

УДК 616.12-008.313-02+615.222

Комплексный подход к оценке электрической нестабильности предсердий у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий

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, структурные параметры, электрофизиологические свойства, нейрогуморальная регуляция сердца

Вопросы патогенеза и терапии пароксизмальных тахикардий остаются одной из актуальных проблем современной кардиологии, что обусловлено влиянием данной патологии на течение и прогноз ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в клинической практике, регистрируемая у 1–2 % людей в общей популяции. Частота развития ФП увеличивается с возрастом и у лиц старше 80 лет достигает почти 10 % [20]. ФП трудно поддается лечению, повышает риск развития инсульта, хронической сердечной недостаточности (СН), заболеваемость и смертность, ухудшает качество жизни [13, 27].

ФП, являясь полиэтиологическим заболеванием, наиболее часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), хронической СН, ишемической болезнью сердца (ИБС) [14, 23]. Полагают, что при этих заболеваниях формируется субстрат ФП в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и электрофизиологических изменений в нем [22, 26].

Определяющим условием для возникновения аритмий признается наличие структурной патологии сердца, которая превращается в нестабильный субстрат под действием функциональных факторов [16]. Патологические изменения со стороны предсердий являются ведущими факторами возникновения и поддержания

аритмии. В генезе ФП большое значение имеют следующие структурные изменения: гипертрофия, фиброз, ишемия и дилатация предсердий, 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 уже существующих волн увеличивается. Так, в эксперименте было показано, что интерстициальный фиброз при СН способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствуя появлению волн re-entry [18]. Интерстициальный фиброз, который развился, нарушает механизм ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. С наибольшей вероятностью, активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в аритмогенном ремоделировании сердца при СН.

Не вызывает сомнения значительная роль нейрогенных влияний на сердце, способных при их дисбалансе облегчать возникновение и поддержание ФП. Важность учета вегетативного триггера ФП подтвердилась в исследовании Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [11]. Коррекция вегетативного дисбаланса антиаритмическим препаратом предупреждала, а его усугубление в ходе лечения – ускоряло трансформацию ФП в прогностически неблагоприятную постоянную форму.

Современные концептуальные представления о патогенезе аритмий, в частности пароксизмальной ФП, свидетельствуют, что аритмогенный вегетативный фон (наряду с морфофункциональным субстратом и триггером аритмии) является одной из составных частей патогенетического «треугольника аритмогенеза» [9]. В связи с разработкой подходов к изучению степени нарушений вегетативной регуляции выяснение особенностей нейрогуморальных процессов выходит на одно из главных мест в решении этой проблемы.

Цель работы – изучить электрическую нестабильность предсердий на основании структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств и показателей нейрогуморальной регуляции сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от индуцирования аритмии во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования.

Материал и методы

В исследование включено 343 пациента с пароксизмальной формой ФП неклапанного генеза в возрасте 17–71 года (средний возраст – $49,6 \pm 0,6$ года). Мужчин было 270 (78,7 %), женщин – 73 (21,3 %). Средняя частота возникновения пароксизмов ФП у обследованных составляла $10,3 \pm 0,3$ в 1 мес, средняя продолжительность – $(34,7 \pm 2,3)$ ч. У 220 (64,1 %) больных диагностирована ИБС. АГ отмечена у 113 (32,9 %) лиц; из них сочетание ИБС и АГ имели 90 (26,2 %) пациентов, изолированную АГ – 23 (6,7 %). У 100 (29,9 %) больных нарушение ритма возникло на фоне миокардиофиброза. У части пациентов основное заболевание осложнялось СН I–IIA стадии.

Критерии включения в исследование: наличие частых пароксизмов ФП, требовавших подбора адекватной профилактической терапии; наличие в качестве этиологического заболевания ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса 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 выше IIA стадии; декомпенсированные сопутствующие заболевания; беременность.

У части пациентов ($n=133$) с целью изучения аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП применяли чреспищеводную электростимуляцию (ЧПЭКС) ЛП с возрастающей частотой (до 200 имп./мин) и сверхчастую электростимуляцию ЛП для увеличения вероятности индуцирования устойчивых пароксизмов ФП.

Обследованные были распределены на две группы в зависимости от индуцирования пароксизма ФП во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧПЭФИ): 1-ю группу составили 103 больных с индуцированным пароксизмом ФП во время проведения ЧПЭФИ; 2-ю – 30 пациентов без пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ.

Все больные получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и хронической СН и на момент включения в исследование имели синусовый ритм. Кроме общеклинического обследования, использовали комплекс инструментальных методов: регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование, включающее одномерную, двумерную эхокардиографию, доплерографию в импульсном режиме с определением показателей, позволяющих выявить нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с оценкой временного и спектрального анализа показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), позволяющих выявить преимущественное влияние парасимпатической или симпатической нервной системы. Велоэргометрию проводили под контролем стандартной ЭКГ. Функцию проводящей системы сердца и уязвимость предсердий (УП) изучали при ЧПЭФИ. У части больных определяли содержание гормональных веществ в плазме периферической крови радиоиммунологическим методом. Активность ренина плазмы (АРП) по уровню ангиотензина I, уровни альдостерона и свободного тироксина (T_4 св) оценивали с помощью наборов для радиоиммунного анализа производства Immunotech (Чехия), а содержание тромбксана A_2 – по концентрации его стабильного метаболита – тромбксана B_2 при помощи набора для

радиоиммунного анализа производства Amer-sham (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 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), отношение 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 наджелудочковой тахикардии, пароксизмов ФП. Для оценки ВРС изучали временные показатели: SDNN – среднее квадратичное отклонение интервалов RR; SDANN – среднее квадратичное отклонение, вычисленное на базе интервалов RR, усредненных за каждые 5 мин записи; SDNN index – среднее 5-минутных стандартных отклонений по всей записи; RMSSD – среднее квадратичное отклонение межинтервальных различий; PNN50 – доля смежных интервалов RR, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс. При спектральном анализе рассчитывали мощность по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF), отношение LF/HF, а также общую мощность.

ЧПЭКС проводили по ранее описанному протоколу [6]. Методика ЧПЭФИ включала проведение учащающей стимуляции до достижения точки Венкебаха (ТВ), программируемую стимуляцию одиночным импульсом с базальной частотой 100 имп./мин, стимуляцию предсердий залпом асинхронных стимулов с частотой 200–600 в 1 мин, продолжительностью 3–5 с. Определяли продолжительность интервала RR спонтанного ритма (СЦ), время синоатриального проведения (ВСАП), оценивали функцию синусового узла (время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ)), а также определяли

атриовентрикулярную (АВ) проводимость (ТВ) и эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ-соединения в антероградном направлении. Для оценки УП определяли частотный порог (ЧПИ) и частотную точку (ЧТИ) индуцирования – частоты стимуляции, при которых индуцировали нестойкий (длительность до 2 мин) и стойкий (длительностью более 2 мин) пароксизм ФП соответственно. При индуцировании пароксизма ФП оценивали: продолжительность межфибрилляторного интервала ff – среднее значение 10 последовательных интервалов ff на чреспищеводной электрограмме (ЧПЭГ) во время ФП; амплитуду f – среднее значение амплитуды 10 последовательных волн f на ЧПЭГ во время ФП; интервал RR – среднее значение 10 последовательных интервалов RR во время ФП. Все линейные величины ЭКГ, ЧПЭГ и во время ЧПЭКС оценивали в мс.

Нейрогуморальный статус у больных исследуемой группы оценивали дважды. В начале определяли базальный уровень гормонов в состоянии покоя, а через двое 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 программ Statistica. Рассчитывали средние величины изучаемых показателей, их среднее квадратичное отклонение, ошибку средних величин. Различие 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

Сравнительная характеристика обследованных больных с учетом индуцирования пароксизма ФП во время проведения ЧПЭФИ представлена в *табл. 1*.

Анализ результатов исследования показал, что больные 1-й группы с индуцированным пароксизмом ФП по сравнению с пациентами 2-й группы (без запуска аритмии) имели достоверно более частые пароксизмы ФП ($P = 0,003$).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования аритмии при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
Возраст, годы	48,73±0,90	47,80±1,91
Индекс массы тела, кг/м ²	27,63±0,37	27,03±0,50
Давность ФП, мес	48,13±3,36	45,60±6,39
Количество пароксизмов ФП в 1 мес	12,03±0,42	9,17±0,97*
Длительность пароксизмов ФП, ч	22,99±2,41	32,93±8,64
ЧСС во время пароксизма ФП в 1 мин	125,63±1,99	128,00±3,34
	Частота показателя, абс. (%)	
ИБС	61 (59,2 %)	18 (60 %)
ГБ	30 (30,1 %)	12 (40 %)
Сочетание ИБС и ГБ	22 (21,4 %)	10 (33,3 %)
Миокардиофиброз	41 (39,8 %)	12 (40 %)
СН I–IIA стадии	96 (93,2 %)	29 (96,7 %)

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы ($P < 0,01$). ЧСС – частота сокращений сердца.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту, индексу массы тела, средней продолжительности спонтанного пароксизма и средней ЧСС, регистрируемой во время приступа ФП, сопутствующим заболеваниям сердца.

Сравнительный анализ кардиогемодинамических показателей в изучаемых группах выявил некоторые тенденции к структурным изменениям сердца в зависимости от индуцирования пароксизма ФП (табл. 2).

При сравнительной оценке структурных изменений предсердий и желудочков не выявлено статистически значимых различий между группами по таким показателям, как размер и индекс ЛП, ТМЖП и ТЗС ЛЖ. Тем не менее при сохранившемся нормальном размере ЛП у больных обеих групп ($P > 0,05$) следует отметить большее увеличение индекса ЛП у пациентов с индуцированным пароксизмом ФП, однако различия статистически не значимы.

Ведущее место среди структурных факторов риска ФП отводится расширению ЛП. Данные различных авторов о предикторной роли дилатации ЛП в возникновении ФП противоречивы [20, 29]. Выдвинуто понятие «критического порога» увеличения ЛП, после преодоления которого ФП становится неизбежной. Однако клинико-эхокардиографические наблюдения показали, что концепция «критического порога» расширения ЛП неприменима к пароксизмальной форме ФП [4]. Во Фрамингемском исследо-

вании обнаружено, что больший размер ЛП является предиктором развития ФП у лиц старше 60 лет. Размер ЛП оказался независимым предиктором развития постоянной формы ФП [31]. У молодых пациентов, по-видимому, играют роль другие факторы, которые участвуют в реализации электрической нестабильности (аритмогенной готовности) предсердий [17].

Сравнение эхокардиографических показателей у обследованных больных выявило тенденцию к увеличению таких показателей ЛЖ, как КДР ($P=0,08$) и КДО ($P=0,08$), а также статистически значимое увеличение индекса КДО ($P=0,029$) у пациентов с индуцированным пароксизмом ФП (см. табл. 2). Следовательно, формирование ФП не только связано с функциональным и морфологическим состоянием предсердий, но и зависит от структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ.

Не выявлено статистически значимых различий по показателям трансмитрального кровотока, ФВ ЛЖ.

При проведении ХМ ЭКГ у больных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП не выявлено статистически значимых различий среднего, максимального и минимального показателей ЧСС, определяемых в течение суток (табл. 3). В то же время количество наджелудочковых эктопических комплексов, регистрируемых в течение суток, было больше ($P=0,05$) у лиц с индуцированным пароксизмом ФП. Среднесуточное количество наджелудочковых пробе-

Таблиця 2

Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
ЛП, мм	38,25±0,46	37,96±1,13
ТМЖП, мм	10,35±0,15	11,00±0,34
ТЗС ЛЖ, мм	0,97±0,14	10,60±0,39
ФВ ЛЖ, %	60,49±0,68	59,77±1,05
КДР ЛЖ, мм	52,68±0,53	50,65±1,05
КСР ЛЖ, мм	34,94±0,55	34,30±1,18
КДО ЛЖ, мл	136,08±3,17	123,85±5,77
КСО ЛЖ, мл	52,17±1,97	50,22±3,72
Е ЛЖ, м/с	0,65±0,02	0,65±0,01
А ЛЖ, м/с	0,61±0,04	0,62±0,05
Е/А ЛЖ	1,16±0,08	1,09±0,12
Индекс КДО, мл/м ²	69,44±1,72	60,73±3,44*
Индекс КСО, мл/м ²	26,74±1,06	25,61±2,35
Индекс УО, мл/м ²	41,11±1,18	34,69±2,61
Индекс ЛП, мм/м ²	19,07±0,25	18,69±0,90

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы (P<0,05).

жек и эпизодов ФП, зарегистрированных при ХМ ЭКГ, статистически значимо не отличалось у больных обеих групп, однако длительность пароксизмов ФП была недостоверно больше у лиц с индуцированным пароксизмом ФП (P>0,05).

ВРС – показатель, характеризующий автономную регуляцию сердечной деятельности, нарушение которой, как известно, является важным звеном патофизиологических механизмов аритмогенеза [12, 28]. При анализе временных параметров ВРС за сутки максимальные значения показателей SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD и PNN50 регистрировали у больных 1-й группы, различия между группами были статистически значимы по показателям RMSSD (P=0,032) и PNN50 (P=0,07), отражающим высокочастотный компонент variability и характеризующим активность парасимпатического звена регуляции. Спектральные показатели ВРС за сутки у больных 1-й группы характеризовались наибольшими, хотя и статистически не значимыми, значениями по сравнению с показателями 2-й группы. Так, показатель TP, отражающий общую мощность колебаний ЧСС, и показатель HF, отражающий парасимпатическую активность, были, хотя и недостоверно, но более

Таблиця 3

Результаты ХМ ЭКГ и показатели ВРС у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
ЧСС ср в 1 мин	69,54±2,09	66,71±2,53
ЧСС макс в 1 мин	138,80±6,25	128,77±9,07
ЧСС мин в 1 мин	44,52±1,18	44,18±1,25
Общее количество НЖЭС	2557,51±692,59	1282,38±1053,86
Количество наджелудочковых пробежек в сутки	104,80±34,55	70,50±68,77
Длительность наджелудочковых пробежек (комплексов)	9,50±1,20	8,30±1,76
Количество пароксизмов ФП в сутки	0,32±0,11	0,18±0,10
Длительность пароксизмов ФП, мин	434,46±147,15	70,00±35,23
Общее количество желудочковых экстрасистол	554,58±212,84	78,18±27,95
SDNN, мс	160,64±6,81	148,75±9,26
SDANN, мс	143,12±6,60	132,00±8,90
SDNNi, мс	67,55±4,15	60,06±3,77
RMSSD, мс	45,91±3,75	33,06±3,11*
PNN50, %	18,64±2,88	10,50±2,19
TP, мс ²	3360,27±720,57	3051,38±638,53
LF, мс ²	712,11±150,75	732,88±170,95
HF, мс ²	433,32±152,46	295,85±76,12

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы (P<0,05).

высокими у больных с индуцированным пароксизмом ФП (см. табл. 3).

Основные электрофизиологические параметры, характеризующие функцию проводящей системы сердца, у больных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП представлены в табл. 4.

Зубец Р на ЭКГ характеризует деполяризацию предсердий. Считается, что причиной ФП являются множественные циркулирующие импульсы в их ткани, приводящие к нарушению электрического проведения и изменению зубца Р. В нашем исследовании максимальную продолжительность зубца Р регистрировали у больных в группе с индуцированным пароксизмом ФП, но различия статистически не значимы. При

Таблиця 4

Состояние проводящей системы сердца и уязвимость предсердий у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (М±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
P, мс	102,33±1,18	102,00±2,00
PQ, мс	160,00±2,47	160,67±4,23
QRS, мс	96,60±1,21	94,00±1,70
QT, мс	389,13±2,60	388,67±5,73
A, мс	70,68±1,06	71,33±1,84
AV, мс	128,74±2,37	128,67±4,15
PA, мс	32,04±1,08	31,33±1,84
СЦ, мс	898,06±15,11	886,00±30,21
ВСАП, мс	274,22±8,61	267,67±14,41
ВВФСУ, мс	1299,80±23,54	1256,67±29,06
КВВФСУ, мс	372,77±13,02	326,00±17,05
ТВ, мс	385,05±6,21	389,33±12,07
ЭРП АВ, мс	335,21±7,94	355,00±13,23
Зона УП, мс	510,67±37,77	–
ЧПИ, имп./мин	300,00±18,15	–
ЧТИ, имп./мин	322,56±13,13	–
ff ср, мс	177,55±4,32	–
Амплитуда f, мВ	0,43±0,02	–
Интервал RR, ср	585,68±16,30	–
Длительность пароксизма ФП, мин	92,55±24,46	–

сравнительной оценке длительности интервалов PQ и AV – показателей, характеризующих предсердно-желудочковое проведение, а также продолжительности комплекса QRS и длительности интервала QT у обследованных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП статистически значимых различий не выявлено.

Абсолютные значения показателей ЧПЭФИ у пациентов анализируемых групп не превышали верхних границ нормы. Максимальные значения длительности СЦ, ВВФСУ и КВВФСУ регистрировали у больных 1-й группы с тенденцией к увеличению основного параметра, характеризующего функцию автоматизма СУ, – КВВФСУ – у больных с индуцированным пароксизмом ФП (P=0,05). При сравнительной оценке функциональных свойств АВ-соединения у обследованных существенных различий не выявлено.

Важным электрофизиологическим признаком аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП является «уязвимость» предсердий [4]. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы аритмию удалось индуцировать не только в режиме сверхчастой стиму-

ляции (у 88 лиц), но и у 15 больных при учащающейся и программированной стимуляции, то есть в менее агрессивном режиме, что свидетельствует о высокой УП в провоцировании ФП. Согласно представленным данным, у больных с индуцированным пароксизмом ФП частотная характеристика стойкого пароксизма (ЧТИ) практически равнялась уровню порога индуцирования аритмии (P>0,05), что также свидетельствовало о высокой УП у этих больных. Одним из основных признаков электрической нестабильности предсердий является изменение ЭРП [2]. В работах по изучению механизмов ФП доказано, что основу электрофизиологического ремоделирования предсердий составляет укорочение рефрактерного периода, а частота волн фибрилляции на ЭКГ отражает рефрактерный период предсердий [10, 30]. Анализировали интервал ff ср, связанный с базовыми электрофизиологическими свойствами предсердий [7]. Показано, что интервал ff ср удлинялся (со (181±20) до (197±21) мс, P<0,001), прежде чем аритмия спонтанно заканчивалась, тогда как он укорачивался (со (176±26) до (156±16) мс, P<0,05) в длительных эпизодах ФП. Таким образом, интервал ff ср связан с предсердной рефрактерностью, и его изменения отражают динамику характеристик пароксизмов ФП. В нашем исследовании анализ интервала ff ср позволил установить в исходе доминирующую длину предсердного цикла – (177,55±4,32) мс – в группе пациентов с индуцированным пароксизмом ФП. Уменьшение длины предсердного цикла и, следовательно, укорочение рефрактерности также могло быть причиной (механизмом) высокой УП у больных с запуском аритмии.

Несмотря на ключевую роль уязвимого параметра (укорочение ЭРП предсердий) в возникновении пароксизмов ФП, следует, по-видимому, признавать и важность дисперсии, а также нарушения проведения возбуждения в предсердии. Так, L. Lin и S. Nattel [19] продемонстрировали в эксперименте, что несмотря на сравнимое укорочение ЭРП при усилении вагусных и симпатических влияний на сердце, первое больше способствует возникновению re-entry в предсердиях из-за сопутствующего увеличения дисперсии рефрактерности.

Уровни биологически активных субстанций в плазме крови у обследованных больных представлены в табл. 5. Результаты исследования свидетельствуют о наличии определенных осо-

Таблиця 5

Показатели нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной ФП (базальные уровни и уровни при ЧПЭФИ)

Показатель		Величина показателя (M±m) в группах	
		1-й (n=103)	2-й (n=30)
Базальный уровень	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	3,4±0,5	0,6±0,2*
	Альдостерон, пг/мл	97,8±13,6	57,2±10,1*
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	18,2±1,7	13,3±0,6*
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	179,7±14,1	187,8±11,4
Исходное состояние	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	3,6±0,6	0,7±0,2
	Альдостерон, пг/мл	148,2±15,6	54,6±9,3
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	16,0±1,7	15,7±1,2
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	185,9±15,1	181,5±10,1
Пароксизм ФП	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	1,9±0,5°	2,3±0,3°
	Альдостерон, пг/мл	63,3±6,2°	95,6±11,7°
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	18,9±1,8	14,7±0,8
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	332,4±22,9°	212,2±10,6
Период реституции	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	1,0±0,4	1,4±0,2 ^Δ
	Альдостерон, пг/мл	50,8±5,1°	56,7±13,1 ^Δ
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	22,2±1,7 ^{°Δ}	14,3±0,7
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	238,6±25,1°	189,1±9,5

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов: * – 1-й группы; ° – с исходным состоянием; ^Δ – относительно точки пароксизма ФП (1-я группа) или точки Венкебаха (2-я группа) (P<0,05).

бенностей нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной ФП. Так, у пациентов, которые имели склонность к ФП во время ЧПЭФИ, АРП почти в 6 раз была повышена относительно таковой у лиц 2-й группы (P=0,006). Уровень альдостерона также был статистически значимо увеличенным, однако не в такой степени, как АРП (P=0,007). Концентрация Т₄ св, который является наиболее информативным показателем функции щитовидной железы (ЩЖ), также была статистически значимо увеличенной относительно таковой у лиц 2-й группы (P<0,05). Содержание тромбксана В₂ было сопоставимым в обеих группах. Таким образом, в исходном состоянии больные, у которых при проведении ЧПЭФИ имела место ФП, характеризовались активацией тех звеньев нейрогуморальной регуляции, которые способствуют развитию симпатoadrenalного синдрома.

Более детальный анализ особенностей нейрогуморальной регуляции удалось получить непосредственно при проведении ЧПЭФИ. Во 2-й группе наблюдали типичную реакцию на стресс со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, причем в период реституции АРП и уровень альдостерона достоверно снижались относительно значений, достигнутых на ТВ (P<0,05). В то же время не выявлено изменений со стороны Т₄ св и тромбксана В₂ при

попытке запуска пароксизма ФП. В 1-й группе на пароксизме ФП активность комплекса ренин-ангиотензин достоверно снижалась по сравнению с исходным состоянием (P<0,05; см. табл. 5). Этот факт свидетельствует о напряжении данного звена регуляции у больных, у которых запускался пароксизм ФП. Во время пароксизма у этой категории пациентов имеет место своеобразный срыв регуляции, когда организм отвечает неадекватной реакцией на стресс. Заслуживает внимания тот факт, что в период реституции не наблюдали достоверного снижения АРП и уровня альдостерона относительно величин на пароксизме ФП. Этот феномен можно объяснить существованием дополнительных стимулов синтеза альдостерона (кроме ангиотензина II и K⁺), в частности увеличенной концентрацией адренкортикотропного гормона, уровень которого, очевидно, не нормализовался в период реституции. Увеличение Т₄ св в 1-й группе наблюдали во время пароксизма, однако статистически значимые изменения обнаружены только в период реституции (P<0,05), что свидетельствует о некотором отставании функциональной активности ЩЖ от наиболее высокой точки стресс-реакции и, соответственно, пароксизма ФП. Это и понятно, если принять во внимание тот факт, что действие пептидов (в частности ангиотензина II), синтез кото-

рого повышен в 1-й группе вследствие высокого показателя АРП, ограничивается минутами, а эффект гормонов ЩЖ наблюдается в течение часов, и даже суток. Именно статистически значимое повышение тиреоидной функции может быть одним из гормональных факторов, который готовит миокард к возможным новым запускам ФП. Этот процесс может быть осуществлен как через формирование повышенного неблагоприятного вегетативного фона, так и через непосредственное влияние на морфологический субстрат.

Особый интерес, по нашему мнению, имеют данные о реакции синтеза тромбосана B_2 . Показано, что во 2-й группе проведение теста ЧПЭКС не сопровождалось существенными изменениями простаноида. Однако в 1-й группе на высоте пароксизма ФП выявлен статистически значимый прирост (почти в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) тромбосана B_2 ($P < 0,05$). В реституционный период уровень тромбосана B_2 хотя и несколько снижался, однако статистически значимо превышал при этом содержание простаноида в исходном состоянии ($P < 0,05$) и достоверно не отличался от величин, которые наблюдались во время пароксизма ФП. В период реституции только уровни T_4 св и тромбосана B_2 превышали исходные значения.

Отрицательное влияние тромбосана A_2 на агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, ритм сердца, развитие атеросклеротического поражения сосудов в настоящее время можно считать установленным [5, 15]. Высказывается мысль про опосредованность взаимодействия клеточных факторов через гуморальные механизмы саморегуляции [5], среди которых значительное место занимает тромбосан A_2 , который имеет 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 [8] и вызывает мобилизацию Ca^{2+} . В настоящее время установлено, что тромбосан A_2 является медиатором для стимуляции инозитолтрифосфата и мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} [21]. Таким образом, через этот простаноид реализуются как определенные патогенетиче-

ские механизмы ишемии миокарда, так и изменения биоэлектрической возбудимости кардиомиоцитов, что является важным основанием для формирования *microre-entry*.

Принимая во внимание полученные данные, можно предполагать, что в формировании механизмов ФП принимают участие гормональные субстанции, которые, с одной стороны, создают неблагоприятный вегетативный фон и изменяют функцию автономной нервной системы в сторону симпатикотонии, а с другой – непосредственно влияют на морфофункциональный субстрат, создавая две стороны аритмогенного треугольника. Полученные данные позволяют допустить, что изученные гормональные особенности при ФП могут служить критерием прогнозирования этого вида нарушения сердечного ритма, а также разработки принципов патогенетической антиаритмической терапии.

Несмотря на то, что в развитых странах у пациентов, резистентных к фармакотерапии, все чаще используют немедикаментозное лечение пароксизмальной ФП (хирургические операции, радиочастотную катетерную абляцию, имплантацию электрокардиостимуляторов и предсердных дефибрилляторов) [24], применение антиаритмических препаратов (ААП) остается основным способом лечения данного нарушения ритма сердца [25]. Именно удлинение ЭРП предсердий с помощью ААП I и III классов может предотвращать индуцирование пароксизмальной ФП экстрасистолами, которые, по-видимому, увеличивают дисперсию рефрактерности, приводят к критическому укорочению ЭРП и предсердной длины волны, создавая условия для инициации ФП. Полагаем, что в настоящее время более предпочтительной представляется стратегия сохранения синусового ритма ААП, подобранными индивидуально с учетом нейровегетативной формы пароксизмальной ФП и патогенетических факторов уязвимости предсердий.

Выводы

1. Больные с пароксизмальной фибрилляцией предсердий с учетом запуска аритмии во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования существенно не отличались по основным клиническим характеристикам – возрасту, индексу массы тела, продолжительности спонтанных пароксизмов и

сопутствующему заболеванию сердца. Пациенты с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий имели достоверно более частые пароксизмы фибрилляции предсердий.

2. Пациенты с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от индуцирования аритмии достоверно не отличались по кардиогемодинамической характеристике. Увеличение конечнодиастолического размера и конечнодиастолического объема левого желудочка ($P=0,08$), а также статистически значимое увеличение индекса конечнодиастолического объема выявлены у больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий.

3. Электрическая нестабильность предсердий (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) у больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий проявлялась увеличением количества наджелудочковых эктопических комплексов ($P=0,05$), регистрируемых в течение суток, при статистически значимом увеличении показателей RMSSD и PNN50, отражающих высокочастотный компонент вариабельности и характеризующих активность парасимпатического звена регуляции у этих больных.

4. Высокая уязвимость предсердий у больных с индуцируемым пароксизмом обусловлена снижением частотной точки индуцирования – частотной характеристики стойкого пароксизма фибрилляции предсердий до уровня порога индуцирования и уменьшением длины предсердного цикла (интервала ff) во время аритмии, а также ухудшением функции синусового узла.

5. У больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий характерно возрастание уязвимости предсердий, связанное с повышением тонуса парасимпатической регуляции. В момент же запуска аритмии превалируют компоненты нейрогуморального звена, определяющие активацию симпатoadrenalной системы.

6. Существенным основанием для формирования механизма micro-entry и запуска фибрилляции предсердий, а также возможных ишемизации миокарда и тромбообразования является повышение концентрации тромбоксана как во время индукции фибрилляции предсердий, так и в период реституции.

Литература

1. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство).– Винница: Логос, 2001.– 206 с.
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические предикторы пароксизмальной мерцательной аритмии // Рос. кардиол. журн.– 2001.– № 4.– С. 26–30.
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», 1999.– 176 с.
5. Малая Л.Т., Ладный А.И. Новые данные о клеточных и гуморальных факторах атерогенеза и их роль в гипополипидемической терапии // Журн. АМН Украины.– 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. Capucci A., Biffi M., Boriani G. et al. Electrophysiological evolution of lone paroxysmal atrial fibrillation: significance of FF intervals // *Cardiostimolazione*.– 1992.– Vol. 10.– P. 285.
8. 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.
9. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 1996.– Vol. 7.– P. 999–1007.
10. 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.
11. De Vos C.B., Nieuwlaet R., Crijns H.J. et al. Autonomic trigger patterns of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 632–639.
12. Friedman H.S. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 705–709.
13. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well to randomized trials translate into clinical practice // *JAMA*.– 2003.– Vol. 290.– P. 2685–2692.
14. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence risk of atrial fibrillation: Rotterdam study // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 943–953.
15. 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.
16. Kaftan A.H., Kaftan O. Q-T intervals and heart rate variability in hypertensive patients // *Jpn. Heart J.*– 2000.– Vol. 41.– P. 73–82.
17. Laukkanen J.A., Kurl S., Eranen J. et al. Left atrium size and risk of cardiovascular death in middle-aged men // *Arch. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 165.– P. 1788–1793.
18. Li D., Shinagawa K., Pang L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // *Circulation*.– 2001.– Vol. 104.– P. 2608–2614.
19. Lin L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity // *Am. J. Physiol.*– 1997.– Vol. 273.– P. H805–H816.
20. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 1042–1046.
21. Nacamura F., Minshal R., Le Breton G. Thromboxane A₂ mediates the stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate produc-

- tion and calcium mobilization by bradykinin in neonatal rat ventricular cardiomyocytes // *Hypertension*.– 1996.– Vol. 37.– P. 444–449.
22. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Broundel B.J., Rivald L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models // *Progr. Cardiovasc. Dis.*– 2005.– Vol. 48.– P. 9–28.
23. Nieuwlaat R., Capucci 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.
24. Pappone C., Angello G., Sala S. et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 2340–2347.
25. Reiffel J.A. Sanctioned Algorithms Replaced Empiric Judgment in the Selection Progress of Antiarrhythmic Drugs for the Therapy for Atrial Fibrillation // *Curr. Cardiol. Reports*.– 2004.– Vol. 6.– P. 123–128.
26. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal // *Physiol. Rev.*– 2011.– Vol. 91.– P. 265–325.
27. Thrall G., Lane D., Carrol D., Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Am. J. Med.*– 2006.– Vol. 119.– P. 448. e1–e19.
28. Tomita T., Takey M., Saikawa H. et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients with out structural heart disease // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2003.– Vol. 14.– P. 559–564.
29. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Risk for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 54–58.
30. Van Wagoner D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2003.– Vol. 14.– P. 803–809.
31. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*.– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.

Надійшла 28.03.2016 р.

Комплексний підхід до оцінки електричної нестабільності передсердь у хворих з пароксизмами фібриляції передсердь

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, електрофізіологічних властивостей серця та показників нейрогуморальної регуляції серця у хворих із пароксизмальною фібриляцією передсердь (ФП) залежно від індукування аритмії під час проведення черезстравохідного електрофізіологічного дослідження.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 133 пацієнтів з пароксизмальною ФП неклапанного генезу. Черезстравохідну електростимуляцію лівого передсердя здійснювали з частотою, яку нарощували до 200 імп./хв, а також проводили надчастотну електростимуляцію лівого передсердя для збільшення вірогідності індукування стійких пароксизмів ФП. Пацієнти були розділені на дві групи: 1-ша – 103 хворих з індукованим пароксизмом ФП; 2-га – 30 пацієнтів, у яких пароксизм ФП не виник. Використовували двовимірну та доплерокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з аналізом варіабельності ритму серця. Функцію провідної системи серця, вразливість передсердь (ВП) та рівні вазоактивних субстанцій у крові вивчали за допомогою радіоімунологічного методу.

Результати. Встановлено, що електрична нестабільність передсердь (за даними ХМ ЕКГ) у хворих з індукованим пароксизмом ФП виявлялася збільшенням кількості надшлуночкових екстрасистол та показників RMSSD і PNN50. Висока ВП у хворих з індукованим пароксизмом зумовлена зниженням частотної характеристики стійкого пароксизму ФП, зменшенням довжини передсердного циклу під час аритмії, погіршенням функції синусового вузла.

Висновки. У хворих з індукованим пароксизмом ФП зростання ВП пов'язано з підвищенням тону парасимпатичної регуляції. Під час запуску аритмії превалюють компоненти, які визначають активацію симпатoadреналової системи. Суттєвою підставою для формування механізму microre-entry та запуску ФП є підвищення вмісту тромбоксану під час індукції ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, електрична нестабільність передсердь, структурні параметри, електрофізіологічні властивості, нейрогуморальна регуляція серця.

Complex approach for assessment of atrial electrical instability in patients with paroxysmal atrial fibrillation

G.M. Solovyan, S.Yu. Savitsky

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The aim of the study – complex evaluation of atrial electrical instability based on structural and functional myocardial condition, electrophysiological heart properties and some neurohumoral markers in pts with paroxysmal atrial fibrillation (AF) depending on arrhythmia induction during transesophageal electrophysiological examination (TEE).

Material and methods. 133 pts with non-valvular paroxysmal AF were included in the study. Left atrial electrical stimulation with increasing frequency (up to 200 imp./min) and overfrequency was applied for stable paroxysmal AF induction. Observed pts were divided in 2 groups: 1st group consisted of 103 pts with induced paroxysmal AF, 2nd group included 30 pts without inducible paroxysmal AF. The following instrumental methods were used: Holter ECG monitoring with analysis of heart rate variability, two-dimensional, and Doppler echocardiography. The function of heart conducting system, atrial vulnerability (AV) and vasoactive substances blood levels were explored by TEE. Vasoactive substances levels in blood were studied by radioimmunoassay.

Results. Atrial electrical instability in pts with induced atrial fibrillation was associated with increased number of supraventricular extrasystoles, increased RMSSD and PNN50. High atrial vulnerability in pts with induced paroxysm was conditioned by decreased frequency characteristics of atrial fibrillation, reduction of atrial cycle length during arrhythmia, attenuation of sinus node function.

Conclusion. In pts with induced atrial fibrillation paroxysm atria vulnerability was associated with parasympathetic tonus increase. At the same time, sympathetic domination is found at the arrhythmia launch.

Key words: atrial fibrillation, atrial electrical instability, structural parameters, electrophysiological properties, neurohumoral regulation.