

# Структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий: частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий

А.Н. СОЛОВЬЯН, к. мед. н.

/Национальный научный центр  
«Институт кардиологии имени  
академика Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины, Киев/

## Резюме

### Структурне та електрофізіологічне ремоделивання передсердь: частота і тривалість пароксизмів фібриляції передсердь

Г.М. Солов'ян

Метою дослідження було вивчення показників структурно-функціонального стану міокарда, варіабельності ритму, електрофізіологічних властивостей серця та їх взаємозв'язку з частотою тривалості пароксизмів фібриляції передсердь (ФП). У дослідження було включено 343 пацієнта з пароксизмальною ФП неклапанного генезу, розподілені на дві групи. До групи 1а увійшло 263 пацієнта, у яких були часті пароксизми ФП (1 раз і частіше на тиждень), до групи 1б – 80 пацієнтів, у яких були пароксизми ФП рідко (не частіше 1 разу на тиждень). До групи 2а було включено 291 пацієнта, у яких були пароксизми тривалістю  $\leq 48$  годин, до групи 2б – 52 пацієнта з тривалістю пароксизмів  $> 48$  годин. При обстеженні використовували двомірну і доплерівську ехокардіографію, холтерівське моніторування ЕКГ з аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР). Функцію провідної системи серця та уразливість передсердь визначали шляхом черезстраховідного електрофізіологічного дослідження. Уразливість передсердь оцінювали шляхом визначення частотної точки індукування (ЧТІ) і тривалості інтервалу f-f сер. під час пароксизму ФП. Було виявлено достовірні відмінності (1–2 групи) за розміром та індексом лівого передсердя (ЛП). Зростання уразливості передсердь у хворих, що мали часті пароксизми ФП, зумовлено достовірним зниженням ЧТІ та зменшенням тривалості інтервалу f-f сер. на фоні парасимпатикотонічної активності. Аритмогенна готовність передсердь хворих, у яких тривалість пароксизму була більше 48 годин, зумовлена дилатацією ЛП, достовірним зниженням ВСР, погіршенням функції синусового і АВ вузлів. Було виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексом ЛП і порогом індукування аритмії ( $r_1=0,612$ ;  $p<0,05$ ) при пароксизмах, що часто повторюються, і обернений зв'язок між індексом ЛП та тривалістю інтервалу f-f сер. ( $r_2=-0,772$ ;  $p<0,005$ ) при тривалих пароксизмах, що свідчить про роль дилатації ЛП у виникненні та персистенні пароксизмів ФП.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, структурно-функціональні параметри, варіабельність серцевого ритму, електрофізіологічні властивості серця, ремоделивання

## Summary

### Structural and Electrophysiological of the Atria: Frequency and Duration of Paroxysms of Atrial Fibrillation

A.N. Solovyan

The purpose of this study was to explore the role of structural and functional characteristics of the myocardium, heart rate variability (HRV) and electrophysiological data on the frequency and duration of paroxysms of atrial fibrillation (AF). The study included 343 pts with paroxysmal AF of non-valvular genesis. These subjects were divided in two groups. In 1st group (1a), 263 pts with frequent paroxysms of AF ( $\geq 1$ /week) were included. In 1b group – 80 pts with rare ( $< 1$ /week) were included. Based on the duration of paroxysms, 291 pts who had the duration of paroxysms  $\leq 48$  hours were included in 2a group. In 2b group, 52 pts with a duration of paroxysms  $> 48$  hours were included. The following methods were used in study: two-dimensional and Doppler echocardiography, Holter cardiomonitring with HRV analysis. The function of conducting system of heart and atrium vulnerability (AV) were explored by transesophageal electrophysiological examination. Atrium vulnerability was evaluated by AV frequency point and f-f med interval duration. Significant differences have been revealed in two groups based on the size of left atrium (LA) and LA index. Atrium vulnerability increase in patients with frequent paroxysms of AF was associated with significant decrease in AV frequency point and f-f med interval duration and diminished parasympathetic tone. Arrhythmogenic activity of the atria in patients with long paroxysms of AF ( $> 48$  hours) was associated with more apparent LA dilatation, HRV decrease and impaired sinus node and AV node function. Our study revealed correlation between LA index and threshold of AF inducibility ( $r_1=0,612$ ;  $p<0,05$ ) in patients with frequent AF paroxysms. In patients with AF paroxysms duration  $> 48$  hours LA index correlated with f-f med interval ( $r_2=-0,772$ ;  $p<0,005$ ). Our findings imply relationship between LA dilatation and AF paroxysm onset and duration.

**Key words:** atrial fibrillation, structural and functional characteristics, heart rate variability, electrophysiological data, remodeling

Согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC от 2006 года фибрилляция предсердий (ФП) является разновидностью наджелудочковых тахикардий (НЖТА), которая характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции [12].

Несмотря на то, что ФП не является угрожающей жизни аритмией, она прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается 1,5–2-кратным возрастанием общей и сердечно-сосудистой смертности, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), повышает риск инсульта, трудно поддается лечению

и приводит к снижению качества жизни [16, 18]. В последние годы ФП наиболее часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС) [13, 20]. Полагают, что при этих заболеваниях формируется субстрат ФП в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и электрофизиологических изменений в нем [15].

Известно, что развитие ФП приводит к электрофизиологическим и клеточным изменениям в предсердии, что, в свою очередь, способствует сохранению ФП, а в дальнейшем вызывает электрофизиологическое ремоделирование [17]. Установлено, что электрофизиологическое ремоделирование влияет на частые случаи раннего срыва ритма и на возобновления ФП [14]. Основными характеристиками этого процесса являются укорочение рефрактерного периода с увеличенной дисперсией, снижение уровня адаптации, нарушение проводимости по предсердию [11]. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление поступления ионов калия в клетки [19]. Укорочение рефрактерного периода предсердий является существенной причиной персистенции пароксизмальной ФП. Чрезмерная нагрузка на миоциты предсердий во время эпизодов фибрилляции через экспрессию генов в предсердных ионных каналах и активацию нейрогуморальных механизмов может запускать механизм структурного ремоделирования [1, 21].

Любые органические заболевания сердца могут вызвать медленное, но прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий. В предсердиях этот процесс характеризуется пролиферацией миофибробластов, повышением содержания соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, что способствует развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения, которые стабилизируют аритмию [9].

Структурное и электрофизиологическое ремоделирование взаимосвязаны: гипертрофия и дилатация левых отделов сердца могут ускорять электрофизиологическое ремоделирование – и наоборот [2, 3], однако причины этих результатов остаются неясными. В этой связи вопрос влияния электрофизиологического и структурного ремоделирования сердца на развитие ФП с различной частотой возникновения и длительностью аритмии является актуальным и требует изучения.

**Целью** настоящего исследования было изучение показателей структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств сердца и их взаимосвязи с частотой и длительностью пароксизмов ФП.

## Материалы и методы исследования

В исследование включено 343 пациента с пароксизмальной формой ФП неклапанного генеза в возрасте от 17 до 71 года (средний возраст – 49,6±0,5 года). Преимущественное большинство составляли мужчины – 270 (78,7%) человек, женщины – 73 (21,3%). Средняя частота возникновения пароксизмов ФП у обследован-

ных больных составляла 10,3±0,3 пароксизмов в месяц, средняя продолжительность пароксизма – 34,7±2,3 часа.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие частых пароксизмов ФП, требовавших подбора адекватной профилактической терапии;
- 2) наличие в качестве этиологического заболевания ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК) и/или АГ I–III степени, а также миокардиофиброза.

Критерии исключения:

- 1) длительность пароксизма ФП более 168 часов (7 дней);
- 2) тиреотоксикоз;
- 3) нестабильная стенокардия в течение последнего месяца;
- 4) инфаркт миокарда (ИМ) в течение последних 3 месяцев;
- 5) острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев;
- 6) острый миокардит;
- 7) врожденные и приобретенные пороки сердца;
- 8) СН более IIА ст.;
- 9) декомпенсированные сопутствующие заболевания,
- 10) период беременности.

У 220 (64,1%) пациентов основным заболеванием, на фоне которого развилась пароксизмальная ФП, была ИБС. У 93 (42,3%) обследованных больных выявлена ИБС со стенокардией напряжения I–III ФК. Документированный ИМ в анамнезе был у 12 (5,5%) пациентов. Артериальная гипертензия наблюдалась у 113 (32,9%) больных: сочетание ИБС и АГ имели 90 (26,2%) пациентов, изолированную АГ – 23 (6,7%). Сведения о тромбоземболических осложнениях отмечены у 5,3% пациентов. У 100 (29,9%) больных нарушение ритма возникло на фоне миокардиофиброза. У значительной части (93%) пациентов основное заболевание осложнялось СН. Из них симптомы СН I–IIА ст. были диагностированы у 78,1% и 14,9% соответственно.

Обследованные больные были распределены на две группы в зависимости от частоты возникновения и длительности пароксизмов ФП. В группу 1а вошли 263 пациента с частыми пароксизмами ФП (1 раз в неделю и чаще), в группу 1б – 80 больных с редкими пароксизмами ФП (реже 1 раза в неделю); в группу 2а включили 291 пациента с длительностью пароксизма ≤48 часов, в группу 2б – 52 больных с длительностью пароксизма >48 часов.

Все больные получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и ХСН и на момент включения в исследование имели синусовый ритм. Исследование проводили в межприступный период после отмены кардиотропных препаратов не менее чем за двое суток (амиодарона – 1 месяц).

Использовали комплекс клинко-инструментальных методов: двухмерную и доплер-эхокардиографию для изучения состояния гемодинамики на аппарате «UltraMark-9»; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с компьютерной оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием аппарата «Premier-IV»; велоэргометрию с помощью аппарата «ВЭ-02» под контролем ЭКГ на электрокардиографе фирмы «INNOMED». Функцию проводящей системы сердца (ПСС) и уязвимость предсердий (УП) изучали при чреспищеводном электрофизиологическом исследовании (Чп ЭФИ), проводимом с помо-

щью универсального электрокардиостимулятора «CORDELECTRO-04», биполярного электрода типа ПЭДМ-9 и шестиканального электрокардиографа 6 NEK-4.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили по общепринятой методике [6] при синусовом ритме. Определяли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размер левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (Т мжп) и задней стенки (Т зс) в диастолу, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, передне-задний размер ЛП, индекс ЛП, вычисляемый путем деления размера ЛП на площадь тела пациента. В норме индекс ЛП не превышает 17 мм/м<sup>2</sup> [4]. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали характеристики трансмитрального диастолического потока (ТМП). Измеряли пик скорости раннего диастолического наполнения (Е) и пик скорости позднего наполнения (А), соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ.

При ХМ ЭКГ для анализа признаков электрической нестабильности миокарда изучали общее количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), количество и длительность пробежек НЖТА, пароксизмов ФП. Для оценки ВСР изучали частотные показатели: стандартное отклонение среднего значения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS (SDNN), стандартное отклонение среднего значения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS за 5 минут (SDANN), среднее всех SDNN 5-минутных сегментов за все время регистрации (SDNN инд), квадратичное значение стандартного отклонения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS (RMSSD), процент последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS, разница между которыми превышает 50 мс (PNN50).

Чреспищеводную электрокардиостимуляцию (Чп ЭКС) проводили по ранее описанному протоколу [7]. Программа Чп ЭКС включала:

- 1) электростимуляцию (ЭС) ЛП в учащающемся режиме до возникновения функциональной АВ блокады II ст. или пароксизма ФП;
- 2) программированную предсердную ЭС одиночным тестирующим экстрасимулом до развития эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ соединения или пароксизма ФП;
- 3) высокочастотную ЭС ЛП короткими (3–5 сек) «залпами» импульсов с 200 до 600 имп/мин или стойкого (более 2 мин) пароксизма ФП.

Определяли продолжительность интервала R-R спонтанного цикла (СЦ), время синотриального проведения (ВСАП), время восстановления функции синусового узла

(ВВФСУ), корригированное ВВФСУ (КВВФСУ), точку Венкебаха (ТВ), ЭРП АВ соединения в антеградном направлении. Для оценки УП определяли: частотный порог индуцирования (ЧПИ) – частота стимуляции, при которой индуцировали нестойкий пароксизм ФП (длительностью до 2 мин); частотную точку индуцирования (ЧТИ) – частота стимуляции, при которой индуцировали стойкий (длительностью более 2 мин) пароксизм ФП. При индуцировании пароксизма ФП оценивали: продолжительность межфибрилляторного интервала f-f – среднее значение 10 последовательных интервалов f-f на Чп ЭГ во время ФП; амплитуду волн f (hf) – среднее значение амплитуды 10 последовательных волн f на Чп ЭГ во время ФП (мв); интервал R-R – среднее значение 10 последовательных интервалов R-R во время ФП. У части пациентов по показаниям проводили атропиновую пробу.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS 11.0. Рассчитывали средние величины и их ошибки (M±m). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрический тест Манна-Уитни. Для корреляционного анализа использовали непараметрический метод Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при p<0,05.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей у обследованных больных в зависимости от частоты возникновения и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий

Показатель	Группа больных в зависимости от частоты пароксизмов ФП		Группа больных в зависимости от длительности пароксизма ФП	
	Группа 1а (1 раз в неделю и чаще) n=263	Группа 1б (реже 1 раза в неделю) n=80	Группа 2а (≤48 часов) n=291	Группа 2б (>48 часов) n=52
	M1±m1	M2±m2	M1±m1	M2±m2
ЛП, мм	37,95±0,31	37,66±0,56	37,68±0,31	39,06±0,53*
Т мжп, мм	10,72±0,10	10,83±0,22	10,73±0,10	10,88±0,24
Т зс, мм	10,52±0,10	10,35±0,20	10,49±0,10	10,43±0,21
ФВ ЛЖ, %	58,65±0,46	59,03±0,85	58,96±0,45	57,51±0,94#
КДР ЛЖ, мм	52,60±0,31	52,85±0,62	52,65±0,30	52,70±0,80
КСР ЛЖ, мм	35,76±0,38	35,47±0,65	35,62±0,35	36,11±0,89
КДО ЛЖ, мл	134,98±1,85	136,38±3,67	135,22±1,76	135,74±4,74
КСО ЛЖ, мл	55,06±1,37	54,54±2,32	54,58±1,24	56,98±3,57
Е ЛЖ, см/с	58,25±2,16	60,67±3,90	58,88±1,95	59,00±6,44
А ЛЖ, см/с	57,23±2,08	63,62±3,15#	60,12±1,91	51,82±4,14*
Е/А ЛЖ, усл. ед.	1,07±0,05	0,98±0,06	1,03±0,04	1,15±0,11
Е ПЖ, см/с	46,88±2,01	48,09±3,27	47,31±1,76	46,57±5,50
А ПЖ, см/с	42,47±2,47	46,18±3,18	44,69±2,26	36,86±3,37#
Е/А ПЖ, усл. ед.	1,19±0,07	1,07±0,07	1,14±0,06	1,29±0,15
IVRT ЛЖ, мс	100,31±5,28	88,33±7,22	100,59±5,14	83,57±5,08#
Индекс ЛП, мм/м <sup>2</sup>	18,97±0,18	18,08±0,31*	18,74±0,17	18,99±0,33

Примечания: # – достоверность p<0,1; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,005; \*\*\*\* – p<0,001. ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, Т мжп – толщина межжелудочковой перегородки, Т зс – толщина задней стенки, ФВ – фракция выброса, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, Е – пик скорости раннего диастолического наполнения, А – пик скорости позднего наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления.

## Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что наиболее существенные различия в характеристике обследованных были выявлены в группе больных в зависимости от частоты возникновения пароксизмов ФП. В группе 1а больные с частыми пароксизмами ФП в сравнении с пациентами с редкими приступами аритмии (группа 1б) были старше по возрасту – (50,3±0,6) и (47,1±1,2) года соответственно ( $p<0,05$ ), имели более длительный анамнез аритмии – (50,9±2,3) и (39,2±3,6) месяца ( $p<0,05$ ), у них чаще выявлялась ИБС – 68,1% и 51,3% ( $p<0,01$ ). При этом средняя продолжительность спонтанного пароксизма ФП была статистически достоверно меньше у больных в группе 1а – (27,4±1,8) и (58,8±7,0) часа соответственно ( $p<0,001$ ). При сравнительной оценке характеристик обследованных больных в группе 2 статистически достоверные различия были выявлены только при анализе длительности спонтанного пароксизма ФП – (19,3±3,1) и (121,0±6,1) часа соответственно ( $p<0,001$ ).

Не выявлено достоверных различий в обеих группах по следующим показателям: индекс массы тела (ИМТ), средняя ЧСС, регистрируемая во время пароксизма ФП, наличие АГ и проявлений ХСН.

**Таблица 2.** Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ у обследованных больных в зависимости от частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий

Показатель	Группа больных в зависимости от частоты пароксизмов ФП		Группа больных в зависимости от длительности пароксизма ФП	
	Группа 1а (1 раз в неделю и чаще) n=263	Группа 1б (реже 1 раза в неделю) n=80	Группа 2а (≤48 часов) n=291	Группа 2б (>48 часов) n=52
	M1±m1	M2±m2	M1±m1	M2±m2
ЧСС ср, уд./мин	66,55±1,08	62,77±1,96	65,86±1,04	64,27±2,07
ЧСС макс, уд./мин	123,83±3,53	108,81±4,49*	121,51±3,28	111,20±3,48
ЧСС мин, уд./мин	43,65±0,73	44,53±1,74	43,45±0,74	47,13±1,72
Общее количество НЖЭС	1615,88±369,25	224,07±99,67***	1442,10±321,15	60,93±22,18**
Количество НЖ проб	66,22±19,55	4,21±3,23	58,57±17,10	0,57±0,20
ЧСС макс. НЖ проб, уд./мин	149,00±5,26	109,46±11,12***	140,47±5,68	135,83±12,70
Длительность НЖ проб, компл.	10,48±1,45	5,83±1,22*	9,92±1,31	6,00±1,55
Количество эпизодов ФП за сутки	0,31±0,06	0,06±0,04*	0,28±0,05	0,07±0,07
Длительность пароксизмов ФП, мин	266,21±67,45	49,00±48,67*	240,97±62,47	180,00±0,00
ЧСС макс. пароксизмов ФП, уд./мин	140,68±6,82	134,00±16,00	142,62±6,16	71,00±0,00
ЧСС мин. пароксизмов ФП, уд./мин	64,29±6,43	102,00±18,00	68,82±6,55	40,00±0,00

Примечания: # – достоверность  $p<0,1$ ; \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,005$ ; \*\*\*\* –  $p<0,001$ . ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖ – наджелудочковый.

В ходе исследования проводили сравнение эхокардиографических показателей у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от частоты возникновения и длительности пароксизмов. Характеристика этих значений представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ кардиогемодинамических показателей в изучаемых группах больных выявил некоторые тенденции к структурным изменениям сердца в зависимости от клинического течения аритмии. Так, передне-задний размер ЛП в группе больных с короткими и длительными пароксизмами ФП оказался достоверно больше ( $p=0,039$ ) у пациентов с длительностью пароксизма более 48 часов – (39,06±0,53) против (37,68±0,31) мм. Различие величины данного показателя в группе пациентов в зависимости от частоты возникновения пароксизмов было незначительным, однако индекс ЛП оказался достоверно выше ( $p=0,01$ ) в подгруппе с частыми пароксизмами ФП – (18,97±0,18) и (18,08±0,3) мм/м<sup>2</sup>.

Наиболее важным параметром при клинической оценке ЛП является наличие или отсутствие его дилатации. Последнее свидетельствует о дисфункции ЛП. Данные различных авторов о предикторной (иницирующей) роли дилатации ЛП в возникновении ФП противоречивы [13]. Несмотря на то, что предлагаются различные пороговые величины ЛП, разная частота возникновения ФП

у больных с увеличенным ЛП объясняется, по-видимому, наличием других факторов, которые участвуют в реализации электрической нестабильности (аритмогенной готовности) предсердий.

Сравнение эхокардиографических показателей у обследованных больных не выявило существенных различий таких морфометрических показателей ЛЖ, как КДР ( $p>0,05$ ), КСР ( $p>0,05$ ), Т мжп ( $p>0,05$ ), Т зс ( $p>0,05$ ), а также показателя систолической функции ЛЖ – ФВ ЛЖ ( $p>0,05$ ). Тем не менее, тенденция к уменьшению средних значений ФВ ЛЖ была отмечена у пациентов с длительностью пароксизма ФП более 48 часов – (58,96±0,45) и (57,51±0,94)% ( $p<0,1$ ).

Термин диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДФ ЛЖ) означает невозможность ЛЖ принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в ЛП [3]. Классическими признаками ДДФ ЛЖ являются: увеличение времени изоволюмического расслабления (IVRT) >100 мс; уменьшение соотношения E/A <1,0; увеличение времени замедления пика А [8]. При оценке трансмитрального кровотока у обследованных больных было выявлено умеренное снижение скорости раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ по сравнению с допустимыми значениями: (58,25±2,16) и (60,67±3,90) см/с – в группе 1; (58,88±1,95) и (59,00±6,44) см/с – в группе 2. Достоверное увеличение скорости волны А ЛЖ было выяв-

**Таблиця 3.** Показатели вариабельности сердечного ритма (по результатам ХМ ЭКГ) у обследованных больных в зависимости от частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий

Показатель	Группа больных в зависимости от частоты пароксизмов ФП		Группа больных в зависимости от длительности пароксизма ФП	
	Группа 1а (1 раз в неделю и чаще) n=263	Группа 1б (реже 1 раза в неделю) n=80	Группа 2а (≤48 часов) n=291	Группа 2б (>48 часов) n=52
	M1±m1	M2±m2	M1±m1	M2±m2
SDNN, мс	162,14±4,88	142,95±9,02*	160,93±4,56	132,82±12,25*
SDANN, мс	146,47±4,99	126,50±9,24*	144,77±4,73	110,09±11,72#
SDNNi, мс	68,03±2,54	59,59±3,93#	67,96±2,32	51,64±4,44**
RMSSD, мс	42,32±2,19	40,64±5,30	43,56±2,26	29,73±3,17*
PNN50, %	15,86±1,69	18,41±4,08	17,68±1,76	7,36±1,95*

Примечания: # – достоверность  $p < 0,1$ ; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

**Таблиця 4.** Состояние проводящей системы сердца и уязвимость предсердий у обследованных больных в зависимости от частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий

Показатель	Группа больных в зависимости от частоты пароксизмов ФП		Группа больных в зависимости от длительности пароксизма ФП	
	Группа 1а (1 раз в неделю и чаще) n=263	Группа 1б (реже 1 раза в неделю) n=80	Группа 2а (≤48 часов) n=291	Группа 2б (>48 часов) n=52
	M1±m1	M2±m2	M1±m1	M2±m2
СЦ, мс	943,86±10,87	906,35±26,46	935,02±10,80	946,21±32,45
ВСАП, мс	292,83±6,48	285,24±13,53	287,92±6,00	322,76±22,33#
ВВФСУ, мс	1355,82±16,57	1377,14±81,76#	1344,03±15,91	1513,10±165,31
КВВФСУ, мс	400,46±10,33	448,25±74,27	395,02±9,34	555,52±159,16
ТВ, мс	400,54±4,71	402,54±10,80	397,14±4,44	436,90±16,15**
ЭРП АВ, мс	348,93±6,45	347,60±11,71	344,34±5,76	389,05±20,98*
Зона УП, мс	510,66±37,76	-	511,42±40,55	500,00±0,00
ЧПИ, имп/мин	302,78±20,11	280,00±37,42	300,00±18,61	300,00±0,00
ЧТИ, имп/мин	318,46±13,94	362,50±37,50*	322,72±13,56	320,00±58,31
Инт f-f ср, мс	181,68±4,53	203,50±3,88*	176,02±4,35	228,24±11,98****
Ампл f, мв	0,43±0,02	0,44±0,03	0,42±0,02	0,56±0,06***
Инт R-R ср, мс	600,36±16,84	575,65±35,39	589,95±16,71	623,50±36,33
Длит. инд. пароксизмов ФП, мин	69,24±17,65	37,45±12,91	82,64±24,32	282,40±133,08*

Примечания: # – достоверность  $p < 0,1$ ; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

СЦ – спонтанный цикл, ВСАП – время синоатриального проведения, ВВФСУ – время восстановления функции синусного узла, КВВФСУ – корригированное ВВФСУ, ТВ – точка Венкебаха, ЭРП АВ – эффективный рефрактерный период АВ-соединения, УП – уязвимость предсердий, ЧПИ – частотный порог индуцирования, ЧТИ – частотная точка индуцирования.

лено у больных с длительностью пароксизма ФП ≤48 часов: (60,12±1,91) и (51,82±4,14) см/с ( $p=0,044$ ), свидетельствующее о нарушении диастолической функции ЛЖ. Замедление активной релаксации миокарда у этих больных влияло, по-видимому, на процесс наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу, в результате чего увеличивалось IVRT: (100,59±5,14) и (83,57±5,08) см/с ( $p=0,06$ ). При сравнительной оценке трансмитрального

кровотока у больных в зависимости от частоты пароксизмов выявлена тенденция к увеличению скорости волны А ЛЖ в подгруппе с редкими пароксизмами ФП: (57,23±2,08) и (63,62±3,15) см/с ( $p < 0,1$ ).

При проведении 24-часового мониторинга ЭКГ у обследованных больных выявлены различные нарушения сердечного ритма (табл. 2).

Так, статистически достоверное увеличение ЧСС макс в течение суток было отмечено у больных с частыми пароксизмами ФП – 1 раз в неделю и чаще: (123,83±3,53) и (108,81±4,49) уд./мин ( $p=0,049$ ). В группе пациентов с длительностью пароксизмов ФП ≥48 часов статистически достоверных различий между ЧСС ср, ЧСС макс и ЧСС мин в течение суток не было выявлено.

Количество наджелудочковых эктопических комплексов, регистрируемых в течение суток, было достоверно больше как у больных с частыми пароксизмами ФП – (1615,88±369,25) и (224,07±99,67),  $p=0,002$ , так и у лиц при длительности пароксизма ≤48 часов – (1442,10±321,15) и (60,93±22,18),  $p=0,006$ . Среднесуточное количество НЖ пробежек существенно не отличалось у больных обеих групп, однако количество комплексов и ЧСС макс во время НЖ пробежки были статистически достоверно выше у больных с частыми пароксизмами ФП – 1 раз в неделю и чаще: (10,48±1,45) и (5,83±1,22) компл.,  $p=0,024$  и (149,00±5,26) и (109,46±11,42) уд./мин соответственно ( $p=0,003$ ). Количество эпизодов и длительность пароксизмов ФП, зарегистрированных при ХМ ЭКГ, были также статистически достоверно больше в группе 1а по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения (1б): (0,31±0,06) и (0,06±0,04) усл.ед.,  $p=0,015$ ; (266,21±67,45) и (49,00±48,67) мин,  $p=0,026$ . Примерно одинаковой и без существенных различий была длительность пароксизмов ФП у больных группы 2: (240,97±62,47) и (180,00±0,00) мин,  $p > 0,05$ , при этом количество эпизодов тахикардии, зарегистрированных при ХМ ЭКГ, было недостоверно больше у больных группы 2а: (0,28±0,05) и (0,07±0,07) усл.ед.,  $p > 0,05$ .

Вариабельность ритма сердца – показатель, характеризующий автономную регуляцию сердечной деятельности, нарушение которой, как известно, является важным звеном патофизиологических механизмов аритмогенеза [10]. Ухудшение вегетативного баланса за счет усиления симпатической активности – статистически достоверное снижение SDNN, SDNN индекса, отражающих суммарную ВСР за все время регистрации, наблюдалось у больных с длительностью пароксизма ФП более 48 часов: (160,93±4,56) и (132,82±12,25) мс,  $p=0,043$ ; (67,96±2,32) и (51,64±4,44) мс,  $p=0,009$  (табл. 3). Следует отметить, что значения

показателей RMSSD и PNN50, отражающих высокочастотный компонент вариабельности, также статистически достоверно были снижены у пациентов группы 2б: (43,56±2,26) и (29,73±3,17) мс,  $p=0,024$ ; (17,68±1,76) и (7,36±1,95) мс,  $p=0,016$ .

Анализ показателей BCP в группе 1 обнаружил существенное увеличение значений SDNN, SDNN индекса, характеризующих активность парасимпатического звена регуляции, у пациентов с частыми пароксизмами ФП (1а) по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (1б): (162,14±4,88) и (142,95±9,02) мс,  $p=0,024$ ; (68,03±2,54) и (59,59±3,93) мс,  $p=0,09$ . Достоверных различий по показателям RMSSD и PNN50 у этих больных выявлено не было.

Основные электрофизиологические параметры, характеризующие функцию синусового узла (СУ) – время синоатриального проведения (BCAP), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и корригированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), статистически достоверно не различались в обеих группах (табл. 4). Тем не менее, тенденция к их увеличению была выявлена в группе 2б, превысив допустимые значения: BCAP (297,92±6,00) и (322,76±22,33) мс,  $p<0,1$ ; ВВФСУ (1344,03±15,91) и (1513,10±165,31) мс,  $p>0,05$ ; КВВФСУ (395,02±9,34) и (555,52±159,16) мс,  $p>0,05$ . У больных группы 2б с длительными пароксизмами ФП также были выявлены нарушения функции АВ-соединения, проявившиеся в статистически достоверном снижении точки Венкебаха – (397,14±4,44) и (436,90±16,15) мс,  $p=0,006$  и увеличении эффективного рефрактерного периода (ЭРП) АВ-соединения – (344,34±5,76) и (389,05±20,98) мс,  $p=0,049$ .

Согласно представленным в таблице данным, в группе больных с частыми пароксизмами ФП уязвимость предсердий была выше, чем у других обследованных, при этом статистически достоверные различия выявлены при анализе частотной характеристики стойкого пароксизма ФП – ЧТИ (318,46±13,94) и (362,50±37,50) имп/мин,  $p=0,049$ . У пациентов с частыми пароксизмами ФП по сравнению с группой больных с редкими приступами аритмию удалось индуцировать не только в режиме сверхчастой стимуляции предсердий, но и у 15 больных при учащающейся и программированной стимуляции, т.е. в менее «агрессивном» режиме, что свидетельствовало о высокой уязвимости предсердий в отношении провоцируемости ФП.

Одним из основных признаков электрической нестабильности предсердий является изменение эффективного рефрактерного периода [5]. Существенные различия выявлены при анализе интервала f-f, отражающего рефрактерность миокарда предсердий [11]. Статистически достоверное уменьшение длительности интервала f-f ср (следовательно – укорочение рефрактерности) наблюдалось у больных с частыми пароксизмами ФП: (181,68±4,53) и (203,50±3,88) мс,  $p=0,046$ , в то время как у пациентов с длительными пароксизмами ФП интервал f-f ср был достоверно больше: (176,02±4,35) и (228,24±11,98) мс,  $p=0,0001$ , что, с наибольшей вероятностью, обусловлено наличием в этой группе больных с ФП/ТП (3 из 99 больных – в группе 2а; 11 из 20 больных – в группе 2б). Следует отметить, что длительность индуцированного пароксизма ФП во время проведения Чп ЭФИ, свидетельствующая об аритмогенной «готовности» предсердий,

была достоверно больше у больных группы 2б по сравнению со временем индуцированного пароксизма в группе сравнения: (282,40±133,08) и (82,64±24,32) мин соответственно,  $p=0,049$ .

При сопоставлении структурных и электрофизиологических показателей в разных группах больных с пароксизмальной ФП авторами выявлена прямая корреляционная связь между индексом ЛП и зоной уязвимости предсердий ( $r_1$ ), а также обратная корреляционная связь между индексом ЛП и длительностью интервала f-f ср ( $r_2$ ). Достоверность степени корреляционной связи в группах с частыми и длительными пароксизмами ( $r_1=0,612$ ;  $p<0,05$ ) и ( $r_2=-0,772$ ;  $p<0,005$ ) соответственно подтверждает роль дилатации ЛП, снижения порога индуцирования аритмии и укорочения рефрактерности миокарда предсердий в возникновении и персистенции пароксизмов ФП.

## Выводы

1. Больные с пароксизмальной формой ФП в зависимости от частоты возникновения пароксизмов существенно не отличались по кардиогемодинамической характеристике. Достоверное увеличение индекса ЛП выявлено при частых пароксизмах ФП.
2. Электрическая нестабильность предсердий (по данным ХМ ЭКГ) у больных с частыми пароксизмами ФП проявлялась достоверным увеличением ЧСС макс, количества наджелудочковых экстрасистол, эпизодов и длительностью пароксизмов ФП.
3. Возрастание уязвимости предсердий у больных с частыми пароксизмами ФП обусловлено достоверным снижением частотной точки индуцирования аритмии и уменьшением длительности интервала f-f ср во время пароксизма на фоне увеличения парасимпатикотонической активности.
4. Достоверное увеличение скорости волны А ЛЖ и признаки нарушения диастолической функции ЛЖ определены у больных с длительностью пароксизма ФП  $\leq 48$  часов.
5. Аритмогенная готовность предсердий у больных с длительностью пароксизма ФП  $>48$  часов обусловлена более выраженной дилатацией ЛП, снижением ВСР, ухудшением функции синусового и АВ узлов.
6. Выявлена прямая корреляционная связь между индексом ЛП и порогом индуцирования аритмии ( $r_1=0,612$ ;  $p<0,05$ ) при частых пароксизмах и обратная связь между индексом ЛП и длительностью интервала f-f ср ( $r_2=-0,772$ ;  $p<0,005$ ) при длительных пароксизмах ФП, свидетельствующая о роли дилатации ЛП в их возникновении и персистенции.

## Литература

1. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
2. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Гайдуква Н.И. и др. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией // Росс. кардиол. журн. – 2005. – №1. – С. 28–32.
3. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие ФП у больных ИБС и артериальной гипертензией // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №4. – С. 13–18.
4. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство). – Винница: Логос, 2001. – 206 с.

5. Искендеров Б.Г., Рахматулло Ф.К. Структурные и электрофизиологические предикторы пароксизмальной мерцательной аритмии // Росс. кардиол. журн. – 2001. – №4. – С. 26–30.
6. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 330–364.
7. Солов'ян Г.М., Бесара Є.М. Вразливість передсердь та її електрофізіологічні детермінанти у хворих із пароксизмальною фібриляцією передсердь // Укр. кардіол. журн. – 1999. – №3. – С. 26–30.
8. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина Н.Г. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение // Терапевт. арх. – 2002. – №9. – С. 17–19.
9. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2010 Version) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 6. – P. 1–61.
10. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk R.H., Podrid P.J., eds. Atrial Fibrillation: mechanisms and management. – N.Y.: Raven Press, 1992. – P. 109–125.
11. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R. et al. Effect on atrial fibrillation on atrial refractoriness in human // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600–1606.
12. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.
13. Gottdieuer J.S., Kitzman D.W., Aurigemma G.P. et al. Left atrial volume, geometry and function in systolic and diastolic heart failure of persons  $\geq 65$  years of ages (the cardiovascular health study) // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 83–89.
14. Korantzopoulos P., Kollitis T., Siogas K., Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role on inflammation and oxidative stress // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 75–79.
15. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Brandel B.J., Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models // Progr. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol. 48. – P. 9–28.
16. Richter B., Gwechenberger M., Socas A. et al. Frequency of recurrence of atrial fibrillation within 48h after ablation and its impact on long-term outcome // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101. – P. 843–847.
17. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.
18. Thrall G., Lam D., Carrol D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – P. 448.e1–e19.
19. Van Wagoner D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 803–809.
20. Wyse D.G., Waldo A.L., Di Marco J.P. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.
21. Yue L., Melnik P., Gaspo R. et al. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation // Circ. Res. – 1999. – Vol. 84. – P. 776–784.