



УМБАЛ
“Царица Йоанна-ИСУЛ”

***Взаимовръзка между ендотелната
дисфункция и автономната нервна
система при пациенти с остър
коронарен синдром***

Д-р Тонка Куртева
Научен ръководител проф. А. Гудев

Научна сесия Млад изследовател

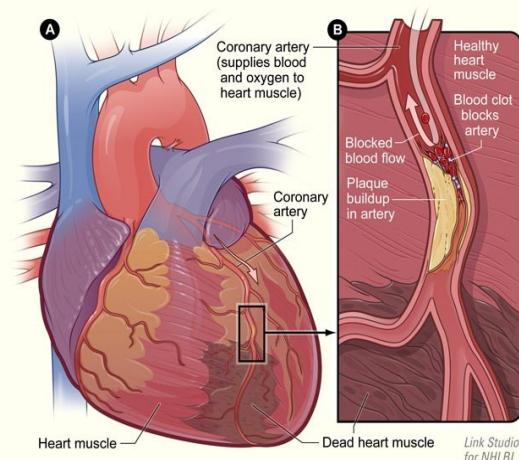
XIV
НАЦИОНАЛЕН
КОНГРЕС
ПО КАРДИОЛОГИЯ

2-5 ОКТОМВРИ 2014
ВАРНА, К.К. ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ

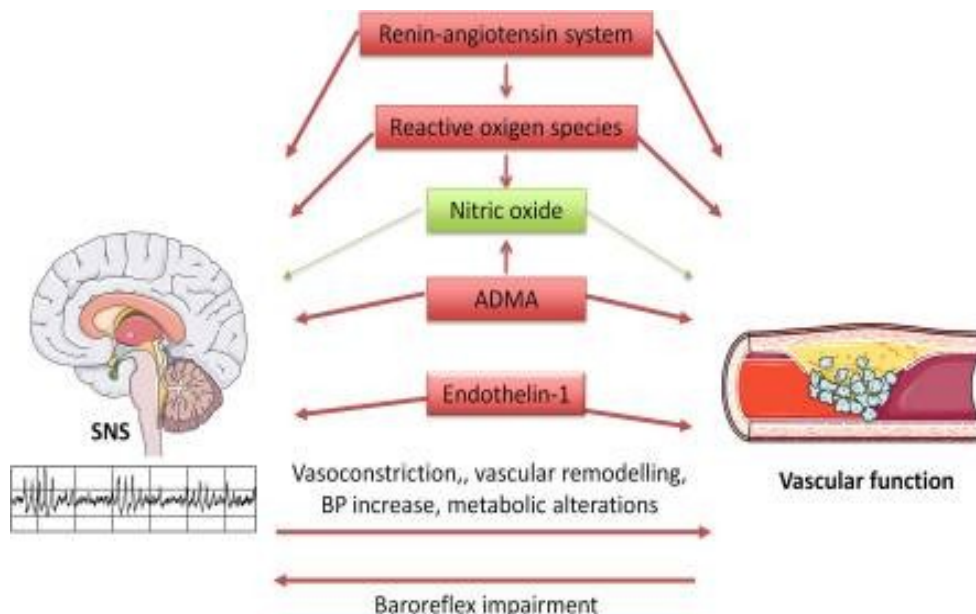
Въведение

❖ Остър коронарен синдром

ОКС се дефинира като остро нарушаване на кръвоснабдяването в района на засегнатата коронарна артерия в резултат на частична или пълна оклузия на съда.



❖ Взаимовръзка между ендотелната дисфункция и автономната нервна система





Взаимовръзка между ендотелната дисфункция и автономната нервна система

Директни връзки

- ❖ **Повишената симпатикусова активност увеличава медираните от ендотела атерогенни процеси**
- ❖ **Циркулиращите катехоламини допринасят за индукцията на макрофагите в субендотелното пространство**
- ❖ **Циркулиращите катехоламини увеличават захващането на липопротеини с ниска плътност (LDL) от ендотелните клетки**
- ❖ **Ендотелната дисфункция води до засягане на невротрансмитерното освобождаване, обратно захващане или рецепторна сезитивност**

Индиректни връзки

- ❖ **Повишаване на оксидативния стрес, тромбоцитна активация, хуморални фактори, ренин-ангиотензин-алдостероновата система**



ЦЕЛ

Да се изследва взаимовръзката между ендотелната дисфункция и активността на автономната нервна система при пациенти с ОКС чрез определяне на индекса на реактивна хиперемия и показателите за вариабилност на сърдечната честота и да се проучат факторите, които ги повлияват.



ЗАДАЧИ

- ❖ Да се изследва и да се направи сравнителна оценка на ендотелната функция при пациенти с остър коронарен синдром, с рискови фактори за ИБС и при здрави индивиди.**
- ❖ Да се оцени активността на автономната нервна система в трите проучвани групи и да се определят факторите, които оказват влияние върху нея.**
- ❖ Да се потърсят зависимости между степента на ендотелната дисфункция и нарушената регулация на автономната нервна система.**
- ❖ Да се проучи взаимовръзката на ИРХ и параметрите за вариабилност на сърдечната честота с рисковия профил на изследваните лица.**
- ❖ Да се изследват нивата на hsCRP и sCD40L, както и да се определят факторите, които ги повлияват.**
- ❖ Да се направи клинично проследяване на пациентите с ОКС за настъпване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития и обща смъртност.**



Материали и методи



Група пациенти	Изключващи критерии
Пациенти с ОКС	Хемодинамично значими клапни лезии, предсърдно мъждене, кардиомиопатии, заболявания на перикарда, възпалителни заболявания, неоплазми, неподписано информирано съгласие
Пациенти с рискови фактори за ИБС: Артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, фамилна обремененост за ИБС	Сърдечно-съдови заболявания, хемодинамично значими клапни лезии, предсърдно мъждене, възпалителни заболявания, неоплазми, неподписано информирано съгласие
Здрави контроли: Без анамнеза за заболявания, без медикаментозно лечение	Неподписано информирано съгласие



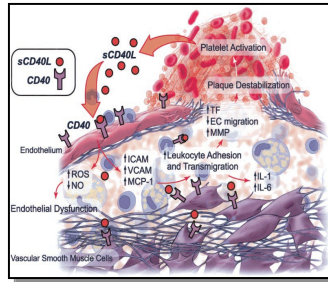
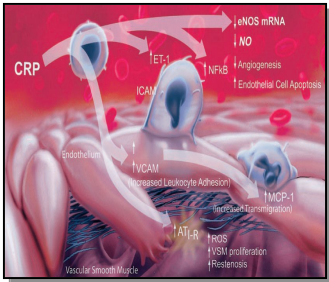
Материали и методи

❖ Анамнеза и физикален преглед

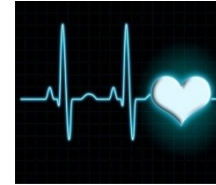


❖ Лабораторни изследвания

Липиден профил, кръвна захар, СРК, СРКМВ, тропонин, *биомаркери високосензитивен С-реактивен протеин (hsCRP), разтворим CD40-лиганд (sCD40L)

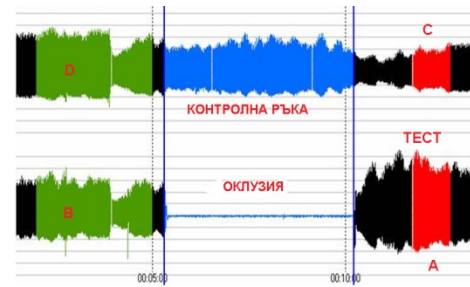


❖ Инструментални методи



- Електрокардиография
- Ехокардиография

❖ Оценка на ендотелната функция



$$\text{PAT ratio} = \frac{A}{B} / \frac{C}{D}$$

❖ Изследване на вариабилитета на сърдечната честота



SphygmoCor, AtCor Medical, Australia

❖ Статистически анализ

УМБАЛ” Царица Йоанна-ИСУЛ”

*ELISA-техника - Институт по биология и имунология на размножаването БАН



Параметри за вариабилност на сърдечната честота

Времеви параметри

SDNN	Стандартно отклонение на всички NN интервали (нормалните синусови съкращения). Отразява всички циклични компоненти, отговорни за вариабилитета в периода на измерването.
SDANN	Стандартно отклонение на всички 5-минутни средни стойности на NN интервалите за целия период на изследването.
RMSSD	Средно квадратично на разликите между всеки два последователни нормални RR-интервала, т.е. отразява бързите (високочестотните промени) на вариабилността.
pNN50	Процент на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms.

Честотни параметри

Високочестотни -High frequency (HF) (0,15-0,4 Hz)	Отразяват парасимпатикусовата активност.
Нискочестотни - Low frequency (LF) (0,04-0,15 Hz)	Те са зависими както от симпатикусовата, така и от вагусовата активност.
Много нискочестотни - Very low frequency (VLF) (<0.04Hz)	Тяхната генеза е неуточнена. Предполага се, че са обусловени от системата ренин-ангиотензин-алдостерон, метаболитните процеси и терморегулацията.

Valsalva ratio-отношение между най-бързата и най-баваната честота след прием на Валсалва.

Stand ratio- отношение между най-бързата и най-баваната сърдечна честота след изправяне.



Резултати

Характеристика на пациентите

Параметър	ОКС N=42	ИБС- контролна група N=20	Здрави контроли N=20	P value
Пол, мъже %	64.3	40	60	NS
Възраст, години	66.54±11.13	59.35±8.87	51.15±8.37	NS
САН mmHg	128.17±16.88	127.45±15.12	113.60±13.18	0.003
ДАН mmHg	77.61±10.85	73.15±6.28	67.45±9.20	0.001
СЧ уд/мин	63.14±6.36	69.21±7.35	67.35±10.52	0.013
Артериална хипертония	100	100	0	0.005
Захарен диабет%	35.7	50	0	NS
Дислипидемия%	73.8	85	0	NS
Обезитас%	31	40	0	NS
Тютюнопушене%	52.4	40	0	NS
Общ холестерол mmol/l	5.19±1.44	6.1±1.58	4.76±0.78	0.036
LDL mmol/l	3.24±1.21	3.68±1.19	2.86±0.64	NS
HDL mmol/l	1.32±1.74	1.09±0.3	1.29±0.24	NS
TG mmol/l	1.85±1.01	2.78±1.76	1.01± 0.49	0.001
BMI* kg/m ²	28.73±4.19	29.35±4.43	24.94±3.19	0.001
Глюкоза mmol/l	7.47±3.02	6.77± 1.42	5.03± 0.63	0.01

Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са ANOVA или χ^2 - метод. За статистически значими се приемат стойности P value < 0.05. * BMI- Body mass index., ДАН- диастолно артериално налягане, СЧ- сърдечна честота. САН- систолно артериално налягане.

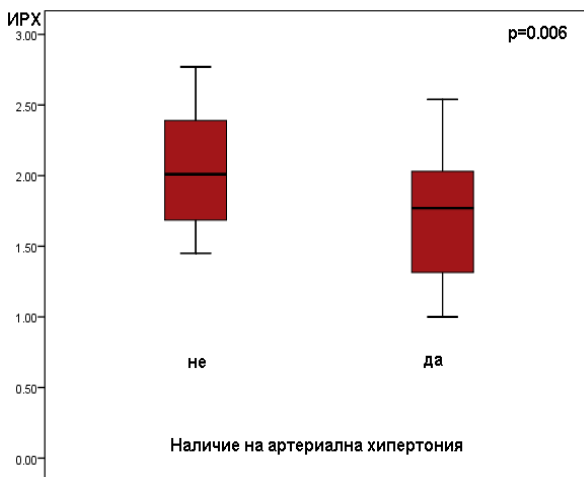
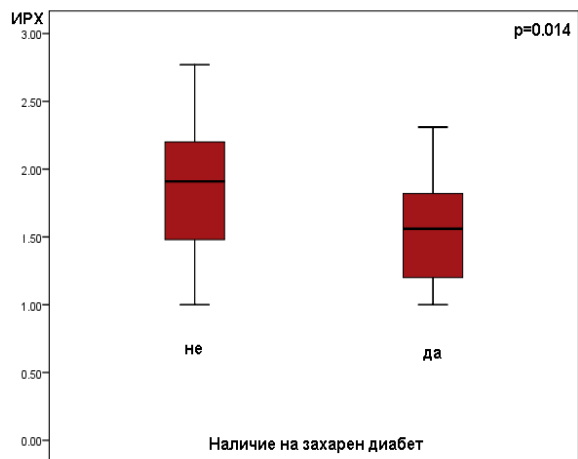
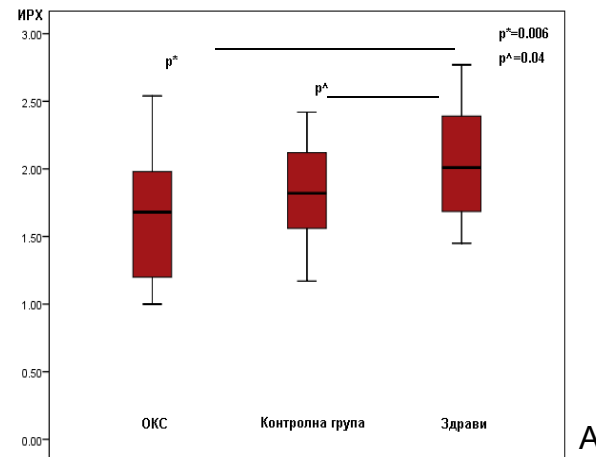


Индекс на реактивна хиперемия

A- ИРХ при трите групи

B- ИРХ при пациенти със и без захарен диабет

C- ИРХ при пациенти със и без артериална хипертония



ИРХ и рискови фактори за ИБС

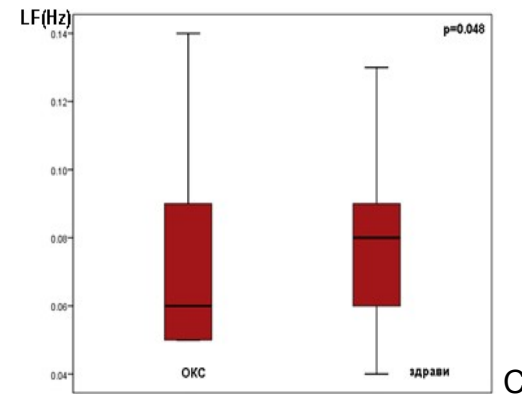
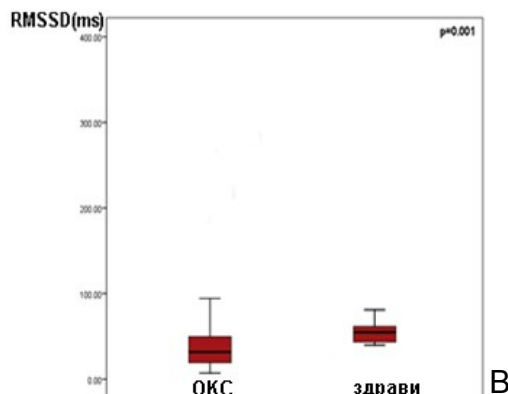
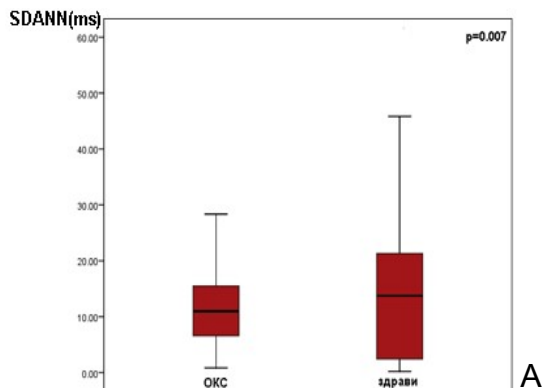
Рисков фактор	ИРХ при наличие на рисковия фактор	ИРХ при отсъствие на рисковия фактор	P value
Артериална хипертония	1.66±0.49	2.06±0.43	0.006
Захарен диабет	1.51±0.55	1.86±0.45	0.014
Дислипидемия	1.68±0.44	1.88±0.57	NS
Фамилна обремененост	1.69±0.52	1.80±0.49	NS
Тютюнопушене	1.68±0.49	1.81±0.50	NS
Обезитас	1.57±0.39	1.80±0.52	NS

Стойностите са представени като средна стойност ±SD, използван е T-test наStudent Fisher, за сигнификантно значими се приемат стойности $p < 0.05$.

ИРХ- индекс на реактивна хиперемия



Показатели за вариабилност на сърдечната честота (1)



Параметър	ОКС N=42	Здрави контроли N=20	P value
СЧ, уд/мин	63.14±6.36	67.35±10.52	0.005
RMSSD, ms	30±12.76	63.40±7.8	0.001
pNN50, ms	41±9.49	7.76±5.78	NS
SDNN, ms	48.83±39.39	50.82±18.14	NS
SDANN, ms	12.45±9.43	18.27±18.11	0.007
HF, Hz	0.25±0.08	0.23±0.07	NS
LF, Hz	0.073±0.033	0.079±0.024	0.048
LF/HF ratio	1.94±2.04	2.69±2.45	NS

Стойностите са представени като средна ± SD. За статистически значими се приемат стойности P value < 0.05.

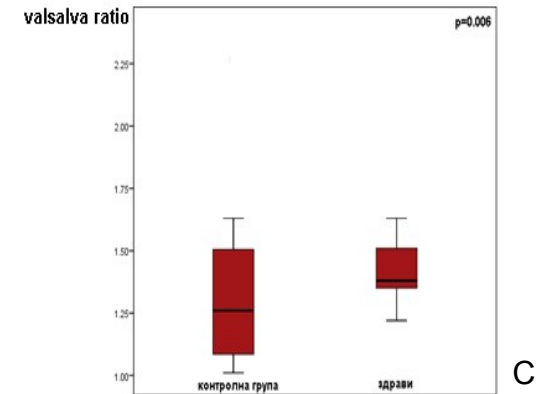
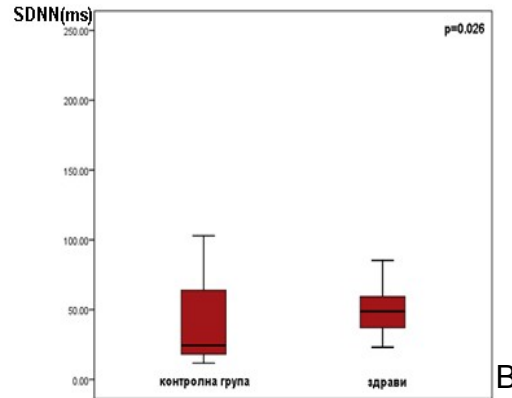
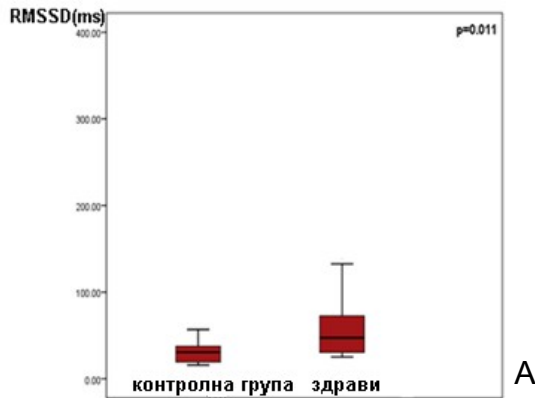
A- SDANN,ms при ОКС и здрави контроли

B- RMSSD,ms при ОКС и здрави контроли

C- LF,Hz при ОКС и здрави контроли



Показатели за вариабилност на сърдечната честота (2)



**A-RMSSD, ms при ИБС-
контролна група и здрави
контроли**

**B-SDNN, ms при ИБС-контролна
група и здрави контроли**

**C-Valsalva ratio при ИБС-
контролна група и здрави
контроли**

Параметър	ИБС-Контролна група N=20	Здрави контроли N=20	P value
СЧ, уд/мин	69.21±7.35	67.35±10.52	NS
RMSSD, ms	30±12.76	57.94±8.76	0.011
pNN50, ms	9.28±18.35	7.76±5.78	NS
SDNN, ms	40.37±4.95	50.82±18.14	0.026
SDANN, ms	11.68±9.25	18.27±18.11	0.05
HF, Hz	0.25±0.08	0.23±0.07	NS
LF, Hz	0.07±0.03	0.079±0.024	NS
LF/HF ratio	2.37±3.26	2.69±2.45	NS
Valsalva ratio	1.36 ±0.38	1.40±0.13	0.006
Stand ratio	1.16±0.15	1.22±0.12	NS

Стойностите са представени като средна \pm SD. За статистически значими се приемат стойности P value < 0.05.



Показатели за ВСЧ и рисков фактори за ИБС

Рисков фактор	Показател	да	не	P-value
Артериална хипертония	RMSSD, ms	30.00±12.76	61.80±8.86	0.002
	SDANN, ms	12.23±9.29	18.27±18.11	0.002
	SDNN, ms	49.29±44.04	50.82±18.14	0.05
Захарен диабет	SDNN, ms	45.15±26.52	60.61±58.14	0.009
	LF/HF ratio	2.61±2.74	1.33±1.19	0.035
Дислипидемия	SDANN, ms	12.2±8.47	16.16±16.35	0.008
	RMSSD, ms	46.48±6.22	58.99±7.21	0.046

Стойностите са представени като средна \pm SD, използван е T-test на Student Fisher, за сигнификантно значими се приемат стойности $p < 0.05$.



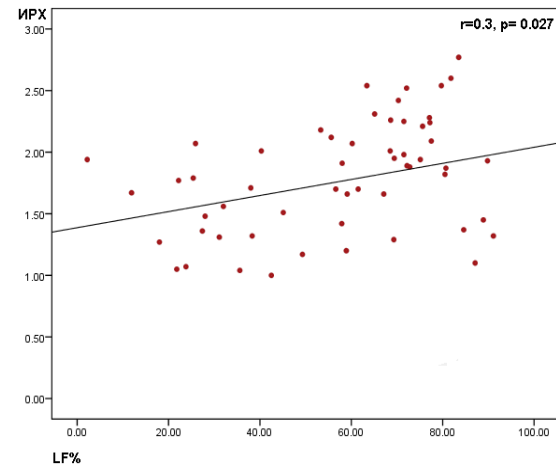
Корелация между ИРХ и показателите за ВСЧ

Показател	r	P-value
RMSSD ms	-0.25	0.06
SDNN ms	-0.17	0.2
SDANN ms	0.04	0.7
pNN50 ms	-0.14	0.29
LF%	0.3	0.027
HF%	-0.3	0.041
LF/HF ratio	0.067	0.6

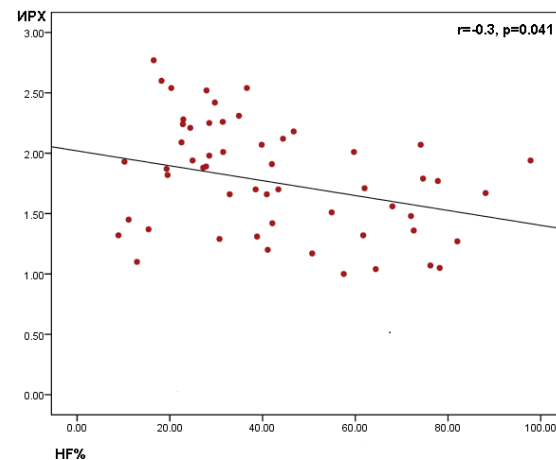
г- коефициент на Pearson за линейна корелация, р-ниво на значимост <0.05

А- Корелация между ИРХ и LF%

В- Корелация между ИРХ и HF%



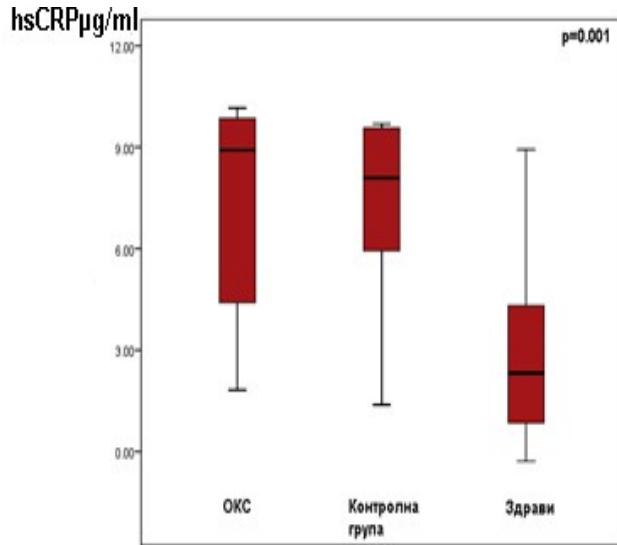
A



B



Биомаркери

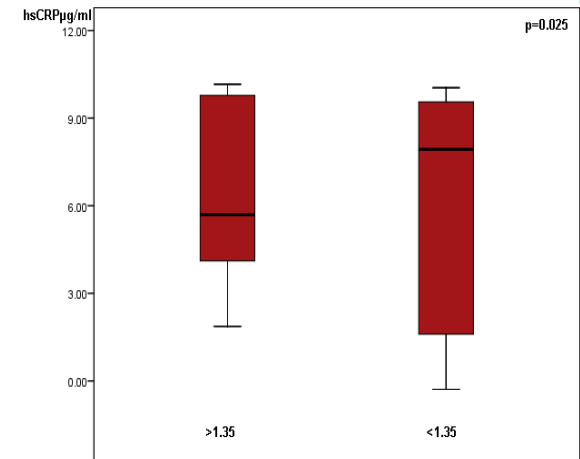


Рисков фактор		hsCRP µg/ml	P-value
Артериална хипертония	да	7.22±3.07	0.001
	не	2.83±2.74	
Захарен диабет	да	7.08±2.86	0.05
	не	5.55±3.76	
Дислипидемия	да	7.10±3.12	0.029
	не	4.67±3.68	
Фамилна обремененост	да	7.41±2.71	0.028
	не	5.17±3.72	
Затлъстяване	да	6.56±3.40	NS
	не	5.87±3.63	
Тютюнопушене	да	6.70±3.61	NS
	не	5.59±3.53	

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е T-test на Student- Fisher. За статистически значими се приемат стойности P value < 0.05.

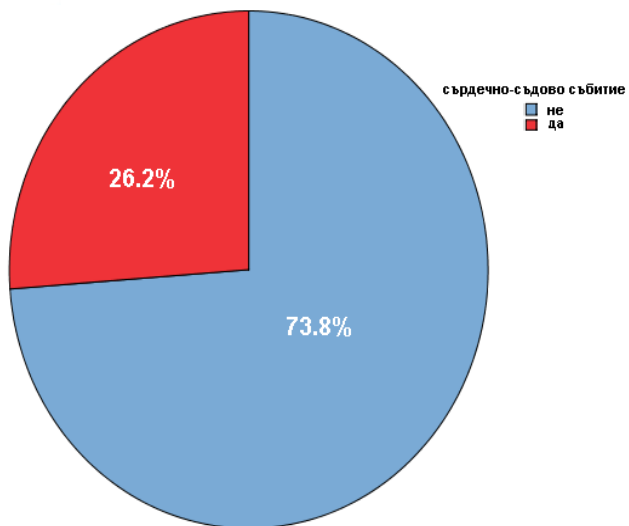
Параметър	OKC N=20	ИБС- контролна група N=10	Здрави контроли N=10	P- value
sCD40L ng/ml	15.82±4.23	14.32±7.17	18.85±4.41	NS
hsCRP µg/ml	7.30±3.08	7.04±3.23	2.83±2.74	0.001

Стойностите са представени като средна ± SD. За статистически значими се приемат стойности P value < 0.05.



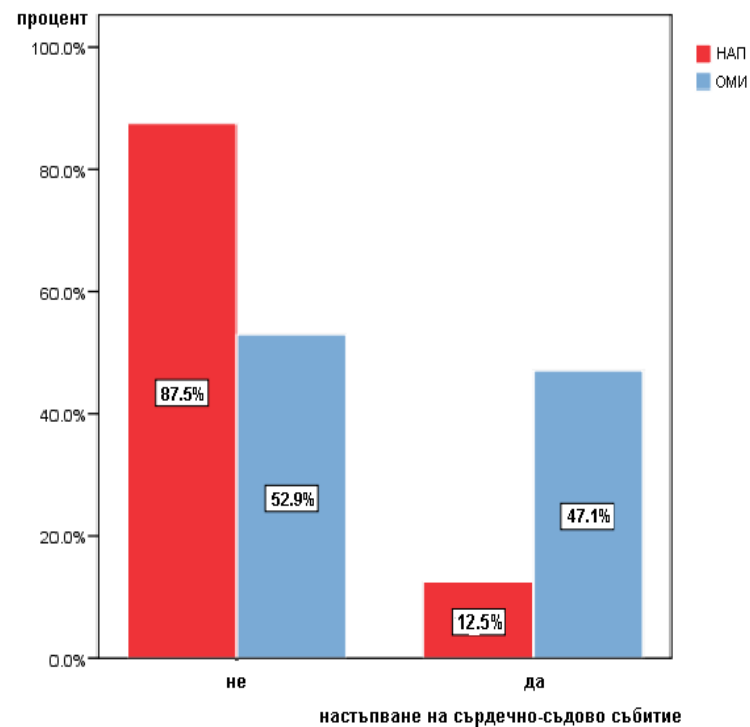


Прогноза при пациентите с ОКС



Време, седмици	Брой пациенти	Процент
0-4	6	49.9%
4-8	3	25%
8-12	1	8.3%
12-16	0	0%
16-20	0	0%
20-24	0	0%
24-70	2	16.8%
За целия период	12	100%

Разпределение на пациентите според времето за настъпване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие.





Ограничения на проучването

- ❖ В проучването са включени относително малък брой пациенти.**
- ❖ ВСЧ е изследван чрез краткосрочен анализ в покой еднократно в сутрешните часове.**
- ❖ Изключени са пациентите с предсърдно мъждене и друга ритъмна патология.**
- ❖ Проучването е срезово, доказва само асоциация между изследваните величини, а не причинно-следствена връзка.**
- ❖ Периодът за проследяване на пациентите е кратък.**



Заклучение

- ❖ **Индексът на реактивна хиперемия е сигнификантно по-нисък както при пациентите с ОКС, така и при тези с рискови фактори за ИБС спрямо здравите контроли.**
- ❖ **Потвърждава се ролята на рискови фактори като артериална хипертония и захарен диабет за ранно настъпване на ендотелна дисфункция.**
- ❖ **Стойностите на RMSSD, SDANN и нискочестотните параметри за вариабилност на сърдечната честота са сигнификантно понижени при пациентите с ОКС спрямо здравите индивиди. RMSSD, SDNN и Valsalva ratio се понижават значимо още при пациентите с рискови фактори за ИБС спрямо здравите контроли.**
- ❖ **Доказва се взаимовръзката между рисковите фактори за ИБС: артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и нарушената регулация на автономната нервна система.**
- ❖ **Съществува асоциация между нарушенията в регулацията на автономната нервна система и степента на ендотелна дисфункция.**
- ❖ **Стойностите на hsCRP са сигнификантно по-високи при пациентите с ОКС и тези с рискови фактори за ИБС спрямо здравите контроли.**
- ❖ **Нивата на hsCRP са сигнификантно по-високи при случаите с по-ниски стойности на ИРХ (особено < 1.35). Пациентите с артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и фамилна обремененост за ИБС имат значимо по-високи стойности на hsCRP.**



УМБАЛ
“Царица Йоанна-ИСУЛ”

Благодаря за вниманието!

XIV
НАЦИОНАЛЕН
КОНГРЕС
ПО КАРДИОЛОГИЯ

2-5 ОКТОМВРИ 2014
ВАРНА, К.К. ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ