

А.Н. СОЛОВЬЯН, к. мед. н.; С.Ю. САВИЦКИЙ, д. мед. н.

/ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев/

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

Резюме

Целью исследования была комплексная оценка электрической нестабильности предсердий на основе структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств сердца и некоторых показателей нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и без нее. В исследование включены 343 пациента с пароксизмальной ФП неклапанного генеза, которые были распределены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ИБС как этиологического заболевания. Использовали двухмерную и доплер-эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР). Функцию проводящей системы сердца, уязвимость предсердий (УП) и уровни вазоактивных субстанций в плазме периферической крови радиоиммунологическим методом изучали при чреспищеводном электрофизиологическом исследовании. Установлено, что аритмогенная готовность предсердий у больных с пароксизмальной ФП на фоне ИБС обусловлена наиболее выраженной дилатацией левого предсердия (ЛП), нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофией его стенок, снижением ВСР, ухудшением функции сердечного выброса (СВ), повышением уязвимости предсердий. Электрическая нестабильность предсердий у лиц без ИБС возникла при умеренной дилатации ЛП и проявлялась достоверным увеличением количества эпизодов наджелудочковой экстрасистолии и длительности пароксизмов ФП при ХМ ЭКГ. Динамические изменения протромбина B2 при индуцированном пароксизме ФП во время проведения электрофизиологического исследования свидетельствует о его участии в формировании электрической нестабильности предсердий у больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая нестабильность предсердий, вариабельность сердечного ритма, 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; предполагают, что ее распространенность удвоится за последние 50 лет на фоне старения 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 (ХСН), повышает риск инсульта, трудно поддается лечению и приводит к снижению качества жизни [25, 33, 34].

Возникновение и рецидивирование ФП, прежде всего, ассоциируется с кардиоваскулярными заболеваниями – такими, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто осложненных ХСН [19, 20, 24, 37]. С течением времени представления о структуре этиологических факторов возникновения ФП претерпели существенные изменения. Полагают, что заболевания, ассоциирующие с ФП, являются скорее маркерами общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца, а не только этиологическими факторами [26, 29]. Считают, что при этих заболеваниях формируется субстрат ФП в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и электрофизиологических измене-

ний в нем [14, 28, 32]. По данным исследования The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (2005) было определено, что ИБС является одним из наиболее часто ассоциированных заболеваний у пациентов с ФП. У каждого четвертого больного с ФП диагностирована ИБС, а у половины больных, которые были включены в исследование, 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 больных 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 (ЭхоКГ) исследований [8, 36]. Однако поражения сердца при АГ являются не только морфофункциональным ремоделированием ЛЖ, но и электрофизиологическими нарушениями, являющимися маркерами электрической нестабильности миокарда и неблагоприятного прогноза [2, 7, 30].

Определяющим условием для возникновения аритмий признается наличие структурной патологии сердца (гипертрофия и дилатация желудочков, ишемия, миокардиофиброз и др.), которая превращается в нестабильный субстрат под действием различных функциональных факторов [7, 22]. Электрофизиоло-

гической основой являются 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 такового, 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) является одной 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.

Учитывая вышеизложенное, **целью** данного исследования была комплексная оценка электрической нестабильности предсердий на основании структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств сердца и некоторых показателей нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной ФП на фоне ИБС и без нее.

Материалы и методы исследования

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

Критерия 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 (ФК) и/или АГ I–II стадии, а также миокардиофиброза.

Критерии исключения:

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

Обследованные пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в качестве этиологического заболевания ИБС. В первую группу вошли 220 лиц с основным

заболеванием ИБС: в 42,3% случаев – ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК, в 41,4% случаев – в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). Документированный ИМ в анамнезе был у 12 (5,5%) больных. Во вторую группу было включено 123 человека с пароксизмами ФП и имеющих в качестве этиологического заболевания в 81,3% случаев миокардиофиброз, в 18,7% – ГБ I–II ст. Симптомы СН I–IIА ст. диагностировались у большинства обследованных больных: 78,1% и 14,9% соответственно.

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

Использовали комплекс клинико-инструментальных методов: двухмерную и доплер-ЭхоКГ 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 (ЧПЭФИ), проводимом с помощью универсального электрокардиостимулятора «CORDELECTRO-04», 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) (АРП), уровни альдостерона (А) и свободного тироксина (св Т4) оценивали с помощью РИА-наборов фирмы «Immunotech» (Чехия), а содержание тромбксана А2 – по концентрации его стабильного метаболита – тромбксана В2 (ТхВ2) при помощи РИА-набора фирмы «Amersham» (Англия).

Эхокардиографию проводили по общепринятой методике [3] при синусовом ритме. Определяли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размер ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп.) и задней стенки (Тзс.) 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 $17 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ [1]. 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 наджелудочковой тахикардии (НЖТА), пароксизмов ФП. Для оценки ВСР 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 (SDNNинд), 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 R-R спонтанного ритма (сердечного цикла – СЦ), время синоатриального проведения (ВСАП), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), точку Венкебаха (ТВ), эффективный рефрактерный период АВ соединения (ЭРП АВ) в антеградном направлении. Для оценки уязвимости предсердий (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 чреспищеводной электрограмме (ЧПЭГ) во время ФП; амплитуду волн f (hf) – среднее значение амплитуды 10 последовательных волн f на ЧПЭГ 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, пациентам с ИБС – тест предсердной стимуляции.

Нейрогуморальный статус больных исследуемой группы оценивали дважды. В начале определяли базальный уровень (БУ) гормонов в состоянии покоя, а через 2–3 суток – уровни вазоактивных субстанций изучали в исходном состоянии (исход.), во время проведения ЭФИ 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

Анализ результатов исследования показал, что в 1-й группе больные с ФП, возникшей на фоне ИБС, в сравнении 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 ($52,73 \pm 2,60$ и $39,98 \pm 2,88$ мес; $p < 0,005$) и более частые пароксизмы ФП ($10,81 \pm 0,33$ и $9,30 \pm 0,51$ пар./мес; $p < 0,05$). В обеих группах не выявлено достоверных различий по следующим характеристикам: ИМТ ($28,27 \pm 0,24$ и $27,68 \pm 0,53$ кг/м²), средняя продолжительность спонтанного пароксизма ($29,18 \pm 2,06$ и $30,05 \pm 3,52$ часа) и средняя ЧСС, регистрируемая во время приступа ФП ($123,50 \pm 1,19$ и $121,87 \pm 1,95$ уд./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 таблице 1.

При сравнительной оценке структурных изменений предсердий и желудочков выявлены достоверные различия по основным показателям: размеру ЛП, индексу ЛП, толщине МЖП и ЗС ЛЖ. Так, при передне-заднем размере ЛП ($38,78 \pm 0,33$) и ($36,31 \pm 0,43$) мм (соответственно в 1-й и 2-й группах) у обследованных больных ($p < 0,001$) следует отметить существенное увеличение индекса ЛП у пациентов с ФП на фоне ИБС – ($19,23 \pm 0,19$) и ($18,04 \pm 0,25$) мм/м² ($p < 0,001$).

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 предлагаются различные пороговые величины ЛП, разная частота возникновения ФП у больных с увеличенным ЛП объясняется, по-видимому,

Таблица 1. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий ишемического и неишемического генеза

Показатель	Группа пациентов с ФП ишемического генеза: 1-я группа (n=220), $M_1 \pm m_1$	Группа пациентов с ФП неишемического генеза: 2-я группа (n=113), $M_2 \pm m_2$
Т ст. ПЖ, мм	$3,05 \pm 0,04$	$3,06 \pm 0,10$
Восх. аорта, мм	$32,84 \pm 0,33$	$31,73 \pm 0,66\#$
ЛП, мм	$38,78 \pm 0,34$	$36,31 \pm 0,44^{****}$
Т мжп., мм	$11,13 \pm 0,12$	$10,07 \pm 0,13^{****}$
Т зс., мм	$10,80 \pm 0,11$	$9,96 \pm 0,14^{****}$
ФВ ЛЖ, %	$58,39 \pm 0,50$	$59,51 \pm 0,70\#$
КДР ЛЖ, мм	$52,61 \pm 0,37$	$52,71 \pm 0,40$
КСР ЛЖ, мм	$35,62 \pm 0,43$	$35,80 \pm 0,48$
КДО ЛЖ, мл	$135,38 \pm 2,21$	$135,16 \pm 2,42$
КСО ЛЖ, мл	$55,08 \pm 1,55$	$54,70 \pm 1,77$
Е ЛЖ, м/с	$0,58 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,04$
А ЛЖ, м/с	$0,61 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,04^*$
Е/А ЛЖ, усл. ед.	$0,98 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,07^{****}$
Е ПЖ, м/с	$0,47 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,02$
А ПЖ, м/с	$0,45 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,03\#$
Е/А ПЖ, усл. ед.	$1,13 \pm 0,06$	$1,41 \pm 0,13\#$
IVRT ЛЖ, мс	$99,85 \pm 5,02$	$87,14 \pm 8,79$
Инд. ЛП, мм/м ²	$19,23 \pm 0,19$	$18,04 \pm 0,25^{****}$

Примечание: # – достоверность $p < 0,1$; * – $< 0,05$; ** – $< 0,01$; *** – $< 0,005$; **** – $< 0,001$; ФП – фибрилляция предсердий, Т ст. ПЖ – толщина стенки правого желудочка, ЛП – левое предсердие, Т мжп. – толщина межжелудочковой перегородки, Т зс. – толщина задней стенки, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, Е ЛЖ – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А ЛЖ – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А ЛЖ – отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, IVRT ЛЖ – время изоволюметрического расслабления ЛЖ, инд. ЛП – индекс левого предсердия.

наличием других факторов, которые участвуют в реализации электрической нестабильности (аритмогенной готовности) предсердий. Утолщение МЖП ($11,13 \pm 0,12$) и ($10,07 \pm 0,13$) мм и ЗС ЛЖ ($10,79 \pm 0,11$) и ($9,95 \pm 0,13$) мм ($p < 0,001$), отражающие общую тенденцию массы миокарда к увеличению у пациентов 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 обследованных больных 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 пациентов с ФП ишемического генеза ($58,39 \pm 0,50$) и ($59,51 \pm 0,70$)% ($p < 0,1$).

Показатели трансмитрального кровотока у больных 1-й группы характеризовались достоверно более высокими, чем во 2-й группе, показателями пиковой скорости позднего диастолического наполнения ($0,61 \pm 0,002$) и ($0,51 \pm 0,03$) м/с ($p < 0,05$) с уменьшением отношения пиковых скоростей (Е/А): ($0,97 \pm 0,04$) и ($1,29 \pm 0,07$) усл. ед. ($p < 0,001$), что свидетельствовало о нарушении диастолической функции ЛЖ у больных с ФП на фоне ИБС. Таким образом, формирование ФП при ИБС связано не только с функциональным и морфологическим состоянием предсердий, а зависит также от выраженности структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ.

При оценке структурно-функциональных показателей правого желудочка (ПЖ) не выявлено статистически значимого увеличения толщины свободной стенки ПЖ между анализируемыми группами. При доплер-ЭхоКГ транстрикуспидального кровотока отмечена тенденция ($p < 0,1$) к увеличению скорости волны А ПЖ ($0,45 \pm 0,02$) и ($0,35 \pm 0,03$) м/с и уменьшению соотношения Е/А ПЖ ($1,13 \pm 0,06$) и ($1,41 \pm 0,13$) усл. ед. у больных с ФП на фоне ИБС.

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

Так, статистически достоверное уменьшение средней ($63,90 \pm 0,98$) и ($68,58 \pm 1,63$) уд./мин ($p < 0,05$) и минимальной ($42,57 \pm 0,71$) и ($46,12 \pm 1,38$) уд./мин ($p < 0,05$) частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток было отмечено у больных ИБС.

Во же время, количество наджелудочковых (НЖ) 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 НЖ пробежек статистически достоверно не отличалось у больных обеих групп, однако количество комплексов во время НЖ пробежки было больше ($p < 0,1$) у пациентов 2-й группы. Примерно одинаковым было количество эпизодов ФП, зарегистрированных при ХМ ЭКГ у больных ИБС и группы сравнения, однако длительность пароксизмов ФП была достоверно больше ($p < 0,05$) у пациентов с ФП неишемического генеза – ($145,95 \pm 34,18$) и ($439,91 \pm 151,30$) мин.

Вариабельность ритма сердца – показатель, характеризующий автономную регуляцию сердечной деятельности, нарушение которой, как известно, является важным звеном патофизиологи-

ческих механизмов аритмогенеза [12, 16, 25]. Ухудшение вегетативного баланса за счет усиления симпатической активности – достоверное снижение SDNNинд., отражающего суммарную ВСР за все время регистрации – ($62,84 \pm 2,12$) и ($74,05 \pm 4,42$) мс ($p < 0,05$) – наблюдалось при пароксизмальной ФП ишемического генеза.

Не выявлено достоверных различий (1-я и 2-я группы) по ЧСС макс., общему количеству ЖЭС, другим показателям ВСР.

Основные электрофизиологические параметры функции синусового узла (СУ) (длительность СЦ, ВВФСУ) при пароксизмальной ФП у больных ИБС были достоверно больше ($p < 0,05$) соответствующих показателей у пациентов без ИБС: ($958,57 \pm 12,17$) и ($895,28 \pm 17,91$) мс, ($1394,33 \pm 29,86$) и ($1299,07 \pm 25,87$) мс. Сравнение КВВФСУ у обследованных больных не выявило существенных различий, тем не менее, средние значения показателя были больше у больных ИБС (табл. 3).

Важным электрофизиологическим признаком аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП является уязвимость предсердий (УП) [4]. Согласно представленным данным в группе больных с ИБС уязвимость предсердий была выше, нежели у пациентов без ИБС, при этом достоверные различия выявлены при анализе частотной характеристики стойкого пароксизма ФП – частотная точка индуцирования (ЧТИ) ($298,78 \pm 14,28$) и ($354,05 \pm 20,72$) имп./мин ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) у обследованных больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (исходные данные)

Показатель	Группа пациентов с ФП ишемического генеза: 1-я группа (n=220), $M_1 \pm m_1$	Группа пациентов с ФП неишемического генеза: 2-я группа (n=113), $M_2 \pm m_2$
ЧСС ср, уд./мин	63,90±0,98	68,58±1,63*
ЧСС макс, уд./мин	119,22±3,50	122,95±5,50
ЧСС мин, уд./мин	42,57±0,71	46,12±1,38*
Общее количество НЖЭС	1118,38±299,51	1741,81±679,24*
Количество НЖ проб (сут)	39,85±16,56	85,66±34,64
Длительность НЖ проб (компл)	9,22±1,51	10,54±1,21#
Количество эпизодов ФП (сут)	0,25±0,06	0,28±0,07
Длительность пар ФП, мин	147,95±34,18	439,91±151,30*
Общее количество ЖЭС	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

Примечание: # – достоверность $p < 0,1$; * – $< 0,05$; ** – $< 0,01$; *** – $< 0,005$; **** – $< 0,001$; ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, SDNN – стандартное отклонение среднего значения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS, SDANN – стандартное отклонение среднего значения разницы последовательных интервалов между нормальными комплексами QRS за 5 мин, RMSSD – стандартное отклонение разницы последовательных интервалов RR, PNN50 – частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс.

Не виявлено достовірних різниць (1-я і 2-я групи) по ТВ, ЕРП АВ з'єднання, а також по деяким параметрам індукційного пароксизма ФП: інтервалу f-f ср., амплітуде f і інтервалу R-R ср. (показателю, залежному від антеградної АВ провідності).

Уровні біологічно активних субстанцій в плазмі крові у обстежених хворих представлені в таблиці 4.

Не виявлено достовірних різниць (1-я і 2-я групи) при визначенні вмісту АРП, альдостерону і св. Т4 в час проведення чреспищеводного ЕФІ.

Особливий інтерес, по думці авторів, мають дані про вміст простагландину ТхВ2. Аналіз змін гормональних субстанцій при проведенні ЧП ЕФІ показав достовірне збільшення в плазмі крові простагландину ТхВ2 в кінці (195,34±8,84) і (159,40±4,03) нг/мл⁻¹ (p<0,05) і на висоті пароксизму ФП (почти в 2 рази проти вихідного рівня) (375,38±9,75) і (274,93±24,65) нг/мл⁻¹ (p<0,01) у хворих ІБС. В респітаторний період рівень ТхВ2 хоча і знизився, однак перевищував при цьому вміст простагландину в вихідному стані.

Отрицательное влияние ТхА2 на агрегацію тромбоцитів, тонус і розвиток атеросклеротичного ураження судин можна вважати встановленим [5, 21]. Виказується думка про опосередкованість взаємодії клітинних факторів через гуморальні механізми регуляції, серед яких значуще місце займає ТхА2, який має суттєве значення в процесах атерогенезу і ішемії міокарда.

Згідно сучасним уявленням гормональний сигнал багатьох пресорних гормонів здійснюється через G-протеїн і далі через фосфоліпазу С, активність якої стимулює інозитоловий пул плазматичної мембрани і при-

водить до утворення інозитолтрифосфату, який проникає в цитозоль і викликає мобілізацію Са²⁺ [10]. Встановлено, що ТхА2 є медіатором для стимуляції інозитолтрифосфату і мобілізації внутріклеточного Са²⁺ [27]. Отже, через цей простагландин реалізуються певні патогенетичні механізми ішемії міокарда, так і зміни біоелектричної збудимості кардіомиоцита, що є важливим основою для формування *micro-re-entry*.

Выводы

1. Аритмогенна готовність предсердий у хворих з пароксизмальною ФП на фоні ІБС обумовлена більш вираженою дилатацією ЛП, порушенням диастолічної функції ЛЖ і гіпертрофією його стінок, зниженням ВСР, погіршенням функції СУ, зростанням УП.
2. Електрична нестабільність предсердий у осіб без ІБС виникала при помірній дилатації ЛП і проявлялася достовірним збільшенням кількості наджелудочкових екстрасистол і тривалості пароксизмів ФП при ХМ ЕКГ.

Таблиця 4. Уровні біологічно активних субстанцій у хворих з пароксизмальною фібриляцією предсердий, виниклою на фоні ішемічної хвороби серця і без неї

Показатель	Группа пациентов с ФП ишемического генеза: 1-я группа (n=10), M ₁ ±m ₁	Группа пациентов с ФП неишемического генеза: 2-я группа (n=5), M ₂ ±m ₂
АРП (БУ), нг/мл·л ⁻¹	1,72±0,60	2,20±0,59
Альдостерон (БУ), пг/мл ⁻¹	77,12±11,77	74,16±18,97
Св Т4 (БУ), нмоль/л ⁻¹	14,94±0,94	16,92±2,58
Тромбоксан В2 (БУ), нг/мл ⁻¹	193,79±7,48	164,52±20,03#
АРП (исх.), нг/мл·л ⁻¹	1,87±0,70	2,38±0,53
Альдостерон (исх.), пг/мл ⁻¹	80,91±11,81	113,34±26,83
Св Т4 (исх.), нмоль/л ⁻¹	15,53±0,98	16,44±2,09
Тромбоксан В2 (исх.), нг/мл ⁻¹	195,34±8,84	159,40±4,03*
АРП ФП, нг/мл·л ⁻¹	1,90±0,83	2,00±0,76
Альдостерон ФП, пг/мл ⁻¹	63,25±11,41	63,43±3,12
Св Т4 ФП, нмоль/л ⁻¹	17,83±2,13	20,23±3,50
Тромбоксан В2 ФП, нг/мл ⁻¹	375,38±9,75	274,93±24,65**
АРП ТВ, нг/мл·л ⁻¹	2,37±0,35	2,25±0,95
Альдостерон ТВ, пг/мл ⁻¹	97,18±9,66	93,80±50,00
Св Т4 ТВ, нмоль/л ⁻¹	15,43±1,15	14,00±0,3
Тромбоксан В2 ТВ, нг/мл ⁻¹	214,87±11,88	204,05±30,75
АРП (рест.), нг/мл·л ⁻¹	1,52±0,31	0,56±0,13#
Альдостерон (рест.), пг/мл ⁻¹	50,65±8,20	56,68±15,95
Св Т4 (рест.), нмоль/л ⁻¹	18,40±1,64	19,18±3,03
Тромбоксан В2 (рест.), нг/мл ⁻¹	216,41±18,89	203,84±20,12

Примечание: # – достоверность p<0,1; * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,005; **** – <0,001; ФП – фібриляція предсердий, СЦ – серцевий цикл, ВСАП – час синусового вузла, КВВФСУ – корригорованне ВВФСУ, ТВ – точка Венкебаха, ЕРП АВ – ефективний рефрактерний період АВ з'єднання, ЧПІ – частотний поріг індукції, ЧТІ – частотна точка індукції, f-f ср. – тривалість міжфібрилярного інтервалу, hf – амплітуда волн f, R-R ср. – середнє значення 10 послідовних інтервалів R-R во время ФП.

Таблиця 3. Состояние проводящей системы сердца и уязвимость предсердий у хворих з пароксизмальною фібриляцією предсердий ішемічного і неишемічного генеза

Показатель	Группа пациентов с ФП ишемического генеза: 1-я группа (n=220), M ₁ ±m ₁	Группа пациентов с ФП неишемического генеза: 2-я группа (n=113), M ₂ ±m ₂
СЦ, мс	958,57±12,17	895,28±17,91***
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
ЕРП АВ, мс	345,99±6,94	353,51±9,69
ЧПІ, имп/мин	312,50±27,13	282,35±21,41
ЧТІ, имп/мин	298,78±16,28	354,05±20,72*
f-f ср., мс	189,12±5,74	175,96±6,92
hf, мВ	0,47±0,03	0,41±0,03
R-R ср., мс	581,00±19,97	616,43±23,22

Примечание: # – достоверность p<0,1; * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,005; **** – <0,001; ФП – фібриляція предсердий, СЦ – серцевий цикл, ВСАП – час синусового вузла, ВВФСУ – час синусового вузла, КВВФСУ – корригорованне ВВФСУ, ТВ – точка Венкебаха, ЕРП АВ – ефективний рефрактерний період АВ з'єднання, ЧПІ – частотний поріг індукції, ЧТІ – частотна точка індукції, f-f ср. – тривалість міжфібрилярного інтервалу, hf – амплітуда волн f, R-R ср. – середнє значення 10 послідовних інтервалів R-R во время ФП.

3. Динамические изменения простаноида ТхВ2 при индуцированном пароксизме ФП во время проведения электрофизиологического исследования свидетельствуют о его участии в формировании электрической нестабильности предсердий у больных ИБС и могут указывать на возможность повторных ФП.

Список использованной литературы

- Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство). – Винница: Логос, 2001. – 206 с.
- 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.
- Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Моріон, 2008. – 1424 с.
- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1994. – 176 с.
- Малая Л.Т., Ладный А.И. Новые данные о клеточных и гуморальных факторах атерогенеза и их роль в гиплипидемической терапии // Журн. АМН України. – 1996. – №2. – С. 199–216.
- Соловян А.Н. Частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий: взаимосвязь структурных и электрофизиологических характеристик сердца // Укр. кардиол. журн. – 2012. – №3. – С. 55–62.
- Чозова 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.
- 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.
- 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.
- Caramelo C., Ocada K., Tsai P., Schrier R.W. Mechanisms of the Vascular Effect of Pressor Hormones // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol. 62. – P. 476–53G.
- Cohen A., Chauvel C. The best of 2001. Echocardiography // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 2002. – Vol. 95. – P. 21–28.
- Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 7. – P. 999–1007.
- Coumel Ph., Leenhardt A. Antiarrhythmic drugs: how evaluated them? // Am. Heart J. – 1994. – Vol. 127. – P. 1119–1125.
- 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.
- 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.
- Friedman H.S. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 705–709.
- 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.
- 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.
- Gottdiener J.S., Kitsman D.W., Aurigemma G.P. Left atrial volume, geometry and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of ages (the Cardiovascular health Study) // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 83–89.
- 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.
- 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.
- Kaftan A.H., Kaftan O. Q-T intervals and heart rate variability in hypertensive patients // Jpn. Heart J. – 2000. – Vol. 41. – P. 73–82.
- 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.
- Levy S. Epidemiology and classification on atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 9. – P. S78–S82.
- 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 2000: report of a community-based study // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2362–2366.
- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patients characteristics and initial management // Europace. – 2009. – Vol. 11. – P. 423–434.
- Nacamura F., Minshal R., Le Breton G., Rabito S. Tromboxane A2 mediates the stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate production and calcium mobilization by bradykinin in neonatal rat ventricular cardiomyocytes // Hypertension. – 1996. – Vol. 9. – P. 444–449.
- 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.
- Nieuwlaar 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.
- Oikarinen J., Neiminen M.S., Viitasalo 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.
- Okin P.M., 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.
- Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.
- Stallberger 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.
- 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.
- 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.
- Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Risks 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.
- Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in Hypertension: predictors and outcome // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 218–223.

Резюме

Комплексна оцінка електричної нестабільності передсердь у хворих з пароксизмальною фібриляцією передсердь при супутніх захворюваннях серця

Г.М. Солов'ян, С.Ю. Савицький

Метою дослідження була комплексна оцінка електричної нестабільності передсердь на основі структурно-функціонального стану міокарда, варіабельності ритму, електрофізіологічних властивостей серця і деяких показників нейрогуморальної регуляції у хворих з пароксизмальною фібриляцією передсердь (ФП) на фоні шемічної хвороби серця (ІХС) та без неї. У дослідження включено 343 пацієнта з пароксизмальною ФП неклапанного генезу, які були розподілені на 2 групи залежно від наявності або відсутності ІХС як етіологічного захворювання. Використовували двовимірну та доплер-ехокардіографію, холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР). Функцію провідної системи серця, уразливість передсердь (УП) та рівні вазоактивних субстанцій у плазмі периферичної крові радіоімуніологічним методом вивчали при черезстраховідному електрофізіологічному дослідженні. Встановлено, що аритмогенна готовність передсердь у хворих з пароксизмальною ФП на фоні ІХС зумовлена більш вираженою дилатацією лівого передсердя (ЛП), порушенням діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) та гіпертрофією його стінок, зниженням ВСР, погіршенням функції серцевого викиду (СВ), зростанням вразливості передсердь. Електрична нестабільність передсердь у осіб без ІХС виникала при помірній дилатації ЛП та проявлялася достовірним збільшенням кількості епізодів надшлуночкової екстрасистоїї та тривалості пароксизмів ФП при ХМ ЕКГ. Динамічні зміни простаноїду тромбоксану В2 при індукованому пароксизмі ФП під час проведення електрофізіологічного дослідження свідчать про його участь у формуванні електричної нестабільності передсердь у хворих.

Ключові слова: фібриляція передсердь, електрична нестабільність передсердь, варіабельність серцевого ритму, структурні параметри міокарда, нейрогуморальна регуляція

Summary

Complex Evaluation of Atrial Electric Unstability in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation and Accompanied Heart Diseases

A.N. Solovyan, S.Yu. Savitskiy

The purpose of the study was to appraise completely the atrial electric instability due to structural-function status of myocardium, heart rate variability (HRV), electrophysiological heart peculiarities and some neurohumoral markers in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) and/without ischemic heart disease (IHD). 343 patients with PAF nonvalvular genesis were included in the study and divided in 2 groups based on presence or absence of IHD as etiological disease. 2D and Doppler-echocardiography and Holter cardiomonitring with HRV analysis were used as tools of investigation. The function of conducting heart system, atrial vulnerability (AV) and content of vasoactive substances in blood (measured by radioimmunoassay) were studied at transesophageal electrophysiological examination. AF evaluated by AF inducibility, and AF frequency point was estimated. Arrhythmogenic activity of atria in patients with PAF and IHD was associated with more expressed (compared with group without IHD) left atrium (LA) dilatation, left ventricle (LV) diastolic disorder and LV wall hypertrophy, attenuation of sinus node function, AV elevation also. Atrial electric nonstability in patients without IHD was mainly due to LA dilatation and manifested by significant augmentation of overventricle extrasystols frequency and AF paroxysms duration measured by Holter cardiomonitring. Obtained results of some neurohumoral substances content revealed only thromboxane B2 participation in atrial electric nonstability in IHD patients.

Key words: atrial fibrillation, atrial electric nonstability, heart rate variability, myocardial structural parameters, neurohumoral regulation