

Циркадна регуляція та порушення серцевого ритму в пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь



Т. Д. Данілевич

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний
центр серцево-судинної патології»

Мета роботи — визначити особливості циркадної регуляції і порушень серцевого ритму за даними холтерівського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і частими рецидивами фібриляції передсердь (ФП) залежно від клінічної форми та вегетативного варіанта аритмії.

Матеріали і методи. Обстежено 146 пацієнтів з ГХ II стадії, ускладненою частими рецидивами ФП, віком від 37 до 86 років. Як групу порівняння обстежено 26 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, яку заперечували за допомогою анамнестичних даних і даних ХМ ЕКГ, віком від 39 до 74 років. Тривалість аритмічного анамнезу коливалася від 1 до 30 років (у середньому $5,7 \pm 0,5$ року). У 56 (38,4 %) хворих перебіг захворювання свідчив про пароксизмальну аритмію і в 90 (61,6 %) — про персистентну. Анамнез ГХ коливався від 1 до 40 років і в середньому становив $11,6 \pm 0,6$ року. У всіх хворих проведено ХМ ЕКГ згідно зі стандартним протоколом.

Результати та обговорення. У хворих з ФП незалежно від форми аритмії, на відміну від пацієнтів без ФП, спостерігали статистично значуще збільшення загальної кількості суправентрикулярних екстрасистол (СЕ) на добу ($p < 0,0001$). У хворих з ФП парні і групові СЕ реєстрували статистично значуще частіше ($p < 0,0001$). У 35,7 % пацієнтів з пароксизмальною і у 33,3 % — із персистентною ФП реєстрували короткі безсимптомні епізоди суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (СВПТ). Такі епізоди не виявляли у хворих без ФП ($p < 0,001$). Аналіз епізодів безбольової ішемії міокарда показав статистично значущі відмінності в реєстрації цих епізодів у пацієнтів із персистентною ФП порівняно з хворими без ФП (38,9 і 19,2 % відповідно; $p = 0,05$). Дисперсія інтервалу QT статистично значуще вища у групах хворих з ФП порівняно з хворими без аритмії ($p < 0,05$). Показник дисперсії PQ/QT статистично значуще менший у хворих з ФП порівняно з пацієнтами без аритмії ($p < 0,05$). При вагусному варіанті ФП реєстрували значно меншу денну частоту серцевих скорочень ($p < 0,04$) і циркадний індекс (ЦІ) ($p = 0,02$) і статистично значуще більше середньодобових безсимптомних епізодів СВПТ ($p < 0,04$). Своєю чергою, при змішаному варіанті визначаються статистично значуще більші ЦІ ($p < 0,05$), добова кількість СЕ ($p < 0,04$) і кількість епізодів парних і групових СЕ ($p < 0,04$).

Висновки. У пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП за даними ХМ ЕКГ порівняно з хворими на ГХ без нападів ФП упродовж доби виникає статистично значуще більше СЕ, парних і групових СЕ, епізодів СВПТ, безбольової ішемії міокарда, збільшуються дисперсія QT і відношення дисперсія PQ/дисперсія QT. Не виявлено принципових відмінностей щодо показників ХМ ЕКГ в пацієнтів з різними клінічними формами ФП. Існують деякі принципові відмінності щодо показників ХМ ЕКГ при різних вегетативних варіантах ФП. Так, при вагусному варіанті ФП реєструються суттєво нижчі денна частота серцевих скорочень і ЦІ та суттєво більша середньодобова кількість безсимптомних епізодів СВПТ. Водночас при змішаному варіанті визначали суттєво вищий ЦІ, більше СЕ та епізодів парних і групових СЕ на добу порівняно з іншими вегетативними варіантами аритмії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, порушення серцевого ритму, циркадна регуляція серцевого ритму, холтерівське моніторування електрокардіограми.

Стаття надійшла до редакції 26 грудня 2017 р.

Данілевич Тетяна Дмитрівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, пошукач кафедри внутрішньої медицини № 3
E-mail: danilevyctd@gmail.com

© Т. Д. Данілевич, 2018

Фібриляція передсердь (ФП) — найпоширеніше порушення серцевого ритму та одна з найчастіших причин госпіталізацій і викликів невідкладної допомоги. У наступні 50 років очікують значне зростання її поширеності в усьому світі, що пов'язують насамперед із тенденцією до постаріння населення [1, 15, 19]. ФП потенційно може ускладнювати перебіг багатьох серцево-судинних захворювань. Однак найчастіше в клінічній практиці вона поєднується з гіпертонічною хворобою (ГХ). Крім того, у переважній більшості пацієнтів аритмія неминуче прогресує від пароксизмальної чи персистентної до постійної форми, що значно підвищує ризик виникнення різних серцево-судинних ускладнень, передусім інсульту й серцевої недостатності [1, 15].

Помітну роль у патогенезі ФП відіграє вегетативна дисфункція. Ще в 1992 р. Р. Soumel описав два вегетативних варіанти ФП: «вагусний» і «адренергічний», що відображало переважання регуляторної ролі певної ланки вегетативної нервової системи. При цьому дослідник погоджувався з тим, що в разі невідповідності аритмії вагусному або адренергічному варіанту слід виокремлювати змішаний варіант ФП [12, 24]. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму може вплинути на фармакологічні ефекти антиаритмічних засобів, відповідно, і на оптимальний вибір антиаритмічного засобу для лікування ФП, а отже, потребує подальшого вивчення [4].

Приблизно у третини пацієнтів ФП перебігає безсимптомно, а при інструментальному дослідженні виявляється короткими епізодами, що швидко минають. Частота серцево-судинних ускладнень у них не поступається їх частоті у хворих із постійною формою аритмії і з тривалими пароксизмами, котрі супроводжуються яскравою клінічною симптоматикою. Вчасна діагностика коротких епізодів ФП за допомогою холтеровського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ) дає змогу запобігти розвитку різних ускладнень (насамперед інсульту) і прогресуванню ФП з розвитком перманентної форми [14, 20].

Мета роботи — визначити особливості циркадної регуляції і порушень серцевого ритму за даними холтеровського моніторингу електрокардіограми у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь залежно від клінічної форми та вегетативного варіанта аритмії.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 146 пацієнтів із ГХ II стадії, ускладненої частими рецидивами ФП, віком від 37 до 86 (у середньому $(61,2 \pm 0,7)$ року), 68 (46,6%) чоловіків і 78 (53,4%) жінок ($\chi^2 = 1,37$; $p = 0,24$), котрих лікували на базі Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015–2017 рр. Вони становили основну

групу. До групи порівняння увійшли 26 пацієнтів із ГХ II стадії без ФП, котру заперечували за даними анамнезу і ХМ ЕКГ, віком від 39 до 74 років (у середньому $(59,3 \pm 2,2)$ року), 11 (42,3%) чоловіків і 15 (57,7%) жінок ($\chi^2 = 1,23$; $p = 0,27$).

До критеріїв залучення в дослідження належали: 1) ГХ II стадії, встановленої відповідно до уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.) та клінічних рекомендацій з ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією Європейського товариства фахівців із гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013); [6, 16]; 2) пароксизмальна або персистентна форма ФП, визначені за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016) і уніфікованим клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016 р.) [1, 5], із частими симптомними нападами аритмії (один напад на 2 місяці й частіше), яка потребувала призначення терапії з метою контролю за синусовим ритмом; 3) відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

Критерії незалучення в дослідження: 1) ГХ I або III стадії 2) симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ); 3) верифікована ішемічна хвороба серця; 4) пароксизми ФП рідше ніж один напад на 2 місяці; 5) наявність протипоказань до відновлення синусового ритму; 6) синдром слабкості синусового вузла; 7) атріовентрикулярна блокада II–III ступеня; 8) імплантований штучний водій ритму або потреба в його імплантації; 9) тяжкі та клінічно значущі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки й нирок з порушенням їх функцій, анемії); 10) зловживання алкоголем; 11) протипоказання до застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів і антиаритмічних препаратів IC і III класу.

Тривалість аритмічного анамнезу, котру визначали з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП, у пацієнтів у середньому становила $(5,7 \pm 0,5)$ року і в переважній більшості з них (89,7%) не перевищувала 10 років. У 56 (38,4%) хворих перебіг аритмії свідчив про пароксизмальну і в 90 (61,6%) — про персистентну її форму ($p < 0,0001$).

Частота реєстрації пароксизмів ФП коливалася від щоденних до одного нападу на 50 діб і в середньому становила один випадок на $(23,6 \pm 1,2)$ доби. Клінічний перебіг ФП у 62,0% пацієнтів відповідав III і у 38,0% — II класу за EHRA, ризик розвитку інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc у 96,0% випадків — від 1 до 3 балів [1, 15]. Основний масив пацієнтів був розподілений залежно від вегетативного варіанта ФП. Критерії вагусного варіанта ФП: вік появи пароксизмів 40–50 років; розвиток пароксизмів у нічний час, у стані спокою, після їди, після вживання алкоголю; передування пароксизму на тлі

синусової брадикардії. Критерії адренергічного варіанта ФП: поява пароксизмів у денний час, після фізичного чи психоемоційного навантаження; на тлі синусової тахікардії. У разі невідповідності аритмії вагусному або адренергічному варіанту виокремлювали змішаний варіант ФП [4, 12].

Аналіз артеріального тиску показав, що в дослідженні переважали пацієнти з АГ II (33,7%) і III (39,0%) ступеня. Тривалість ГХ коливалася від 1 до 40 років (у середньому $(11,6 \pm 0,6)$ року). Більшість (55,2%) пацієнтів хворіли на АГ впродовж 10–20 років, 37,2% – менше ніж 10 років, 7,6% – довше 20 років. У переважній більшості (84,3%) діагностували серцеву недостатність (СН) I або ІА стадії II функціонального класу (ФК) за NYHA.

У всіх хворих проведено ХМ ЕКГ за допомогою системи Dia Card з програмним забезпеченням версії 2.1 (АТЗТ «Сольвейг», Україна) згідно зі стандартним протоколом з визначенням показників, які характеризували структуру добової частоти серцевих скорочень (ЧСС) – середньодобову, денну й нічну ЧСС і циркадного індексу (ЦІ), який розраховували як $\text{ЦІ} = \text{денна ЧСС} / \text{нічна ЧСС}$. За нормальний вважали ЦІ 1,22–1,44. Також визначали кількість суправентрикулярних (СЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол за 24 години моніторингування ЕКГ; кількість СЕ і ШЕ, зареєстрованих за 1 годину дослідження; частоту парних і групових ШЕ та їх загальну кількість за 24 години; частоту епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії (СВПТ) і ФП за 24 години моніторингування; максимальну кількість і тривалість епізодів СВПТ і ФП за добу в секундах. Крім того, реєстрували епізоди ішемії міокарда згідно з рекомендаціями [3].

Критеріями дисліпідемії вважали наявність однієї з таких ознак: рівень загального холестерину – більше 5,0 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької густини – більше 3,0 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів високої густини у чоловіків – менше 1,0 ммоль/л, у жінок – менше 1,2 ммоль/л, тригліцеридів – більше 1,7 ммоль/л.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft Statistica v. 12.0 згідно з рекомендаціями [2]. У разі кількісних величин результати представлені у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилі) і у разі відносних величин – у вигляді відсотків (%). Кількісні величини у групах порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні і тесту ANOVA Краскела–Уолліса, відносні величини – за критерієм χ^2 .

Результати та обговорення

У 38,4% пацієнтів, залучених у дослідження, виявлено пароксизмальну форму ФП, у 61,6% – персистентну ($p < 0,0001$). Пацієнти з різними

формами ФП однорідні за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), тривалістю аритмії (роки), частотою пароксизмів (добі), тютюнокурінням, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, обтяженою серцево-судинною спадковістю, ФК СН (табл. 1). Проте у групі з персистентною формою ФП порівняно з групою з пароксизмальною формою ФП більше пацієнтів з ознаками дисліпідемії (78,9 і 60,7% відповідно; $p = 0,02$).

У 31 (21,2%) пацієнта визначали вагусний, у 70 (47,9%) – адреналовий і у 45 (30,9%) – змішаний варіанти аритмії; клінічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 2. Групи однорідні за віком, статтю, тривалістю аритмії (роки), частотою нападів ФП (добі), ознаками дисліпідемії, тютюнокурінням, цукровим діабетом 2 типу, обтяженою серцево-судинною спадковістю, ФК СН. Проте в пацієнтів з адреналовим варіантом ФП порівняно із хворими з вагусним та змішаним варіантами ФП спостерігали більші ІМТ та частоту випадків ожиріння порівняно з групою зі змішаним варіантом ФП (див. табл. 2). Ці результати можна трактувати так: в осіб з ожирінням активність симпатичної нервової системи підвищена, що підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні. Активація симпатoadреналової системи при надлишковій масі тіла переважно є наслідком інсулінорезистентності та результатом зменшення

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з ГХ і різними клінічними формами ФП

Клінічний показник	Пароксизмальна ФП (n = 56)	Персистентна ФП (n = 90)
Вік, роки	$60,1 \pm 1,2$	$61,5 \pm 0,8$
Чоловіки	28 (50,0%)	40 (44,4%)
ІМТ, кг/м ²	$31,1 \pm 0,6$	$31,3 \pm 0,6$
Тривалість аритмії, роки	$5,5 \pm 0,67$	$5,8 \pm 0,6$
Частота нападів, доби	$22,4 \pm 2,09$	$23,2 \pm 1,5$
Тютюнокуріння	12 (21,4%)	19 (21,1%)
Ожиріння	32 (57,1%)	50 (55,6%)
Цукровий діабет 2 типу	5 (8,9%)	12 (13,3%)
Дисліпідемія	34 (60,7%)	71 (78,9%)*
Обтяжена серцево-судинна спадковість	36 (64,3%)	54 (60,0%)
ФК СН за NYHA	I	3 (5,4%)
	II	51 (91,1%)
	III	2 (3,6%)
Середній ФК	$1,98 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,03$

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$.

Статистична значущість різниці кількісних величин розрахована за критерієм Стюдента, відсотків – за критерієм χ^2 .

* Статистично значуща різниця: $p = 0,02$.

Т а б л и ц я 2

Клінічна характеристика пацієнтів з ГХ і різними вегетативними варіантами ФП

Клінічний показник	Вагусний варіант ФП (n = 31)	Адреналовий варіант ФП (n = 70)	Змішаний варіант ФП (n = 45)	
Вік, роки	61,5 ± 1,3	61,1 ± 1,0	62,2 ± 1,3	
Чоловіки	12 (38,7 %)	30 (42,9 %)	26 (57,8 %)	
ІМТ, кг/м ²	30,3 ± 1,0	32,6 ± 0,6*	29,7 ± 0,6 [#]	
Тривалість аритмії, роки	6,0 ± 1,1	5,0 ± 0,5	6,6 ± 0,99	
Частота нападів, доби	23,2 ± 2,7	24,2 ± 1,8	22,1 ± 2,2	
Тютюнокуріння	8 (25,8 %)	10 (14,3 %)	13 (28,9 %)	
Ожиріння	15 (48,4 %)	48 (68,6 %)	19 (42,2 %) [#]	
Цукровий діабет 2 типу	1 (3,2 %)	9 (12,9 %)	7 (15,6 %)	
Дисліпідемія	25 (80,6 %)	51 (72,9 %)	29 (64,4 %)	
Обтяжена серцево-судинна спадковість	18 (58,1 %)	43 (61,4 %)	29 (64,4 %)	
ФК СН за NYHA	I	4 (12,9 %)	3 (4,3 %)	2 (4,4 %)
	II	26 (83,9 %)	63 (90,0 %)	40 (88,9 %)
	III	1 (3,2 %)	4 (5,7 %)	3 (6,7 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді $M \pm \sigma$.

* Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з вагусним варіантом ФП: $p = 0,04$.

[#] Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з адреналовим варіантом ФП: $p < 0,005$.

щільності інсулінових рецепторів на збільшених у розмірах і кількісно адипоцитах [9].

Аналіз результатів ХМ ЕКГ показав, що у хворих з ФП незалежно від форми аритмії порівняно з пацієнтами без ФП більша загальна кількість СЕ за добу й частота парних і групових СЕ (усі $p < 0,0001$), котрі реєстрували у 73,2 % пацієнтів із пароксизмальною і у 83,3 % — із персистентною формою ФП за її відсутності в пацієнтів без ФП (табл. 3).

Відомо, що часта СЕ слугує незалежним предиктором розвитку ФП. Так, за даними R. J. Folke-tinga та співавт. (2006), часта СЕ, спричинена фізичним навантаженням, асоціюється зі зростанням імовірності виникнення ФП у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка [13]. Результати D. Wallmann та співавт. свідчать, що часта СЕ — єдиний незалежний предиктор виникнення пароксизмальної ФП у хворих з ішемічним інсультом, оскільки за допомогою семиденного ЕКГ-моніторингу ФП зареєстрована у 26 % хворих із частими та лише у 6,5 % пацієнтів із поодинокими СЕ ($p = 0,002$) [22]. Z. Binici та співавт. (2010) показали, що часта СЕ асоціюється зі збільшенням ризику інсульту, смерті та розвитку ФП у пацієнтів без попереднього кардіологічного анамнезу [10]. Аналогічні висновки зроблені Shinya Suzuki (2013), Voop-Nog Chong та співавт. (2012) [11, 21]. Згідно з отриманими ними даними у 29 % пацієнтів з понад 100 епізодами СЕ за добу впродовж 6 років виникла ФП, тимчасом як у пацієнтів із менш ніж 100 СЕ за добу — лише в 9 % випадків ($p = 0,01$). Проведений регресійний аналіз свідчив, що часті СЕ, вік 75 років та ішемічна хвороба серця слугу-

ють незалежними предикторами розвитку ФП і серцево-судинних подій [11].

Отримані нами дані показали, що короткі безсимптомні епізоди СВПТ виявляли в 35,7 % пацієнтів з пароксизмальною, у 33,3 % — із персистентною ФП і не виявляли у хворих без ФП ($p < 0,001$).

Наявність епізодів СВПТ може свідчити про електричну негомогенність міокарда передсердь, котра є патофізіологічним субстратом для розвитку рецидивної форми ФП, що підтверджено низкою експериментальних досліджень. Так, порівнявши групи пацієнтів з пароксизмальною ФП і без ФП, M. Rytkowski та співавтори довели, що затримка внутрішньопередсердної провідності починається раніше і триває довше у хворих з ФП [18]. Вони припускають, що у пацієнтів із пароксизмальною ФП наявне дифузне ураження міокарда передсердь, яке утворює аритмогенний субстрат з фокальною затримкою активації ділянок передсердь [18]. Z. X. Xu та співавт. (2014) за даними аналізу результатів радіочастотного лікування дійшли висновку, що внутрішньопередсердна та міжпередсердна провідність чинить вагомий вплив на розвиток ФП, а затримка внутрішньопередсердної провідності $\geq 4,5$ та міжпередсердної провідності $\geq 20,7$ мс — найоптимальніші порогові значення для прогнозування ФП у пацієнтів із СВПТ після радіочастотної абляції [23].

Згідно з отриманими нами даними в 55,4 % пацієнтів з пароксизмальною і у 41,1 % — із персистентною ФП ($p = 0,09$) упродовж доби реєстрували короткі епізоди ФП, здебільшого (у 94,2 % пацієнтів) безсимптомні. Пацієнти двох зазначених груп

Т а б л и ц я 3

Характер змін показників добового моніторингу ЕКГ у пацієнтів з ГХ залежно від наявності ФП та її клінічної форми

Показник ХМ ЕКГ	Без ФП (n = 26)	Пароксизмальна ФП (n = 56)	Персистентна ФП (n = 90)
Денна	87 (82; 100)	89 (79; 95)	90 (82; 97)
ЧСС Нічна	64 (56; 70)	57 (50; 63)	62 (53; 67)
Середньодобова	76 (73; 78)	72 (68; 77)	75 (70; 79)
Циркадний індекс	1,40 (1,26; 1,59)	1,45 (1,28; 1,82)	1,45 (1,30; 1,70)
Загальна кількість СЕ за добу	24 (10; 47)	1606 (331; 11882)*	2198 (451; 11615)#
Кількість хворих з парними і груповими СЕ	0	41 (73,2%)*	75 (83,3%)#
Загальна кількість парних і групових СЕ за добу	–	91 (42; 651)	115 (45; 594)
Кількість хворих з епізодами СВПТ	0	20 (35,7%)*	30 (33,3%)##
Кількість епізодів СВПТ за добу	–	5 (2; 7)	4 (2; 8)
Сумарна тривалість епізодів СВПТ, с	–	14 (8; 28)	18 (10; 28)
Кількість хворих з епізодами ФП	0	31 (55,4%)*	37 (41,1%)#
Кількість епізодів ФП за добу	–	5 (2; 9)	5 (2; 8)
Сумарна тривалість епізодів ФП, с	–	59 (20; 291)	104 (28; 250)
Кількість хворих з ШЕ	9 (34,6%)	19 (33,9%)	38 (42,2%)
Загальна кількість ШЕ за добу	40 (15; 68)	82 (17; 193)	44 (9; 181)
Кількість хворих з парними і груповими ШЕ	1 (3,8%)	7 (12,5%)	12 (13,3%)
Загальна кількість епізодів парних і групових ШЕ за добу	2	6 (5; 9)	7 (3; 8)
Кількість хворих з епізодами ББІМ	5 (19,2%)	19 (33,9%)	35 (38,9%)###
Загальна кількість епізодів ББІМ за добу	1 (1; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 1)
Сумарна тривалість епізодів ББІМ, хв	10 (6; 12)	17 (6; 23)	18 (12; 22)
Порогова ЧСС при епізодах ББІМ	100 (97; 128)	99 (97; 122)	114 (96; 126)
Дисперсія PQ, мс	50 (30; 80)	55 (35; 80)	50 (30; 70)
Дисперсія QT, мс	70 (50; 80)	95 (65; 120)**	90 (60; 120)###
Відношення дисперсія PQ/дисперсія QT	0,73 (0,40; 1,33)	0,52 (0,38; 0,94)**	0,50 (0,33; 0,75)###

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді Ме (Q25; Q75).

СЕ – суправентрикулярні екстрасистоли; СВПТ – суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія;

ФП – фібриляція передсердь; ШЕ – шлуночкові екстрасистоли; ББІМ – безбольова ішемія міокарда.

Кількісні величини у трьох групах порівнювали за тестом ANOVA Краскела – Уолліса,

у двох групах – за U-критерієм Манна – Уїтні і відносних величин (%) – за критерієм χ^2 .

Статистично значуща різниця щодо пацієнтів без ФП: * $p < 0,0001$; ** $p < 0,05$.

Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з пароксизмальною ФП: # $p < 0,0001$; ## $p = 0,001$; ### $p < 0,05$.

не відрізнялися між собою за добовою кількістю й сумарною тривалістю епізодів ФП.

Досить неочікуваними виявилися дані стосовно виявлення ШЕ, котру зареєстрували в 34,6% пацієнтів без ФП, у 33,9% – із пароксизмальною і в 42,2% – із персистентною ФП ($p > 0,30$). Медіана добової кількості ШЕ в групах коливалася від 40 до 82 ($p > 0,50$). У зіставної частки пацієнтів без ФП і з ФП визначали епізоди парних ШЕ ($p > 0,15$), проте добова кількість епізодів парних ШЕ не перевищувала сім.

Епізоди безбольової ішемії міокарда в пацієнтів з персистентною формою ФП виявляли частіше, ніж у хворих без ФП (38,9% порівняно з 19,2%; $p = 0,05$). Проте загальна кількість таких епізодів за добу та їх сумарна тривалість суттєво не відрізнялися у всіх групах пацієнтів ($p > 0,40$).

Останніми роками велику увагу приділяють вивченню дисперсії інтервалу QT, котра слугує маркером неомогенності процесів реполяризації шлуночків, а її збільшення – предиктором фатальних шлуночкових аритмій [7, 8].

За результатами нашого дослідження, дисперсія інтервалу QT статистично значуще вища в групах хворих з ФП порівняно з хворими без ФП (95 і 90 мс порівняно з 70 мс; $p < 0,05$). Відношення дисперсія PQ/дисперсія QT статистично значуще менше в групах з ФП, ніж у хворих без аритмії (0,52 і 0,50 порівняно з 0,73; $p < 0,05$). Суттєве зменшення цього показника в пацієнтів із рецидивною ФП при зіставних значеннях дисперсії PQ, імовірно, можна пояснити зростанням електричної нестабільності міокарда шлуночків у цих пацієнтів. Отримані дані свідчать про більш значуще структурне ураження

міокарда шлуночків у пацієнтів із ФП, котре зумовлює зростання негомогенності реполяризації міокарда шлуночків. Проте ми не заперечуємо негативний вплив частих епізодів СВПТ і ФП на стан гемодинаміки та перфузію міокарда.

Порівняльний аналіз результатів ХМ ЕКГ у пацієнтів з різним вегетативним варіантом аритмії показав, що ЧСС в активний період доби значно вища у групах з адреналовим та змішаним варіантом ФП порівняно з вагусним (89, 93 і 80 за 1 хв відповідно; $p < 0,04$). У пацієнтів із вагусним варіантом ЧСС у нічний час суттєво нижча, ніж у хворих з адреналовим варіантом аритмії (57 порівняно з 62 за 1 хв; $p = 0,04$), а середньодобова ЧСС суттєво нижча, ніж у хворих зі змішаним варіантом ФП (70 порівняно з 76 за 1 хв; $p = 0,04$) (табл. 4).

Досить цікавим, на нашу думку, виявився аналіз змін ЦІ при різних варіантах ФП. Збільшення цього показника понад 1,45 свідчить про надмірну активацію симпатoadреналової системи, тимчасом як ЦІ менше 1,22 пов'язаний з вегетативною «денервацією» серця, що сприяє електричній нестабільності міокарда шлуночків та асоціюється з високим ризиком раптової смерті [8]. За нашими даними, найвищий ЦІ був у групі зі змішаним варіантом ФП (1,55 порівняно з 1,45 і 1,37 відповідно; $p < 0,05$). Цей показник також був статистично значуще вищим у пацієнтів з адреналовим варіантом аритмії порівняно із хворими з вагусним варіантом (1,45 і 1,37 відповідно; $p = 0,02$).

У групі пацієнтів зі змішаним варіантом аритмії порівняно із хворими з вагусною та адреналовою

Т а б л и ц я 4

Характер змін показників добового моніторингу ЕКГ у пацієнтів з ГХ та ФП залежно від вегетативного варіанта аритмії

Показник ХМ ЕКГ	Вагусний варіант ФП (n = 31)	Адреналовий варіант ФП (n = 70)	Змішаний варіант ФП (n = 45)
Денна	80 (69; 84)	89 (81; 97)*	93 (83; 98)**
ЧСС Нічна	57 (50; 64)	62 (55; 70)*	60 (56; 66)
Середньодобова	70 (68; 77)	74 (69; 79)	76 (70; 80)*
Циркадний індекс	1,37 (1,27; 1,63)	1,45 (1,32; 1,82)*	1,55 (1,43; 1,85)**#
Загальна кількість СЕ за добу	1950 (650; 10927)	1958 (433; 11442)	3128 (229; 13089)**
Кількість хворих з парними і груповими СЕ	24 (77,4%)	59 (84,3%)	33 (73,3%)
Загальна кількість парних і групових СЕ за добу	89 (22; 239)	87 (42; 538)	314 (79; 764)**#
Кількість хворих з епізодами СВПТ	8 (25,8%)	23 (32,9%)	19 (42,2%)
Кількість епізодів СВПТ за добу	7 (5; 11)	4 (2; 6)*	4 (2; 5)**
Сумарна тривалість епізодів СВПТ, с	21 (11; 26)	18 (6; 30)	14 (8; 20)
Кількість хворих з епізодами ФП	13 (41,9%)	29 (41,4%)	26 (57,8%)
Кількість епізодів ФП за добу	3 (1; 6)	8 (2; 11)*	4 (3; 6)
Сумарна тривалість епізодів ФП, с	90 (28; 292)	59 (23; 279)	64 (30; 250)
Кількість хворих з ШЕ	11 (35,5%)	29 (41,4%)	17 (37,8%)
Загальна кількість ШЕ за добу	59 (10; 91)	68 (11; 141)	84 (20; 220)*
Кількість хворих з парними і груповими ШЕ	2 (6,5%)	10 (14,3%)	7 (15,6%)
Загальна кількість епізодів парних і групових ШЕ за добу	7 (6; 8)	7 (3; 10)	6 (3; 7)
Кількість хворих з епізодами ББІМ	14 (45,2%)	23 (32,9%)	17 (37,8%)
Загальна кількість епізодів ББІМ за добу	1 (1; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Сумарна тривалість епізодів ББІМ, хв	15 (12; 22)	16 (9; 21)	18 (11; 23)
Порогова ЧСС при епізодах ББІМ	108 (98; 120)	113 (97; 128)	107 (91; 119)
Дисперсія PQ, мс	60 (30; 80)	50 (30; 70)	40 (30; 60)*
Дисперсія QT, мс	90 (70; 120)	90 (70; 120)	80 (50; 120)
Відношення дисперсія PQ/дисперсія QT	0,50 (0,37; 0,85)	0,50 (0,33; 0,80)	0,57 (0,37; 0,80)

Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді Ме (Q25; Q75).

ГХ – гіпертонічна хвороба; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярні екстрасистоли; СВПТ – суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія; ФП – фібриляція передсердь; ШЕ – шлуночкові екстрасистоли; ББІМ – безболіва ішемія міокарда.

Кількісні величини у трьох групах порівнювали за тестом ANOVA Краскела – Уолліса, у двох групах – за U-критерієм Манна – Уїтні і відносних величин (%) – за критерієм χ^2 .

Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з вагусним варіантом ФП: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з адреналовим варіантом ФП: # $p < 0,05$.

ФП виявили статистично значуще збільшення загальної кількості СЕ (3128, 1950 і 1958 відповідно; $p < 0,04$) та парних і групових СЕ впродовж доби (314, 89 і 87 відповідно; $p < 0,04$).

У 25,8% пацієнтів з вагусним, у 32,9% — з адреналовим та у 42,2% — зі змішаним варіантом ФП впродовж доби реєстрували короткі безсимптомні епізоди СВПТ з найбільшою добовою їх кількістю в пацієнтів з вагусним порівняно з адреналовим та змішаним варіантами ФП ($p < 0,04$).

Короткі безсимптомні епізоди ФП упродовж доби зареєстровані в 41,9% пацієнтів з вагусним, у 41,4% — з адреналовим і в 57,8% — зі змішаним варіантом аритмії. Добова кількість епізодів ФП суттєво вища в пацієнтів з адреналовим варіантом, ніж з вагусним (8 і 3 відповідно; $p = 0,04$). Сумарна тривалість епізодів ФП у пацієнтів усіх груп статистично значуще не відрізнялася.

ШЕ за час дослідження зареєстрована в 35,5% пацієнтів з вагусним, у 41,4% — з адреналовим і у 37,8% — зі змішаним варіантами ФП. Медіана добової кількості ШЕ коливалася від 59 до 84, а у хворих зі змішаним варіантом їх визначали статистично значуще частіше, ніж у групі з вагусним варіантом аритмії (84 порівняно з 59; $p = 0,04$). У 6,5% пацієнтів з вагусною, у 14,3% — з адренергічною і у 15,6% — зі змішаним варіантом ФП реєстрували епізоди парних ШЕ.

У близько половини обстежених пацієнтів визначали епізоди безбольової ішемії міокарда (див. табл. 2) не частіше одного разу на добу із тривалістю не більше 18 хв.

Розрахована часова дисперсія інтервалу PQ коливалася від 40 до 60 мс, інтервалу QT — від 80 до 90 мс, а їх співвідношення — від 0,50 до 0,57 (див. табл. 2). Статистично значущі відмінності змін цих показників у проаналізованих групах

визначені лише для дисперсії інтервалу PQ, котра була статистично значуще вищою в пацієнтів з вагусним варіантом аритмії порівняно із хворими зі змішаним (60 порівняно з 40 мс; $p = 0,03$). Збільшення дисперсії PQ у хворих з ФП, за даними літератури, асоціюється із тяжким електричним, а отже, і структурним ремоделюванням міокарда лівого передсердя [17].

Висновки

У пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь за даними холтеровського моніторингу електрокардіограми порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу без фібриляції передсердь упродовж доби реєстрували статистично значуще більше суправентрикулярних екстрасистол, парних і групових суправентрикулярних екстрасистол, епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії, безбольової ішемії міокарда, збільшення дисперсії QT і відношення дисперсія PQ/дисперсія QT. Пацієнти з пароксизмальною і персистентною формами фібриляції передсердь не відрізнялися між собою за зазначеними показниками.

У хворих на гіпертонічну хворобу з вагусним варіантом фібриляції передсердь за даними холтеровського моніторингу електрокардіограми виявлено нижчу денну частоту серцевих скорочень і менший циркадний індекс та вищу середньодобову кількість безсимптомних епізодів суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії, а в пацієнтів зі змішаним варіантом — більший циркадний індекс, більше суправентрикулярних екстрасистол, епізодів парних і групових суправентрикулярних екстрасистолій упродовж доби порівняно з хворими з іншими вегетативними варіантами аритмії.

Конфлікт інтересів немає.

Література

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь // Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. — К., 2016. — С. 11, 17.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2006. — С. 312 с.
3. Сичов О. С., Лутай М. І., Романова О. М. та ін. Амбулаторне ЕКГ-моніторингування. Рекомендації Асоціації кардіологів України. — К., 2010. — 44 с.
4. Сычев О. С., Романова Е. Н., Срибная О. В. Результаты клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности препарата этагизин у больных с нарушениями ритма без выраженной органической патологии сердца» // Аритмология. — 2016. — № 3 (19). — С. 2—11.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016 р.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія. Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 р.
7. Фурман Н. В., Шматова С. С., Довгалецкий П. Я. Длительность и дисперсия интервалов QT и QTc при выполнении стресс-теста большими ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — 5 (8). — С. 48—51.
8. Целуйко В. И., Радченко О. В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца // Ліки України. — 2016. — № 5—6. — С. 21—35.
9. Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Синицина Е. Н. и др. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. — 2011. — 19 (2). — С. 1—7.
10. Binici Z., Intzilakis T., Nielsen O. W. et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke // Circulation. — 2010. — N 121. — P. 1904—1911.
11. Chong B. H., Pong V., Lam K. F. et al. Frequent premature atrial

- complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events // *Europace*. — 2012. — N 14. — P. 942–947.
12. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation // *Atrial fibrillation. Mechanisms and management* / Ed. by R.H. Falk, P.J. Podrid. — New York: Raven Press, 1992. — P. 109–125.
 13. Folkerling R. J., Hartgers J., Tieleman R. G. et al. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy // *Heart*. — 2006. — 92. — P. 545–546.
 14. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 967–975.
 15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2893–2962.
 16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — 31 (7). — P. 1281–1357.
 17. Monte I., Licciardi S., Modica G. Myocardial strain rate in normal subjects // *Ital. Heart J.* — 2005. — 6 (9). — P. 604–611.
 18. Pytkowski M., Jankowska A., Maciag A. et al. Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay // *Europace*. — 2008. — 10 (12). — P. 1415–1420.
 19. Schnabel R. B., Yin X., Gona P. et al. Fifty-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the community // *Lancet*. — 2015. — Vol. 386. — P. 154–162.
 20. Stachon P., Ahrens I., Faber T. et al. Asymptomatic atrial fibrillation and risk of stroke // *Panminerva Med.* — 2015. — Vol. 57 (4). — P. 211–215.
 21. Suzuki S., Sagara K., Otsuka T. et al. Usefulness of Frequent Supraventricular Extrasystoles and a High CHADS2 Score to Predict First-Time Appearance of Atrial Fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — 111 (11). — P. 1602–1607.
 22. Wallmann D., Tüller D., Wustmann K. et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy // *Stroke*. — 2007. — 38 (8). — P. 2292–2294.
 23. Xu Z. X., Zhong J. Q., Zhang W. et al. Atrial conduction delay predicts atrial fibrillation in paroxysmal supraventricular tachycardia patients after radiofrequency catheter ablation // *Ultrasound Med. Biol.* — 2014. — 40 (6). — P. 1133–1137.
 24. Yutao Xi, Jie Cheng. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation // *J. Thorac. Dis.* — 2015. — 7 (2). — P. 193–198.

Циркадная регуляция и нарушения сердечного ритма у пациентов с гипертонической болезнью и частыми рецидивами фибрилляции предсердий

Т. Д. Данилевич

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

КЗ «Винницкий региональный клинический лечебно-диагностический центр сердечно-сосудистой патологии»

Цель работы — определить особенности циркадной регуляции и нарушений сердечного ритма по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами фибрилляции предсердий (ФП) в зависимости от клинической формы и вегетативного варианта аритмии.

Материалы и методы. Обследовано 146 пациентов с ГБ II стадии, осложненной частыми рецидивами ФП, в возрасте от 37 до 86 лет. В качестве группы сравнения обследовано 26 пациентов с ГБ II стадии без ФП, которую исключали с помощью анамнестических данных и данных ХМ ЭКГ, в возрасте от 39 до 74 лет. Продолжительность аритмического анамнеза колебалась от 1 до 30 лет и в среднем составила $(5,7 \pm 0,5)$ года. У 56 (38,4%) больных течение заболевания свидетельствовало о пароксизмальной аритмии и у 90 (61,6%) — о персистирующей. Анамнез ГБ колебался от 1 до 40 лет и в среднем составил $(11,6 \pm 0,6)$ года. У всех больных проведено ХМ ЭКГ согласно стандартному протоколу.

Результаты и обсуждение. У больных с ФП независимо от формы аритмии, в отличие от пациентов без ФП, наблюдали статистически значимое увеличение общего количества суправентрикулярных экстрасистол (СЭ) в сутки ($p < 0,0001$). Обнаружено существенное ($p < 0,0001$) преобладание частоты регистрации парных и групповых СЭ в группах больных с ФП. У 35,7% пациентов с пароксизмальной и у 33,3% — с персистирующей ФП регистрировали короткие бессимптомные эпизоды суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (СВПТ). Последние не зарегистрированы у больных без ФП ($p < 0,001$). Анализ эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) показал статистически значимые различия в регистрации этих эпизодов у пациентов с персистирующей формой ФП по сравнению с больными без ФП (38,9 и 19,2% соответственно; $p = 0,05$). Дисперсия интервала QT статистически значимо выше в группах больных с ФП по сравнению с больными без аритмии ($p < 0,05$). Показатель дисперсии PQ/QT статистически значимо меньше в группах с ФП по сравнению с группой без аритмии ($p < 0,05$). При вагусном варианте ФП регистрировали существенно более низкие дневную частоту сердечных сокращений ($p < 0,04$) и циркадный индекс (ЦИ) ($p = 0,02$) и существенно более высокое среднесуточное количество бессимптомных эпизодов СВПТ ($p < 0,04$). В свою очередь, при смешанном варианте определяли существенно более высокий ЦИ ($p < 0,05$), большее суточное количество СЭ ($p < 0,04$) и количество эпизодов парных и групповых СЭ ($p < 0,04$).

Выводы. У пациентов с ГБ и частыми рецидивами ФП по данным ХМ ЭКГ, по сравнению с больными ГБ без приступов ФП, в течение суток регистрируется статистически значимо большее количество СЭ, парных и групповых СЭ, эпизодов СВПТ, ББИМ, увеличение дисперсии QT и отношения дисперсия PQ/дисперсия QT. Не выявлено принципиальных различий по показателям ХМ ЭКГ у пациентов с различными клиническими формами ФП. При вагусном варианте ФП регистрируются существенно более низкие дневная частота сердечных сокращений и ЦИ и существенно большее среднесуточное количество бессимптомных эпизодов СВПТ. При смешанном варианте определяли существенно более высокий ЦИ, большее суточное количество СЭ и эпизодов парных и групповых СЭ по сравнению с другими вегетативными вариантами аритмии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, нарушения сердечного ритма, циркадная регуляция сердечного ритма, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

Features of circadian regulation and cardiac rhythm disorders in patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

T. D. Danilevych

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Regional Clinical Treatment and Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia

The aim – to determine the features of circadian regulation and cardiac rhythm disorders according to Holter monitoring of electrocardiogram (HM ECG) in patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of atrial fibrillation (AF), depended on the clinical form and vegetative variant of arrhythmia.

Materials and methods. There were examined 146 patients aged from 37 to 86 years with AH stage II complicated by frequent recurrences of AF. As a comparison group, 26 patients were examined aged 39 to 74 years with AH II stage without AF, that was ruled out with anamnesis data and HM ECG. The duration of the arrhythmic anamnesis ranged from 1 to 30 and mean duration was 5.7 ± 0.5 years. Paroxysmal form of AF was in 56 (38.4 %) patients and persistent form of AF was in 90 (61.6 %) patients. The anamnesis of AH ranged from 1 to 40 and mean duration was 11.6 ± 0.6 years. All patients underwent HM ECG according to the standard protocol.

Results and discussion. In groups with AH and AF in contrast to group without AH, the total number of supraventricular premature contractions (SPC) per day was higher ($p < 0.0001$). In the groups with AH and AF there was the prevalence of the pair and group of SPC ($p < 0.0001$). Short asymptomatic episodes of supraventricular paroxysmal tachycardia (SVPT) were defined in 35.7 % of patients with paroxysmal and in 33.3 % of patients with persistent AF. SVPT wasn't defined in group with AH ($p < 0.001$). The analysis of painless myocardium ischemia cases demonstrated statistically significant differences in such cases registration in patients with persistent AF comparing with patients without AF (38.9 and 19.2 % respectively; $p = 0.05$). The dispersion of the interval QT was significantly higher in the groups of patients with AF in comparison with group without AH ($p < 0.05$). The ratio of the dispersion PQ/QT was lower in groups of AH and AF compared with the group of AH ($p < 0.05$). The daily heart rate ($p < 0.04$) and the circadian index (CI) ($p = 0.02$) are significantly lower and the mean daily number of asymptomatic SVTS episodes is significantly higher ($p < 0.04$) in patients with vagal variant of AF. In patients with mixed variant of AF the value of CI ($p < 0.05$), the daily amount of SPC ($p < 0.04$) and the number of episodes of paired and group SPC ($p < 0.04$) are significantly higher.

Conclusions. In groups of AH and AF in comparison with group without AH, the number of SPC, paired and group SPC, SVPT were higher, increasing of the dispersion of QT and dispersion ratio PQ/QT was observed. The study did not reveal any fundamental differences between clinical forms of AF. The heart rate and CI are significantly lower and the number of asymptomatic episodes of the SVTS is significantly higher in patient with vagal variant of AF. The CI value, daily amount of SPC and episodes of paired and group SPC were significantly higher in patients with mixed variant of AF.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, cardiac rhythm disorders, circadian regulation of the heart rhythm, Holter monitoring of ECG.