, повторне комплексне обстеження – через 6 та 12 міс.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми StatSoft „Statistica” v. 6.0. (ліцензійний № SN AXXR910A374605FA) із застосуванням методів непараметричної статистики. Результати представлені у вигляді медіани і інтерквартильного інтервалу та у вигляді відсотків (%), які відображали частоту ознаки у виборці. Порівняння відносних величин проводили за допомогою критерію χ2. Порівняння кількісних величин незалежних вибірок проводили за критерієм Манна-Уітні, залежних вибірок – за критерієм Вілкоксона. Для визначення зв’язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний аналіз – рангова кореляція Кендалла. Для виявлення незалежних предикторів застосовували багатофакторний аналіз із використанням множинної покрокової регресії (модуль „Multiple Regression”, метод „Forward Stepwise”). Для оцінки інформативності прогнозування розраховані чутливість та специфічність предикторів та їх комбінацій.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При порівняльному аналізі фенотипових маркерів СТД та стигм дизембріогенезу у хворих на ПМК із та без екстрасистолії було виявлено, що в якості фенотипових маркерів аритмогенезу в юнаків із ПМК слід розглядати: зріст > 180 см, гіпермобільність суглобів (ГС), підвищену розтяжність шкіри, ознаки зап’ястку (ОЗ) та великого пальцю (ОВП), варикоз (р<0,001). Також відмічено, що ОЗ, ОВП та ГС виявляють позитивні кореляційні зв’язки (r від 0,19 до 0,25, р<0,05) із більшістю характеристик ПМК (зі ступенем пролабування передньої стулки МК, наявністю МД стулок, мітральної регургітації (МР) та двохстулковим пролабуванням) і, певним чином, визначають тяжкість та особливості перебігу ПМК в юнаків.

Результати ЕКГ-дослідження свідчили, що наявність екстрасистолії у хворих із ПМК, на відміну від здорових осіб та юнаків із ПМК без аритмії, асоціюється з низкою змін ЕКГ-параметрів, що характеризують електрофізіологічні властивості міокарда передсердь, шлуночків та провідної системи серця - збільшення величини ЧСС у спокої (84,0 проти 72,0 за хв, р<0,001), співвідношення P/P-Q (0,64 проти 0,59, р<0,05), Корнельського вольтажного критерію (SV3 + RAVL) (20,0 проти 17,0 мВ, р<0,001) і вольтажного критерію Соколова-Лайона (SV1 + RV5) (29,0 проти 24,0 мВ, р<0,001), величини дисперсії зубця Р (dP) (24,0 проти 16,0 мс, р<0,001) і коригованого інтервалу Q-T (dQ-T) (43,0 проти 41,0 мс, р<0,05), частоти реєстрації випадків із укороченням інтервалу P-Q (Р-Q ≤ 10 мс) (24,6 проти 9,1%, р<0,05).

Результати аналізу проведеного ЕхоКГ-дослідження доводили, що в пацієнтів із ПМК і екстрасистолією, на відміну від хворих без аритмії, спостерігається достовірне збільшення величини кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка (КСР) і його індекса (іКСР) (34,3 проти 30,3 мм і 18,8 проти 16,5 мм/м2 відповідно, p<0,05), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТМд) (9,7 проти 9,0 мм, р<0,05), товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШПд) (9,8 проти 8,7 мм, p<0,001), відносної товщини міокарда (ВТМ) (0,39 проти 0,36, р<0,05), величини розміру правого шлуночка (ПШ) (32,0 проти 30,0 мм, р<0,05), індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) (116,2 проти 96,9 г/м2, р<0,05), часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (Тdec) (179,0 проти 168,0 мс, р<0,05) і ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT) (80,0 проти 70,0 мс, р<0,05) та зменшення величини фракції викиду (ФВ) (57,1 проти 63,0%, p<0,001), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf) (1,12 проти 1,20 м/с, р<0,05) і співвідношення ЛП/ПП (1,2 проти 1,3, р<0,05). Таким чином, наявність екстрасистолії в юнаків із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, а саме - з ознаками початкового структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків та передсердь, погіршенням контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда. У свою чергу, аналіз стану клапанного апарату у хворих із ПМК та екстрасистолією, у порівнянні з хворими на ПМК без аритмії, виявив достовірне збільшення товщини стулок МК (1,5 проти
1,0 мм, р<0,05), частоти реєстрації випадків його кальцинозу (26,3 проти 7,3 %, р<0,05), аномальних хорд ЛШ (45,6 проти 27,3 %, р<0,05) і ПШ (26,3 проти 9,1 %, р<0,001). Останнє демонструвало, що наявність екстрасистолії в юнаків із ПМК асоціюється з більш вираженим ремоделюванням стулок МК і наявністю ЕхоКГ-ознак їх МД та більшою частотою реєстрації вроджених аномалій серця, а саме аномальних хорд ЛШ і ПШ. Не виключено, що зазначені зміни слід розглядати в якості структурних предикторів розвитку аритмій у хворих із ПМК.

При аналізі показників ХМ ЕКГ було виявлено, що у хворих із ПМК і екстрасистолією, у порівнянні з хворими без аритмій, реєстрували збільшення величини добової (80,0 проти 70,0, p<0,001), денної (87,0 проти 77,0, p<0,001) і нічної ЧСС (65,0 проти 60,0, р<0,05), дисперсії добової ЧСС (110,0 проти 87,0, p<0,001) та циркадного індексу (ЦІ) (1,35 проти 1,25 ум. од., р<0,05). Крім того, у пацієнтів із ПМК і екстрасистолією спостерігали збільшення частоти реєстрації епізодів міграції передсердного ритму (36,8 проти 14,5%, р<0,05) і депресії сегменту ST (33,3 проти 12,7%, р<0,05). Отримані дані свідчили, що наявність порушення структури добової ЧСС з переважним збільшенням денної ЧСС та наявність епізодів міграції передсердного ритму і депресії сегменту ST можливо розглядати в якості ЕКГ-маркерів розвитку екстрасистолії в юнаків із ПМК.

Наступний аналіз результатів ХМ ЕКГ був пов'язаний з оцінкою структури та характеру порушень серцевого ритму (ПСР) в юнаків із ПМК (табл. 1).

У проведений аналіз було включено 34 (59,6%) хворих із ПМК і частою ШЕ, 16 (28,1%) - із частою СЕ і 7 (12,3%) пацієнтів із комбінованими аритміями - часта ШЕ і СЕ. У пацієнтів із ПМК і частою ШЕ величина медіани добової кількості екстрасистолії склала 870,0 і за 1 год. дослідження – 38,4 відповідно. Майже в половини (48,8%) цих пацієнтів реєстрували парні та групові екстрасистоли (величина медіани добової кількості парних та групових ШЕ склала 37,5). У свою чергу в пацієнтів із частою СЕ величина медіани добової кількості екстрасистолії склала 956,0 і за 1 год. дослідження – 42,8 відповідно. У 69,6% пацієнтів із частою СЕ протягом доби спостерігали епізоди СТ (медіана добової кількості епізодів склала 2,0, максимальна тривалість епізодів - 12 с).

*Таблиця 1*

**Структура і характер порушень серцевого ритму у хворих із
ПМК і екстрасистолією**

|  |  |
| --- | --- |
| Порушення серцевого ритму | Характеристика |
| Кількість ШЕ за добу (n=41) | 870,0 (708,0; 1220,0) |
| Кількість ШЕ за 1 год (n=41) | 38,4 (32,5; 52,8) |
| Кількість (%) хворих із парними та груповими ШЕ (n=41) | 20 (48,8%) |
| Кількість парних і групових ШЕ за добу (n=41) | 37,5 (13,5; 66,5) |
| Кількість СЕ за добу (n=23) | 956,0 (794,0; 1420,0) |
| Кількість СЕ за 1 год (n=23) | 42,8 (38,6; 60,2) |
| Епізоди СТ (хоча б один за добу) (n=23) | 16 (69,6%) |
| Кількість епізодів СТ за добу (n=16) | 2,0 (1,5; 4,0) |
| Максимальна тривалість епізоду СТ в с (n=16) | 12,0 (9,5; 18,0) |

Примітки: ШЕ – шлуночкова екстрасистолія; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; СТ – суправентрикулярна тахікардія; перша цифра – величина медіани, цифри у лапках – межі інтерквартильного інтервалу (25 та 75 процентилей).

Аналіз циркадного профілю аритмій у юнаків із ПМК (рис. 1-2) свідчив про суттєве переважання денного (56,1%) і невизначеного (43,9%) профілю аритмії в групі з частою ШЕ і невизначеного профілю (59,6%) у групі хворих із частою СЕ.

При співставленні показників ВСР у хворих на ПМК із частою екстрасистолією та в юнаків із ПМК без аритмії було встановлено, що наявність екстрасистолії асоціюється з вираженою ВД – зниженням загальної ВСР (зменшення SDNN - 50,0 проти 65,0 мс, р<0,001), гуморально-метаболічних впливів на серце (зменшення VLF - 470,0 проти 496,0 мс, р<0,001) і еферентної парасимпатичної активності (зменшення RNSSD - 40,0 проти 54,0 мс, р<0,001; pNN50 – 36,0 проти 48,0%, р<0,001 і HF – 549,0 проти 605,0 мс, р<0,001) та зростанням симпатичної активності (збільшення LF – 1398,0 проти 1170,0 мс, р<0,001) і співвідношення симпато-парасимпатичних впливів (LF/HF - 2,52 проти 1,94 ум. од., р<0,001).

Рис. 1. Циркадний профіль ШЕ Рис. 2. Циркадний профіль СЕ

в пацієнтів із ПМК і ПСР. в пацієнтів із ПМК та ПСР.

Примітка: # - достовірність різниці Примітка: # - достовірність різниці

відсотків у порівнянні з відсотків у порівнянні з

нічним профілем, р<0,001 денним і нічним профілем, р<0,05.

Аналіз рівня електролітів крові свідчив, що наявність ПМК асоціюється з відносною гіпомагніємією (у пацієнтів із ПМК рівень Mg2+ становив 0,80 проти
0,87 ммоль/л у здорових юнаків, р<0,001). У пацієнтів із ПМК і екстрасистолією, у порівнянні з хворими без аритмії, спостерігали зменшення рівня Mg2+ (0,71 проти
0,80 ммоль/л, р<0,05), співвідношення Mg2+/Ca2+ (0,35 проти 0,44, р<0,05) і Mg2+/К+ в сироватці крові (0,15 проти 0,18, р<0,001). Згідно отриманих даних, зниження рівня Mg2+ від 0,80 до 0,68 ммоль/л при зменшенні нормального співвідношення Mg2+/Ca2+ і Mg2+/К+ в сироватці крові асоціюється з розвитком частої екстрасистолії у хворих із ПМК.

Результати багатофакторного аналізу свідчили, що в якості незалежних предикторів частої ШЕ в юнаків із ПМК можуть розглядатись ВД зі зниженням загальної ВСР (SDNN < 51 мс) і ознаками гіперсимпатикотонії (LF > 1340 мс2) та пору-шення електрофізіологічних властивостей міокарда, що характеризується збільшенням величини Корнельського вольтажного критерію (SV3+RAVL > 19 мм) та дисперсії коригованого інтервалу Q-T (dQ-T > 43 мс). Комбінація з трьох незалежних предик-торів - SDNN < 51 мс + dQ-T > 43 мс + (SV3+RAVL) > 19 мм з чутливістю 71,0 % і специфічністю 69,0 % дозволяє прогнозувати розвиток частої ШЕ в пацієнтів на ПМК. У свою чергу, в якості незалежних предикторів частої СЕ в пацієнтів із ПМК можуть розглядатися порушення електрофізіологічних властивостей міокарда передсердь (величина дисперсії зубця P(dP) > 23 мс), ВД з ознаками гіперсимпатикотонії (LF > 1270 мс2) і порушення релаксаційних властивостей міокарда ЛШ (Ve/Va < 1,8 ум. од. і Tdec > 175 мс). Привертало увагу що ВД, а саме гіперсимпатикотонія, виступила в якості незалежного предиктору як ШЕ, так і СЕ. Комбінація з чотирьох незалежних предикторів - dP > 23 мс + Tdec > 175 мс + LF > 1270 мс2 + Ve/Va < 1,8 ум. од. із чутли-вістю 59,0 % і специфічністю 68,0 % дозволяє прогнозувати розвиток частої СЕ в юнаків із ПМК.

Одним із завдань нашого дослідження була оцінка ААЕ та фармакологічної безпеки застосування бісопрололу, ритмокору та їх комбінації в юнаків із ПМК і частою екстрасистолією протягом 6 і 12 міс лікування. Оцінка ААЕ терапії проводилась за клініко-інструментальними даними через 30-45 днів лікування. Ефект лікування вважали позитивним у разі зникнення або зменшення екстрасистолії, що характеризувалося суттєвим поліпшенням суб’єктивної симптоматики і зменшенням загальної кількості екстрасистол на 50,0%, парних і групових ШЕ на 90,0% за даними ХМ ЕКГ. При наявності позитивного клінічного ефекту та згоди хворого терапію застосовували впродовж 12 міс. У разі відсутності ефективності комбінованої терапії і необхідності перегляду тактики ААТ хворі виключались із дослідження.

Аналіз результатів лікування в групі бісопрололу свідчив, що ААЕ препарату, оцінена протягом 30-45 днів від початку терапії, була невисокою і склала лише 58,6% (у 17 із 29 хворих). При цьому задовільний клінічний ефект бісопрололу в більшості (64,7% - у 11 із 17) хворих був досягнутий на мінімальній дозі – 2,5 мг на добу. Необхідно відмітити, що в 7 (24,1%) пацієнтів при застосуванні 5 мг бісопрололу на добу через 6-22, у середньому (11,4±1,4) днів відмічали типові побічні реакції БАБ – розвиток артеріальної гіпотензії (4 хворих), синусової брадикардії (2 хворих) та погіршення сну з появою кошмарних сновидінь (1 хворий), що потребувало зменшення дози.

Неочікуваним моментом отриманих даних (рис. 3) явилася відносно висока ефективність бісопрололу при ШЕ (82,3 і 76,4% протягом 6 та 12 міс лікування) і вкрай низька її ефективність при СЕ (лише 12,5% протягом 30-45 діб і повна відсутність на 6 міс лікування) (р<0,01).

Рис. 3. ААЕ бісопролола в залежності від топічного варіанта екстрасистолії.

Примітки:

1. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія;

2. **@** - достовірна різниця відсотків між групами шлуночкової і суправентрикулярної екстрасистолії за критерієм χ2 (р<0,01).

Рис. 4. ААЕ ритмокорув залежності від топічного варіанта екстрасистолії.

Аналіз результатів лікування в групі ритмокору свідчив, що ААЕ препарату, оцінена протягом 30-45 днів терапії, була невисокою і склала лише 50,0% (14 із 28 хворих). Оцінка ААЕ ритмокору в залежності від топічного варіанту аритмії (рис. 4) свідчила про відносно низьку ефективність препарату при ШЕ і дещо вищу – при СЕ (47,0% та 62,5 % протягом 30-45 днів і 35,3% та 50,0% протягом 6-12 міс лікування відповідно). У пацієнтів із комбінованою екстрасистолією (ШЕ + СЕ) ААЕ ритмокору за всі терміни спостереження не перевищувала 33,3%.

Отже, аналіз отриманих даних свідчив про достатньо високу ААЕ бісопролола при ШЕ і відносно низьку ефективність - при СЕ, з іншого боку ритмокор виявив зворотні ефекти - вищу ААЕ при СЕ і відносно низьку ефективність при ШЕ.

Рис. 5. ААЕ комбінації бісопрололу з ритмокором в залежності від топічного варіанта екстрасистолії.

Аналіз результатів лікування в третій групі (група комбінованої ААТ – бісо-пролол+ритмокор) свідчив, що ААЕ комбінації, оцінена протягом 30-45 днів терапії, була достатньо високою і склала 88,4 % (комбінація була ефективною у 23 із 26 хворих).

Оцінка ААЕ комбінації в залежності від топічного варіанту екстрасистолії (рис.5) свідчила про її достатньо високу ефективність як при ШЕ (100,0 % протягом 30-45 днів, 91,7 і 83,3 % протягом 6 та 12 міс лікування), так і при СЕ (90,0 і 80,0% протягом 6 та 12 міс лікування). У хворих із комбінованою екстрасистолією ААЕ комбінації була дещо нижчою і складала 50,0 % протягом 30-45 днів і 25,0 % протягом 6-12 міс. Застосування комбінації надало можливість зменшити дозу бісопролола і зменшити кількість його побічних реакцій.

Аналіз тривалої ААТ продемонстрував, що всі варіанти ААТ позитивно впливали на клінічний статус пацієнтів протягом 6 і 12 міс (р<0,05). Крім того, монотерапія бісопрололом у дозі 2,5-5 мг на добу призводила до зростання самооцінки фізичної та розумової активності пацієнтів (р<0,05).

Аналіз впливу різних варіантів тривалої ААТ на ЕКГ-показники протягом 6 і 12 міс лікування свідчив, що тривале застосування бісопрололу супроводжувалося суттєвим зменшенням ЧСС, тривалості коригованого інтервалу Q-T, величини дисперсії Q-T і QRS та подовженням інтервалу P-Q (р<0,05) протягом усього періоду спостереження. Виявлена залежність сили впливу бісопрололу на тривалість коригованого інтервалу Q-T, величину дисперсії Q-T і QRS від тривалості лікування (р<0,05). Отже, тривалість лікування бісопрололом, певним чином, впливає на ефективність впливу препарату на електрофізіологічні властивості міокарда шлуночків та, можливо, шлуночковий ектопізм. У свою чергу, тривала терапія ритмокором супроводжувалася переважним впливом на електрофізіологічні властивості міокарда передсердь і АВ-вузла, що характеризувалося зменшенням дисперсій зубця P та інтервалу P-Q, достовірним зростанням тривалості зубця Р (РII) і інтервалу P-Q. Залежність сили впливу препарату від тривалості лікування було зафіксовано лише по відношенню до dP, що, певним чином, підтверджувало переважний ААЕ препарату при суправентрикулярній екстрасистолії. Застосування комбінації бісопрололу з ритмокором призводило до суттєвого зменшення величини ЧСС, дисперсії зубця Р і інтервалу P-Q, тривалості коригованого інтервалу Q-T та його дисперсії, дисперсії інтервалу QRS та збільшення тривалості зубця Р, інтервалу P-Q протягом всього періоду спостереження. Залежність сили дії комбінації від тривалості лікування була визначена по відношенню до величини ЧСС, тривалості зубця Р і інтервалу P-Q, дисперсії зубця Р, Q-T і QRS (р<0,05), що з електрофізіологічної точки зору обґрунтовувало доцільність застосування комбінації при СЕ і ШЕ.

Тривале застосування бісопрололу, ритмокору та їх комбінації призводило до зростання загальної ВСР (збільшення SDNN, р<0,05), еферентної парасимпатичної активності (збільшення RNSSD, pNN50 і HF, р<0,05) і непрямих показників гуморально-метаболічних впливів на серце (збільшення VLF, р<0,05) та зниження еферентної симпатичної активності та симпато-парасимпатичного балансу (зменшення LF та співвідношення LF/HF, р<0,05). Отримані дані свідчили, що покращення стану ВСР суттєво не залежало від характеру призначеної терапії, а, певним чином, асоціювалось із поліпшенням клінічного і функціонального стану пацієнтів.

Аналіз впливу різних варіантів терапії на ЕхоКГ-показники в пацієнтів із ПМК і частою екстрасистолією свідчив про позитивний ефект усіх варіантів лікування на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом 6 і 12 міс спостереження. При цьому монотерапія бісопрололом і його комбінацією з ритмокором супроводжувалися позитивним впливом як на скоротливу (збільшення ФВ, Vcf, р<0,05), так і діастолічну функції (зменшення Tdec, IVRT, р<0,05), а також поліпшенням гемодинаміки в малому колі кровообігу (зменшення ПШ, СТла, р<0,05). Монотерапія ритмокором призводила до суттєвого поліпшення діастолічної функції ЛШ (зростання Ve/Va, зменшення Tdec та IVRT, р<0,05) та гемодинаміки в малому колі кровообігу (зменшення СТла, ПШ та розміру ПП). Вплив усіх варіантів терапії на стан діастолічної функції ЛШ асоціювався з тривалістю лікування і свідчив про доцільність застосування тривалого лікування при наявності діастолічної дисфункції міокарда.

Аналіз динаміки рівня електролітів крові на тлі різних варіантів терапії показав, що застосування бісопрололу супроводжувалося суттєвим збільшенням рівня Mg2+, Mg2+/К+, Mg2+/Са2+ та зменшенням рівня Са2+ крові (р<0,05). Застосування ритмокору та його комбінації з бісопрололом супроводжувалося, крім відмічених змін, достовірним збільшенням рівня К+ крові (р<0,05). Вплив ритмокору та його комбінації з бісопрололом на електролітний статус крові виявив чітку асоціацію з тривалістю лікування (р<0,05).

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає в визначенні особливостей порушень структурно-функці-онального стану ССС, клініко-інструментальних предикторів розвитку різних варіантів екстрасистолії та виділення груп ризику по виникненню аритмій, розробці шляхів підвищення ефективності лікування екстрасистолії в юнаків із первинним ПМК.

1. Наявність частої екстрасистолії в юнаків із ПМК асоціюється з: 1) певними фенотиповими маркерами (зріст > 180 см, гіпермобільність суглобів, підвищена розтяжність шкіри, ознаки зап’ястку та великого пальцю, варікоз); 2) змінами електрофізіологічних властивостей міокарда шлуночків і передсердь (збільшення тривалості Р, Корнельського вольтажного критерію та вольтажного критерію Соколова-Лайона, dР і dQ-T, синдром укорочення інтервалу P-Q);

2. Часта екстрасистолія в юнаків із ПМК супроводжується: 1) ознаками структурно-геометричного ремоделювання серця з тенденцією до формування дилатації камер серця, структурного ремоделювання аорти, погіршення контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда, ознаками МД стулок МК і аномальними хордами ЛШ і ПШ; 2) збільшенням величини денної ЧСС, епізодами міграції передсердного ритму і депресії сегменту ST; 3) вегетативною дисфункцією (зниження загальної ВСР, гуморально-метаболічних впливів на серце і еферентної парасимпатичної активності та зростання симпатичної активності і співвідношення симпато-парасимпатичних впливів у нічний час).

3. У структурі циркадного профілю ШЕ в юнаків із ПМК значно переважає денний і невизначений, у випадках СЕ – невизначений профіль аритмії. Наявність МД асоціюється з суттєвим зростанням частоти СЕ та ШЕ, ШЕ високих градацій, збільшенням кількості та максимальної тривалості епізодів СТ.

4. Наявність ПМК у юнаків супроводжується відносною гіпомагніємією. Зниження рівня Mg2+ від 0,80 до 0,68 ммоль/л при зменшенні нормального співвідношення Mg2+/Ca2+ і Mg2+/К+ в сироватці крові асоціюється з розвитком частої екстрасистолії.

5. В якості предикторів частої ШЕ в пацієнтів із ПМК можуть слугувати ВД і порушення електрофізіологічних властивостей міокарда.Комбінація з трьох незалежних предикторів SDNN < 51 мс + dQ-T > 43 мс + (SV3+RAVL) > 19 мм з чутли-вістю 71,0% і специфічністю 69,0% дозволяє прогнозувати розвиток частої ШЕ. Предикторами частої СЕ є збільшення dP, ВД і порушення релаксаційних властивостей міокарда ЛШ. Комбінація з чотирьох незалежних предикторів dP > 23 мс + Tdec >
175 мс + LF > 1270 мс2 + Ve/Va < 1,8 ум. од. з чутливістю 59,0% і специфічністю 68,0% дозволяє прогнозувати розвиток частої СЕ.

6. Визначена висока ААЕ бісопролола (2,5-5 мг на добу) при ШЕ (82,3% і 76,4% відповідно протягом 6 міс та 12 міс) і відносно низька ефективність при СЕ і комбінованій екстрасистолії (0% і 25,0% відповідно протягом 6 і 12 міс). Ритмокор виявив вищу ААЕ при СЕ (50,0% протягом 6 і 12 міс) і відносно низьку ефективність при ШЕ (35,3% протягом 6 і 12 міс) і комбінованій екстрасистолії (33,3% протягом 6 міс і 0% протягом 12 міс). Застосування комбінованої ААТ бісопролол+ритмокор значно підвищує ефективність лікування при ШЕ (91,7% протягом 6 міс і 83,3% протягом 12 міс) і СЕ (90,0% та 80,0% протягом 6 і 12 міс відповідно).

7. Застосування бісопрололу супроводжується достовірним зменшенням ЧСС, тривалості Q-Tс, величини dQ-T і dQRS і подовженням інтервалу P-Q; ритмокору - зменшенням величини ЧСС, dР і dP-Q, тривалості Q-Tс та збільшенням тривалості Р; комбінації бісопрололу з ритмокором - зменшенням величини ЧСС, dР і dP-Q, тривалості Q-Tс та його дисперсії, dQRS та збільшенням тривалості Р, інтервалу P-Q протягом всього періоду спостереження.

8. Лікування бісопрололом і його комбінацією з ритмокором супроводжу-валось позитивним впливом як на скоротливу, так і діастолічну функції, поліпшенням гемодинаміки в малому колі кровообігу; ритмокором - поліпшенням діастолічної функції ЛШ та гемодинаміки в малому колі кровообігу. Всі варіанти терапії призводили до покращення показників ВСР та суттєвого збільшення рівня Mg2+, Mg2+/К+, Mg2+/Са2+ та зменшення рівня Са2+ крові; застосування ритмокору та його комбінації з бісопрололом - крім відмічених змін, до збільшення рівня К+ крові.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано для оцінки характеру перебігу ПМК та прогнозування виникнення аритмій у пацієнтів молодого віку включати в обов’язковий алгоритм обстеження визначення електрофізіологічних параметрів (вольтажний Корнельський критерій, dР і dQ-T), ВСР в нічний час і показників діастолічної функції ЛШ.

2. Рекомендується для прогнозування розвитку частої ШЕ в пацієнтів із ПМК використовувати комбінацію з двох визначених чинників: SDNN < 51 мс + dQ-T > 43 мс (чутливість 59,0% і специфічність 72,0%) або трьох - SDNN < 51 мс + dQ-T > 43 мс + (SV3+RAVL) > 19 мм (чутливість 71,0% і специфічність 69,0%).

3. Рекомендується для прогнозування розвитку частої СЕ в пацієнтів із ПМК використовувати комбінацію з трьох визначених чинників: dP > 23 мс + Tdec >
175 мс + LF > 1270 мс2 (чутливість 53,0% і специфічність 69,0%) і чотирьох - dP >
23 мс + Tdec > 175 мс + LF > 1270 мс2 + Ve/Va < 1,8 ум. од. (чутливість 59,0% і специфічність 68,0%).

4. При виникненні високої ймовірності розвитку аритмій у цих пацієнтів їм необхідно проводити більш часту реєстрацію ЕКГ кожні 3 міс із метою діагностики аритмій і подальшого адекватного лікування.

5. Рекомендується проведення диференційованого призначення ААТ у юнаків із ПМК і частою екстрасистолією. У разі ШЕ хворому показаний бісопролол (2,5-
5 мг на добу) або його комбінація з ритмокором (720 мг на добу), при частій СЕ препаратами вибору є ритмокор або його комбінація з бісопрололом. Остання показана в якості основного лікування в хворих із комбінованими порушеннями серцевого ритму.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Денисюк В. І. Генетичні і фенотипові особливості та електролітні зміни при ідіопатичному пролабуванні мітрального клапана в молодих чоловіків призовного віку / В. І. Денисюк, В. Б. Бачинська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – № 10(2). – С. 240-243. *Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення до друку. Співавтор проф. Денисюк В.І. відредагував висновки*.
2. Бачинська В. Б. Клінічно – інструментальні предиктори суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії в юнаків із пролапсом мітрального клапану / В. Б. Бачинська // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 64-70.
3. Денисюк В. І. Клінічна ефективність бісопрололу, ритмокору та їх комбінації в юнаків із пролапсом мітрального клапана і частою екстрасистолією / В. І. Денисюк, В. Б. Бачинська // Вісник морфології. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 402-407. *Дисертантом проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, лікування, спостереження та статистична обробка даних, підготовка статті до друку. Співавтор Денисюк В.І. статтю відредагував.*
4. Бачинська В. Б. Зміни структурно-функціонального стану серцево-судинної системи у юнаків із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолією / В. Б. Бачинська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. - № 13(1). – С. 139-148.
5. Бачинська В. Б. Генетичні і фенотипові особливості та електролітні зміни при ідіопатичному пролабуванні мітрального клапана в молодих чоловіків призовного віку : матеріали наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю / В. Б. Бачинська, В. П. Іванов. – Вінниця, 2004. – С. 149-150. *Дисертантом проведено клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних. Співавтор Іванов В.П. тези відредагував.*
6. Іванов В. П. Структура порушень серцевого ритму при первинному пролабуванні мітрального клапана в молодих чоловіків призовного віку / В. П. Іванов, В. Б. Бачинська // XIII університетська (XXXXIII вузівська) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців. – Вінниця, 2007. – С. 24-25. *Дисертантом проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, статистична обробка даних. Співавтор Іванов В.П. тези відредагував.*
7. Бачинська В. Б. Відмінності ЕКГ – параметрів у юнаків із пролапсом мітрального клапана в залежності від наявності порушень серцевого ритму та ознак міксоматозної дегенерації / В. Б. Бачинська // Розвиток наукових досліджень 2008 : ІV міжнар. наук.-практ. конф. - Полтава, 2008. - С. 12-16.

**АНОТАЦІЯ**

**Бачинська В.Б. Структурно-функціональні предиктори аритмій у юнаків із первинним пролапсом мітрального клапану і оптимізація їх лікування.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2009.

Робота присвячена вивченню змін структурно-функціонального стану серцево-судинної системи, клініко-інструментальних предикторів розвитку різних варіантів екстрасистолії і виділенню груп ризику по виникненню аритмій, підвищенню ефективності лікування екстрасистолії у 112 юнаків із первинним ПМК.

Предикторами частої ШЕ в юнаків із ПМК можуть слугувати вегетативна дисфункція і порушення електрофізіологічних властивостей міокарда, а предикторами частої СЕ є збільшення дисперсії зубця Р, вегетативна дисфункція і порушення релаксаційних властивостей міокарда ЛШ. Визначена висока антиаритмічна ефективність бісопролола при шлуночковій, а ритмокора- при суправентрикулярній екстрасистолії. Застосування комбінованої терапії бісопролол+ритмокор підвищує ефективність лікування як при ШЕ, так і при СЕ, а також дозволяє знизити дозу бісопрололу і кількість його побічних реакцій.

**Ключові слова:** пролапс мітрального клапана, аритмії, шлуночкова екстрасистолія, суправентрикулярна екстрасистолія, бісопролол, ритмокор.

**АННОТАЦИЯ**

**Бачинская В.Б. Структурно-функциональные предикторы аритмий у юношей с первичным пролапсом митрального клапана и оптимизация их лечения.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2009.

Работа посвящена изучению структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, установлению клинико-инструментальных предикторов развития различных вариантов экстрасистолии и выделению групп риска по возникновению аритмий, повышению эффективности лечения экстрасистолии у юношей с первичным пролапсом митрального клапана (ПМК). С этой целью было обследовано 112 молодых мужчин с первичным ПМК с экстрасистолией и без нарушений сердечного ритма (НСР). В ходе исследования изучались особенности клинического течения заболевания, выявлялись фенотипические маркеры соединительнотканной дисплазии и стигмы дизэмбриогенеза, проводилось инструментальное обследование пациентов (ЭКГ в 12 отведениях, суточный мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ, определение электролитного баланса крови – содержания в плазме Са2+, Мg2+ и K+).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что с частой экстрасистолией при ПМК у юношей ассоциируются следующие фенотипические маркеры и стигмы дизэмбриогенеза: рост свыше 180 см, гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, признаки запястья и большого пальца, варикоз. Установлены особенности структурно-функционального состояния сердечнососудистой системы и клапанного аппарата у юношей с ПМК и частой экстрасистолией: у них определяются признаки «гиперфункции» миокарда предсердий и желудочков (увеличение длительности Р, вольтажных критериев – Корнельского и Соколова-Лайона по сравнению с юношами с ПМК без НСР), гетерогенности их реполяризации (увеличе-ние dР и dQ-T), чаще определяют синдром укороченного интервала P-Q. Частая экстрасистолия у пациентов с ПМК сопровождается признаками структурно-геометрического ремоделирования сердца с тенденцией к формированию дилатации камер, структурного ремоделирования аорты, ухудшения контрактильных и релаксационных свойств миокарда, признаками миксоматозной дегенерации створок митрального клапана и аномальными хордами левого и правого желудочков. Была определена циркадность профилей желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и супра-вентрикулярной экстрасистолии (СЭ) у юношей с ПМК, причем при ЖЭ преобладали дневной и неопределенный, а при СЭ – неопределенный профиль аритмии. Как известно, наличие первичного ПМК у пациентов сопровождается относительной гипомагниемией. Согласно проведенному исследованию, для развития частой экстра-систолии имеет значение определенный пороговый уровень Mg2+ (от 0,80 до
0,68 ммоль/л) при уменьшении нормального соотношения Mg2+/Ca2+ и Mg2+/К+ в плазме крови.

Проведение многофакторного анализа позволило выделить комбинации факторов, что позволяют с высокой долей чувствительности и специфичности прогнозировать развитие частых экстрасистолий у юношей с ПМК. В качестве предикторов частой ЖЭ у пациентов с ПМК выступают вегетативная дисфункция и нарушение электрофизиологических свойств миокарда, комбинация SDNN < 51 мс + dQ-T > 43 мс + (SV3+RAVL) > 19 мм с чувствительностью 71,0% и специфичностью 69,0% позволяет прогнозировать развитие частой ЖЭ. Предикторами частой СЭ являются увеличение дисперсии зубца Р, вегетативная дисфункция и нарушение релаксационных свойств миокарда левого желудочка (dP > 23 мс + Tdec > 175 мс + LF > 1270 мс2 + Ve/Va < 1,8 ум. од., чувствительность прогнозирования частой СЭ 59,0% , специфичность 68,0%).

Проведенный анализ эффективности и безопасности длительной терапии бисопрололом, ритмокором и их комбинацией доказал разнонаправленность их антиаритмической эффективности у юношей с ПМК и частой экстрасистолией. Была определена высокая эффективность бисопролола при ЖЭ, и относительно низкая эффективность – при СЭ и комбинированной аритмии. Ритмокор оказался эффективнее в лечении СЭ и показал низкую эффективность в лечении ЖЭ и комбинированных аритмий. Комбинация бисопролол+ритмокор значительно повышает эффективность лечения как при СЭ, так и при ЖЭ. Применение комбинации ритмокора с бисопрололом позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить дозу бисопролола и количество его побочных реакций. Длительная терапия бисопрололом, ритмокором и их комбинацией позитивно влияли на субъективный статус пациентов, а применение бисопролола и его комбинации с ритмокором приводило к повышению самооценки пациентами их физической и умственной активности.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, аритмии, желудочковая экстрасистолия, суправентрикулярная экстрасистолия, бисопролол, ритмокор.

**SUMMARY**

**Bachynska V.B. Structural and Functional Predictors of Arrhythmias in Youths with Primary Mitral Valve Prolapse and Optimization of Their Treatment. –**Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of a candidate of medical sciences in speciality 14.01.11 – Cardiology. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2009.

The work is devoted to study of changes in structural and functional state of cardio-vascular system, clinical-and-instrumental predictors of the development of different variants of extrasystole as well as to determination of risk groups for arrhythmias, increase of treatment effectiveness of extrasystole in youths with mitral valve prolapse.

Vegetative dysfunction and electrophysiological impairments of myocardium properties are the predictors of frequent ventricular extrasystole while increased dispersion of P wave, vegetative dysfunction and impaired relaxant properties of left ventricular myocardium are the predictors of frequent supraventricular extrasystole. High antiarrhythmic effectiveness of bisoprolol and Rythmocor was found in ventricular and supraventricular extrasystole respectively. The use of combined therapy – bisoprolol + Rhythmocor - was demonstrated to increase the effectiveness of treatment in both ventricular and supraventricular extrasystole, besides it leads to decreased doses of bisoprolol and number of its side effects.

**Key words**: mitral valve prolapse, arrythmias, ventricular extrasystole, supraventricular extrasystole, bisoprolol, Rhythmocor.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ААЕ – антиаритмічна ефективність

ААТ – антиаритмічна терапія

ВД – вегетативна дисфункція

ВНС – вегетативна нервова система

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ВТМ – відносна товщина міокарду

ГС – гіпермобільність суглобів

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночку

КСР – величина кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка

ЛП – величина розміру лівого передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МД – міксоматозна дегенерація

МК – мітральний клапан

МР – мітральна регургітація

ОВП – ознака великого пальця

ОЗ – ознака зап’ястку

ПМК – пролапс мітрального клапану

ПП – праве передсердя

ПСР – порушення серцевого ритму

ПШ – правий шлуночок

СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія

ССС – серцево-судинна система

СТ – суправентрикулярна тахікардія

СТла  – середній тиск в легеневій артерії

СТД – сполучнотканинна дисплазія

ТМд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу

ФВ – фракція викиду

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування електрокардіограми

ЦІ – циркадний індекс

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

dР – дисперсія зубця Р

dP-Q – дисперсія інтервалу P-Q

dQ-T – дисперсія коригованого інтервалу Q-T

HF – потужність коливань у діапазоні високих (0,15-0,40 Гц) частот

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення міокарда

LF – потужність коливань у діапазоні низьких (0,04-0,15 Гц) частот

рNN50 – відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс

Q-Tс – тривалість коригованого інтервалу Q-T

SDNN – стандартне відхилення величин нормальних R-R інтервалів

Tdec  – час сповільнення раннього діастолічного наповнення

Vcf  – швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда

VE/VA  – відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення лівого шлуночка

Підписано до друку 30.09.2009 р. Замовл. № 1201.

Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9. Друк офсетний.

Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>