

# Комплексная оценка электрической нестабильности предсердий у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при сопутствующих заболеваниях сердца

А.Н. Соловьян, С.Ю. Савицкий

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, электрическая нестабильность предсердий, вариабельность ритма сердца, структурные параметры миокарда, нейрогуморальная регуляция

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся аритмий сердца, в последние годы стала объектом повышенного интереса и интенсивных клинических исследований. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и предполагают, что ее распространенность удвоится за последние 50 лет на фоне постарения населения [9]. На долю ФП приходится 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [17]. 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 (СН), повышает риск инсульта, трудно поддается лечению и приводит к снижению качества жизни [25, 33, 34].

Возникновение и рецидивирование ФП, прежде всего, ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями – такими как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто осложненными хронической СН [19, 20, 24, 37]. С течением времени представления о структуре этиологических факторов возникновения ФП существенно изменились. Полагают, что заболевания, ассоциирующиеся с ФП, выступают скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами [26, 29]. Считают, что при этих забо-

леваниях формируется субстрат ФП в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и электрофизиологических изменений в нем [14, 28, 32]. По данным исследования The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (2005), ИБС – это одно из наиболее частых заболеваний у пациентов с ФП. У каждого четвертого больного с ФП диагностирована ИБС, а у половины включенных в исследование лиц констатирована ИБС в сочетании с АГ [29].

Механизмом возникновения ФП у больных ИБС является ишемия миокарда предсердий в сочетании с гемодинамической нагрузкой на ЛП. В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в ЛП [18, 31]. Связь развития ФП с гипертрофией ЛЖ и сопутствующей диастолической дисфункцией подтверждается результатами ряда электро- и эхокардиографических исследований [8, 36]. Однако поражения сердца при АГ проявляются не только морфофункциональным ремоделированием ЛЖ, но и электрофизиологическими нарушениями – маркерами электрической нестабильности миокарда и неблагоприятного прогноза [2, 7, 30].

Определяющим условием для возникновения аритмий считают наличие структурной патологии сердца (гипертрофия и дилатация желудочков, ишемия, миокардиофиброз и др.), кото-

рая превращается в нестабильный субстрат под действием различных функциональных факторов [7, 22]. Электрофизиологическую основу составляют фиброз, ишемия и дилатация, которые приводят к электрической «мозаичности» миокарда (гетерогенности предсердной рефрактерности) и создают условия для формирования и поддержания множественных re-entry, длина которых со временем уменьшается, а количество существующих волн увеличивается. Структурные изменения ЛЖ, которые сопровождаются его систолической и диастолической дисфункцией, и, как следствие, повышением давления в ЛП с последующей дилатацией ЛП, также, вероятно, являются факторами, предрасполагающими к развитию ФП [11, 33].

Современные концептуальные представления о патогенезе аритмий, в частности, пароксизмальной ФП, свидетельствуют, что аритмогенный вегетативный фон (наряду с морфофункциональным субстратом и триггером аритмии) – это одна из составных частей патогенетического «треугольника аритмогенеза» [12, 13]. В связи с разработкой подходов к изучению степени нарушений вегетативной регуляции выяснение нейрогуморальных процессов выходит на одно из важных мест в решении этой проблемы.

Цель работы – оценить электрическую нестабильность предсердий на основании структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма сердца, электрофизиологических свойств сердца и некоторых показателей нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и без нее.

## Материал и методы

В исследование включено 343 пациента с пароксизмальной формой ФП неклапанного генеза (270 мужчин, 73 женщины) в возрасте 17–71 года (в среднем  $49,6 \pm 0,5$  года). Средняя частота возникновения пароксизмов ФП у обследованных составила  $(10,3 \pm 0,3)$  пароксизма в месяц, средняя продолжительность пароксизма –  $(34,7 \pm 2,3)$  ч.

Критерии включения в исследование: наличие частых пароксизмов ФП, требовавших подбора адекватной профилактической терапии; наличие в качестве этиологического заболевания ИБС со стабильной стенокардией напряже-

ния I–III функционального класса (ФК) и/или гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии, а также миокардиофиброза. Критерии исключения: длительность пароксизма ФП более 168 ч (7 дней); тиреотоксикоз; нестабильная стенокардия в течение последнего месяца; инфаркт миокарда в течение последних 3 мес; острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; острый миокардит; врожденные и приобретенные пороки сердца; СН более IIA стадии; декомпенсированные сопутствующие заболевания; беременность.

Пациентов распределили на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в качестве этиологического заболевания ИБС. В первую группу вошли 220 лиц с основным заболеванием ИБС: у 42,3 % пациентов – ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК, у 41,4 % – в сочетании с ГБ. Документированный инфаркт миокарда в анамнезе был у 12 (5,5 %) больных. Во вторую группу вошли 123 пациента с пароксизмами ФП, имеющих в качестве этиологического заболевания в 81,3 % случаев миокардиофиброз, в 18,7 % – ГБ I–II стадии. Симптомы СН I–IIA стадии диагностировали у большинства обследованных – у 78,1 и 14,9 % соответственно.

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

Использовали комплекс клинико-инструментальных методов: двухмерную и доплерэхокардиографию для изучения состояния гемодинамики на аппарате Ultramark-9 (ATL, США); 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с компьютерной оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС) с использованием аппарата Premier IV (DRG, США); велоэргометрию с помощью аппарата «ВЭ-02» под контролем ЭКГ на электрокардиографе производства Inpomed (Венгрия). Функцию проводящей системы сердца и уязвимость предсердий изучали при чреспищеводном электрофизиологическом исследовании (ЧПЭФИ), проводимом с помощью универсального электрокардиостимулятора Cordelectro-04 (Литва), биполярного электрода типа ПЭДМ-9 и 6-канального электрокардиографа 6NEK-4. У части больных определяли содержание гормональных веществ в плазме

периферической крови радиоиммунологическим методом. Активность ренина плазмы (по уровню ангиотензина I), уровни альдостерона и свободного тироксина ( $T_4$ ) оценивали с помощью наборов для радиоиммунного анализа производства Immunotech (Чехия), а содержание тромбоксана  $A_2$  ( $TxA_2$ ) – по концентрации его стабильного метаболита – тромбоксана  $B_2$  ( $TxB_2$ ) при помощи набора для радиоиммунного анализа производства Amersham (Великобритания).

Эхокардиографию проводили по общепринятой методике [3] при синусовом ритме. Определяли конечнодиастолический (КДР) и конечносистолический (КСР) размер ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) в диастолу, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, переднезадний размер ЛП, индекс ЛП, вычисляемый путем деления размера ЛП на площадь тела пациента. В норме индекс ЛП не превышает  $17 \text{ мм/м}^2$  [1]. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали характеристики трансмитрального диастолического потока. 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, количество и длительность пробежек наджелудочковой тахикардии, пароксизмов ФП. Для оценки ВРС изучали временные 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 мин (SDANN), среднее всех SDNN 5-минутных сегментов за время регистрации (SDNN инд.), квадратичное значение стандартного отклонения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS, разница между которыми превышает 50 мс (PNN50).

Чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС) проводили по ранее описанному протоколу [6]. Определяли продолжительность интервала RR спонтанного ритма (спонтанного цикла – СЦ), время синоатриального проведения, время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), точку Венкебаха (ТВ), эффективный

рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного соединения в антеградном направлении. Для оценки уязвимости предсердий регистрировали: частотный порог индуцирования – частоту стимуляции, при которой индуцировали нестойкий пароксизм ФП (длительностью до 2 мин); частотную точку индуцирования – частоту стимуляции, при которой индуцировали стойкий (длительностью более 2 мин) пароксизм ФП. При индуцировании пароксизма ФП оценивали: продолжительность межфибрилляторного интервала ff – среднее значение 10 последовательных интервалов ff на чреспищеводной электрограмме во время ФП; амплитуду волн f (hf) – среднее значение амплитуды 10 последовательных волн f на чреспищеводной электрограмме во время ФП; интервал RR – среднее значение 10 последовательных интервалов RR во время ФП. У части пациентов по показаниям проводили атропиновую пробу, лицам с ИБС – тест предсердной стимуляции.

Нейрогуморальный статус у больных исследуемой группы оценивали дважды. В начале определяли базальный уровень гормонов в состоянии покоя, а через двое-трое суток изучали уровни вазоактивных субстанций в исходном состоянии, во время проведения ЧПЭФИ и в период реституции (через 30 мин) после индуцированного стресс-теста. Критериями остановки стресс-теста были индукция пароксизма ФП или достижение ТВ.

Обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows. Рассчитывали средние величины изучаемых показателей, их среднеквадратичное отклонение, ошибку средних величин. Различия между признаками при их нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В 1-й группе больные с ФП, возникшей на фоне ИБС, по сравнению с пациентами 2-й группы (без ИБС) были старше по возрасту (соответственно  $(54,48 \pm 0,43)$  и  $(40,72 \pm 0,66)$  года;  $P < 0,001$ ), имели более длительный аритмический анамнез (соответственно  $(52,73 \pm 2,60)$  и

Таблиця 1

Структурно-функціональне состояние миокарда у больных с пароксизмальной ФП ишемического и неишемического генеза

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=220)	2-й (n=123)
Толщина стенки ПЖ, мм	3,05±0,04	3,06±0,10
Восходящая аорта, мм	32,84±0,33	31,73±0,66 <sup>#</sup>
ЛП, мм	38,78±0,34	36,31±0,44 <sup>□</sup>
ТМЖП, мм	11,13±0,12	10,07±0,13 <sup>□</sup>
ТЗС ЛЖ, мм	10,80±0,11	9,96±0,14 <sup>□</sup>
ФВ ЛЖ, %	58,39±0,50	59,51±0,70 <sup>#</sup>
КДР ЛЖ, мм	52,61±0,37	52,71±0,40
КСР ЛЖ, мм	35,62±0,43	35,80±0,48
КДО ЛЖ, мл	135,38±2,21	135,16±2,42
КСО ЛЖ, мл	55,08±1,55	54,70±1,77
Е ЛЖ, м/с	0,58±0,02	0,64±0,04
А ЛЖ, м/с	0,61±0,02	0,52±0,04 <sup>*</sup>
Е/А ЛЖ	0,98±0,04	1,29±0,07 <sup>□</sup>
Е ПЖ, м/с	0,47±0,02	0,47±0,02
А ПЖ, м/с	0,45±0,02	0,35±0,03 <sup>#</sup>
Е/А ПЖ	1,13±0,06	1,41±0,13 <sup>#</sup>
IVRT ЛЖ, мс	99,85±5,02	87,14±8,79
Индекс ЛП, мм/м <sup>2</sup>	19,23±0,19	18,04±0,25 <sup>□</sup>

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у больных 1-й группы: \* P<0,05; ° P<0,01; △ P<0,005; □ P<0,001. Тенденция к достоверности: # P<0,1. То же в табл. 2–4.

(39,98±2,88) мес; P<0,005) и более частые пароксизмы ФП (соответственно (10,81±0,33) и (9,30±0,51) пароксизма в месяц; P<0,05). Не выявлено достоверных различий между группами по следующим характеристикам: индекс массы тела (соответственно (28,27±0,24) и (27,68±0,53) кг/м<sup>2</sup>), средняя продолжительность спонтанного пароксизма (соответственно (29,18±2,06) и (30,05±3,52) ч) и средняя ЧСС, регистрируемая во время приступа ФП (соответственно (123,50±1,19) и (121,87±1,95) в 1 мин).

Сравнительный анализ кардиогемодинамических показателей в изучаемых группах больных выявил определенные тенденции к структурным изменениям сердца в зависимости от ишемического и неишемического генеза возникновения аритмии. Характеристика этих значений представлена в табл. 1.

При сравнительной оценке структурных изменений предсердий и желудочков обнаружены достоверные различия между группами по основным показателям: размеру ЛП, индексу

ЛП, ТМЖП и ТЗС ЛЖ. Так, при переднезаднем размере ЛП (38,78±0,33) и (36,31±0,43) мм у больных соответственно 1-й и 2-й группы (P<0,001), следует отметить существенное увеличение индекса ЛП у пациентов с ФП на фоне ИБС – соответственно (19,23±0,19) и (18,04±0,25) мм/м<sup>2</sup> (P<0,001).

Наиболее важным параметром при клинической оценке ЛП является наличие или отсутствие его дилатации. Последнее свидетельствует о дисфункции ЛП. Данные различных авторов о предикторной (инициирующей) роли дилатации ЛП в возникновении ФП противоречивы [15, 23]. Несмотря на то, что предлагают различные пороговые величины ЛП, разная частота возникновения ФП у больных с увеличенным ЛП объясняется, по-видимому, наличием других факторов, участвующих в реализации электрической нестабильности (аритмогенной готовности) предсердий. Увеличение ТМЖП ((11,13±0,12) и (10,07±0,13) мм соответственно у пациентов 1-й и 2-й группы; P<0,001) и ТЗС ЛЖ (соответственно (10,79±0,11) и (9,95±0,13) мм; P<0,001), отражающее общую тенденцию к увеличению массы миокарда у лиц 1-й группы, могут также играть важную роль в возникновении ФП. Следовательно, пароксизмальная ФП ишемической этиологии ассоциируется с ремоделированием сердца, проявляющимся дилатацией ЛП и гипертрофией стенок ЛЖ.

Сравнение эхокардиографических параметров у пациентов не выявило существенных различий таких морфометрических показателей ЛЖ, как КДР, КСР, а также показателя систолической функции ЛЖ – ФВ, тем не менее тенденция к уменьшению средних значений этого показателя была отмечена у лиц с ФП ишемического генеза – (соответственно (58,39±0,50) и (59,51±0,70) %; P<0,1).

Исследование трансмитрального кровотока установило у больных 1-й группы достоверно более высокую, чем во 2-й группе, пиковую скорость позднего диастолического наполнения (соответственно (0,610±0,002) и (0,510±0,030) м/с; P<0,05) с уменьшением отношения пиковых скоростей (Е/А): ((0,97±0,04) и (1,29±0,07) усл. ед.; P<0,001), что свидетельствовало о нарушении диастолической функции ЛЖ у пациентов с ФП на фоне ИБС. Таким образом, формирование ФП при ИБС связано не только с функциональным и морфологическим состоянием предсердий, а зависит также от выраженно-

Таблиця 2

Результаты ХМ ЭКГ и ВРС у обследованных больных с пароксизмальной ФП ишемического и неишемического генеза в исходном состоянии

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=220)	2-й (n=123)
ЧСС ср. в 1 мин	63,90±0,98	68,58±1,63*
ЧСС макс. в 1 мин	119,22±3,50	122,95±5,50
ЧСС мин. в 1 мин	42,57±0,71	46,12±1,38*
Общее количество наджелудочковых экстрасистол	1118,38±299,51	1741,81±679,24*
Количество наджелудочковых проб в сутки	39,85±16,56	85,66±34,64
Длительность наджелудочковых эктопических комплексов	9,22±1,51	10,54±1,21#
Количество эпизодов ФП в сутки	0,25±0,06	0,28±0,07
Длительность пароксизмов ФП, мин	147,95±34,18	439,91±151,30*
Общее количество желудочковых экстрасистол	247,46±99,72	334,81±140,53
SDNN, мс	156,80±5,05	160,67±8,64
SDANN, мс	140,89±5,12	144,60±9,18
SDNN инд., мс	62,84±2,12	74,05±4,42*
RMSSD, мс	40,86±2,30	45,57±4,80
PNN50, %	16,14±1,79	17,57±3,67

сти структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ.

При оценке структурно-функциональных показателей правого желудочка (ПЖ) не регистрировали статистически значимого увеличения толщины свободной стенки ПЖ между анализируемыми группами. При доплерэхокардиографии транстрикуспидального кровотока отмечена тенденция ( $P < 0,1$ ) к увеличению скорости волны А ПЖ ( $(0,45 \pm 0,02)$  м/с у пациентов 1-й группы и  $(0,35 \pm 0,03)$  м/с у лиц 2-й группы) и уменьшению соотношения Е/А ПЖ (соответственно  $1,13 \pm 0,06$  и  $1,41 \pm 0,13$ ) у больных с ФП на фоне ИБС.

При проведении 24-часового мониторинга ЭКГ у обследованных выявлены различные нарушения ритма сердца (табл. 2). Так, статистически достоверное уменьшение средней ЧСС в течение суток ( $(63,90 \pm 0,98)$  и  $(68,58 \pm 1,63)$  в 1 мин соответственно в 1-й и 2-й группе;  $P < 0,05$ ) и минимальной (соответственно  $(42,57 \pm 0,71)$  и  $(46,12 \pm 1,38)$  в 1 мин;  $P < 0,05$ ) было отмечено у больных ИБС.

В то же время количество наджелудочковых эктопических комплексов, регистрируемых в течение суток, было достоверно больше ( $P < 0,05$ ) у лиц с ФП неишемического генеза –  $1118,38 \pm 299,51$  и  $1741,81 \pm 679,24$ . Среднесуточное количество наджелудочковых пробежек статистически достоверно не отличалось у больных обеих групп, однако количество комплексов во время наджелудочковой пробежки было больше

( $P < 0,1$ ) у пациентов 2-й группы. Примерно одинаковым в группах было количество эпизодов ФП, зарегистрированных при ХМ ЭКГ, однако длительность пароксизмов ФП была достоверно больше ( $P < 0,05$ ) у лиц с ФП неишемического генеза – соответственно  $(145,95 \pm 34,18)$  и  $(439,91 \pm 151,30)$  мин.

ВРС – показатель, характеризующий автономную регуляцию сердечной деятельности, нарушение которой является важным звеном патофизиологических механизмов аритмогенеза [12, 16, 25]. Ухудшение вегетативного баланса за счет усиления симпатической активности – достоверное снижение SDNN инд., отражающего суммарную ВРС за все время регистрации ( $(62,84 \pm 2,12)$  и  $(74,05 \pm 4,42)$  мс соответственно в 1-й и 2-й группе;  $P < 0,05$ ) наблюдали при пароксизмальной ФП ишемического генеза.

Не отмечено достоверных различий между группами по максимальной ЧСС, общему количеству наджелудочковых экстрасистол, другим показателям ВРС.

Основные электрофизиологические параметры функции синусового узла (длительность СЦ, ВВФСУ) при пароксизмальной ФП у больных ИБС были достоверно больше ( $P < 0,05$ ) соответствующих показателей у пациентов без ИБС: соответственно  $(958,57 \pm 12,17)$  и  $(895,28 \pm 17,91)$  мс;  $(1394,33 \pm 29,86)$  и  $(1299,07 \pm 25,87)$  мс. Сравнение КВВФСУ у обследованных не выявило существенных различий, тем не менее, сред-

Таблица 3

Состояние проводящей системы сердца и уязвимость предсердий у больных с пароксизмальной ФП ишемического и неишемического генеза

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=220)	2-й (n=123)
СЦ, мс	958,57±12,17	895,28±17,91 <sup>Δ</sup>
ВСАП, мс	292,92±7,45	288,24±9,42
ВВФСУ, мс	1394,33±29,86	1299,07±25,87*
КВВФСУ, мс	425,77±26,28	382,96±12,28
ТВ, мс	399,59±5,16	403,43±7,89
ЭРП атриовентрикулярного соединения, мс	345,99±6,94	353,51±9,69
ЧПИ, имп/мин	312,50±27,13	282,35±21,41
ЧТИ, имп/мин	298,78±16,28	354,05±20,72*
ff ср., мс	189,12±5,74	175,96±6,92
hf, мВ	0,47±0,03	0,41±0,03
RR ср., мс	581,00±19,97	616,43±23,22

**Примечание.** ВСАП – время синоатриального проведения; ЧПИ – частотный порог индуцирования; ЧТИ – частотная точка индуцирования.

ние значения показателя были больше у больных ИБС (табл. 3).

Важным электрофизиологическим признаком аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП является уязвимость предсердий [4]. Согласно представленным данным, в группе пациентов с ИБС уязвимость предсердий была выше, чем у лиц без ИБС, при этом достоверные различия выявлены при анализе частотной характеристики стойкого пароксизма ФП – частотной точки индуцирования (соответственно (298,78±14,28) и (354,05±20,72) имп/мин; P<0,05).

Не обнаружено достоверных различий между группами по ТВ, ЭРП атриовентрикулярного соединения, а также по некоторым параметрам индуцированного пароксизма ФП: интервалу ff ср., амплитуде f и интервалу RR ср. (показателю, зависящему от антеградной атриовентрикулярной проводимости).

Уровни биологически активных субстанций в плазме крови обследованных представлены в табл. 4. Не отмечено достоверных различий между группами при определении активности ренина плазмы, альдостерона и T<sub>4</sub> во время проведения ЧПЭФИ.

Особый интерес, по нашему мнению, представляют данные о содержании TxB<sub>2</sub>. Анализ изменений гормональных субстанций при проведении ЧПЭФИ показал достоверное увеличе-

Таблица 4

Уровни биологически активных субстанций у больных с пароксизмальной ФП ишемического и неишемического генеза

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=220)	2-й (n=123)
АРП БУ, нг · мл <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	1,72±0,60	2,20±0,59
Альдостерон БУ, пг · мл <sup>-1</sup>	77,12±11,77	74,16±18,97
T <sub>4</sub> БУ, нмоль · л <sup>-1</sup>	14,94±0,94	16,92±2,58
TxB <sub>2</sub> БУ, нг · мл <sup>-1</sup>	193,79±7,48	164,52±20,03 <sup>#</sup>
АРП исх., нг · мл <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	1,87±0,70	2,38±0,53
Альдостерон исх., пг · мл <sup>-1</sup>	80,91±11,81	113,34±26,83
T <sub>4</sub> исх., нмоль · л <sup>-1</sup>	15,53±0,98	16,44±2,09
TxB <sub>2</sub> исх., нг · мл <sup>-1</sup>	195,34±8,84	159,40±4,03*
АРП ФП, нг · мл <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	1,90±0,83	2,00±0,76
Альдостерон ФП, пг · мл <sup>-1</sup>	63,25±11,41	63,43±3,12
СвT <sub>4</sub> ФП, нмоль · л <sup>-1</sup>	17,83±2,13	20,23±3,50
TxB <sub>2</sub> ФП, нг · мл <sup>-1</sup>	375,38±9,75	274,93±24,65°
АРП ТВ, нг · мл <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	2,37±0,35	2,25±0,95
Альдостерон ТВ, пг · мл <sup>-1</sup>	97,18±9,66	93,80±50,00
T <sub>4</sub> ТВ, нмоль · л <sup>-1</sup>	15,43±1,15	14,00±0,30
TxB <sub>2</sub> ТВ, нг · мл <sup>-1</sup>	214,87±11,88	204,05±30,75
АРП рест., нг · мл <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	1,52±0,31	0,56±0,13 <sup>#</sup>
Альдостерон рест., пг · мл <sup>-1</sup>	50,65±8,20	56,68±15,95
T <sub>4</sub> рест., нмоль · л <sup>-1</sup>	18,40±1,64	19,18±3,03
TxB <sub>2</sub> рест., нг · мл <sup>-1</sup>	216,41±18,89	203,84±20,12

**Примечание.** АРП – активность ренина плазмы; БУ – базальный уровень; ФП – величина показателя при индукции пароксизма фибрилляции предсердий; ТВ – величина показателя при достижении точки Венкебаха; рест. – величина показателя в период реституции.

ние в плазме крови больных ИБС простаноида TxB<sub>2</sub> в исходном состоянии ((195,34±8,84) и (159,40±4,03) нг · мл<sup>-1</sup> соответственно в 1-й и 2-й группе; P<0,05) и на высоте пароксизма ФП – почти в 2 раза по сравнению с исходным уровнем (соответственно (375,38±9,75) и (274,93±24,65) нг · мл<sup>-1</sup>; P<0,01). В период реституции уровень TxB<sub>2</sub> хотя и снижался, однако превышал при этом содержание простаноида в исходном состоянии.

Отрицательное влияние TxA<sub>2</sub> на агрегацию тромбоцитов, тонус и развитие атеросклеротического поражения сосудов можно считать установленным [5, 21]. Высказывают мысль об опосредованности взаимодействия клеточных факторов через гуморальные механизмы регуляции, среди которых значительное место занимает TxA<sub>2</sub>, имеющий существенное значение в процессах атерогенеза и ишемии миокарда.

Согласно современным представлениям, гормональный сигнал многих прессорных гормонов осуществляется через G-протеин и далее через фосфолипазу C, активность которой стимулирует инозитоловый пул плазматической мембраны и приводит к образованию инозитолтрифосфата, который проникает в цитозоль и вызывает мобилизацию  $Ca^{2+}$  [10]. Установлено, что  $TxA_2$  является медиатором для стимуляции инозитолтрифосфата и мобилизации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [27]. Следовательно, через этот простаноид реализуются как определенные патогенетические механизмы ишемии миокарда, так и изменения биоэлектрической возбудимости кардиомиоцита – основа для формирования *microre-entry*.

## Выводы

1. Аритмогенная готовность предсердий у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца обусловлена более выраженной дилатацией левого предсердия, нарушением диастолической функции левого желудочка и гипертрофией его стенок, снижением вариабельности ритма сердца, ухудшением функции синусового узла, возрастанием уязвимости предсердий.

2. Электрическая нестабильность предсердий у лиц без ишемической болезни сердца возникла при умеренной дилатации левого предсердия и проявлялась достоверным увеличением количества наджелудочковых экстрасистол и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий при холтеровском мониторингировании электрокардиограммы.

3. Динамические изменения простаноида  $TxB_2$  при индуцированном пароксизме фибрилляции предсердий во время проведения электрофизиологического исследования свидетельствуют о его участии в формировании электрической нестабильности предсердий у больных ишемической болезнью сердца и могут указывать на возможность повторных эпизодов фибрилляции предсердий.

## Литература

1. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство). – Винница: Логос, 2001. – 206 с.
2. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Люсов В.А., Капелович Т.Ю. Комплексная оценка состояния проводящей системы сердца и электрической нестабильности миокарда у больных

- артериальной гипертензией // Росс. кардиол. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–26.
3. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
4. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1994. – 176 с.
5. Малая Л.Т., Ладный А.И. Новые данные о клеточных и гуморальных факторах атерогенеза и их роль в гиполлипидемической терапии // Журн. АМН України. – 1996. – № 2. – С. 199–216.
6. Соловьян А.Н. Частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий: взаимосвязь структурных и электрофизиологических характеристик сердца // Укр. кардиол. журн. – 2012. – № 3. – С. 55–62.
7. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Ратова Л.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение // Терапевт. арх. – 2002. – № 9. – С. 50–56.
8. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1042–1048.
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. Caramelo C., Ocada K., Tsai P., Schrier R.W. Mechanisms of the Vascular Effect of Pressor Hormones // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 62. – P. 47G–53G.
11. Cohen A., Chauvel C. The best of 2001. Echocardiography // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2002. – Vol. 95. – P. 21–28.
12. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 7. – P. 999–1007.
13. Coumel Ph., Leenhardt A. Antiarrhythmic drugs: how evaluated them? // Am. Heart J. – 1994. – Vol. 127. – P. 1119–1125.
14. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R. et al. Effect on atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600–1606.
15. Donald M.L., Thomas J.W., Eric P.L. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1041–1046.
16. Friedman H.S. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 705–709.
17. 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.
18. Gerds E., Oikarinen I., Palmieri V. Correlates of left atrial size in hypertension patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study // Hypertension. – 2002. – Vol. 30. – P. 739–743.
19. Gottdiener J.S., Kitsman D.W., Aurigemma G.P. 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.
20. Heist E.K., Ruskin J.N. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 256–269.
21. Hirsh P.D., Hillis L.D., Campbell W.B. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease // New Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 304. – P. 685–691.
22. Kaftan A.H., Kaftan O. Q-T intervals and heart rate variability in hypertensive patients // Jpn. Heart J. – 2000. – Vol. 41. – P. 73–82.
23. Laukkanen J.A., Kurl S., Eranen J. et al. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1788–1793.
24. Levy S. Epidemiology and classification on atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 9. – P. S78–S82.
25. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Time trends of

ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community – based study // *Stroke*.– 2005.– Vol. 36.– P. 2362–2366.

26. Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patients characteristics and initial management // *Eurpace*.– 2009.– Vol. 11.– P. 423–434.

27. Nacamura F., Minshal R., Le Breton G., Rabito S. Thromboxane A2 mediates the stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate production and calcium mobilization by bradykinin in neonatal rat ventricular cardiomyocytes // *Hypertension*.– 1996.– Vol. – P. 444–449.

28. Nattel S., Kneller J., Zou R., Leon L.J. Mechanisms of termination of atrial fibrillation by Class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 368–371.

29. Nieuwlaet R., Capucchi A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2422–2434.

30. Oikarinen J., Neiminen M.S., Vitasalo M. Relation of Q-T interval and Q-T dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE Study. The Losartan intervention. For Endpoint Reduction // *Hypertension*.– 2001.– Vol. 19.– P. 883–891.

31. Okin PM., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension // *JAMA*.– 2006.– Vol. 296.– P. 1242–1248.

32. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal // *Physiol. Rev.*– 2011.– Vol. 91.– P. 265–325.

33. Stollberger C., Finsterer J., Ernst G., Schneider B.Z. Is left atrial appendage occlusion useful for prevention of Stroke or embolism in atrial fibrillation? // *Kardiol.*– 2002.– Vol. 91.– P. 376–379.

34. Thrall G., Lane D., Carrol D., Lip G.Y.H. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Am. J. Med.*– 2006.– Vol. 119.– P. 448, e1–e19.

35. Tomita T., Takei M., Saikawa Y. et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease // *Clin. Cardiol.*– 2003.– Vol. 26.– P. 341–347.

36. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93 – P. 54–58.

37. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in Hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*.– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.

Поступила 14.06.2013 г.

## Комплексна оцінка електричної нестабільності передсердь у хворих з пароксизмальною фібриляцією передсердь у разі супутніх захворювань серця

Г.М. Солов'ян, С.Ю. Савицький

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ*

Мета роботи – оцінити електричну нестабільність передсердь на підставі структурно-функціонального стану міокарда, варіабельності ритму серця (ВРС), електрофізіологічних властивостей серця і деяких показників нейрогуморальної регуляції у хворих з пароксизмальною фібриляцією передсердь (ФП) на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) та без неї. У дослідження залучено 343 пацієнтів з пароксизмальною ФП неклапанного генезу, яких розподілили на дві групи залежно від наявності ІХС як етіологічного захворювання. Використовували двовимірну та доплерехокардіографію, холтеровське монітування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з аналізом ВРС. Функцію провідної системи серця та вразливість передсердь вивчали при черезстравохідному електрофізіологічному дослідженні, рівні вазоактивних субстанцій у плазмі периферичної крові – за допомогою радіоімунологічного методу. Встановлено, що аритмогенна готовність передсердь у хворих з пароксизмальною ФП на тлі ІХС зумовлена більш вираженою дилатацією лівого передсердя, порушенням діастолічної функції лівого шлуночка та гіпертрофією його стінок, зниженням ВРС, погіршенням функції синусового вузла, зростанням вразливості передсердь. Електрична нестабільність передсердь у осіб без ІХС виникала при помірній дилатації лівого передсердя та виявлялася достовірним збільшенням кількості надшлуночкових екстрасистол та тривалості пароксизмів ФП при ХМ ЕКГ. Динамічні зміни рівня простаноїда тромбоксану  $B_2$  при індукованому пароксизмі ФП під час проведення електрофізіологічного дослідження свідчать про його участь у формуванні електричної нестабільності передсердь у хворих на ІХС.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, електрична нестабільність передсердь, варіабельність ритму серця, структурні параметри міокарда, нейрогуморальна регуляція.

## Complex evaluation of atrial electric instability in patients with paroxysmal atrial fibrillation and concomitant heart diseases

A.N. Solovyanyan, S.Yu. Savitskiy

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

The purpose of the study was to evaluate the atrial electrical instability in relation to structural-functional status of myocardium, heart rate variability (HRV), electrophysiological heart peculiarities and some neurohumoral markers in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and or without ischemic heart disease (IHD). 343 patients with PAF of nonvalvular genesis were included into the study and divided into two groups depending on presence of IHD. Methods included Holter ECG monitoring with analysis of HRV, 2-dimensional and Doppler echocardiography, and bicycle

exercise test. The function of heart conduction system and atrium vulnerability (AV) were explored by transesophageal electrophysiological examination. AV was evaluated by AF inducibility, and AF frequency point was estimated. Significant differences have been revealed in two groups regarding size of left atrium (LA), the thickness of ventricular septum and posterior wall of left ventricle (LV). Significant increase of A and decrease of E/A ratio ( $0.98 \pm 0.04$  and  $1.29 \pm 0.07$ ;  $P < 0.001$ ) were identified in patients with PAF associated with IHD. Holter ECG showed significant differences of SDNNi ( $62.84 \pm 2.12$  and  $74.05 \pm 4.42$  ms;  $P < 0.05$ ). In conclusion, PAF in patients with IHD were associated with LA dilatation, LV diastolic dysfunction and hypertrophy, HRV decrease, AV increase. Electrical instability in patients without IHD was mainly due to left atrium dilatation and manifested by significant augmentation of supraventricular extrasystoles frequency and AF paroxysms duration measured by Holter ECG. Thromboxane B<sub>2</sub> participation in the development of atrial electrical instability was revealed.

**Key words:** atrial fibrillation, atrial electrical instability, heart rate variability, myocardial structural parameters, neurohumoral regulation.