

ХРОНОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

Монография

Под редакцией В.А. Снежицкого

Гродно
ГрГМУ
2011

УДК 616.125.4-008.64-073.97
ББК 54.101
Х94

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ» (протокол № 03 от 03.03.2011 г.).

Авторы: ректор УО «ГрГМУ», д-р мед. наук, проф. В.А. Снежицкий;
доц. каф. госпитальной терапии УО «ГрГМУ», к.м.н. А.В. Раков;
зав. каф. факультетской терапии УО «ГрГМУ», к.м.н. В.И. Шишко;
ассист. каф. госпитальной терапии УО «ГрГМУ», к.м.н. Е.С. Пелеса;
аспирант каф. госпитальной терапии УО «ГрГМУ» М.С. Дешко;
ассист. каф. госпитальной терапии УО «ГрГМУ» Н.В. Шпак;
зав. отделением функциональной диагностики УЗ «ГОКД»
Е.А. Снежицкая;
аспирант каф. математики УО «ГрГУ им. Я. Купалы»
Т.Н. Снежицкая.

Рецензенты: проф., д-р мед. наук В.В. Макеев;
зав. каф. кардиологии ГУО «БелМАПО», проф., д-р мед. наук
А.М. Пристром.

Хронотропная функция сердца : монография / В.А. Снежицкий
Х94 [и др.] ; под ред. В.А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 232 с.
ISBN 978-985-496-765-3

В монографии приведены сведения, касающиеся оценки хронотропной функции сердца, описаны новые методы оценки функции автоматизма синусового узла. Приведены данные по этиологии, патогенезу, классификации, клинике и диагностике дисфункций синусового узла. Систематизированы и обобщены современные данные по проблеме синдрома брадикардии-тахикардии, одной из самых сложных форм синдрома слабости синусового узла. Определены современные подходы к оценке показателя частоты сердечных сокращений покоя, как независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

Изложены результаты комплексного клинико-инструментального обследования больных с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, дисфункцией синусового узла. Приводятся результаты исследования циркадных ритмов частоты сердечных сокращений. Приведены результаты оценки влияния частоты сердечного ритма на функцию эндотелия и жесткость артериальных сосудов.

Рекомендуется для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

УДК 616.125.4-008.64-073.97
ББК 54.101

ISBN 978-985-496-765-3

© УО «ГрГМУ», 2011

Оглавление

Перечень условных обозначений	5
Введение	7
1. Частота сердечных сокращений и риск сердечно-сосудистых заболеваний В.А.Снежицкий	8
2. Структурные и электрофизиологические свойства синусового узла В.А.Снежицкий	28
2.1. Анатомия и электрофизиология синусового узла	28
2.2. Иннервация СУ	29
2.3. Свойства автоматизма СУ	30
2.4. Механизмы регуляции автоматизма СУ	33
3. Методы диагностики нарушений хронотропной функции сердца В.А.Снежицкий, В.И.Шишко	54
3.1. Клинические проявления синусовых брадиаритмий.....	54
3.2. Инструментальная диагностика нарушений хронотропной функции сердца	57
3.2.1. Роль и место электрокардиографии в диагностике нарушений хронотропной функции сердца.....	57
3.2.1.1. Стандартная ЭКГ.....	57
3.2.1.2. Холтеровское мониторирование ЭКГ.....	61
3.2.1.3. Чреспищеводная электрокардиостимуляция	64
3.2.1.4 Анализ вариабельности сердечного ритма	79
3.2.2.Тест с физической нагрузкой	80
3.2.3. Ортостатические пробы.....	82
3.2.3.1. Активная ортостатическая проба.....	83
3.2.3.2. Пассивная ортостатическая проба (тилт-тест)	83
3.2.3.3. Модифицированная (динамическая) ортостатическая проба	86

4. Способ интегральной оценки хронотропной функции сердца <i>В.А.Снежицкий, М.С.Дешко, А.В.Раков, Т.Н.Снежицкая</i>	100
5. Характеристика хронотропной функции сердца и циркадных ритмов у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной фибрилляцией предсердий <i>Е.С.Пелеса, В.А.Снежицкий, Е.А.Снежицкая</i>	121
6. Хронотропная функция сердца и структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла при фибрилляции предсердий <i>М.С.Дешко, В.А.Снежицкий</i>	171
7. Оценка хронотропной функции сердца у пациентов с различными формами синдрома слабости синусового узла <i>Н.В.Шпак, В.А.Снежицкий</i>	196

Перечень условных обозначений

АВ – атриовентрикулярная
АГ – артериальная гипертензия
БИМ – безболевого ишемия миокарда
ВДСУ – ваготоническая ДСУ
ВСАП – время сино-атриального проведения
ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ВЭМ – велоэргометрия
ДР ЛП – диастолический размер левого предсердия
ДСУ – дисфункция синусового узла
Жел-ЭС – желудочковые экстрасистолы
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВСУ – интервал выскальзывания синусового узла
ИРСАУ – истинный ритм синусового узла
КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла
КДРлж – конечно-диастолический размер левого желудочка
КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка
КСРлж – конечно-систолический размер левого желудочка
КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
МДС – медикаментозная денервация сердца
МОКП – модифицированная ортоклиностагическая проба
Наджел-ЭС – наджелудочковые экстрасистолы
НЦД – нейроциркуляторная дистония
ОВР – объем выполненной работы
ОП – ортостагическая проба
ПАВТ – пароксизмальная атриовентрикулярная узловатая тахикардия
ПБ – парасимпатическая блокада
ПЖ – правый желудочек
ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия
ПМК – пролапс митрального клапана
ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий
СА – сино-атриальная

СА-бл – сино-атриальная блокада 2 степени
СБ – синусовая брадикардия
СВПТ – суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия
СН – стенокардия напряжения
СПВЖ – синдром предвозбуждения желудочков
СР – синусовый ритм
СССУ – синдром слабости синусового узла
СУ – синусовый узел
ТВ – точка Венкебаха
Тзслж-диаст – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
Тзслж-сист – толщина задней стенки левого желудочка в систолу
Тмжп-диаст – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
Тмжп-сист – толщина межжелудочковой перегородки в систолу
ФВлж – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦИ – циркадный индекс
ЧПЭС – чреспищеводная электрическая стимуляция сердца
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭС – экстрасистолия
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Большая распространенность болезней системы кровообращения и огромные социально-экономические потери общества, связанные с этим, определяют актуальность проблемы их диагностики, лечения и профилактики. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности населения Беларуси. Это обусловлено ведущей их ролью в трудопотерях населения республики.

Важность и значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) покоя как прогностического фактора и потенциальную терапевтическую цель в настоящее время всеми воспринимается неоднозначно. Недавние большие эпидемиологические исследования подтвердили результаты более ранних исследований, показавших, что ЧСС покоя является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности как у мужчин, так у и женщин с заболеваниями сердца и без таковых. Данные клинических испытаний подтверждают, что уменьшение ЧСС само по себе является важным механизмом положительного действия бета-адреноблокаторов и других, уменьшающих частоту ритма сердца, лекарственных препаратов, используемых после инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и при стабильной стенокардии напряжения. Патологические исследования указывают, что относительно высокая ЧСС имеет прямое негативное влияние на прогрессирование коронарного атеросклероза, возникновение ишемии миокарда и желудочковых аритмий, развитие дисфункции левого желудочка. В результате проведенных исследований выявлено, что непрерывное возрастание риска начинается с ЧСС 60 уд\мин и выше. Однако может быть сложно определить оптимальную ЧСС индивидуально, поэтому желательно поддерживать ЧСС значительно меньше традиционно определяемых границ тахикардии 90-100 уд\мин. Эти положения подтверждают потенциальную роль ЧСС и ее модуляцию в будущих руководствах по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

1. ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЧСС является хорошо известным и легко определяемым клиническим показателем. Основанное на эпидемиологических данных и результатах клинических исследований мнение, что тахикардия в покое имеет отрицательный прогноз поддерживается многими практикующими врачами. Однако и профиль изменения ЧСС во время и после физической нагрузки также имеет прогностическую ценность [1].

Взаимосвязь ЧСС покоя и сердечно-сосудистой смертности

Значимая связь между ЧСС покоя и общей и сердечно-сосудистой смертностью была установлена в ряде эпидемиологических исследований в течение последних 25 лет [2, 3], и эта связь характерна как для общей популяции, так и для когорты лиц, страдающих ССЗ, включая АГ, ИМ, ХСН и дисфункцию ЛЖ. Так, в недавнем исследовании 10267 пациентов с острым коронарным синдромом смертность прогрессивно возрастала в период 30 дней и 10 месяцев от начала [4]. Кроме того, во многих исследованиях, многофакторный анализ подтвердил роль ЧСС как независимого предиктора смертности после коррекции по демографическим и клиническим показателям (включая уровень АД).

Два недавних больших исследования с очень большим периодом наблюдения за пациентами убедительно доказали роль и значение высокой ЧСС покоя для прогноза. В первом из них [1] ЧСС покоя измерялась у 5713 работающих мужчин в возрасте от 42 до 53 лет, не имевших ССЗ, и наблюдавшихся впоследствии в среднем 23 года. В результате выявлено, что общая смертность и частота внезапной и не внезапной смерти после ИМ возрастала пропорционально и прогрессивно ЧСС покоя. Эта связь оставалась значимой и после коррекции показателей мощности нагрузки, возраста, наличия

диабета, АГ, индекса массы тела, уровня физической активности и других факторов.

Во второе исследование [5] были включены 24913 мужчин и женщин с ИБС. Медиана периода наблюдения составила 14,7 года. В результате показано, что как общая, так и сердечно-сосудистая смертность прямо соотносилась с ЧСС покоя при включении в исследование. Предсказательная мощность была независимой от сопутствующих АГ, диабета, курения, фракции выброса ЛЖ, количества пораженных коронарных артерий сердца. Величина относительного риска была похожей как для общей и сердечно-сосудистой смертности, так и для мужчин и женщин, пожилых и молодых пациентов с АГ и без нее, с диабетом и без, с избыточным весом и без него, со сниженной и нормальной фракцией выброса.

Относительно влияния ЧСС покоя на риск ССЗ в зависимости от пола пациентов необходимо учитывать некоторые особенности. Ожидаемая средняя продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин. Кроме того, с учетом поправки на возраст ЧСС у женщин в среднем на 2-7 уд/мин выше, чем у мужчин [6, 7]. Конечно, на продолжительность жизни влияет много других факторов, кроме ЧСС, эффекты которых различаются у мужчин и женщин. Тем не менее, зависимость общей и сердечно-сосудистой смертности от ЧСС покоя для обоих полов была примерно одинаковой [6].

В настоящее время показатель ЧСС покоя включен в схемы определения риска для пациентов после острого коронарного синдрома (The Global Registry of Acute Coronary Events risk prediction score) [8] и ИМ (The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Prevenzione risk assessment model) [9], а также тромболизиса при ИМ (The Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score) [10]. Действительно важно, что только 3 показателя (ЧСС, возраст и систолическое АД) [11] были одобрены в большом исследовании пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [12] в качестве прогностических факторов.

Тем не менее, ЧСС не включен в ряд широко известных шкал для оценки сердечно-сосудистого риска (Copenhagen Risk Score[13], European SCORE project [14], однако показав

тель ЧСС покоя был включен в недавно предложенный Cooper Clinic risk index для оценки риска общей смертности [15]. В более позднем исследовании, включающем 21766 человек, показано, что относительно высокая ЧСС является независимым предиктором общей смертности, причем вес этого показателя такой же, как уровня АД [15].

Как минимум 2 лекарственных препарата, широко используемых для лечения ССЗ, бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция, обладают эффектом снижения ЧСС. Влияние на смертность среди некоторых групп пациентов доказано для бета-адреноблокаторов (пациенты с ИМ или ХСН), и, вероятно, ассоциировано, по крайней мере частично, с лекарственно опосредованным уменьшением ЧСС. Снижение ЧСС длительное время ассоциировалось с предупреждением индуцированной нагрузкой ишемией миокарда. Употребление омега-3 жирных кислот, находящихся в жирной рыбе и рыбьем жире, ассоциируется с небольшим (1-2 уд/мин) уменьшением ЧСС, однако данные недавнего систематического обзора позволяют считать, что омега-3 жирные кислоты не оказывают четкого эффекта на общую смертность, комбинированные сердечно-сосудистые точки, онкологические заболевания [16].

Взаимосвязь ЧСС и смертности у пациентов с ИБС, ИМ. В настоящее время получены четкие доказательства благоприятных эффектов бета-адреноблокаторов, соотносящихся с уменьшением ЧСС у пациентов, перенесших ИМ. В метаанализе 6 ранних исследований, включающих 1427 пациентов с ИМ, когда бета-адреноблокаторы назначались в течение первых 6 часов от начала симптомов, показано, что уменьшение размера ИМ коррелировало со степенью уменьшения ЧСС [17].

В этой же работе проведен анализ исследований, посвященных длительному наблюдению пациентов с ИМ, получавших бета-адреноблокаторы. В 11 плацебо-контролируемых исследованиях, включавших более 16000 пациентов, установлена значимая связь между уменьшением ЧСС и снижением смертности [17]. В норвежском мультицентровом исследовании эффективности тимолола [18] показано, что

при длительном применении тимолола у пациентов, перенесших ИМ, наблюдается снижение смертности на 41,6%, обусловленное уменьшением ЧСС. При проведении логистического регрессионного анализа доказан эффект влияния на снижение смертности урежения ЧСС, но не лечения тимололом. Напротив, в исследовании APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus) у пациентов с ИМ высокого риска показано, что назначение небольших доз ацебутолола приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности (на 48% и 58%, соответственно), несмотря на только небольшое снижение ЧСС [19].

Влияние ЧСС на проявления стенокардии напряжения и ишемии. С началом применения лекарственных средств, уменьшающих ЧСС, было показано, что уменьшение частоты приступов стенокардии связано с эффектом снижения ЧСС [20, 21]. Уменьшение степени выраженности ишемии миокарда также было связано с уменьшением ЧСС. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 335 пациентов со стабильной стенокардией напряжения изучалась эффективность низких и высоких доз 3 различных антагонистов кальция [22]. В результате было показано увеличении времени нагрузки до появления ишемии миокарда при выполнении велоэргометрии. Регрессионный анализ показал, что антиишемический эффект лекарств в значительной степени зависел от их влияния на ЧСС.

Взаимосвязь ЧСС и смертности у пациентов с ХСН. В работе Kjekshus и Gullestad [23] проанализировано соотношение результатов лечения препаратами, снижающими ЧСС, и исходами у пациентов с ХСН. Авторами было показано, что такая взаимосвязь имеется, уменьшение ЧСС снижает смертность, а применение лекарств, повышающих ЧСС, имеет тенденцию к повышению смертности. Результаты большинства недавних исследований подтвердили приведенные выше данные. Так, в исследовании CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) лечение бисопрололом приводило к уменьшению ЧСС примерно на 15 уд/мин по сравнению с плацебо. По данным многофакторного анализа, показатель ЧСС был наиболее мощным предиктором выживаемости па-

циентов с ХСН [24]. В крупнейшем исследовании CIBIS II [25] исходная ЧСС и степень изменения ЧСС были значимыми предикторами смертности. Наилучший прогноз получен для пациентов с исходной низкой ЧСС и с самым большим снижением ЧСС.

В результате анализа данных исследования COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) установлено, что величина ЧСС на фоне лечения бета-адреноблокаторами являлась значимым независимым предиктором смертности, хотя различий в эффективности карведилола и метопролола по влиянию на выживаемость получено не было [26]. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) однако, была показана польза метопролола независимо от изменения ЧСС [27], на основании чего можно предполагать, что снижение ЧСС – не единственный механизм, способствующий положительному эффекту бета-адреноблокаторов при ХСН.

В исследовании SHIFT у 6500 пациентов с хронической сердечной недостаточностью 2-4 функционального класса, фракцией выброса менее 35%, исходной ЧСС более 70 ударов в минуту и госпитализацией в предшествующие 12 месяцев в связи с ХСН дополнение стандартной терапии ивабрадином привело к значимому снижению первичных точек: сердечно-сосудистой смерти либо прогрессирования сердечной недостаточности [28-29].

Патофизиологические механизмы повышенной ЧСС

Атеросклероз и артериальная жесткость. В экспериментальных исследованиях была показана зависимость выраженности атеросклероза коронарных артерий от ЧСС [30]. В другом исследовании после аблации синусового узла наблюдались эффекты уменьшения атеросклеротических стенозов [31]. В клинических исследованиях у людей величина ЧСС прямо ассоциируется с прогрессированием атеросклероза [32], а также значимо коррелирует с вероятностью

разрыва уже имеющихся атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [33].

Высокая ЧСС, вызванная электрической стимуляцией в эксперименте у крыс сопровождалась прогрессирующей и значимой редукцией артериальной растяжимости [34]. Аналогичным образом ЧСС прямо и в сильной степени ассоциируется с ригидностью артерий у пациентов с АГ, причем с учетом поправки на возраст и уровень АД эта зависимость сохраняется [35]. Данные свидетельствуют о том, что ЧСС прямо влияет на состояние артериальной стенки, возможно, вследствие механического влияния пульсативного стресса, а также, возможно, вовлечения провоспалительных эффектов состояния гидродинамики на сосудистый эндотелий [36].

Ишемия миокарда. В основе ишемии миокарда лежит несоответствие между потребностью и доставкой к миокарду кислорода. Величина ЧСС значимо влияет на оба фактора: и как первичная детерминанта потребления миокардом кислорода, и как фактор, влияющий на время доставки кислорода к миокарду. В экспериментальных работах показано, что увеличение ЧСС приводит к возрастанию потребности в кислороде [37].

Перфузия миокарда происходит преимущественно во время диастолы, а величина диастолы увеличивается при уменьшении ЧСС. Таким образом, снижение ЧСС улучшает перфузию миокарда вследствие удлинения диастолы. Кроме того, увеличение ЧСС при предсердной электрической стимуляции у пациентов с ИБС вызывает коронарную вазоконстрикцию, потенцирующую дальнейшее ухудшение снабжения кислородом [38].

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения большинство эпизодов индуцированной нагрузкой ишемии миокарда сопровождается предшествующим увеличением ЧСС [39]. Возможность развития ишемии миокарда зависит от исходной ЧСС и величины и длительности повышения ЧСС [40]. Частота эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС на фоне лечения зависит от средней ЧСС: у пациентов с ЧСС > 80 уд/мин количество эпизодов ишемии миокарда

почти в два раза больше по сравнению с пациентами, у которых ЧСС < 70 уд/мин [41].

В эксперименте (коронарный атеросклероз у собак), бета-адреноблокаторы уменьшают региональную контрактильную дисфункцию, вызванную физической нагрузкой, однако этот эффект не проявляется при применении бета-адреноблокаторов на фоне предсердной электрической стимуляции [42]. Аналогичные данные получены на клиническом материале, у пациентов со стенокардией напряжения при электрической стимуляции предсердий бета-адреноблокаторы не уменьшают потребность миокарда в кислороде и проявления ишемии [43].

Желудочковые аритмии. По данным эпидемиологических исследований, ЧСС более сильно коррелирует с частотой внезапной смерти, чем не внезапной (вследствие ИМ) [1]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что величина ЧСС не только важный фактор возникновения ишемии миокарда, но также, при этих условиях, может быть триггером опасных аритмий. Так, в эксперименте показано, что внезапная ишемия миокарда с большей вероятностью вызовет желудочковую тахикардию и фибрилляцию при высокой спонтанной ЧСС, чем при более низкой [44, 45]. При моделировании в эксперименте острой коронарной окклюзии назначение бета-адреноблокаторов повышает порог фибрилляции желудочков, однако этот эффект устраняется, если ЧСС устанавливается при электрической стимуляции [46]. Приведенные выше данные свидетельствуют, что модуляция ЧСС может снижать риск жизнеугрожающих аритмий во время эпизодов ишемии и позитивный профилактический эффект бета-адреноблокаторов в этих условиях может быть обусловлен уменьшением ЧСС.

Показатели ВСР позволяют выявить пациентов с дисбалансом ВНС, и, что очень важно, с повышенным тонусом симпатической нервной системы и низкой вариабельностью ритма сердца [47]. У пациентов после ИМ сниженная ВСР ассоциируется с риском возникновения жизнеугрожающих аритмий [48]. Есть мнение, что ВСР, определяемая очень рано после ИМ, может не иметь дополнительной прогностиче-

ской ценности по сравнению с использованием для этой цели только показателя ЧСС [49]. Однако по данным других исследователей ВСР имеет сильную прогностическую ценность после ИМ [50,51], даже если ВСР определялась в первые 7 дней ИМ [52].

Другие нарушения ритма

Синдром слабости синусового узла. Выраженная синусовая брадикардия может быть признаком СССУ и часто обусловлена структурным поражением сердца и старением организма [53]. При этих обстоятельствах любые положительные моменты на сердечно-сосудистые исходы (выживаемость), связанные с низкой ЧСС, нивелируются негативными эффектами, обусловленными основным заболеванием.

Фибрилляция предсердий. При наличии у пациента ФП ЧСС часто высокая. При персистирующей ФП нарушается структура циркадных ритмов ЧСС [54]. ЧСС при ФП может контролироваться посредством применения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, сердечных гликозидов. Снижение ЧСС при этом ассоциируется с улучшением прогноза. Однако это было, несомненно, доказано при ФП у пациентов, перенесших ИМ или имеющих ХСН при применении карведилола [55]. Однако другие фармакологические эффекты, а не только уменьшение ЧСС, могут иметь значение [56]. В большом исследовании эффективности стратегии контроля ЧСС против контроля ритма у пациентов с ФП уменьшение ЧСС сопровождалось тенденцией к улучшению выживаемости в сравнении со стратегией контроля ритма [57]. Тем не менее, сегодня нет убедительных данных, что строгий контроль ЧСС у пациентов с ФП лучше или хуже менее строгого контроля ЧСС [58]. У пациентов с ФП оптимальная степень снижения величины ЧСС не установлена.

Дисфункция левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность. В экспериментальных исследованиях в модели хирургически индуцированной митральной недостаточности и дисфункции левого желудочка функция ЛЖ существенно улучшилась при лечении бета-адреноблокаторами, однако этот эффект предотвращался, если бета-адреноблокаторы назначались на фоне электрической стиму-

ляции с частотой эквивалентной ЧСС до назначения бета-адреноблокаторов [59]. В экспериментальной модели ХСН у крыс длительное снижение ЧСС с помощью лекарств, урежающих ритм, которые не обладали прямым действием на сократимость миокарда или активность ВНС, улучшалась функция и структура ЛЖ (включая повышение плотности капилляров) [60]. У пациентов с ХСН уменьшение ЧСС при назначении бета-адреноблокаторов уменьшает потребность в кислороде, необходимом для немеханической работы, и повышает эффективность механической работы, хотя данные полезные эффекты устраняются, если ЧСС поддерживается на исходном уровне при предсердной электрокардиостимуляции [61]. В недавнем исследовании [62] у пациентов с ХСН и имплантированным ЭКС, получавших бета-адреноблокаторы при стимуляции с частотой 80 имп/мин, по сравнению с частотой 60 имп/мин позитивные эффекты бета-адреноблокаторов на объем ЛЖ и его систолическую функцию исчезали.

Показатель ЧСС как независимый причинный и предикторный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Несмотря на предполагаемые ассоциации ЧСС и исходы ССЗ, это не доказывает влияния как причины ЧСС на конечные точки. Высокая ЧСС ассоциируется также с плохой кардиореспираторной функцией [63] или нарушенной функцией сердца. Действительно, мощность нагрузки, которую может освоить пациент, является сильным предиктором смертности [64], а более низкие значения ЧСС покоя наблюдаются у людей, ведущих активный образ жизни, или занимающихся спортом [65, 66]. Поэтому в недавних исследованиях, подтверждающих значимую связь ЧСС и смертности, были сделаны поправки на уровень физической активности и состояние функции сердца [1, 5]. В упоминавшемся ранее исследовании (Cooper Clinic Mortality Risk Index) [15] высокая ЧСС и низкая кардиореспираторная функция являлись независимыми предикторами смертности.

Относительно высокая ЧСС часто наблюдается вместе с другими кардиоваскулярными факторами риска, в частности, АГ, атерогенным липидным профилем, нарушениями углеводного обмена и избыточным весом [67]. Действительно, величина ЧСС коррелирует с рядом факторов риска ССЗ [68], тем не менее, в большинстве недавних эпидемиологических исследований, после учета поправок при проведении статистической обработки данных, ЧСС остается независимым фактором риска.

Частота деполяризации пейсмекерных клеток СУ в значительной степени определяется активностью ВНС [53]. Поэтому большая величина ЧСС, без сомнения, обусловлена тонусом симпатической нервной системы и дисбалансом ВНС. Понимание важности проблемы высокой ЧСС как таковой может быть полезной в лечении большого числа пациентов, которые получают пользу в результате уменьшения ЧСС [69, 70].

Таким образом, относительно высокая ЧСС является причинным фактором и индикатором важных патофизиологических процессов. Выяснение возможностей такого подхода (модуляции ЧСС) может дать применение специфических препаратов, снижающих ЧСС, действующих не опосредованно через ВНС. В частности, такой препарат уже известен – ивабрадин, показана его высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность у пациентов со стабильной стенокардией [71, 72], однако позитивный эффект на смертность еще не доказан.

О критериях оптимальной ЧСС. Методика определения ЧСС покоя

Величина ЧСС в покое у людей широко варьирует, однако определенный образец распределения, похоже, существует. Так, Palatini et al. [73], описывая частоту распределения ЧСС в 3-х популяциях, идентифицировали 2 подгруппы – 1 большую с «нормальной» ЧСС и 1 меньшую с «высокой» ЧСС. Значение разделения между подгруппами варьировало между 75 и 85 уд/мин в разных популяциях.

Однако в недавних исследованиях было показано, что постоянное возрастание риска ССЗ начинается со значения ЧСС 60 уд\мин и более [1,5]. В исследовании GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries) получены такие данные [74]. По-видимому, определить порог ЧСС, при котором риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий будет минимальным, возможно, однако этот порог будет разным при различных патофизиологических состояниях.

Кроме того, рассматривая вопрос об оптимальной ЧСС для конкретного пациента, необходимо также учитывать и демографические и другие факторы. В частности, ЧСС уменьшается с возрастом [3,53], хотя это не было установлено во всех исследованиях [7]. ЧСС выше у женщин, чем у мужчин [7]. Показатель ЧСС имеет четкий циркадный ритм, днем ЧСС больше, чем ночью [54,75]. Наконец, величина ЧСС зависит от положения тела [51], а именно в положении сидя ЧСС на 3 уд\мин больше, чем в положении лежа [76].

В настоящее время выработан единый (достигнут консенсус) методический подход к измерению ЧСС: после 5 минут адаптации пациента в положении сидя в тихом помещении определяют частоту пульса с помощью пальпации лучевой артерии за два 30-секундных периода [77]. Измерение ЧСС в стационаре имеет такую же прогностическую значимость, как и в амбулаторных условиях [6].

Заключение

Современные данные не оставляют сомнений, что высокая ЧСС является фактором риска сердечно-сосудистой смертности, независимо от других принятых факторов риска, а также других демографических и физиологических характеристик. Однако до сих пор не ясно, может ли модуляция ЧСС изменять риск, так как применяемые для уменьшения ЧСС лекарственные препараты имеют многие дополнительные эффекты. Тем не менее, на основании приведенных выше данных можно полагать, что улучшение понимания взаимоотношений между величиной ЧСС, ее модификацией и со-

стоянием сердечно-сосудистой системы очень важно и несет потенциальную пользу пациентам. В настоящее время ЧСС пока еще не признан как фактор риска ССЗ в рекомендациях обществ кардиологов Европы и Америки [78, 79]. Данные вновь проведенных исследований и уже известные факты, тем не менее, требуют серьезной проработки и рассмотрения в будущих документах.

Литература:

1. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958.
2. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease *Clin Exp Hypertens* 2004;26:637-644.
3. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for anti-hypertensive drug therapy *Drugs* 2006;66:133-144.
4. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, Charlesworth A, Rogers WJ. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol* 2004;27:80-86.
5. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
6. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Predictive power of clinical and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension *Arch Intern Med* 2002;162:2313-2321.
7. Bonnemeier H, Wiegand UKH, Brandes A, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:791-799.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry *JAMA* 2004;291:2727-2733.

9. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103.

10. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentationAn Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.

11. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy *Lancet* 2001;358:1571-1575.

12. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 2004;44:783-789.

13. Thomsen TF, Davidsen M, Ibsen H, Jorgensen T, Jensen G, Borch-Johnsen K. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials: PRECARD and the Copenhagen Risk Score *J Cardiovasc Risk* 2001;8:291-297.

14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzferald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

15. Janssen I, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. The Cooper Clinic mortality risk index clinical score sheet for men *Am J Prev Med* 2005;29:194-203.

16. Hooper L, Thompson RL, Harrison EA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review *BMJ* 2006;332:752-760.

17. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials *Am J Cardiol* 1986;57:43F-49F.

18. Gundersen T, Grottum P, Pedersen T, Kjekshus JK. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocar-

dial infarction: prognostic importance of heart rate at rest *Am J Cardiol* 1986;58:20-24.

19. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol *Am J Cardiol* 1990;66:251-260.

20. Task Force of the European Society of Cardiology Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 1997;18:394-413.

21. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). Available at: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm. Accessed May 3, 2006.

22. van der Vring JA, Daniels MC, Holwerda NJ, et al. Combination of calcium channel blockers and β -adrenoceptor blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: a double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:493-498.

23. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl H):H64-H69.

24. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) *Circulation* 1997;96:2197-2205.

25. Lechat P, Hulot J-S, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial *Circulation* 2001;103:1428-1433.

26. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, et al. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial *Eur Heart J* 2005;26:2259-2268.

27. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart

failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:252-259.

28. Orso, F. Heart rate in coronary syndromes and heart failure / F. Orso, S. Baldasseroni, A.P. Maggioni // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52, № 1 – P. 38-45.

29. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) / K. Swedberg [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol 12, № 1. – P. 75-81.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(Suppl 2):S100-S102.

31. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1245-1253.

32. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1979-1985.

33. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption *Circulation* 2001;104:1477-1482.

34. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo *J Hypertens* 1996;14:897-901.

35. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects *J Hypertens* 1997;15:1423-1430.

36. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-685.

37. Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Hiramori K, Suga H. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart *Jpn J Physiol* 1990;40:503-521.

38. Sambuceti G, Marzilli M, Marraccini P, et al. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease *Circulation* 1997;95:2652-2659.

39. Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1092-1098.

40. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity: Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). *Circulation* 1993;88:92-100.

41. Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S, et al. Comparison of subgroups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study) *Am J Cardiol* 1996;77:1302-1309.

42. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J. Mechanism of beneficial effect of β -adrenergic blockade on exercise-induced myocardial ischemia in conscious dogs *Circ Res* 1987;60:738-746.

43. Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK. Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium *Acta Med Scand* 1983;213:393-398.

44. Reynolds RD, Calzadilla SV, Lee RV. Spontaneous heart rate, propranolol, and ischaemia-induced ventricular fibrillation in the dog *Cardiovasc Res* 1978;12:653-658.

45. Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial infarction *Am Heart J* 1986;111:261-270.

46. Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B, Freysz M, Faucon G, Timour Q. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration *Cardiovasc Res* 1998;37:646-655.

47. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии : монография / В.А. Снежицкий [и др.] ; под общ. ред. В.А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – 212 с.

48. La Rovere MT, Pinna GN, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials *Circulation* 2001;103:2072-2077.

49. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:168-173.

50. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) *Am J Cardiol* 2002;89:184-190.

51. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study *Lancet* 2006;367:1674-1681.

52. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification *Circulation* 2004;109:990-996.

53. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла : монография. – Гродно, УО «ГрГМУ», 2006. – 220 с.

54. Оценка циркадианного ритма частоты сердечных сокращений при пароксизмальной фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса, Н.В. Шпак, Е.А. Снежицкая // Клиническая медицина. – 2008. – № 8. – С. 29-32.

55. Ramaswamy K. Beta blockers improve outcome in patients with heart failure and atrial fibrillation: U.S. carvedilol study *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:229-232.

56. Kowey PR. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10(Suppl 1):S59-S68.

57. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.

58. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? *An*

analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.

59. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, et al. Bradycardia and the role of β -blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction *Circulation* 2000;101:653-659.

60. Mulder P, Barbier S, Chagroui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure *Circulation* 2004;109:1674-1679.

61. Yamakawa H, Takeuchi M, Takaoka H, Hata K, Mori M, Yokayama M. Negative chronotropic effect of β -blockade therapy reduces myocardial oxygen expenditure for nonmechanical work *Circulation* 1996;94:340-345.

62. Thackray SDR, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with β -blockers *Am Heart J* 2006;152:713e9-13.

63. Jurca R, Jackson AS, Lamonte MJ, et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing *Am J Prev Med* 2005;29:185-193.

64. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing *N Engl J Med* 2002;346:793-801.

65. della Valle E, Stranges S, Trevisan M, Strazzullo P, Siani A, Farinaro E. Self-rated measures of physical activity and cardiovascular risk in a sample of Southern Italian male workers: the Olivetti heart study *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:143-149.

66. Black A, Murray LJ, Cardwell C, Davey Smith G, McCarron P. Secular trends in heart rate in young adults, 1949 to 2004: analyses of cross-sectional studies *Heart* 2006;92:468-473.

67. Palatini P, Julius S. The physiological determinants and risk correlations of elevated heart rate *Am J Hypertens* 1999;12:3S-8S.

68. Inoue T, Oshiro S, Iseki K, et al. High heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort *Jpn Circ J* 2001;65:969-973.

69. Rochon PA, Anderson GA, Tu JV, et al. Use of β -blocker therapy in older patients after acute myocardial infarction in Ontario Can Med Assoc J 1999;161:1403-1408.

70. Simpson E, Beck C, Richard H, Eisenberg MJ, Pilote L. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence Am Heart J 2003;145:438-444.

71. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial Circulation 2003;107:817-823.

72. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina Eur Heart J 2005;26:2529-2536.

73. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations Hypertension 1997;30:1267-1273.

74. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients Circulation 1995;91:1659-1668.

75. Nakagawa M, Iwao T, Ishida S, Yonemochi H, Fujino T, Saikawa T. Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects Heart 1998;79:493-496.

76. Kristal-Boneh E, Harari G, Weinstein Y, Green MS. Factors affecting differences in supine, sitting, and standing heart rate: the Israeli CORDIS study Aviat Space Environ Med 1995;66:775-779.

77. Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension consensus meeting J Hypertens 2006;24:603-610.

78. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other

Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10(Suppl 1):S1-S78.

79. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update Circulation 2006;113:2363-2372.

2. СТРУКТУРНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНУСОВОГО УЗЛА

2.1. Анатомия и электрофизиология синусового узла

Анатомия СУ. О наличии единого источника ритма сердца предполагалось [10] еще до описания его морфологического субстрата. По данным гистологических исследований А. Keith, М. Flack [11] было показано существование так называемого синусового (синоатриального) узла (СУ), выполняющего роль водителя ритма.

СУ располагается в стенке правого предсердия, в большинстве случаев несколько латеральнее устья верхней полой вены [12-15]. Его передняя часть («голова») лежит субэпикардially у начала пограничной борозды (*sulcus terminalis*), задне-нижняя часть («тело» и «хвост») постепенно внедряется в мускулатуру пограничного гребня (*crista terminalis*) по направлению к нижней полой вене. Длина СУ у взрослого человека от 10 до 18 мм, ширина центральной части – 3-5 мм, толщина 1-2 мм.

По данным недавнего исследования, основанного на результатах электроанатомического картирования, форма СУ луноподобная, в среднем 13,5 мм длиной, не проникающая через футляр фиброзной капсулы, края неровные, с лучевыми проникающими структурами в миокард предсердий. Это создает потенциальные возможности для множественного проникновения и распространения волны возбуждения в предсердия. В 72% случаев тело СУ располагается субэпикардially, в 28% случаев – субэндокардially.

Клетки СУ гистологически отличимы от клеток сократительного миокарда предсердий и могут распознаваться даже при небольшом увеличении [16-19]. Ориентирами при идентификации СУ являются также выраженная узловая ар-

терия, определяемая в большинстве случаев, и соединительнотканый матрикс. На границе СУ определяется переходная зона между клетками узла и рабочего миокарда предсердий [14, 36].

Центральная часть СУ называется «компактной зоной», в ней сосредоточены клетки длиной от 5 до 10 мкм, имеющие округлую или овальную форму. Поскольку в их цитоплазме мало миофибрилл, митохондрий и трубок, они кажутся бледными (P-pale). Эти P-клетки собраны в окруженные мембраной структуры, напоминающие гроздья винограда [15, 17-20]. В мембранах клеток СУ, обеспечивающих автоматическую активность водителей ритма, расположены Са-каналы Т- и Z-типов.

В СУ отчетливо выявляются 2 типа клеток: в центре СУ («главный пейсмекерный центр») находятся маленькие, организованные в петли клетки, без экспрессии коннексина 43[21]. Клетки на периферии СУ были большие, расположены преимущественно параллельно, часто смешаны с предсердными клетками. Вокруг СУ, в предсердиях расположены другие типы клеток: предсердные миоциты, фибробласты, адипоциты.

Более чем у половины людей через центр СУ проходит одна большая артерия, которая продолжается в стенке правого предсердия либо заканчивается в узле. Артерия СУ является прямым продолжением первой предсердной ветви, отходящей у 60-70% людей от правой венечной артерии; у остальных людей артерия СУ берет начало от огибающей ветви левой венечной артерии [12, 22].

2.2. Иннервация СУ

СУ богато иннервирован холинергическими и адренергическими волокнами. 25% β -адренорецепторов СУ относятся к β_2 -типу, реагирующие в большей мере на адреналин с учащением синусового ритма. На его автоматическую функцию воздействуют правосторонние блуждающий и симпатический нервы, вызывающие отрицательный и положительный хронотропные эффекты, соответственно [23-25]. В экс-

периментальной работе А. Кулбока и соавторы (2005) [26] показали, что в вентральной и латеральной зонах правого предсердия расположены симпатические нервы, в дорсальной – парасимпатические. Наибольшая чувствительность к ацетилхолину отмечается в центральной части СУ, где, по-видимому, возрастает плотность мускариновых холинорецепторов [27].

По данным D.C. Randall (2003) [28], множественные агрегации нейронов симпатического и парасимпатического отдела ВНС вовлечены в регуляцию функции СУ, в различных ситуациях вызывая симпатическо-парасимпатическое взаимодействие, и могут взаимно влиять также на предсердную хронотропную, дромотропную и инотропную функции.

2.3. Свойства автоматизма СУ

Автоматизмом называют способность специализированных клеток миокарда спонтанно вырабатывать импульсы [20, 29, 31]. В основе этого явления лежит медленная диастолическая деполяризация, постепенно понижающая мембранный потенциал до уровня порогового потенциала, с которого начинается быстрая деполяризация мембраны или фаза 0. Максимальный диастолический потенциал (потенциал покоя) клеток компактной зоны СУ низкий – 50 мВ, поэтому им свойственен медленный электрический ответ, т.е. низкая максимальная скорость деполяризации, небольшая амплитуда и малая реверсия фазы 0 потенциала действия [20]. Потенциал действия практически не чувствителен к тетродотоксину – веществу, блокирующему быстрые Na-каналы.

В соответствии с современной моделью автоматической активности DiFrancesco-Noble [31, 32], спонтанная диастолическая деполяризация обязана своим происхождением ионным механизмам, среди которых, прежде всего, следует назвать неспецифический ток I_f , переносимый преимущественно ионами Na^+ , входящими в клетку. На долю тока I_f приходится только 20% этой активности. Угнетение задержанного выходящего K^+ тока (I_k) обеспечивает до 80% автоматической активности СУ [33]. Нельзя не упомянуть о токе I_{Ca} , ак-

тивация которого представляется необходимой для достижения порогового потенциала возбуждения этих клеток [32].

Несмотря на достаточно интенсивные исследования в области изучения функции ритмовождения синусового узла, по мнению I. Kodama [34], ионные механизмы этого процесса остаются до конца не ясными, и представляют собой довольно сложный процесс.

По мнению Irisawa H. et al. (1993) [35], единственным током, формирующим в этих клетках фазу 0 потенциала действия, является медленный входящий ток I_{Si} , переносимый ионами Ca^{++} . Ток I_{Si} угнетается блокаторами медленных каналов мембраны: ионами Mn^{++} , Ni^{++} , а также верапамилем. Скорость проведения импульса в центральной части СУ невелика – 0,05-0,2 м/с.

Как считает Le Heuzey JY. (2004) [36], физиология СУ является более сложной. Несколько ионных токов вовлечены в процесс спонтанной диастолической деполяризации: медленный и транзиторный кальциевый ток, задержанный калиевый ток и I_f ток – «пейсмекерный ток».

«Доминирующее пейсмекерное место» [20, 31] находится в центре компактной зоны СУ, в участке площадью 0,3 см². Именно здесь найдены группы узловых клеток (≈ 5000) с синхронной электрической активностью и с наибольшей скоростью спонтанной диастолической деполяризации, т.е. с самым высоким уровнем автоматизма. По направлению от центра к периферии СУ сосредоточены удлиненные переходные Т-клетки (transitional), промежуточные по своим размерам и сложности между «узловыми» и сократительными предсердными клетками [18, 19]. Они расположены более регулярно, в них возрастает число миофибрилл, больше имеется различных межклеточных соединений. Морфологические изменения переходных клеток коррелируют с их постепенной эволюцией от автоматического к неавтоматическому типу. Потенциал покоя этих клеток возрастает (60-65 мВ), повышается амплитуда фазы 0 и ее чувствительность к тетродотоксину, понижается скорость спонтанной диастолической деполяризации.

В исследовании J.Y. Le Heuzey [36] было показано, что в организации клеток СУ есть доминирующие и латентные клетки. Внутриузловой сдвиг (pacemaker shift) доминирующей пейсмекерной группы клеток может наблюдаться под воздействием ряда внешних факторов. Позитивные хронотропные стимулы индуцируют сдвиг доминирующей пейсмекерной группы клеток к цефальной части СУ, тогда как негативные хронотропные стимулы вызывают сдвиг к каудальной части узла.

В значительной степени результаты последней работы подтверждаются R.B. Schuessler (2003) [37], который доказал, что клетки СУ проникают в окружающие его предсердные миоциты в разных местах, поэтому активация предсердия может инициироваться в нескольких местах одновременно. Имеется несколько типов клеток в СУ с различной «внутренней» частотой генерации импульса, что в комбинации с неоднородным распределением рецепторов ВНС создает сложную систему инициации процесса активации предсердий. Автор также делает предположение, что в пределах СУ может существовать специализированный путь проведения импульса.

Предложено несколько моделей СУ: мозаичная [38] и градиентная [39, 40]. В соответствии с первой, авторы предлагают радикальную реинтерпретацию существующей структуры СУ для объяснения региональных различий в электрической активности между периферией и центром СУ. Согласно мозаичной модели, это различие является результатом смешения предсердных клеток и однородных (uniform) клеток СУ от периферии к центру, тогда как при альтернативной градиентной модели предсердных клеток внутри узла нет, а различия в электрической активности связаны с внутренними свойствами автоматических клеток СУ, которые меняются градиентно пропорционально размерам узловых клеток (уменьшаются от периферии к центру СУ) [38].

В последующем, Н. Zhang и соавт. (2001) [41] в работе с использованием компьютерных технологий реконструкции структуры и электрических потенциалов показали непригод-

ность мозаичной модели СУ для интерпретации процессов электрической активности.

2.4. Механизмы регуляции автоматизма СУ

С электрофизиологических позиций интервал между сокращениями сердца равен отрезку времени, в течение которого мембранный потенциал покоя в клетках СУ смещается до уровня порогового потенциала возбуждения. Три механизма оказывают влияние на продолжительность этого интервала и, следовательно, на ЧСС [20, 31].

Первый из них – скорость спонтанной диастолической деполяризации. При ее возрастании пороговый потенциал достигается быстрее и происходит учащение синусового ритма. Противоположный эффект ведет к урежению синусового ритма. Второй механизм, оказывающий влияние на уровень автоматизма СУ – изменение мембранного потенциала покоя его клеток (максимального диастолического потенциала). При увеличении этого потенциала, т.е. при гиперполяризации клеточной мембраны, требуется больше времени для достижения порогового потенциала возбуждения. Следствием такого эффекта будет уменьшение ЧСС. Третий механизм – изменение порогового потенциала возбуждения. Его смещение по направлению к нулю удлиняет путь диастолической деполяризации и способствует урежению синусового ритма. Приближение порогового потенциала к потенциалу покоя сопровождается учащением ЧСС. Возможны и различные комбинации трех основных электрофизиологических механизмов, регулирующих автоматизм СУ.

Преобладание СУ над остальными водителями ритма, рассеянными в проводящей системе сердца, обеспечивается, прежде всего, присущим ему более высоким уровнем автоматизма (скоростью спонтанной диастолической деполяризации), что приводит к опережающей разрядке латентных автоматических центров синусовыми импульсами [42]. В этом проявляется «иерархия» автоматизма. Другой фактор, способствующий осуществлению ведущей роли СУ – сверхчас-

тое подавление (overdrive suppression) скрытых пейсмекеров, т.е. временное подавление или угнетение их спонтанной активности после частой разрядки. В основе этого явления лежат уменьшение скорости спонтанной диастолической деполаризации, гиперполяризация автоматических клеток и смещение их порогового потенциала возбуждения к менее отрицательным величинам.

Еще один механизм, ограничивающий функцию скрытых водителей ритма – электротоническое взаимодействие между сократительными и автоматическими клетками (Wit A., Cranefield P., 1982) [43].

Изменения нормального автоматизма в СУ или в скрытых автоматических центрах являются причиной возникновения таких аритмий, как синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, медленные выскальзывающие комплексы и ритмы, миграция наджелудочкового водителя ритма, АВ диссоциация.

Регуляция сердечного ритма в физиологических условиях является результатом ритмической активности пейсмекеров СУ, модулирующего влияния ВНС и ЦНС, ряда гуморальных и рефлекторных воздействий [24, 44-49]. В норме основное модулирующее влияние на сердечный ритм оказывает ВНС. При этом симпатический отдел стимулирует деятельность сердца, а парасимпатический ее угнетает. ЦНС контролирует относительные уровни активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС обычно по механизму обратной связи. Вегетативная иннервация различных отделов сердца неоднородна, в частности, в узловой ткани преобладают эффекты парасимпатического отдела. Кроме того, при одновременной активации обоих отделов ВНС их эффекты не складываются алгебраическим образом и не имеют линейной зависимости [24]. Имеется асимметрия и в иннервации сердца как симпатическими, так и парасимпатическими нервами.

Деятельность ВНС находится под влиянием ЦНС. В продолговатом мозге расположен сердечно-сосудистый центр, объединяющий парасимпатический, симпатический и сосудодвигательный центры. Регуляция этих центров осуще-

ствляется подкорковыми узлами и корой головного мозга [44].

Рефлекторная регуляция сердечной деятельности обеспечивается деятельностью ряда специфических рефлекторных механизмов: барорецепторного рефлекса, рефлекса Бейнбриджа, хеморецепторного рефлекса. При активации специализированных рецепторов в соответствующих зонах афферентные импульсы поступают в ЦНС, вызывают соответствующие реакции, и по эфферентным симпатическим и/или парасимпатическим волокнам импульсы вызывают изменение состояния как сердца в целом, так и СУ в частности [44].

Ряд других факторов, участвующих в поддержании гомеостаза организма, влияет на ЧСС. Так, значительное увеличение ЧСС наблюдается при снижении в крови уровня калия, увеличении содержания кальция и уровня pH при отсутствии значимых изменений активности ВНС при этом [50].

Имеются также сведения [51], что оксид азота (NO) может играть важную роль в контроле ЧСС, стимулируя клетки СУ (*in vitro* и *in vivo* повышает ЧСС на 10-12%).

Таким образом, СУ представляет собой сложную, очень тонко организованную структуру сердца, выполняющую функцию основного доминирующего водителя ритма, на деятельность которого влияют многие внутренние и внешние факторы, нарушение любого из них может приводить к значительному изменению его работы.

Патофизиология нарушений автоматизма СУ при ДСУ

В норме пейсмекерный комплекс СУ представляет собой экстенсивную структуру в правом предсердии. Детальное описание этого комплекса дано в работе J.P. Voineau и соавторов [52]. Зубец Р синусового генеза возникает при активации пейсмекерного комплекса, расположенного на площади от соединения верхней полой вены и ушка правого предсердия и в нижнем направлении вдоль *sulcus terminalis* почти до нижней полой вены. По данным электроанатомического кар-

тирования предсердий, проведенного данными авторами, показано, что раннее возбуждение клеток может происходить более чем в 1 зоне пейсмекерного комплекса, а активация симпатической нервной системы приводит к доминированию краниальных фокусов, тогда активация вагуса – к доминированию каудальных.

По данным P.Sanders и соавторов (2004) [53], у пациентов с ДСУ наблюдается изменение нормального мультицентрического порядка активации (часто выявляется уницентрический автоматический комплекс), каудальный сдвиг пейсмекерного комплекса и изменения проводимости – замедление проведения импульса, двойные и фракционированные потенциалы в сочетании с зонами низкого вольтажа и наличием эффекта scar. Кроме нарушений автоматизма СУ, могут наблюдаться и признаки структурного и функционального ремоделирования предсердий [54-56]. В более ранних работах [57, 58] также отмечались похожие изменения (удлинение продолжительности зубца Р, фракционирование предсердной волны на электрограмме).

ДСУ характеризуется нарушением автоматической функции СУ и (или) сино-атриальной проводимости, обусловленных органическими (intrinsic) или вегетативными (extrinsic) причинами.

В работе E. Schulze-Bahr [59] приводятся доказательства связи некоторых «идиопатических» форм ДСУ с врожденной, генетически детерминированной дисфункцией ионных каналов (If) пейсмекерных клеток.

В патогенезе вегетативной ДСУ значительную роль могут играть нейрогенные механизмы (дискоординация центральных и периферических механизмов – доминирование активирующих церебральных влияний при функциональной недостаточности периферических, в большей степени – симпатических) [60].

Феномен электрофизиологического ремоделирования СУ

Согласно определению, приводимому в работах М. Franz и соавторов; S. Nattel и L. Yue [61, 62], термин «ремоделирование» означает электрофизиологические и структурные изменения, способствующие поддержанию и повторному возникновению фибрилляции предсердий (ФП). ФП является наиболее часто встречающейся устойчивой аритмией [63]. В течение последних лет в ряде экспериментальных и клинических исследований выявлен ряд интересных фактов, объясняющих, почему «ФП порождает ФП» [64], т.е. выявлены внутренние механизмы природы прогрессирования этой аритмии. Первый состоит в изменении электрических свойств предсердий, а именно, в укорочении эффективного рефрактерного периода предсердий (ЭРПп) и потере адаптации его величины к ЧСС [65, 66], эти эффекты называют *электрическим ремоделированием*. Во-вторых, на основе данных экспериментальных моделей было показано, что ФП ассоциируется с изменениями в ткани и клеточной архитектуре [67, 68]. По аналогии эти изменения были названы *структурным ремоделированием*. Вместе эти механизмы повышают возможность образования в предсердиях множественных петель возбуждения, частую активацию предсердий и дисперсию рефрактерности [65, 69].

Феномен ЭФР предсердий был четко продемонстрирован как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [70, 71]. В некоторых из них было показано, что в этот процесс наряду с предсердиями вовлекается и СУ [72-76]. Наиболее детально ЭФР изучено при ФП [66, 67, 74, 77].

Исследования 90-х годов [74, 78-81] были направлены на изучение вопроса – как большая ЧСС вызывает ремоделирование электрофизиологических свойств предсердных клеток. Длительная ЭС предсердий с высокой частотой у экспериментальных животных [74, 77, 82] достаточно часто вызывала ФП, обуславливающую развитие обратимого ЭФР предсердий, заключавшегося в укорочении ЭРПп и потере адаптации рефрактерности к возрастающей ЧСС или ЭС. Дейст-

вительно, в норме взаимоотношение ЭРПп и ЧСС обратное – при замедлении ритма ЭРПп укорачивается, а при увеличении ЧСС увеличивается [64]. Нарушения внутрипредсердной проводимости могут способствовать поддержанию ФП так же, как и дисперсия ЭРПп [77, 83].

Результаты исследований у человека подтверждают концепцию частотно индуцированного ремоделирования в предсердиях, показывая, что длительность предсердного монофазного потенциала действия после прекращения ФП укорачивается, и степень этого укорочения коррелирует с неспособностью удержания синусового ритма [80, 84]. Кроме того, было показано, что ЭРПп также теряет функцию адаптации к ЧСС [64]. Ионной основой укорочения потенциала действия предсердий может быть уменьшение токов I_{to} и I_{Ca} [80]. Показано [83], что в предсердных клетках больных хронической ФП уменьшен выходящий ток K^+ .

Ремоделирование СУ

СУ в состоянии генерировать импульсы и проводить их к относительно большой массе миокарда предсердий без электротонического подавления автоматизма СУ. Функция СУ в норме зависит от комплекса взаимодействий – образования импульса в пейсмекерных клетках, проведения к предсердиям, модуляции вегетативной нервной системы (ВНС). Сверхчастое подавление автоматизма СУ широко используется как средство определения функции СУ [86, 87]. К. Kunitaga et al. [88] отметил, что у пациентов с изолированной ФП (Ione) после кардиоверсии ВВФСУ достоверно больше, чем в контрольной группе. В более ранних исследованиях [81, 89] показано, что ФП ассоциируется с нарушением внутрипредсердного проведения вследствие ЭФР. В работе E. Manios и соавторов [90], представлены данные о влиянии хронической ФП (длительностью более 3 месяцев) на функцию СУ. Клинически интересным и важным может быть соотношение уязвимости предсердий к индукции ФП и ремоделирования СУ у больных с хронической ФП. В отношении влияния на функцию СУ частой стимуляции или спонтанной

тахикардии с высокой ЧСС имеются противоречивые данные. Так, С. Kirchhof и М. Allessie [38] продемонстрировали, что при ФП имеет место блокада входа в СУ высокой степени. При этом подавления функции автоматизма СУ в этом исследовании не отмечено. Напротив, в другом экспериментальном исследовании [67] было показано, что после прекращения ФП наблюдается удлинение времени восстановления функции СУ, продолжительности зубца Р, и уменьшение истинного ритма СУ. Похожие результаты показаны в работе М. S. Sprach и соавторов [91], Е. G. Manios и соавторов [90].

Кроме того, по данным авторов [64], после прекращения индуцированной ЭС ФП длительностью от 10 до 14 недель, функция СУ остается угнетенной, что увеличивает вероятность вовлечения в процесс ЭФР и СУ тоже. Вероятно, брадикардия при синдроме брадикардии-тахикардии частично обусловлена эффектом ЭФР СУ при тахикардии [92]. Это мнение подтверждено и в недавних исследованиях I. Zupan et al. [93]. В экспериментальном исследовании на собаках изучено влияние частой стимуляции (400 имп/мин в течение 16 дней) на функцию СУ и внутрипредсердную проводимость. По данным этого исследования выявлено, что частая ЭС предсердий вызывает признаки дисфункции СУ и увеличение времени внутрипредсердной проводимости. Эти проявления исчезают через 4 недели после прекращения ЭС. Авторами сделан вывод, что обратимое ЭФР происходит при частой стимуляции как в предсердиях, так и в СУ.

Сочетание дисфункции СУ и ФП встречается в клинической практике довольно часто, и их соотношение до сих пор полностью не очерчено. Предполагалось, что длительная ФП может приводить к электрофизиологическому и структурному ремоделированию СУ, проявляющемуся клинически как дисфункция СУ. Недавно в исследовании [94] у 20 больных с ФП и длительными паузами при переходе к синусовому ритму было показано, что проведение аблации у этих больных способствовало улучшению показателей автоматизма СУ. Проводилась аблация области легочных вен и линейная – предсердий. Функция СУ определялась многократно в течение 6 месяцев. У большинства пациентов [47, 78] отсут-

ствовали эпизоды ФП, возросла средняя и максимальная суточная ЧСС, уменьшилось корригированное ВВФСУ (с 600 до 400 мс). Отсутствовали данные за синусовую брадикардию или паузы. Т.е. у больных ФП длительные синусовые паузы при восстановлении ритма могут быть следствием угнетения СУ при ФП, но это состояние (ремоделирование СУ) обратимо – устраняется после проведения аблации.

Роль ВНС в процессе ЭФР

В последнее время в нескольких исследованиях показана роль ВНС, особенно вагуса в процессе ЭФР [95-97]. Данные клинических наблюдений также подтверждают, что повышенный тонус парасимпатической нервной системы влияет на происхождение, по меньшей мере, некоторых форм пароксизмальной ФП [98]. В работе Y. Vlaauw et al [95] показано, что при ЭС в течение 24 часов возрастает дисперсия ЭРПп и тонус вагуса, однако в данной работе не применялась ПБ для изучения прямого влияния вагуса на период восстановления ритма после прекращения ЭС. В некоторых работах приводятся противоречивые результаты. Так, в исследовании A. Goette и соавторов [80] было показано, что ВНС существенно не влияет на ЭРПп. Однако, по данным P. Schauer et al [99], ЭРП 7 предсердных зон укорачивается при супрамаксимальной билатеральной стимуляции вагуса. Результаты исследований [100] показывают, что вагусная или полная автономная блокада не предотвращают электрофизиологического ремоделирования предсердий, но высокий тонус вагуса ассоциируется с повышенной дисперсией ЭРПп во время восстановительного периода после частой ЭС предсердий. Это может свидетельствовать о синергизме эффектов вагуса и симпатического нерва на рефрактерный период предсердий [101]. В недавних исследованиях было показано, что увеличение дисперсии ЭРПп обусловлено региональными различиями в восстановлении ЭРПп от феномена ЭФР [102]. Причина гетерогенности восстановления обусловлена вагусным воздействием, в том числе и неоднородным распределением иннервации предсердий. От гетерогенности

ЭРПп в значительной степени зависит и продолжительность ФП, и уязвимость предсердий к индукции ФП [71, 84]. Более того, детальное картирование выявило, что локальная гетерогенность ЭРПп была центральным звеном в способности преждевременных экстрастимулов индуцировать ФП. Re-entry инициировалось в зонах с более коротким ЭРПп. Индуцированная тахикардией пространственная гетерогенность зон ремоделирования ЭРПп является важным фактором в генерации субстрата возникновения ФП [98].

Молекулярные механизмы ремоделирования

Исследование молекулярных механизмов ремоделирования было сфокусировано главным образом на изучении функций ионных каналов и протеинов, вовлеченных в гомеостаз кальция. Внезапное увеличение ЧСС, как при ФП, вызывает немедленное уменьшение длительности потенциала действия миоцитов [65], это приводит к уменьшению ЭРПп и укорочению длины волны ре-ентри. Такая краткосрочная адаптивная реакция обусловлена функциональными изменениями в L – типе Ca^{2+} каналов, вследствие перегрузки кальцием [76, 102], что лежит в основе изменения потенциала действия [103, 104]. Вторично влиять на этот процесс может уменьшенная экспрессия K^{+} каналов [65].

Структурное ремоделирование

В дополнение к электрофизиологическим изменениям и нарушениям функции ионных каналов ФП вызывает и морфологическую перестройку отделов сердца [172, 67, 68]. У пациентов с предсердными аритмиями выявлены миолиз и накопление гликогена, лизосомальная дегенерация [68]. В экспериментальных исследованиях на животных [66, 67] выявлено увеличение митохондрий, накопление гликогена, потеря саркоплазматического ретикулума и сократительных элементов. Эти изменения напоминают подобные при гибернации миокарда [66, 68], что может негативно влиять на сократимость и приводить к «оглушенности» предсердий. Наблюдаются и другие электрофизиологические и структурные

нарушения, включая дилатацию предсердий [105-107], изменения в митохондриях [76], экспрессию коннексина 43 [83], распределение коннексина 40, размер клеток [108]. Может быть важным угнетение функции СУ, а также развитие нарушения проводимости в предсердиях [83].

Клиническое применение информации, приведенной в этих электрофизиологических исследованиях, очевидно. Как подчеркивают R. Tieleman и соавторы [71], уменьшение процесса ремоделирования может предотвращать или уменьшать отрицательные эффекты длительной ФП на частоту успешных кардиоверсий и последующего удержания синусового ритма, восстановления предсердной систолы после кардиоверсии. Также это может открывать путь в поиске новых лекарств и технологий, воздействующих на процесс ремоделирования напрямую, или способствующих удержанию синусового ритма. Увеличение активности кальпаиновой системы может приводить к структурному ремоделированию предсердных миоцитов, и это может объяснять задержку в восстановлении сократительной функции предсердий после кардиоверсии [109, 110]. В кальпаиновую систему (кальций-зависимых нейтральных протеаз) входят кальпаины I и II, и кальпостатин – ингибитор этих протеаз. При повышении внутриклеточного кальция происходит активация данных ферментов, что приводит к энзиматическому разрушению коннексов – белков, участвующих в поддержании нормальных межклеточных связей, белков цитоскелета, мембран-связанных ионообменных белков), что приводит к ремоделированию, нарушениям проведения сигнала, апоптозу (программированной клеточной смерти). Так, эти авторы [63] отметили повышение кальпаина I при пароксизмальной (в 2 раза) и постоянной (в 3 раза) формах ФП, что коррелировало с укорочением ЭРПп. Похожие данные были получены и другими авторами [111]: активность кальпаина I значительно выше (в 3-3,5 раза) при хронической ФП в сравнении с синусовым ритмом. В этой связи селективные ингибиторы кальпаина I могли бы иметь точку приложения в лечении и профилактике ФП [63]. Естественно, объяснение электрофизио-

логического ремоделирования сердца открывает область важных научных исследований в будущем.

Таким образом, в настоящее время идентифицированы следующие механизмы ЭФР при частой ЭС и тахиаритмиях: укорочение ЭРПп, потеря физиологической адаптации рефрактерности к ЧСС. Факторами, способствующими ЭФР и формированию устойчивой ФП, являются замедление проводимости в предсердиях и пространственная гетерогенность ЭРПп. Указанные выше механизмы и факторы обусловлены изменением ионных токов, функций ионных каналов, протеинов, регулирующих функции ионных каналов и гармонизаций, изменением функции и структуры (иннервации) ВНС сердца. ЭФР, изменения функций ионных каналов и протеинов, регулирующих их работу, ассоциируется при ФП с характерными структурными изменениями, которые, в свою очередь, могут вызывать и/или поддерживать первоначальные механизмы электрического ремоделирования предсердий. Доказанные эффекты ЭФР СУ в настоящее время не подкреплены конкретными изученными механизмами этого процесса.

Литература:

1. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестник аритмологии. – 1999. – Т. 11. – С. 53-77.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
3. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. архив. – 2002. – № 9. – С. 5-8.
4. Манак Н.А. Современные взгляды на профилактику ишемической болезни сердца // Медицинские новости. – 2003. – № 5. – С. 15-21.

5. Никитин Я.Г., Корнелюк И.В., Макеев В.В. Нарушения сердечного ритма и проводимости // Руководство по кардиологии / Н.А. Манак, В.М. Альхимович, В.Н. Гайдук и др.; Сост. и ред. Н.А. Манак. – Мн.: Беларусь, 2003. – С. 361.
6. Шевченко Н.М. Кардиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 540 с.
7. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Пер. с англ. В 3-х томах / Под ред. В.Дж. Мандела. – М.: Медицина, 1996. – 480 с.
8. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла : монография. – Гродно, УО «ГрГМУ», 2006. – 220 с.
9. Егоров Д.Ф., Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В. Неинвазивные методы обследования больных с нарушениями функции синусового узла и аномалиями проводящей системы сердца // Новые перспективы в электрокардиостимуляции / Под ред. Ж. Мюжика, Д.Ф. Егорова, С. Барольд – СПб.: Сильван, 1995. – С. 613-667.
10. Wenckebach K.F. Beitrage zur Kennitns der menschlichen Herztatigkeit // Archiv Anat. Physiol. – 1906. – Vol. 2. – P. 297-302.
11. Keith A., Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary division of the vertebrate heart. // J. Anat. Physiol. – 1907. – Vol. 41. – P. 172-176.
12. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
13. Руководство по кардиологии / Н.А. Манак, В.М. Альхимович, В.Н. Гайдук и др.; Сост. и ред. Н.А. Манак. – Мн.: Беларусь, 2003. – 624 с.
14. Anderson J.L., Becker A.E., Trantum-Jensen J. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system – a review // Brit. Heart J. – 1981. – Vol. 45. – P. 67-82.
15. James T.N. Anatomy of the human sinus node. // Anat. Rec. – 1961. – Vol. 141. – P. 109-112.
16. Андерсен Р.Х., Йен Хо, Беккер А.И. Анатомия и гистология проводящей системы сердца // Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Пер. с англ. В 3-х томах, том 1 / Под ред. В.Дж. Мандела. – М.: Медицина, 1996. – С. 40-106.

17. James T. N. Normal and abnormal variations in anatomy of the atrioventricular node and His bundle and their relevance to the patogenesis of reentrant tachycardias and parasystolic rhythms / Cardiac electrophysiology and arrhythmias // Ed. By D.P. Zipes, J.Jalife – Orlando, 1985. – P. 301-310.

18. James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I-structure // Prog. Cardiovasc Dis. – 2002. – Vol. 45, N 3. – P. 235-267.

19. James T.N. Structure and function of the sinus node, AV node and his bundle of the human heart: part II-function // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2003. – Vol.45, N 4. – P. 327-360.

20. Исаков И.И., Кушаковский М.С. Клиническая электрокардиография (нарушения сердечного ритма и проводимости): Руководство для врачей. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1984. – 272 с.

21. Dobrzynski H., Li J., Tellez J. Computer three-dimensional reconstruction of the sinoatrial node // Circulation. – 2005. – Vol. 22, N 7. – P. 846-54.

22. Травин А.А., Михайлин С.И., Филлипов В.В. Хирургическая анатомия синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов сердца // Груд. хир. – 1982. – № 1. – С. 38-42.

23. Братусь Т.Н., Килимоник В.А., Снисаренко А.А. и др. Изменения синусового ритма при вагусной и тотальной экстракардиальной денервации сердца // Физиол. журнал СССР. – 1986. – № 2. – С. 55-61.

24. Леви М.Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца / Физиология и патофизиология сердца // Под ред. Н. Сперелакиса: 2-е изд., исправленное. – М.: Медицина, 1990. – С. 64-91.

25. Balsano F., Marigliano V. Sidedness in the neurovegetative regulation of the cardiovascular apparatus. – Roma, 1981. – 350 p.

26. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. 1999. – № 13. – С. 75-83

27. Bonke F.I.M., Allessie M.A., Kirchhof Ch.J.J. Investigation of the conduction properties of the sinus node / Cardiac elec-

trophysiology and arrhythmias // Ed. By D.P. Zipes, J.Jalife – Orlando, 1985. – P. 73-78.

28. Randall D.C., Brown D.R. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 285, N 5. – P. R1066-1075.

29. Аритмии сердца / Под ред. М.С. Кушаковского Спб., 1999. – С. 410-443.

30. Йордан Дж. Л., Мандел В. Дж. Нарушения функции синусового узла. В книге: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Пер. с англ. В 3-х томах, том 1. / Под ред. В.Дж. Мандела. – М.: Медицина, 1996. – С. 267-346.

31. Di Francesco D. A study of the ionic nature of the pacemaker current in calf Purkinje fibers // Amer. Heart J. – 1984. – Vol. 113. – P. 377-393.

32. Noble D. Ionic bases of rhythmic activity in the heart / Cardiac electrophysiology and arrhythmias // Ed. By D.P. Zipes, J.Jalife – Orlando, 1985. – P. 3-11.

33. Brown H.F., Noble S.J. Membrane currents underlying delayed rectification and pacemaker activity in frog atrial muscle // Circ. Res. – 1975. – Vol. 37. – P. 118-123.

34. Kodama I., Honjo H., Boyett M.R. Are we lost in the labyrinth of the sinoatrial node pacemaker mechanism? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol.13, N 12. – P. 1303-1305.

35. Irisawa H., Brown H.F., Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node // Physiol. Rev. – 1993. – Vol. 73. – P. 197-227.

36. Le Heuzey J.Y. Sinus node and ionic currents: physiology and regulation // Therapie. – 2004. – Vol.59, N 5. – P. 491-494.

37. Schuessler R.B. Abnormal sinus node function in clinical arrhythmias // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14, N 2. – P. 215-217.

38. Verheijck E.E., Wessels A., van Ginneken A.C.G. Distribution of atrial and nodal cells within rabbit sinoatrial node: models of sinoatrial transition // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1623-1631.

39. Honjo H., Boyett M.R., Kodama I. Correlation between electrical activity and the size of rabbit sinoatrial node cells // J. Physiol. – 1996. – Vol. 496. – P. 795–808.
40. Lovell N.H., Cloherty S.L., Celler B.G., Dokos S. A gradient model of cardiac pacemaker myocytes // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2004. – Vol.85, N 2-3. – P. 301-323.
41. Zhang H., Holden A. V., Boyett M. R. Gradient Model Versus Mosaic Model of the Sinoatrial Node // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 584.
42. Удельнов М.Г., Сухова Г.С. Внутривейсмекерное взаимодействие и его роль в генерации автоматического ритма сердца // Успехи физиологических наук. 1986. – Т.17. – С. 23-35.
43. Wit A.L., Cranefield P.F. Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus // Circ. Res. – 1977. – Vol. 41. – P. 435-440.
44. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, переработанное и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
45. Bergfeldt L., Vallin H., Rosenqvist M. Sinus node recovery time assessment revisited: role of pharmacologic blockade of the autonomic nervous system. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 7, N 2. – P. 95-101.
46. Desai J.M., Scheinman M.M., Strauss H.C. Electrophysiologic effects on combined autonomic blockade in patients with sinus node disease // Circulation. – 1981. – Vol. 63. – P. 953-960.
47. Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal // Circulation -. 1997. – Vol. 96. – P. 3224–3232.
48. Kohl P., Hunter P., Noble D. Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 1999. – Vol. 71. – P. 91–138.
49. Polanczyk C.A. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability // Eur. J. Appl. Physiol. – 1998. – Vol. 24. – P. 69–73.

50. Severi S., Cavalcanti S., Mancini E., Santoro A. Effect of electrolyte and pH changes on the sinus node pacemaking in humans // *J. Electrocardiol.* – 2002. – Vol. 35, N 2. – P. 115-124.

51. Musialek P. Nitric oxide stimulation of cardiac pacemaking in the sino-atrial node through the activation of a novel signalling pathway: overview of in vitro and in vivo evidence for a new basic mechanism in the control of heart rate // *Przegl. Lek.* – 2002. – Vol. 59, N 9. – P. 691-694.

52. Boineau J.P., Canavan T.E., Schuessler R.B. Demonstration of a widely distributed atrial pacemaker complex in the human heart // *Circulation.* – 1988. – Vol. 77. – P. 1221-1237.

53. Sanders P., Morton J.B., Kistler P.M. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1514-1522.

54. De Sisti A., Attuel P., Manot S. Electrophysiological determinants of atrial fibrillation in sinus node dysfunction despite atrial pacing // *Europace.* – 2000. – Vol. 2, N 4. – P. 304-311.

55. De Sisti A., Leclercq J.F., Fiorello P. Electrophysiologic characteristics of the atrium in sinus node dysfunction: atrial refractoriness and conduction // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 11, N 1. – P. 30-33.

56. Freitas J., Santos R.M., Figueiredo V. Role of autonomic nervous system and hemodynamics in cardiovascular homeostasis after orthostatic stress // *Rev. Port. Cardiol.* – 2000. – Vol. 19, N 12. – P. 1241-74.

57. Centurion O.A., Isomoto S., Fukatani M. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1993. – Vol. 16. – P. 2022-2033.

58. Liu Z., Hayano M. Abnormalities of electrocardiographic P wave morphology and their relation to electrophysiological parameters of the atrium in patients with sick sinus syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 79-86.

59. Schulze-Bahr E., Neu A., Friederich P. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, N 10. – P. 1537-1545.

60. Федорова В.И., Казиханова А.А., Недоступ А.В., Торопина Г.Г. Нейрогенные механизмы патогенеза дисфункции синусового узла / Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов // *Анналы аритмологии*. – 2005. – № 2. – С. 37.

61. Franz M.R., Kapasik P.L., Li C. et al: Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1785-1792.

62. Nattel S., Li D., Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation: very new insights into very old ideas // *Annu Rev. Physiol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 51-77.

63. Brundel B.J., Ausma J., van Gelder I.C. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54, N 2. – P. 380-389.

64. Wijffels M.C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats // *Circulation.* -.1995. – Vol. 92. – P. 1954-1968.

65. Brundel B.J., Van Gelder I.C., Henning R.H. Ion channel remodeling is related to intra-operative atrial refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation // *Circulation.* – 2001. – Vol.103. – P. 684–690.

66. Ausma J., Wijffels M., Thone F. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat // *Circulation.* – 1997. – Vol.96. – P. 3157–3163.

67. Ausma J., Litjens N., Lenders M.H. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol.33. – P. 2083–2094.

68. Thijssen V.L.J.L., Ausma J., Liu G.S. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation // *Cardiovasc. Pathol.* – 2000. – Vol. 9. – P. 17–28.

69. Brundel B., Henning R.H., Kampinga H.H. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation // *Cardiovascular Research.* – 2002. – Vol. 54. – P. 315–324.

70. Daoud E.G., Weiss R. Remodeling of sinus node function after catheter ablation of right atrial flutter // *J. Cardiovasc.*

Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13, N 1. – P. 20-24.

71. Tieleman R.G., Delangen C., Van Gelder I.C. Regional differences in pacing induced electrical remodeling induces dispersion of refractoriness // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. I-352.

72. Снежицкий В.А. Феномен электрофизиологического ремоделирования предсердий и синусового узла: механизмы развития и патогенез // *Клиническая медицина*. – 2004. – № 11. – С. 10-14.

73. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Роман Т.С. Эффект электрофизиологического ремоделирования синусового узла при частой продолжительной электрической стимуляции предсердий / *Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов* // *Анналы аритмологии*. – 2005. – № 2. – С. 39.

74. Daoud E.G. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600-1606.

75. Kirchhof C.J.H.J., Allessie M.A. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit heart // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 263-271.

76. Morillo G.A., Klein G.J., Jones D.L., Guiradon C.M. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation // *Circulation*. – 1995. – Vol.91. – P. 1588-1595.

77. Daoud E.G., Knight B.P. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1542–1550.

78. Elvan A., Wylie K., Zipes D.P. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 11-18.

79. Elvan A., Zipes D.P. Pacing induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 2953-2960.

80. Goette A., Honeycutt C., Langberg J.J. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P.11.

81. Kirchhof C.J.H.J., Allessie M.A. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit heart // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 263-271.

82. Cotoi S., Gavrilesco S., Pop T., Vicas E. The prognostic value of right atrium monophasic action potential after conversion of atrial fibrillation // *Eur. J. Clin Invest*. – 1972. – Vol. 2. – P. 472-474.

83. Elvan A. Sinoatrial remodeling caused by persistent atrial fibrillation: what is the relationship between postcardioversion sinus node dysfunction and increased atrial vulnerability? // *J. Cardiovsc. Electrophysiol*. – 2001. – Vol. 12. – P. 7-12.

84. Fareh S., Villemaire C., Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 2202.

85. VanWagoner D.R. Outward K^+ currents and $Kv1.5$ K^+ channels are reduced in chronic human atrial fibrillation // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94 (suppl I). – P. I-592.

86. Медведев М. М., Бурова Н. Н. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции для оценки функции синусового узла // *Вестник аритмологии*. 2001. – №. 21. – С. 5-13.

87. Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В., Выговский А.Б. Синдром слабости синусового узла. Спб: 1995, С. 63-107, 133-141.

88. Kiviniemi M.S., Pirnes M.A., Eranen H.J. Complications related to permanent pacemaker therapy // *Pacing Clin. Electrophysiol*. – 1999. – Vol. 22. – P.711-720.

89. Attuel P., Childress R.W., Cauchemez B. Failure in rate adaptation of the atrial refractory period: its relation to vulnerability // *Int. J. Cardiol.* – 1982. – Vol.2. – P.179-197.

90. Manios E.G., Kanoupakis E.M., Mavrakis H.E. Sinus pacemaker function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: is sinus node remodeling related with recurrence? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. – 2001. – Vol. 12, N 7. – P. 807-808.

91. Spach M.S., Dolber P.C., Heidlage J.F. Interactions of inhomogeneities of repolarization with anisotropic propagation in dog atria: A mechanism for both preventing and initiating re-entry // *Circ. Res*. – 1989. – Vol. 65. – P. 1612 -1631.

92. Zipes D.P. Electrophysiological Remodeling of the Heart Owing to Rate // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1745-1748.

93. Zupan I., Kozelj M., Brecej A. Sinus node dysfunction and impairment of global atrial conduction time after high rate atrial and ventricular pacing in dogs // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 26, N 1, (Pt 2). – P. 507-510.

94. Hocini M., Sanders P., Deisenhofer I. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, N 10. – P. 1172-1175.

95. Blaauw Y., Tieleman R.G., Brouwer J. Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats // *PACE*. – 1999. – Vol. 22. – P. 1656.

96. Sutton A.G. The use of atropine for facilitation of direct current cardioversion from atrial fibrillation-results of a pilot study // *Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 712-720.

97. Takei M., Tsuboi M., Usui T. Vagal stimulation prior to atrial rapid pacing protects the atrium from electrical remodeling in anesthetized dogs // *Jpn. Circ. J.* – 2001. – Vol. 65. – P. 1077.

98. Chen Y.J., Tai C.T., Chion C.W. Inducibility of atrial fibrillation during atrioventricular pacing with varying intervals: Role of atrial electrophysiology and the autonomic nervous system // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 10. – P.1578.

99. Schauerte P., Scherlag B.J., Pitha J. Catheter ablation of cardiac autonomic nervous for prevention of vagal atrial fibrillation // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2774.

100. Huang C., Zhao O., Jiang H., Li J. Experimental study of the effect of the vagus nerve on atrial electrical remodeling // *J. Electrocard.* – 2003. – Vol. 36. – P.4.

101. Ingemansson M.P., Holm M., Olsson S.B. Autonomic modulation of the atrial cycle length by the head up tilt test: Non-invasive evaluation in patients with chronic atrial fibrillation // *Heart*. – 1998. – Vol. 80. – P. 71.

102. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Marrakis H.E. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 954.

103. Courtemanche M., Ramirez R.F., Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. H301–H321.

104. Ramirez R.J., Nattel S., Courtemanche M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors and electrical remodeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. H1767–H1785.

105. Boyett M.R., Jewell B.R. Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon electrical activity in the heart // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 1980. – Vol. 36. – P. 903–923.

106. Olgin J.E., Kalman J.M., Chin M. Role of autonomic tone and atrial size on electrical remodeling in a canine model of atrial fibrillation // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (suppl I). – P. I-352.

107. Satoh T., Zipes D.P. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 833–842.

108. Borders M., Ausma J., Thone F. Structural changes of atrial myocardium after chronic atrial fibrillation in the goat // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (suppl I). – P. I-593.

109. Manning W.J., Silverman D.I., Katz S.E. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 1535–1540.

110. Van Gelder I.C., Crijns H.J.G.M., Tieleman R.G. Value and limitation of electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation—importance of arrhythmia risk factors and oral anticoagulation // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2585–2592.

111. Goette A., Arndt M., Rocken C. Calpains and cytokines in fibrillating human atria // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283, N 1. – P. H264–272.

3. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ХРОНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

3.1. Клинические проявления синусовых брадиаритмий

На ранних стадиях заболевания в большинстве случаев течение ДСУ бессимптомно. При прогрессировании болезни пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с симптомами, обусловленными брадикардией. Симптомы часто имеют преходящий характер, изменчивы и непредсказуемы. Прямой зависимости между выраженностью брадикардии, длительностью пауз и клиническими проявлениями нет, так как наличие последних зависит и от других факторов (состояния церебральных и коронарных артерий, ударного объема сердца, артериального давления). В этой связи жалобы, связанные с брадикардией, появляются чаще в пожилом и старческом возрасте. Наиболее часто предъявляются жалобы на обмороки, предобморочные состояния и головокружения, возникающие при приступах сердцебиений, стенокардии или одышке [1-3]. Ввиду относительно низкой специфичности этих симптомов, для правильной постановки диагноза требуется соответствующая настороженность.

Церебральные симптомы

В случае мягких симптомов пациенты предъявляют неопределенные симптомы: утомляемость, повышенная возбудимость, лабильность настроения, забывчивость. При прогрессировании заболевания церебральные симптомы усиливаются: головокружения, нечеткая речь, предобморочные состояния, и, наконец, обмороки. Чаще всего обмороки ассоциируются с выраженной брадикардией.

Кардиальные симптомы. В начале заболевания больные могут отмечать урежение пульса и его неритмичность. При прогрессировании болезни наиболее часто встречаются: при-

ступы сердцебиений, одышка, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность. Приступы сердцебиений обусловлены пароксизмами тахикардии, мерцательной аритмии или синдромом брадикардии-тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность и стенокардия обычно обусловлены гипоперфузией сердца.

Другие симптомы

Гипоперфузия почек может вызывать олигурию. У некоторых пациентов встречаются гастроинтестинальные расстройства

Объективные данные

Данные объективного обследования малоспецифичны, некоторые симптомы могут предполагать заболевание. Наиболее постоянной находкой являются длительные периоды брадикардии, выявляющиеся не менее чем у 75% пациентов. Каждый пациент с необъяснимой значимой брадикардией, вероятно, требует дальнейшего обследования. Изредка при пальпации пульса определяется аритмия. Проведение некоторых проб может помочь в диагностике ДСУ.

Проба Вальсальвы (в норме эта проба вызывает увеличение ЧСС, но этот эффект минимальный или может отсутствовать у больных СССУ).

Массаж каротидного синуса. При проведении процедуры (с соблюдением мер предосторожности) можно спровоцировать возникновение синусовых пауз у пациентов с ДСУ продолжительностью более 3 секунд.

Названные выше пробы должны проводиться под тщательным контролем гемодинамики и мониторингом ЭКГ.

Нами проведено [4] сопоставление клинических признаков (жалобы, клинические группы, нозологические формы, перенесенные заболевания, сопутствующие заболевания) с ЭФП, полученными при ЧПЭС.

У больных 2-й группы (ВДСУ) наиболее часто отмечались следующие жалобы: боли в сердце, перебои в работе

сердца, общая слабость, головокружение, приступы сердцебиений, обмороки, одышка при физических нагрузках (в порядке убывания). При сравнении частоты жалоб у больных 2-й группы с 1-й статистически значимо чаще встречались общая слабость ($p<0,001$), головокружение ($p<0,001$), обмороки ($p<0,05$), одышка при физических нагрузках ($p<0,02$), повышенная утомляемость ($p<0,05$), и, соответственно, реже приступы сердцебиений ($p<0,001$). У больных 3-й группы наиболее часто отмечались следующие жалобы: боли в сердце, головокружение, общая слабость, обмороки, перебои в работе сердца, одышка при физических нагрузках. У больных 3-й группы статистически значимо чаще встречались головокружение ($p<0,02$), обмороки ($p<0,05$), и, соответственно, реже перебои в работе сердца ($p=0,02$), приступы сердцебиений ($p<0,001$), чем у больных подгруппы 1а. Жалобы отсутствовали у 6,9% больных 2-й группы и 4,5% больных 3-й группы.

По данным рангового корреляционного анализа клинических признаков и электрофизиологических показателей в группах 1 (сравнения) и 2 (ВДСУ) статистически значимая слабая прямая корреляционная связь получена для пар перебои в работе сердца и длительность интервала P-Q ($R=0,24$, $p<0,01$), и, соответственно, одышка и ВВФСУполное. В группе 2 – обморок – длительность интервала P-Q ($R=0,20$, $p<0,01$), одышка и ВВФСУполное ($R=0,20$, $p<0,02$). В группе 3 (СССУ) – большее число показателей, из которых клиническое значение могут иметь корреляционные зависимости пар: обмороки – P-Pcp_m ($R=0,31$, $p<0,05$), обмороки – ИРСАУ ($R=-0,31$, $p<0,05$), потемнение в глазах – КВВФСУm ($R=-0,35$, $p<0,05$), предобморочные состояния – P-Pcp_m ($R=-0,33$, $p<0,02$), предобморочные состояния – ИРСАУ ($R=-0,34$, $p<0,02$).

Таким образом, ввиду малоспецифичности клинических симптомов ДСУ их значение в диагностике данного состояния небольшое, основную информацию о состоянии функции автоматизма СУ можно получить с помощью методов функциональной диагностики.

3.2. Инструментальная диагностика нарушений хронотропной функции сердца

Диагностика ДСУ предполагает решение нескольких задач: во-первых, выявление самого факта ДСУ и, во-вторых, проведение дифференциального диагноза между ваготонической и органической формами. Распознавание ДСУ основывается, прежде всего, на правильной оценке жалоб больного и объективных признаков заболевания, среди которых особенно важны доказательства того, что характерная для этого страдания клиническая симптоматика имеет отношение к зарегистрированным на ЭКГ СБ, синусовым паузам, чередованию брадикардии и тахикардии [5-10].

3.2.1. Роль и место электрокардиографии в диагностике нарушений хронотропной функции сердца

3.2.1.1. Стандартная ЭКГ

Должна выполняться всем пациентам, однако ее информативность наиболее высока в тяжелых случаях. Основные проявления ДСУ по данным ЭКГ [11-15] (рис. 3.1-3.6):

- СБ (в том числе неадекватная нагрузке). Обусловлена медленной спонтанной диастолической деполяризацией автоматических клеток СУ.

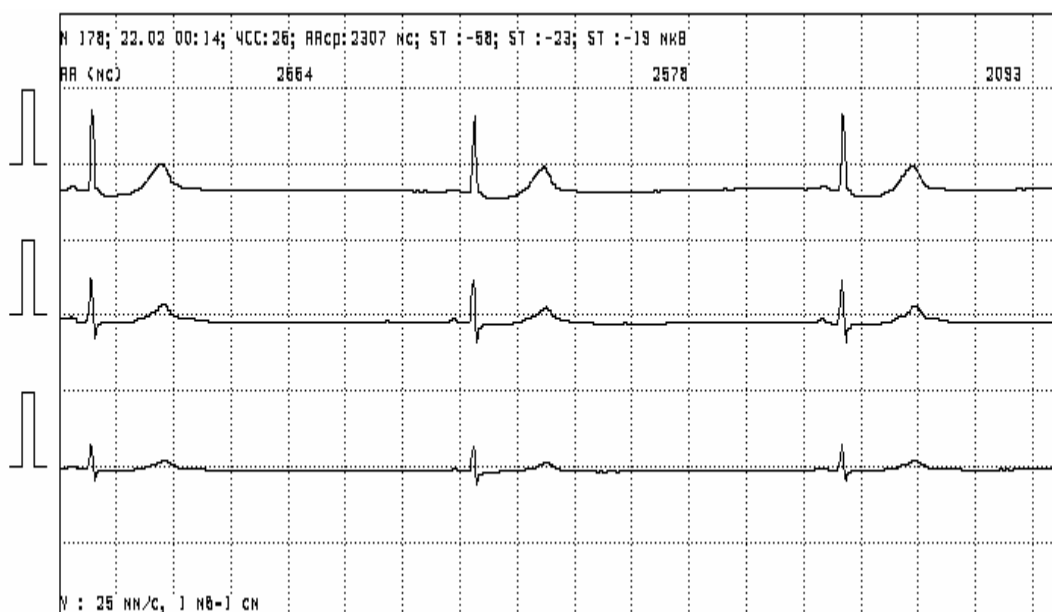


Рисунок 3.1 – Синусовая брадикардия с частотой 26 уд/мин

- ОСУ (синусовая пауза, синус-арест). Вызвана прекращением генерирования импульсов СУ. Диагностическое для ДСУ значение имеют паузы более 3 секунд. У хорошо тренированных спортсменов могут быть паузы более 2 секунд.

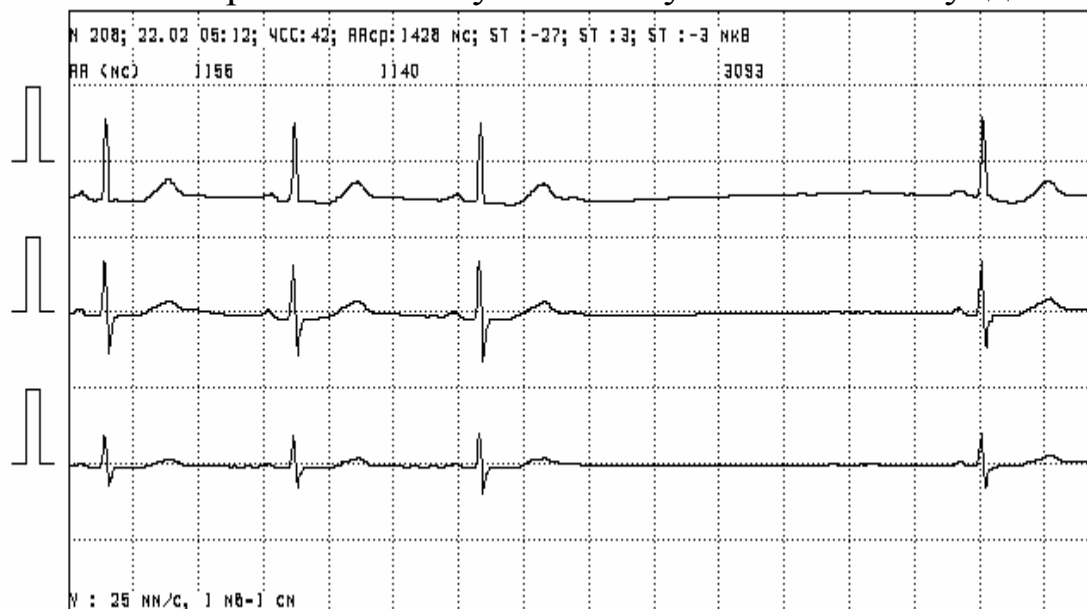


Рисунок 3.2 – Эпизод остановки синусового узла продолжительностью 3093 мс

- СА блокада. Возникающий в СУ импульс не способен к проведению в предсердие. Блокада может локализоваться внутри СУ или в пределах перинодальной зоны. Генерирование импульса в СУ может быть при этом нормальным или аномальным.

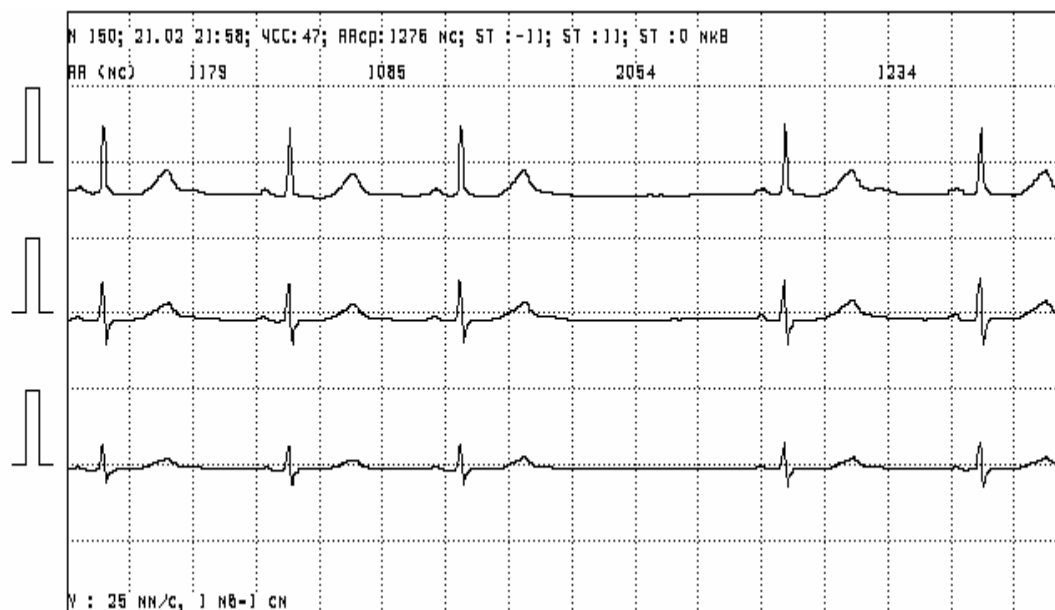


Рисунок 3.3 – Фрагмент записи ХМ ЭКГ – эпизод сино-атриальной блокады 2 степени

- Постэкстрасистолическое угнетение СУ [16]. После предсердных экстрасистол компенсаторная пауза и несколько последующих интервалов Р-Р оказываются длиннее исходного сердечного цикла, или, по описанию В.А. Шульман [1], после экстрасистолы могут возникать продолжительные синусовые паузы, которые могут прерываться выскальзывающими сокращениями из нижележащих центров автоматизма.

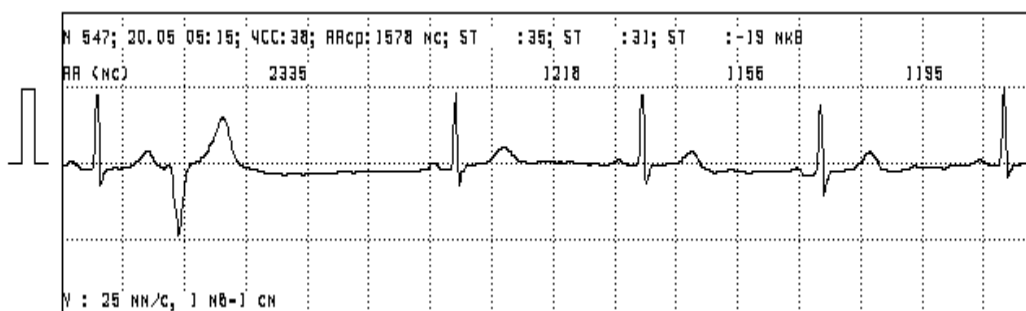


Рисунок 3.4 – Постэкстрасистолическое угнетение СУ (пауза после ЭС величиной 2335 мс, больше предшествующего удвоенного интервала R-R)

- Хроническая форма МА с редкой частотой желудочковых сокращений (как исход CCCУ).

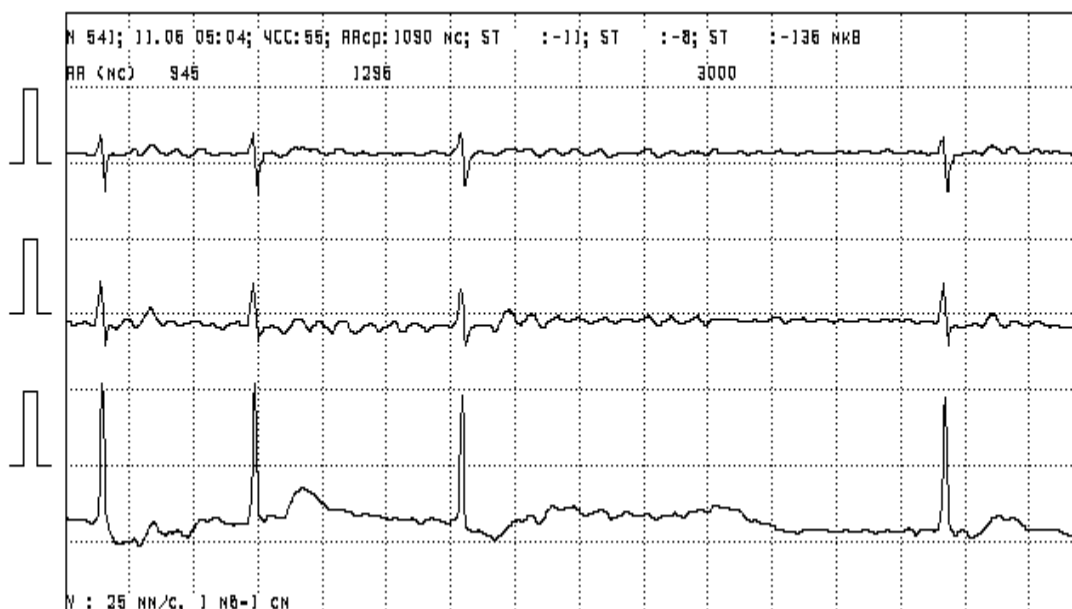


Рисунок 3.5 – Хроническая форма мерцательной аритмии при CCCУ, асистолия желудочков сердца 3000 мс

- Брадикардии-тахикардии – синдром [17, 18] (встречается примерно у 50% пациентов с ДСУ).

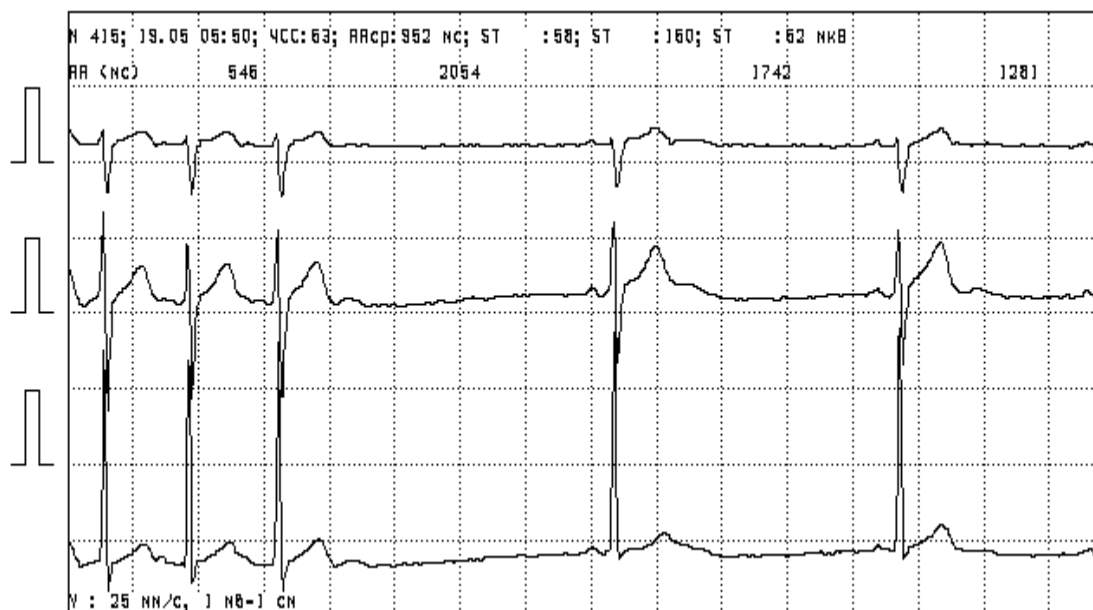


Рисунок 3.6 – Посттахикардическое угнетение синусового узла с предшествующим RR 2054 мс

Характерна картина чередования замедленного синусового ритма или медленного ритма, подчиненного пейсмекера и тахикардии, как правило, наджелудочкового происхождения. Наиболее часто регистрируется мерцательная аритмия, однако нередко встречаются предсердные тахикардии, трепетание предсердий, реципрокная АВ узловая тахикардия. Реже может наблюдаться желудочковая тахикардия. Резкое спонтанное прекращение эпизода тахикардии часто сопровождается чрезмерным угнетением СУ и активности подчиненного пейсмекера, в этом случае возникает длительная пауза в работе сердца.

Стандартная ЭКГ полезна при выявлении постоянной брадикардии, частых эпизодов СА блокад, ОСУ, других нарушений ритма, однако в других случаях, при нечастых эпизодах проявлений ДСУ, этот метод обладает малой информативностью.

3.2.1.2. Холтеровское мониторирование ЭКГ

ХМ ЭКГ – это наиболее информативный тест в диагностике ДСУ [19-24]. Чередующиеся проявления брадиаритмий и тахиаритмий у пациентов с ДСУ часто не обнаруживаются на обычной ЭКГ в покое, более того, важным обстоятельством бывает возможность документировать появление характерных симптомов одновременно с синусовой дизритмией. Данная методика также позволяет выявить все ЭКГ формы ДСУ и другие нарушения ритма. Оценивается средняя, минимальная, максимальная ЧСС днем, ночью и за сутки (рис. 3.7).

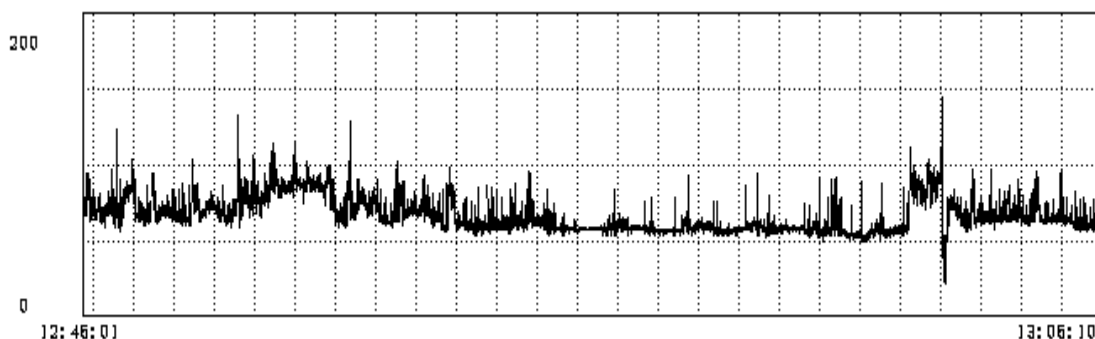


Рисунок 3.7 а) – Гистограмма ЧСС больной с СССУ (ЧСС средняя днем – 69 уд/мин, минимальная – 30 уд/мин, средняя во время ночного сна – 57 уд/мин, мин 50, макс. 84); циркадный индекс – 1.21.

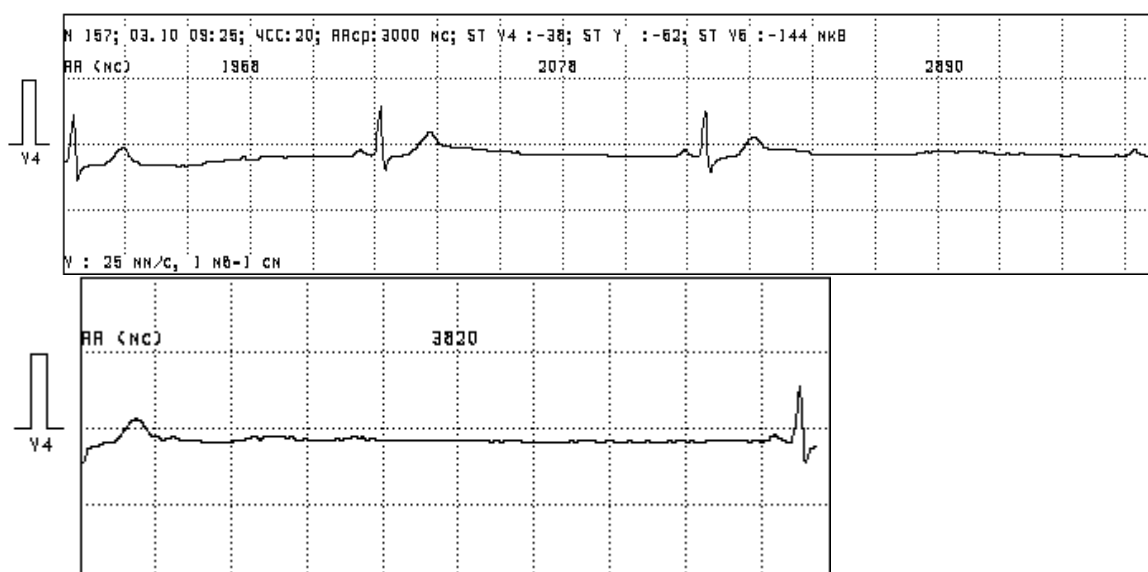


Рисунок 3.7 б) – Пример минимальной ЧСС

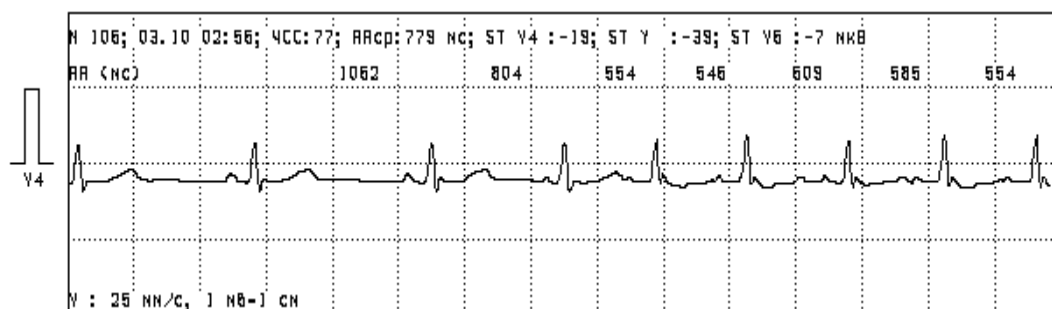


Рисунок 3.7 в) – Эпизод ускоренного наджелудочкового ритма с ЧСС 105 уд/мин

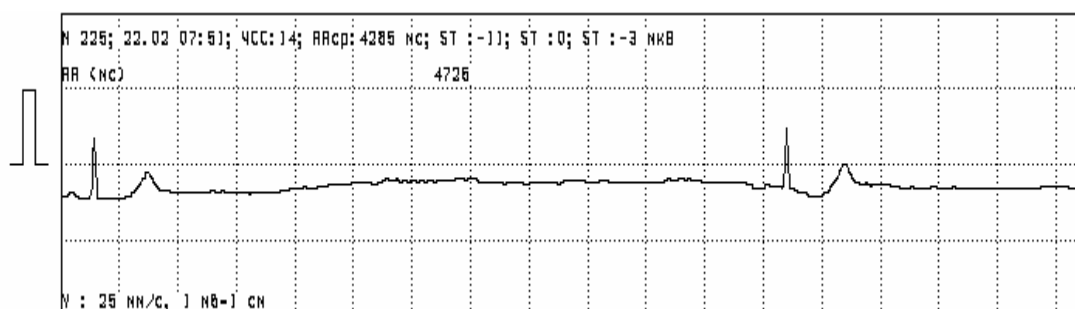


Рисунок 3.7 г) – Остановка синусового узла с паузой длительностью 4285 мс

Определение нормальной функции СУ с учетом возраста, соотношения дневной и ночной ЧСС, реакции ЧСС на нагрузку представляет достаточно сложную проблему [25]. В работе М.М. Медведева и соавторов [7] подчеркивается, что у лиц молодого и среднего возраста информативность ХМ ЭКГ достаточно высока и в ряде случаев при постановке диагноза ДСУ позволяет обойтись без ЭФИ сердца. У людей без заболеваний сердца и другой значимой патологии средняя дневная ЧСС находится в пределах 80-90 уд/мин, средняя ночная ЧСС – 55-70 уд/мин [11, 25].

Важными критериями ДСУ являются эпизоды (в течение нескольких минут и более) синусовой брадикардии с частотой менее 50 ударов в 1 минуту, а еще более надежно менее 40 ударов в 1 минуту [21]. По данным этого же автора [5, 6], при нормальной функции СУ суточная динамика ЧСС у больных старше 16 лет должна отвечать следующим условиям: минимальная ЧСС, выявленная в течение суток, не ниже 40 уд/мин; адекватный прирост ЧСС на фоне физических на-

грузок не менее 90 уд/мин у пожилых пациентов; паузы, обусловленные синусовой аритмией, имеют продолжительность не более 1500 мс днем и 1600 мс ночью, постэкстрасистолическое угнетение СУ – не более 1800 мс; нормальные значения ЦИ. По данным М.С. Кушаковского [25], критерием СССУ является длительность синусовых пауз более 2000-2500 мс. К недостаткам ХМ ЭКГ можно отнести то, что с помощью этого метода практически не представляется возможным дифференцировать СССУ с ВДСУ (Шульман В.А. и соавторы) [1].

Признаки отклонения функции СУ у больных с ваготонической ДСУ, по данным авторов [26-30], включают брадикардию и брадиаритмию, миграцию водителя ритма, паузы, обусловленные синусовой аритмией, постэкстрасистолическим угнетением СУ, СА блокадой, выскальзывающие комплексы и ритмы. Признаки ДСУ могут сочетаться с нарушениями АВ-проведения, особенно в ночное время [21]. На ваготонический характер дисфункции указывают сочетание брадиаритмии с адекватным приростом ЧСС при физических нагрузках и показатели ВСП, рассчитанные во время ночной брадикардии, характерные для высокой парасимпатической активности [21].

У больных с СССУ данные ХМ ЭКГ часто похожи на таковые у больных ваготонической ДСУ. Особенно сложно проводить дифференциальный диагноз у пожилых людей. В ряде случаев выраженная ваготоническая ДСУ и начальные проявления СССУ могут не различаться ни по динамике ЧСС, ни по ее максимальным и минимальным значениям. Кроме того, при длительном течении ваготоническая ДСУ может трансформироваться в СССУ [21]. Принципиальное различие между этими состояниями в том, что ваготонической ДСУ СУ угнетен патологическими парасимпатическими влияниями, а при СССУ определенный уровень ЧСС поддерживается благодаря активности симпатической нервной системы [7].

Установление клинико-электрокардиографического варианта проявлений ДСУ в большинстве случаев возможно с помощью ХМ ЭКГ и/или серии записанных в динамике стан-

дартных ЭКГ. Последнее может быть особенно показательно при ретроспективном анализе многолетних записей ЭКГ. Наиболее легко с помощью ХМ ЭКГ диагностируется синусовая брадикардия, у большинства пациентов она проявляется в течение суток, и в дневное, и в ночное время. Сложнее выявить так называемую хронотропную недостаточность, особенно в случае отсутствия на определенном этапе явных эпизодов брадикардии. Выявление других клинико-электрокардиографических вариантов ДСУ может представлять трудности ввиду невысокой воспроизводимости метода ХМ ЭКГ. В этом случае будет полезным проведение много-суточного мониторингирования ЭКГ и ЧПЭС.

Таким образом, с помощью метода ХМ ЭКГ в диагностике ДСУ можно получить много полезной информации, сопоставить клинические симптомы со степенью выраженности брадикардии и нарушениями ритма, уточнить показания к имплантации ЭКГ. Однако с помощью ХМ ЭКГ трудно дифференцировать ваготонический и органический типы ЭКГ, не всегда можно выявить редкие эпизоды длительных СА блокад и/или ОСУ, посттахикардальное угнетение СУ или хронотропную недостаточность у пожилых людей. С этими проблемами позволяет справиться использование электрофизиологического исследования сердца.

3.2.1.3. Чреспищеводная электрокардиостимуляция

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца выполняется инвазивным [31, 32] либо неинвазивным (ЧПЭС) [5, 15] методами.

ЧПЭС проводится в утреннее время, натощак, без применения седативных препаратов, и не менее чем через 48 часов после отмены антиаритмических лекарственных средств [33, 34]. Перед проведением процедуры пациента знакомят с характером и возможными осложнениями исследования. У всех больных получают письменное информированное согласие на проведение ЧПЭС. Непосредственно перед исследованием проводится врачебный осмотр и регистрация стандартной ЭКГ. Процедуры ЧПЭС проводятся в отдельном поме-

щении, оснащенном дефибриллятором и необходимым набором медикаментозных средств для оказания неотложной помощи и проведения реанимационных мероприятий. Электрод медленно вводится пациенту через нос в пищевод на глубину 35-40 см. Окончательная установка электрода осуществляется по чреспищеводной электрограмме. Под визуальным контролем на экране монитора электрод устанавливают в позиции, обеспечивающей максимальную положительную амплитуду зубца Р, что обычно соответствует нижней части левого предсердия [35, 36]. После установки электрода проксимальный контакт подключается к отрицательной клемме аппарата, а дистальный – к положительной. Начальная частота стимуляции устанавливалась на величину, на 10 импульсов в минуту больше спонтанной ЧСС. Затем постепенно увеличивали амплитуду импульсов до тех пор, пока не удавалось добиться стабильного навязывания искусственного ритма [33, 37].

Определяют следующие показатели: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) – рис. 3.8 [38], скорректированное время восстановления синусового узла (КВВФСУ) [39], соотношение ОВВФСУ [34], полное ВВФСУ, время сино-атриального проведения (САП) [40], эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного проведения (ЭРПав), точка Венкебаха (ТВ). Исследование проводится до и после медикаментозных проб (медикаментозная денервация сердца введением обзидана и атропина, либо только на фоне парасимпатической денервации сердца введением атропина).

Стандартный протокол ЭФИ может быть дополнен предложенным нами ранее [41-42] методом чреспищеводной урежающей стимуляции предсердий (ЧУСП). ЧУСП проводится в ручном режиме, путем плавного уменьшения частоты стимуляции с инкрементом цикла стимуляции около 20 мс, от точки, на 10% превышающей частоту спонтанного синусового ритма, до появления на ЭКГ зубца Р сино-атриального генеза. Определяются следующие показатели: St-St_{last} – длительность последнего интервала St-St между двумя последовательными успешно проведенными импульсами элект-

трокардиостимулятора, интервал выскальзывания синусового узла (ИВСУ) – интервал между последним успешно проведенным импульсом электрокардиостимулятора и первым спонтанным зубцом Р сино-атриального генеза, появившимся несколько ранее (т.е. с опережением) очередного артефакта стимула, гистерезис синусового узла (Hyst) – разница интервалов St-St_{last} и P-P минимальный.

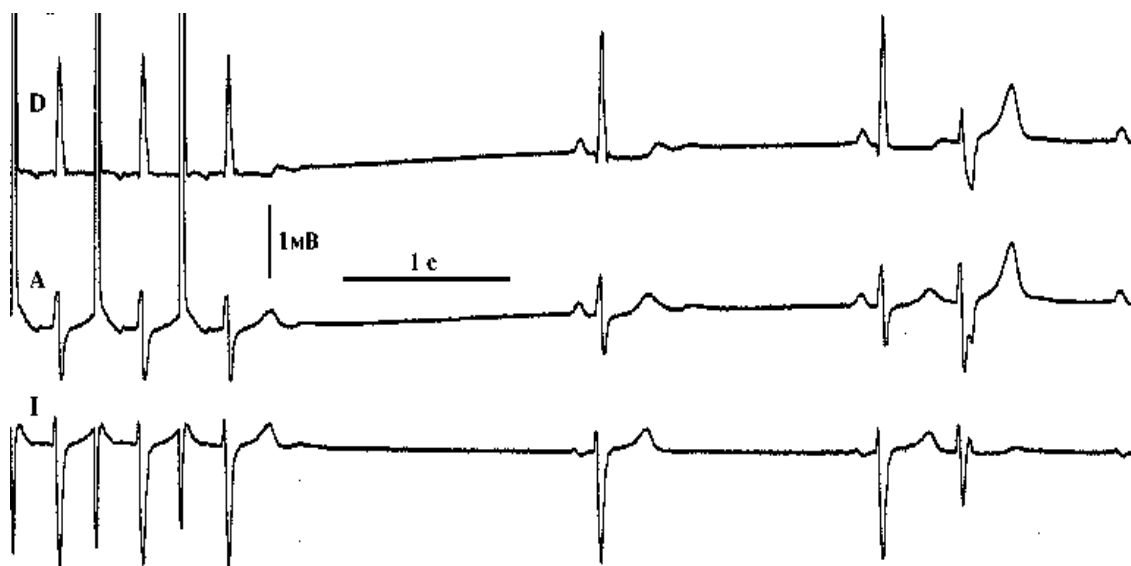


Рисунок 3.8 – Определение ВВФСУ при частоте стимуляции 120 импульсов в 1 минуту (величина ВВФСУ – 2350 мс, КВВФСУ – 1120 мс)

У пациентов с ДСУ наблюдается увеличение показателей автоматизма СУ [44, 45]. В основе метода определения ВВФСУ лежит такое явление, как *overdrive suppression* или сверхчастое подавление [38]. В качестве нормы для ВВФСУ используют величины от 1400 до 1680 мс [1, 46], В.А. Шульман и соавторы [47] при определении методом ЧПЭС верхней границей нормы считают 1540 мс.

Поскольку степень подавления автоматизма СУ при его сверхчастой стимуляции зависит от исходной длины синусового цикла, в показатель ВВФСУ вносят поправку на длину синусового цикла, получая тем самым скорректированное ВВФСУ, или КВВФСУ, верхней границей которого в норме принято считать 540 мс [47].

Время сино-атриального проведения (ВСАП) можно определять прямыми и косвенными методами. Прямым методом считается определение этого показателя при проведении инвазивного ЭФИ и регистрации электрограммы СУ. Косвенные – это методы О. Narula либо Н. Strauss [40, 48]. Более простым и менее трудоемким является метод Narula, поэтому он чаще и применяется на практике. По литературным данным [49, 50], верхняя граница нормы ВСАП колеблется от 72 мс до 300 мс, при определении методом ЧПЭС – 203 мс [152]. ЭРПсу определяется по методике С. Kerr и Н. Strauss [51], предусматривающей преждевременную предсердную экстрасимуляцию после серии предсердных стимулов и нахождения момента интерполирования преждевременного экстрасимула. Определение ЭРПсу на практике применяется редко.

Нами проведено [4] изучение зависимости величин показателей автоматизма синусового узла в зависимости от возраста.

Возраст больных в большей степени взаимосвязан со значениями электрофизиологических показателей. В группе сравнения (без нарушенной функции СУ) получена слабая положительная взаимосвязь с возрастом исходного ВВФСУ ($R=0,39$, $p<0,01$), средней силы отрицательная связь с возрастом получена для величины ЧСС после атропина ($R=-0,38$; $p<0,02$), сильная положительная взаимосвязь ВВФСУ с возрастом после МДС ($R=0,52$, $p<0,01$), средней силы отрицательная связь с величиной ИРСАУ ($R=-0,49$; $p<0,01$).

Уравнение линейной регрессии для зависимости показателя ВВФСУ_т от возраста больного выглядит следующим образом:

$$y = 603,42 + 7,547 \cdot x, \quad (3.1)$$

где y – ВВФСУ после МДС, x – возраст больного.

В группе 2 (ВДСУ) для исходных показателей автоматизма статистически значимых связей с возрастом не получено, после атропина также не получено, а после МДС получено.

на наиболее тесная корреляция для возраста и ВВФСУ (для ИРСАУ $r = -0,69$, ВВФСУ_m – $r = 0,67$, КВВФСУ $r = 0,59$). В группе 3 получены значимые коэффициенты ранговой корреляции для исходных показателей (ВСАП – $r = -0,51$; ВВФСУ – $r = -0,64$; КВВФСУ – $r = -0,44$). После введения атропина и МДС значения показателей автоматизма с возрастом в 3-й группе больных не коррелировали.

Таким образом, учитывая данные корреляционного и регрессионного анализа, можно рекомендовать использовать полученное уравнение регрессии зависимости ВВФСУ_m от возраста для внесения поправки в нормативы ЭФП автоматизма. Наиболее значимы статистически и объяснимы физиологически у больных с вегетативной и органической ДСУ взаимосвязи ЭФП автоматизма СУ с жалобами на обмороки и предобморочные состояния.

Результаты статистической обработки данных по декадам возраста у больных с увеличением возраста больных величина ВВФСУ и КВВФСУ плавно возрастает.

Причем средние значения показателей ВСАП, ВВФСУ и КВВФСУ у пациентов без нарушения функции СУ (группа сравнения) в возрасте от 20 до 40 лет намного ниже средних значений по группе в целом. После проведения фармакологических проб с атропином и МДС в обеих группах получено уменьшение величины показателей.

Таким образом, необходимо учитывать [4] нормативы ЭФП с учетом декады возраста больных.

Фармакологические пробы с атропином и с атропином и обзиданом выполняются обычно при проведении ЭФИ [1, 46, 54].

Парасимпатическая блокада. ПБ проводится с внутривенным введением атропина сульфата в дозе 0,02 мг/кг массы тела за 2 минуты. У здоровых людей через несколько минут происходит учащение синусового ритма почти на 30%. У больных с органической ДСУ прирост ЧСС оказывается менее значительным, и ЧСС не превышает 90 в 1 минуту. Иногда у больных ДСУ в ответ на инъекцию атропина появляется ускоренный ритм атриовентрикулярного соединения, что еще больше подчеркивает нарушения автоматизма СУ [25].

Полная вегетативная блокада (медикаментозная денервация сердца)

МДС была предложена А. Jose [52]. Пациенту вводится внутривенно обзидан в дозе 0,2 мг/кг массы тела со скоростью 1 мг/мин, и через 10 минут внутривенно вводят атропина сульфат в дозе 0,04 мг/кг массы тела за 2 минуты. Спустя 5 минут достигается полная вегетативная блокада СУ, и это состояние сохраняется около 30 минут. Определяется показатель ИРСАУ, которым является число импульсов, которое СУ вырабатывает за 1 минуту в условиях полного освобождения от влияний вегетативной нервной системы. Следовательно, этот показатель характеризует истинный уровень автоматизма СУ. ИРСАУ в покое превышает частоту нормального синусового ритма и зависит от возраста. А. Jose и D. Collison [53] предложили определять должную величину ИРСАУ (ДИРСАУ) по формуле: $\text{ИРСАУ} = 118,1 - (0,57 \times \text{возраст})$. Метод определения собственной частоты синусового ритма позволяет отличить больных СССУ от больных с нарушениями вегетативной регуляции функции СУ [1, 54]. В настоящее время определение ИРСАУ для исключения органической ДСУ при проведении ЭФИ считается обязательным [46].

ЭФИ позволяет документировать синусовые дисфункции у больных, у которых другими методами не удалось связать имеющиеся у них клинические симптомы с ЭКГ данными [4, 55]. Метод применяется также для выяснения природы уже установленных ДСУ (органическая или регуляторная) и определения тяжести ДСУ.

Достоинствами ЧПЭС в диагностике нарушений функции СУ является его неинвазивность, воспроизводимость результатов, возможность применять для повторных исследований и в том числе на фоне медикаментозных проб, что позволяет дифференцировать ваготонический и органический типы ДСУ. Недостатками являются низкая чувствительность теста в распознавании ДСУ [56] и плохая субъективная переносимость исследования у определенного небольшого про-

цента больных, связанная с дискомфортом при введении электрода и стимуляции.

Динамика Р-Р – интервалов в постстимуляционном периоде

Стандартный протокол исследования может быть дополнен измерением 10 последовательных интервалов Р-Р ЭКГ в постстимуляционном периоде при определении ВВФСУ после прекращения стимуляции [4].

Сравнительный анализ кривых динамики интервалов Р-Р показывает, что восстановление исходной длины сердечного цикла происходит однотипно для всех групп, плавно, в виде экспоненциальной кривой. Различие состоит лишь в величинах интервалов Р-Р (как исходных, так и в постстимуляционном периоде). Наибольшие значения продолжительности интервалов Р-Р ЭКГ получены у больных СССУ, промежуточные – при наличии ВДСУ и наименьшие – у больных группы сравнения. Восстановление исходной длины сердечного цикла у пациентов группы 1 происходит к 4 циклу, у больных 2-й группы – к 5-му циклу, а у больных 3-й группы длина исходного цикла не восстанавливается и к 10-му измерению.

Анализ кривых динамики интервалов Р-Р у больных группы сравнения наиболее близко описывает полученную кривую полиномиальная функция 4-го порядка (коэффициент детерминации $R = 0,93$).

Полученное уравнение зависимости при этом имеет следующий вид:

$$y = 0,0168x^4 - 1,4251x^3 + 24,287x^2 - 143,46x + 1160,3 \quad (3.2)$$

Полученные данные свидетельствуют о значительных различиях между группами больных по динамике процесса восстановления длины синусового цикла после частой стимуляции предсердий – скорость и динамика (исходя из величины коэффициентов уравнения). Причем особенно отличается динамика интервалов Р-Р у больных СССУ.

Результаты исследования свидетельствуют о различных типах динамики интервалов Р-Р ЭКГ в постстимуляционном периоде, отражающей восстановительный период автоматизма синусового узла. Данный процесс характеризуется сложным уравнением регрессии (полиномиальная функция 4-го порядка), имеет отличительные особенности для каждой из групп ДСУ (величины интервалов и скорость восстановления исходной длины цикла). Оценка динамики интервалов Р-Р позволяет выявить различные типы реакций показателей автоматизма СУ на фармакологические пробы (нормализация процесса при ВДСУ и отсутствие изменений при СССУ во время изолированной ПБ или МДС).

Влияние пассивной ортостатической пробы на ЭФП СУ

Ортостатическая проба проведена нами у 71 больного в возрасте от 20 до 66 лет ($46,2 \pm 15,6$ года), из них мужчин было – 43, женщин – 28 [4]. Исходные показатели ЭФП определялись после 10 минут адаптации в горизонтальном положении. Затем больные переводились с помощью поворотного стола для тилт-теста [44] в наклонное положение (угол 60°). После 5 минут адаптации проводилось повторное определение ЭФП.

При проведении ОП у больных группы сравнения наблюдалось только уменьшение ВВФСУ. У больных ВДСУ отмечались изменения многих показателей за счет увеличения ЧСС: уменьшение интервалов Q-T, Р-Р_{ср.}, ВСАП, ВВФСУ, КВВФСУ, ОВВФСУ, увеличение ТВ. В группе СССУ – уменьшение ВСАП, ВВФСУ, КВВФСУ, ОВВФСУ, увеличение ТВ.

Полученные нами данные показывают различный тип изменения показателей ЭКГ и ЭФП на ортостаз у больных с неизменной и нарушенной функцией СУ. У больных группы 1а ЭФП при ОП практически не меняются. У больных 2-й и 3-й групп во время ОП показатели автоматизма СУ уменьшаются, а АВ проведение возрастает (увеличивается ТВ). Обусловлены эти эффекты повышением активности симпа-

тической нервной системы при переходе в ортостаз. Причем у больных 2-й группы показатели автоматизма СУ нормализуются, т.е. не отличаются от таковых в контрольной группе, а у больных СССУ (3-я группа) хотя и уменьшаются значительно, однако не достигают значений аналогичных показателей в подгруппе 1а.

Таким образом, адаптационная реакция ЭФП на ОП у больных групп 1-3 различная, а именно – у больных ВДСУ наблюдается уменьшение значений ЭФП (их нормализация) за счет усиления симпатической активности ВНС, а при СССУ – динамика минимальная.

Влияние частой продолжительной электрической стимуляции предсердий на ЭФП СУ

Изучение феномена ремоделирования СУ стало актуальным в связи с частым сочетанием ДСУ и ФП, в этой связи является важным решение вопроса о механизмах влияния частой электрической стимуляции предсердий и тахиаритмий на показатели автоматизма СУ у больных с нормальной и нарушенной функцией СУ [57, 58]. Хотя изучению эффекта ЭФР у больных с ФП посвящено много работ [58-61], при ДСУ таковых немного [62, 63].

Изучение эффекта частой продолжительной стимуляции предсердий на ЭФП сердца проведено у 20 больных, средний возраст был $31 \pm 10,5$ года, мужчин – 17, женщин – 3. Из них в группе 1 – у 10 человек (средний возраст $31,9 \pm 7,9$, мужчин – 8, женщин – 2), в группе 2 – у 10 пациентов (средний возраст $30,7 \pm 13,0$, мужчин – 9, женщин – 1).

Стандартный протокол был дополнен методикой изучения ремоделирования СУ [63]. После определения исходных показателей автоматизма проводилась частая стимуляция предсердий (ЧСП) с частотой 130 импульсов в 1 минуту в течение 6 минут. После прекращения стимуляции определялись ВСАП, ВВФСУ, КВВФСУ, полное ВВФСУ и соотношение ОВВФСУ. Затем выполнялась МДС, определялись величины этих показателей на фоне МДС, после чего повторяли проце-

дуру ЧСП с повторным определением показателей автоматизма.

Как следует из приведенных выше результатов работы, в исходном состоянии процедура ЧПС не вызывает изменений показателей автоматизма у больных 1-й и 2-й групп. На фоне МДС в обеих группах после 2-го эпизода ЧСП отмечены: в 1-й группе увеличилось ВВФСУ ($p < 0,01$), во 2-й группе ВВФСУ ($p < 0,05$) и КВВФСУ ($p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что в условиях МДС электрическая стимуляция предсердий даже в течение непродолжительного времени и с небольшой частотой вызывает увеличение показателей автоматизма СУ как в группе больных ДСУ, так и в группе сравнения.

В проведенном нами исследовании больные были разделены на две группы по принципу наличия или отсутствия признаков вегетативной дисфункции синусового узла. В обеих группах отсутствовали больные с пароксизмами ФП. Больные были относительно молодого возраста. В соответствии с целью исследования ставилась задача уточнить, влияет ли относительно непродолжительная стимуляция предсердий на функцию СУ и имеется ли воздействие на это влияние МДС. Продолжительность процедуры ЧПС, равная 6 минутам, обусловлена тем, что, по данным ряда исследователей [64, 65], бывает достаточно 6-8 минут для изменения ЭРПп. Выбор частоты стимуляции 130 импульсов в минуту был обусловлен несколькими причинами – это, во-первых, нижняя граница ЧСС пароксизмальных тахикардий, во-вторых, нижняя граница нормы для показателя точки Венкебаха, и, в-третьих, при такой частоте стимуляции переносимость процедуры ЧПЭС больными лучше. Мы считаем важным, что именно такие, не очень «жесткие», как в экспериментальных работах, критерии позволяют дать более адекватную клиническую оценку полученным результатам.

Таким образом, следует отметить, что электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут не вызывает изменений исходных величин показателей автоматизма СУ. Повторная процедура электрической стимуляции предсердий, проводимая на фоне

МДС с той же частотой и длительностью, что и при определении исходных данных, приводит к увеличению ВВФСУ у больных группы сравнения и ВВФСУ и КВВФСУ у больных ВДСУ. Данный эффект отражает наличие феномена ЭФР СУ как у больных ДСУ, так и при сохраненной функции СУ. Применение МДС (устранение вегетативной модуляции СУ) способствует проявлению феномена ЭФР СУ.

Новые возможности ЧПЭС в оценке функции СУ (показатели урежающей ЧПЭС)

ЧПЭС, проводимая в урежающем режиме, применялась нами для определения новых [4] показателей: интервала выскальзывания СУ (ИВСУ), St-St_{last}, Hyst. Урежающая ЧПЭС проведена у 107 больных (средний возраст $47,4 \pm 19,3$ года, мужчин – 71, женщин – 36). В том числе у больных группы 1 – 11 человек, группы 2 – 68 человек, группы 3 – 28 человек.

В таблице 3.1 представлены результаты урежающей ЧПЭС. Продолжительность интервалов Р-Р (среднего, минимального и максимального) у больных 2-й (ВДСУ) и 3-й групп (СССУ) была достоверно большей по сравнению с группой 1 (сравнения). Показатель ИВСУ у больных 2-й и 3-й групп также был достоверно большим, чем в контрольной.

Таблица 3.1 – Значения исходных интервалов Р-Р и показателей автоматизма синусового узла, полученных при урежающей ЧПЭС

Показатели	Группа 1 n = 11	Группа 2 n = 68	Группа 3 n = 28
Р-Рср. мс	809,1±62,1	1111,7±22,9***	1171,1±193,4***
Р-Рмин. мс	775,5±49,8	1057,5±178,2***	1107,4±183,9***
Р-Рмакс. мс	849,5±82,2	1167,6±193,5***	1238,4±222,6***
St-St _{last} мс	902,3±86,3	1210,9±199,7***	1308,6±198,8*** •
ИВСУ мс	835,1 ±89,6	1136,8±212,4***	1240,0±202,5*** •
Hyst мс	126,8±71,2	159,0±105,8	202,6±123,4

Условные обозначения: * – статистически значимые различия с группой 1, • – статистически значимые различия с группой 2.

группе, и значительно превышал величину физиологическую ИВСУ. Средняя величина ИВСУ во всех группах превышает интервал P-Pcp. Соотношение средних величин интервала St-St_last и P-Pcp. – аналогичное, данный показатель у больных с вегетативной и органической ДСУ достоверно больше, чем в контрольной группе.

Причем, у больных 3-й группы его продолжительность значительно превышала значение исходного интервала P-Pcp. ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных 3-й группы отмечалось наиболее выраженное удлинение интервалов P-P, St-St_last, и ИВСУ. Диапазон нормальных значений ИВСУ, St-St_last, и Hyst определялся из значений $M \pm 2STD$, и составил, соответственно, 1014 мс, 1074 мс, 269 мс. У всех больных 1-й группы ИВСУ, St-St_last, и Hyst не превышали нормальных значений. При стимуляции предсердий с частотой, близкой к средней ЧСС спонтанного ритма, через небольшой период времени на ЭКГ появится зубец P синусового происхождения, опережающий артефакт стимула. Длительность электрической стимуляции до появления зубца P составила в группе 1 – $22,1 \pm 14,4$ с, в группе больных ВДСУ – $25,1 \pm 20,1$ с, а у больных СССУ – $38,8 \pm 19,9$ с ($p_{1-3} < 0,05$).

При увеличении частоты стимуляции можно достичь точки, при которой на фоне электрической стимуляции предсердий спонтанный синусовый ритм подавляется, а эту величину обозначить точкой подавления синусового ритма. Этот показатель больше исходной средней ЧСС на 5-9%, а для групп 1-3 в абсолютных величинах составил $74,1 \pm 2,14$ уд/мин, $55 \pm 2,21$ уд/мин и $52 \pm 2,34$ уд/мин ($p < 0,001$).

В соответствии с этим, урежающую ЧПЭС мы начинали с частоты стимуляции, на 10% превышающую исходную среднюю ЧСС спонтанного ритма с последующим плавным уменьшением частоты стимуляции до появления спонтанного синусового ритма. После появления на ЭКГ зубца P синусового происхождения электрическую стимуляцию прекращали, и далее определяли показатели ИВСУ, St-St_last, и гистерезис синусового узла. Соотношение величин этих показателей представлено на рисунке 3.9.

ИВСУ несколько больше исходной величины $P-P_{cp}$, а $St-St_{last}$, в свою очередь, больше ИВСУ. В отличие от стандартных показателей ЧПЭС, значения STD показателей ИВСУ, $St-St_{last}$ не пересекаются, что определяет их высокую информативность.

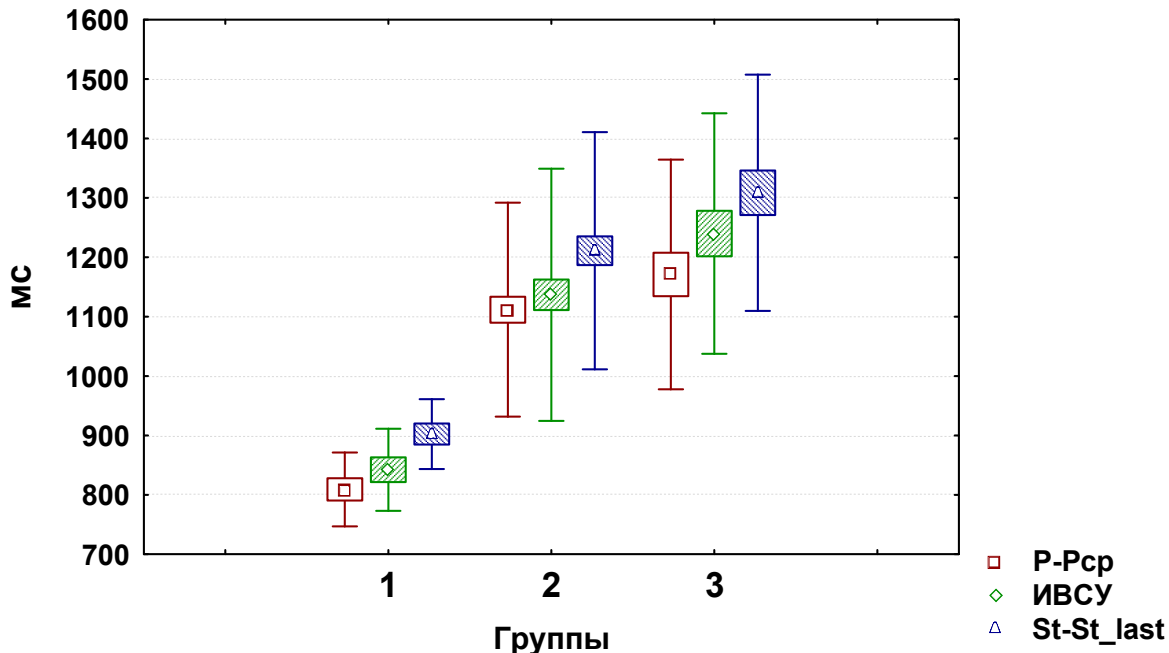


Рисунок 3.9 – Соотношение интервалов при урежающей ЧПЭС у больных ДСУ

Сущность феномена высвобождения синусового узла определяется генуинным механизмом формирования потенциала действия пейсмекерных клеток синусового узла. Так, при проведении урежающей ЧПЭС и определении ИВСУ отсутствуют эффекты механизма сверхчастого подавления (влияние на скорость спонтанной диастолической деполяризации, порогового потенциала, степень поляризации клеточной мембраны), меньше вероятность возникновения при стимуляции ретроградной СА блокады.

В настоящее время при проведении неинвазивного ЭФИ методом ЧПЭС общепринято определять для оценки функции автоматизма СУ показатели ВВФСУ, КВВФСУ [11, 25, 33, 35]. Определение этих показателей основано на воздействии частой стимуляции предсердий и ретроградной деполяризации клеток СУ. Вследствие этого воздействия достигается эффект так называемого сверхчастого подавления СУ

(overdrive suppression), что проявляется после прекращения стимуляции предсердий временным угнетением автоматизма СУ [38]. Однако чувствительность этих показателей в диагностике нарушений функции автоматизма синусового узла оказалась невысокой [1, 66]. Объясняется это рядом причин, например, удлиненным эффективным периодом СУ, ретроградной блокадой СА проведения и др. Чувствительность и специфичность ВВФСУ и КВВФСУ возрастает после проведения МДС [1, 11].

Результаты, представленные в данном исследовании, касающиеся применения методики урежающей стимуляции предсердий, дают основание считать этот метод важным дополнением к протоколу ЭФИ. С помощью нового метода ЧПЭС предложено определять новые показатели автоматизма СУ (ИВСУ, St-St_{last}, Hyst). Рассчитаны нормативы значений этих показателей при неизменной функции СУ. Показано, что у больных групп 2 и 3 наблюдается увеличение этих показателей по сравнению с группой 1. Причем, у больных 3-й группы продолжительность ИВСУ значительно превышает значение исходного интервала Р-Р_{ср.} ($p < 0,001$). При использовании ЧУСП повышается информативность исследования, переносимость его ввиду кратковременности и невысокой частоты стимуляции предсердий также хорошая. При этом ввиду невысокой частоты стимуляции вероятность возникновения ретроградной блокады СА проведения [67] значительно меньше даже при удлинении ЭРП СУ. Кроме того, важно подчеркнуть, что данный метод основан на принципиально противоположном механизме – не сверхчастого подавления, а конкурирования с внешним источником импульсов, при таком виде стимуляции угнетение СУ минимально. Показатель ИВСУ отражает внутреннее свойство СУ высвободиться от внешнего угнетения. Сущность феномена высвобождения синусового узла определяется генуинным механизмом формирования потенциала действия пейсмекерных клеток синусового узла. Так, при проведении урежающей ЧПЭС и определении ИВСУ отсутствуют эффекты механизма сверхчастого подавления (влияние на скорость спонтанной диастолической деполяризации, порогового потен-

циала, степень поляризации клеточной мембраны), меньше вероятность возникновения при стимуляции ретроградной СА блокады. В подтверждение этому приводим кривые динамики интервала Р-Р после эпизода урежающей ЧПЭС. У больных с неизменной функцией синусового узла происходит увеличение ЧСС и быстрое восстановление исходной длины цикла в соответствии с приведенным уравнением. У больных СССУ динамика данного процесса отличается отсутствием плавного увеличения ЧСС, наличием 3-4 экстремумов. Уравнение зависимости, описывающее данный процесс у больных СССУ, отличается от предыдущего большими значениями коэффициентов регрессии.

Разница между величиной $St-St_last$ и $P-P_{мин.}$ характеризует, на наш взгляд, максимальную степень урежения ритма стимуляции. Этот показатель может быть назван гистерезисом СУ. Термин гистерезис в переводе с греческого языка означает запаздывание, отставание по времени какого-либо эффекта или явления. В медицине он может быть использован либо для описания физиологических процессов, либо для программирования функций приборов. В частности, в кардиологии гистерезис применяется при использовании электрокардиостимуляторов типа demand. Показатель гистерезиса, определяемый при урежающей ЧПЭС, физиологически очень близок к аналогичной функции имплантируемых постоянных электрокардиостимуляторов, применяющихся для максимально длительного сохранения спонтанного синусового ритма при работе электрокардиостимулятора в режиме «по требованию». Необходимо подчеркнуть, что эта величина значительно больше у больных с органической ДСУ, что может иметь и большое практическое значение. В таком случае, у данной категории больных метод определения ИВСУ и гистерезиса СУ может применяться перед имплантацией ЭКС. Феномен «высвобождения СУ» и гистерезис СУ характеризуют одну и ту же функцию автоматизма СУ, но имеют обратную зависимость. Учет величин гистерезиса СУ и интервала выскальзывания СУ, определенных при урежающей ЧПЭС, необходим при программировании параметров ЭКС для профилактики синдрома ЭКС.

Таким образом, следует отметить, что применение метода ЧУСП позволяет определять принципиально новые, основанные на ином физиологическом механизме, информативные показатели автоматизма синусового узла. У больных с вегетативной и органической ДСУ наблюдается увеличение показателей ИВСУ, St-St_{last} и гистерезиса синусового узла.

3.2.1.4. Анализ вариабельности сердечного ритма

С помощью метода анализа ВСР проводится оценка синусового ритма и фона вегетативной регуляции [68-74]. Колебания ЧСС связаны, с одной стороны, – с собственной активностью СУ, а с другой – с влиянием вышестоящих центров регуляции. Регуляция СР осуществляется ВНС и гуморально-метаболическими влияниями. В свою очередь, ВНС находится под модулирующим влиянием центральной нервной системы (ЦНС) и импульсов, возникающих в ответ на раздражение различных рецепторов (рефлекторная регуляция) [75-78].

В норме основное модулирующее влияние на СР оказывает ВНС. Симпатическая нервная система учащает, а парасимпатическая – урежает ЧСС. Фон вегетативной регуляции оценивается по характеру волновой структуры ритма, указывающего на вклад различных звеньев регуляции в общую структуру СР. Изучение фона вегетативной регуляции наиболее полно производится с помощью показателей спектрального анализа [79-84].

Оценка регулярности СР. В норме СР нерегулярный, т.е. всегда наблюдается некоторая разница между значениями продолжительности соседних R-R интервалов. Разброс интервалов R-R в норме при 5-минутной записи в среднем составляет 300 мс, у спортсменов эта величина – около 500 мс. Величина SDNN колеблется от 69,6 до 43,9 мс. У здоровых людей нерегулярность СР более выражена, чем у больных с заболеваниями сердца. Общая тенденция динамики СР при патологических состояниях такова: чем выраженнее заболевание, тем меньше общая ВСР.

Метод анализа ВСР позволяет получить важную дополнительную информацию: выявить сам факт брадикардии, определить величину вариабельности ритма и характер регуляции ВНС ритмом сердца (преобладание симпатической или парасимпатической активности), а также распознать визуально некоторые характерные для ДСУ нарушения ритма. В то же время, использование этого метода для обследования больных ДСУ очень ограничено, научных исследований проводилось немного, четкие рекомендации по нормативам показателей ВСР на фоне редкого ритма отсутствуют.

3.2.2. Тест с физической нагрузкой

Тесты с физической нагрузкой могут быть полезны в определении ответа СУ при физиологических требованиях [1, 25]. При равном уровне потребления кислорода ряд больных с СССУ реагируют на нагрузку уменьшенной величиной ЧСС по сравнению со здоровыми пациентами [85]. В частности, данное обследование позволяет выявлять так называемую хронотропную недостаточность СУ [11]. Если же синусовая брадикардия связана с повышением тонуса блуждающего нерва, то реакция СУ на нагрузку мало отличается от нормальной [1].

Использование тестов с физической нагрузкой позволяет проводить дифференциальный диагноз типов ДСУ, метод прост, неинвазивен и доступен к использованию в большинстве лечебных учреждений. Имеющиеся ограничения касаются той части больных, что имеют противопоказания к проведению таких проб, а также невысокую информативность для диагностики ваготонической ДСУ.

Нами проведено изучение хронотропной функции сердца при выполнении нагрузочных тестов.

Велоэргометрия проводилась у 283 больных в возрасте от 18 до 66 ($45,7 \pm 18,4$ года), из них мужчин было – 224, женщин – 59.

При сравнении показателей в группах 1 и 2 выявлены статистически значимые различия показателей: в группе 2 были меньше величины исходной ЧСС, максимальной ЧСС

на высоте нагрузки, ПМ, ДП и больше величины абсолютно-го и относительного значения хронотропного резерва миокарда, абсолютного и относительного значения коронарного резерва миокарда и общего объема выполненной работы.

По сравнению с показателями ВЭМ у больных ДСУ, у больных СССУ статистически значимо различались следующие показатели: в группе 3 были меньше, чем в подгруппе 2а, величины исходной ЧСС, ЧССмакс, абсолютного и относительного значения коронарного резерва миокарда, относительного значения инотропного резерва миокарда, ПМ, ДП и общего объема выполненной работы. По величине абсолютного и относительного значения хронотропного резерва эти больные не различались.

Корреляционный анализ проводился по методу ранговой корреляции Спирмена. В группе 1 получены высокой силы отрицательная связь возраста и ЧССмакс ($R = -0,77$), средней силы отрицательная связь с величиной относительного хронотропного резерва ($R = -0,51$), объемом выполненной работы ($R = -0,39$) и ПМ ($R = -0,39$), длительностью нагрузки ($R = -0,29$). В группе 1 признак мужского пола больных коррелировал в прямой зависимости средней силы с длительностью нагрузки ($R = 0,55$), ЧССмакс ($R = 0,41$), объемом выполненной работы ($R = 0,61$), ДП ($R = 0,49$) и ПМ ($R = 0,65$), хронотропным ($R = 0,33$), коронарным ($R = 0,49$) резервом.

В группе 2 получены высокой силы отрицательная связь возраста и ЧССмакс ($R = -0,62$), средней силы отрицательная – с величиной хронотропного резерва ($R = -0,39$), объемом выполненной работы ($R = -0,32$) и ПМ ($R = -0,33$). В группе 2 признак мужского пола больных коррелировал в прямой зависимости средней силы с длительностью нагрузки ($R = 0,34$), ЧССмакс ($R = 0,41$), объемом выполненной работы ($R = 0,33$), и ПМ ($R = 0,35$).

То есть, по данным корреляционного анализа, величина ХР и ЧССмакс с увеличением возраста уменьшаются, а мужской пол ассоциируется с большей величиной нагрузки и более высоким показателем ЧССмакс.

Таким образом, анализ приведенных данных выявил существенные различия показателей в изучаемых группах

больных. Так, у больных вегетативной ДСУ отмечается снижение исходной ЧСС и ЧСС на максимуме нагрузки по сравнению с больными группы 1, значения этих показателей выше, чем у больных СССУ, однако их значения находятся в пределах нормальных колебаний. В то же время величина ХР у больных ДСУ выше, чем в группе больных без нарушений функции СУ. У больных с СССУ отмеченные выше различия выражены особенно значимо.

3.2.3. Ортостатические пробы

Ортоклиностатические пробы (ОКП) применяются в клинической практике и в физиологических исследованиях давно [86-92], однако единого протокола проведения пробы нет [93]. В классическом варианте ортостатическая проба (ОП) проводится активно, без использования поворотного стола и позволяет провести не только оценку гемодинамических сдвигов, но и вегетативного обеспечения организма при переходе из одного положения в другое, что позволяет судить и о реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) пациента [94, 95]. Наиболее часто применяются активные ОКП по W. Birkmaeyr [96] и Z. Servit [97].

Диагностика синдрома слабости синусового узла (СССУ) в ряде случаев может вызывать трудности даже при наличии таких клинических проявлений, как обмороки [6, 98]. В то же время, при определении показаний к имплантации постоянного водителя ритма требуется документировать связь клинических симптомов с проявлениями брадиаритмии на ЭКГ [99, 100]. При этом необходимо учитывать, что клинические симптомы (например, обмороки) могут быть редкими [99], и тогда информативность метода холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) будет недостаточной [6, 7]. В таких случаях обычно требуется применение провокационных тестов – таких как чреспищеводная электрокардиостимуляция и/или тилт-тест [46, 99]. Первый метод нашел широкое применение в клинической практике, тогда как второй в странах СНГ применяется еще редко.

Для обоих типов пробы характерны определенные недостатки и достоинства. Так, при активной ОКП можно оценить гемодинамические сдвиги и реактивность ВНС, но имеются трудности в качественной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и стандартизации результатов теста. При пассивной ОП в классическом варианте достигаются стандартизация результатов и хорошее качество регистрации сигнала, но проводится изучение влияния практически одного фактора (гравитационного) в условиях ортостатической иммобилизации.

3.2.3.1. Активная ортостатическая проба

Методика проведения активной ОП по Z. Servit следующая [97]. После периода адаптации к горизонтальному положению в течение 15 минут пациент быстро переходит в вертикальное положение и стоит по стойке «смирно», но без напряжения, 5 минут. Производится непрерывная запись электрокардиограммы (ЭКГ). Затем по команде пациент ложится на кушетку и лежит 5 минут.

ОП по W. Birkmaeуr выполняется следующим образом [96]. После периода адаптации к горизонтальному положению пациент быстро переходит в вертикальное положение и стоит по стойке «смирно», но без напряжения, 10 минут. Производится непрерывная запись ЭКГ. Затем по команде пациент ложится на кушетку и лежит 5 минут. В конце фоновой пробы и во время ОКП с интервалом в 1 минуту измеряются артериальное давление и частота сердечных сокращений.

3.2.3.2. Пассивная ортостатическая проба (тилт-тест)

В середине 80-х годов Kenny et al [101] предложили использовать пассивный вариант ортостатической пробы (ОП), который в настоящее время является «золотым стандартом» [102] в диагностике ортостатических расстройств. Очень близким к нему по техническим характеристикам является

метод ортостатического стресс-теста (тилт-теста), предложенный А.Р. Fitzpatrick и соавторами [103].

Для проведения тилт-теста использовался поворотный стол [44] с горизонтальной подставкой для ног, фиксаторами для удержания тела. Угол подъема головной части – 60° , скорость движения поворотного стола 4° в секунду. Тилт-тест проводится по Вестминстерскому протоколу. После 20 мин адаптации в положении пациента лёжа измеряется артериальное давление (АД), производится запись ЭКГ, после чего он переводится в ортостатическое положение под углом 60° . Длительность теста – 30 минут.

В настоящее время тилт-тест является «золотым стандартом» в диагностике пациентов с обмороками. При изменении положения тела пациента из горизонтального в вертикальное под действием гравитационных сил происходит депонирование около 300-800 мл крови в нижней части тела, а при длительном стоянии высокое капиллярное давление приводит к фильтрации жидкой части крови в интерстициальное пространство, что у здоровых людей в течение 10 минут приводит к снижению объема плазмы крови на 15-20% (в среднем – 700 мл), что, в свою очередь, приводит к снижению венозного возврата и наполнения, а, следовательно, к снижению ударного объема и артериального давления (АД). В результате происходят активация симпатической нервной системы и снижение парасимпатической активности, что, в свою очередь, приводит к увеличению ЧСС и повышению АД [104-105].

Применение ОП для диагностики ДСУ как патологии имеет небольшую ценность, однако при применении этих проб может быть уточнена причина синкопальных и пресинкопальных состояний (вазовагальные и ортостатические расстройства).

Нами проведено изучение ХР при проведении тилт-теста. Тилт-тест проводился у 43 больных в возрасте от 17 до 74 лет ($35,7 \pm 18,6$ года), из них мужчин было – 28, женщин – 9.

Оценивались показатели ЧСС во время тилт-теста и в восстановительном периоде, и частота синкопальных и пре-синкопальных состояний.

Группы сравнения и ВДСУ, различались по показателям ЧСС_{исх.}, ЧСС-5 мин, ЧСС-10 мин, ЧСС-о-1 мин., ЧСС-о-3 мин. По показателям абсолютного и относительного прироста ЧСС (Δ ЧСС-макс., Δ ЧСС-макс%), а также ЧСС-15 мин, ЧСС-20 мин, ЧСС-25 мин, ЧСС-30 мин, группы 1 и 2 не различались.

Группы ВДСУ и СССУ статистически значимо различались по показателям ЧСС во время тилт-теста и показателям абсолютного и относительного прироста ЧСС. По показателям ЧСС во время восстановительного периода (ЧСС-о-1мин, ЧСС-о-3мин) группы 2 и 3 не различались.

Величина абсолютного и относительного прироста ЧСС во время тилт-теста у больных СССУ была статистически значимо меньше, чем в группе ВДСУ.

Наименьший прирост ЧСС наблюдается у больных группы 3, кривая имеет плоский вид. Группы 1 и 2 не различаются по величине абсолютного и относительного прироста ЧСС, а на начальном отрезке кривой (рисунок 3.10) в группе 2 значения ЧСС на каждом отрезке кривой имеют статистически значимо меньшие величины. Максимальные значения ЧСС у больных групп 1 и 2 получены на 30 минуте обследования. В восстановительном периоде ЧСС в группе 2 опять меньше, чем в группе 1.

Методом рангового корреляционного анализа по Спирмену изучалась взаимосвязь показателей ЧСС во время тилт-теста с возрастом, полом и диагнозом (принадлежность к группе больных).

Исходные показатели ЧСС, показатели во время теста и показатели абсолютного и относительного прироста ЧСС имели средней силы отрицательную взаимосвязь с возрастом. Со значением клинической группы больных коррелировали все показатели ЧСС (средней силы отрицательную взаимосвязь), за исключением показателей абсолютного и относительного прироста ЧСС. Показатель пола больных с изучаемыми показателями не имел статистически значимых связей.

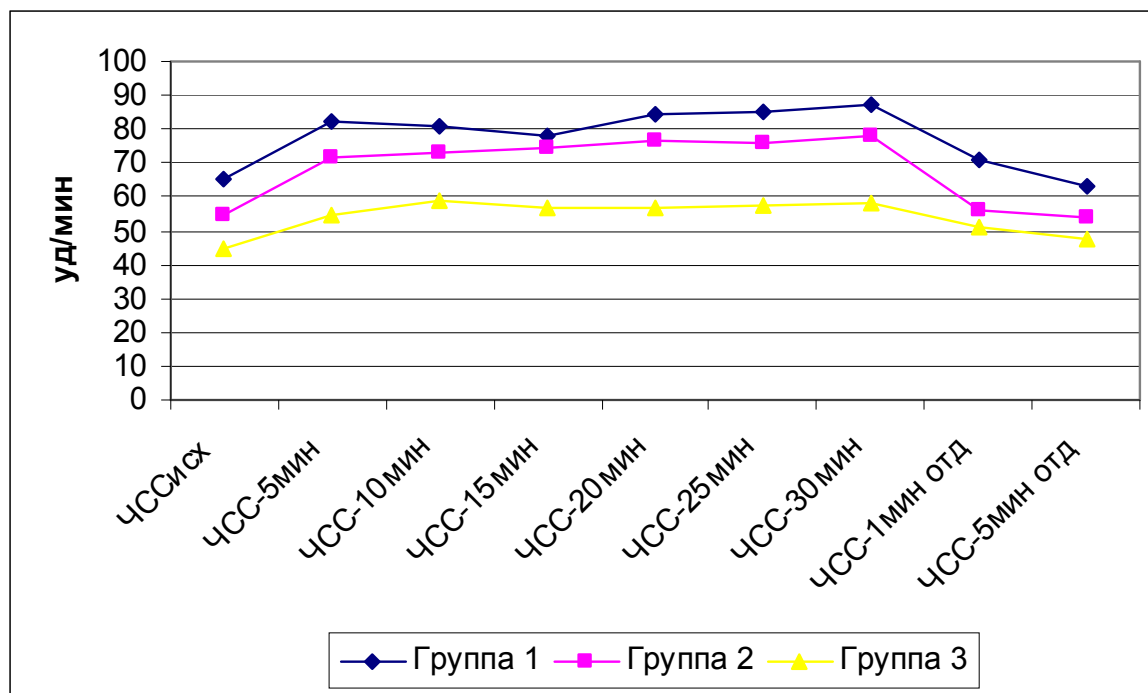


Рисунок 3.10 – Кривые динамики ЧСС во время тилт-теста в группах 1-3

Таким образом, хронотропная реакция на ортостатическую пробу при тилт-тесте у больных групп 1-3 разная. Наиболее выраженный прирост ЧСС во время пробы наблюдался у больных ВДСУ. У больных СССУ прирост ЧСС был минимальный, а кривая значений ЧСС была практически плоская. Показатели ЧСС и величина ее прироста имели отрицательную корреляционную связь с возрастом, т.е. уменьшались при увеличении возраста больных.

3.2.3.3. Модифицированная (динамическая) ортоклиностатическая проба

Для оценки хронотропной функции сердца нами предложен способ проведения динамической ОКП (ДОКП) с помощью поворотного стола для тилт-теста. Применялась модель поворотного стола, разработанная в Гродненском областном кардиологическом диспансере [106]. Сущность модификации состоит в придании поворотному столу непрерывного циклического движения и изучения при этом показателей сердечной деятельности [106, 107].

ДОКП осуществляют посредством придания пациенту вертикального положения с помощью поворотного стола для тилт-теста. Пациент располагается на лежаке поворотного стола в горизонтальном положении. После 10 минут адаптации записывают исходные параметры сердечной деятельности путем регистрации ЭКГ. Проводят анализ ВСР на 5-минутном отрезке, измеряют артериальное давление. При включении привода лежак поворотного стола поднимается головным концом вверх на угол 60° , а затем совершает обратное движение до исходного горизонтального уровня (0°). Скорость подъема и опускания головного конца лежака 4° в секунду, 1 цикл движения составляет 30 секунд. После завершения одного цикла движение лежака автоматически повторяется. Продолжительность теста обычно составляет 5 минут. По истечении 5 минут или ранее (при плохом самочувствии пациента) движение поворотного стола прекращают.

При проведении ДОКП у больных групп 1 и 2 отмечается увеличение показателей ВСР. Важно подчеркнуть, что особо заметно увеличились показатели SDNN, RMSSD, dR-R и CV, причем последний показатель отражает вариабельность ритма в целом и нормирован по ЧСС. У больных группы 3 статистически значимо изменился только показатель SDNN (увеличился). Из этого следует, что предлагаемый вариант модифицированной ОКП может применяться в виде стресс-теста для изучения реактивности показателей ВСР и сердечной деятельности в целом. Патофизиологической основой увеличения ВСР при МОКП служит, по-видимому, модулирующее воздействие рефлекса Бейнбриджа, связанное с изменением венозного притока при изменении положения тела пациента.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что предлагаемая модификация ОКП в сочетании с анализом показателей ВСР позволяет выявлять изменения адаптационных реакций организма и давать им патофизиологическую оценку. Так, например, реакция показателей ВСР на пассивную и активную ортостатическую пробу заключается в увеличении

ЧСС, уменьшении интегральных показателей ВСР (SDNN), снижении спектральных показателей высокой и низкой частоты. Реакция показателей ВСР при проведении предложенной нами МОКП – другая. Как видно из данных, представленных в таблице 7.3, отмечается увеличение показателей ВСР, характеризующих ее в целом, уменьшение показателей, характеризующих централизацию ритма, при фактически той же величине ЧСС. Важно также подчеркнуть, что особенно заметно изменились показатели dR-R и CV, причем последний показатель отражает вариабельность ритма в целом и нормирован по ЧСС. Из этого следует, что предлагаемый вариант модифицированной ОКП может применяться в виде стресс-теста для изучения реактивности показателей ВСР и сердечной деятельности в целом. Данный способ проведения модифицированной ортоклиноостатической пробы на основе применения разработанного устройства и анализа вариабельности сердечного ритма рекомендуется использовать для оценки регуляторных реакций и адаптационных механизмов ритма сердца [128].

Заключение

1. Метод урежающей стимуляции предсердий позволяет определять новые информативные показатели автоматизма синусового узла: интервал выскальзывания синусового узла (ИВСУ), максимальный интервал урежения (St-St_last), гистерезис синусового узла (Hyst). Значения показателей ИВСУ, St-St_last у больных с ваготонической ($1136,8 \pm 212,4$ мс; $1210,9 \pm 199,7$ мс) и органической ДСУ ($1240,0 \pm 202,5$ мс; $1308,6 \pm 198,8$ мс) увеличены ($p < 0,001$) по сравнению с группой кардиологических больных с ненарушенной функцией синусового узла ($835,1 \pm 89,6$ мс; $902,3 \pm 86,3$ мс). Данные показатели характеризуют свойство автоматизма СУ конкурировать с норморитмическим искусственным источником ритма, не основанное на механизме сверхчастого подавления («феноменом высвобождения СУ»). У больных ДСУ этот феномен в полной мере не проявляется.

2. Частая электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут на фоне МДС приводит к увеличению показателей автоматизма СУ (ВВФСУ и КВВФСУ) у больных с ваготонической ДСУ и у больных с неизменной функцией СУ, что отражает эффект ремоделирования его внутренних свойств. Устранение вегетативного модулирующего воздействия способствует проявлению электрофизиологического ремоделирования СУ при частой электрической стимуляции предсердий.

3. Установлена значимая взаимосвязь возраста больных и электрофизиологических показателей сердца, характеризующих функцию автоматизма СУ. С увеличением возраста больных автоматизм синусового узла и ЧСС снижается, а значение показателя ВВФСУ после МДС увеличивается в линейной зависимости: $y = 603,42 + 7,547 \cdot x$, где y – показатель ВВФСУ_т, x – возраст больного.

4. Характер регуляторных и адаптационных реакций организма у больных с ваготонической и органической ДСУ, по данным метода анализа ВСР в сочетании с пассивной ортостатической пробой различен. При пассивной ОП у больных с ваготонической ДСУ наблюдается уменьшение показателей ВСР, что свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы.

5. При динамической ОКП у больных с ваготонической и органической ДСУ наблюдается увеличение показателей ВСР (SDNN с $73,6 \pm 41,5$ до $103,6 \pm 42,0$ мс, $p < 0,001$), повышение спектральной мощности LF компонента (LF с $1085,3 \pm 1234,9$ до $1555,1 \pm 992,7$ мс², $p < 0,001$), у больных с органической ДСУ – увеличение SDNN с $56,7 \pm 38,4$ до $65,0 \pm 24,9$ мс, ($p < 0,001$). Способ модифицированной ОКП позволяет изучить показатели сердечной деятельности и вегетативной реактивности организма в динамических условиях, определить индивидуальные особенности рефлексорных реакций пациента в ответ на постоянно изменяющееся позиционное воздействие. По характеру своего воздействия на параметры регуляции сердечного ритма модифицированная ОКП является стресс-тестом.

Литература:

1. Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В., Выговский А.Б. Синдром слабости синусового узла. Спб: 1995, С. 63-107, 133-141.
2. Adan V., Crown L.A. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome // Am Fam Physician. – 2003. – Vol. 15. – P.1725-32.
3. Brignole M. Sick sinus syndrome // Clin. Geriatr. Med. – 2002. – Vol. 18, N 2. – P. 211-27.
4. Снежицкий В.А. Дисфункция синусового узла : монография. – Гродно, УО «ГрГМУ», 2006. – 220 с.
5. Медведев М.М., Бурова Н.Н., Быстров Я.Б. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 1 // Вестник аритмологии. 2001. – №. 23. – с. 51-58.
6. Медведев М.М., Бурова Н.Н., Быстров Я.Б. Роль холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 2 // Вестник аритмологии. 2001. – №. 24. – с. 39-44.
7. Медведев М.М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла // Вестник аритмологии. 2003. – №. 32. – С. 24-30.
8. Kindt H., Jordaens L. The sinus node and sinus node disease revisited // Acta Cardiol. – 1998. – Vol.53, N 4. – P.185-194.
9. Wu D.L., Yeh S.J., Lin F.C. Sinus automaticity and sinoatrial conduction in severe symptomatic sick sinus syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, N 2. – P. 355-364.
10. Zaza A., Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 434-442.
11. Йордан Дж. Л., Мандел В. Дж. Нарушения функции синусового узла. В книге: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Пер. с англ. В 3-х томах, том 1. / Под ред. В.Дж. Мандела. – М.: Медицина, 1996. – С. 267-346.
12. Недоступ В.А., Сыркин А.Л., Маевская И.В. О клиническом значении функциональной слабости синусового узла // Тер. архив-1977.- № 4. – С. 20-26.

13. Рычков А.Ю. Показания к проведению чреспищеводного электрофизиологического исследования // Вестник аритмологии. – 2000. – Т. 20. – С. 85-87.
14. Снежицкий В. А. Дисфункция синусового узла: вопросы диагностики и лечения // Медицинские новости. – 2003.-№ 1.– С. 22-26.
15. Снежицкий В.А. Современные аспекты диагностики и лечения дисфункций синусового узла // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 7. – С. 4-7.
16. Недоступ А.В. Клиническое значение постэкстрасистолической депрессии синусового узла // Тер. архив. – 1974. – № 3. – С. 19-25.
17. Kaplan B.M. The tachycardia-bradycardia syndrome // Med. Clin. North Am. – 1976. – Vol. 60. – P.81-99.
18. Short D.S. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia // Br. Heart J. – 1964. – Vol.16. – P. 208–212.
19. Макаров Л.М. Характеристика дополнительных критериев оценки ритма сердца при холтеровском мониторировании // Вестник аритмологии. – 1998. – № 10. – С. 10-17.
20. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование (Руководство для врачей по использованию у детей и лиц молодого возраста). М: Медпрактика, 2000. – 216 с.
21. Медведев М.М. Холтеровское мониторирование в определении лечебной тактики при нарушениях ритма сердца. Лекция – СПб.: 2000. – 48 с.
22. Снежицкий В.А. Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных с вегетативной дисфункцией синусового узла / Актуальные вопросы кардиологии. Сборник научных трудов / Под редакцией Н.А. Манака. Вып. 2. Мн., 2002. – С. 361-363.
23. Снежицкий В. А. Значение холтеровского мониторирования электрокардиограммы в диагностике вегетативной дисфункции синусового узла // Здравоохранение. – 2003. – № 3. – С. 40-44.
24. Kostis J.B., Moreyra A.E., Natarajan H.G. Ambulatory Electrocardiography: What is normal? // Am. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 43. – P. 420-25.

25. Аритмии сердца / Под ред. М.С. Кушаковского Спб., 1999. – С. 410-443.

26. Королева М.А., Грудцын Г.В. Клинико-электрокардиографические критерии нарушений ритма сердца при синдроме слабости синусового узла // Кардиология. – 1982. – № 10. – С. 94-96.

27. Олесин А.И., Шабров А.В., Разумова Т.А. Функции синусового узла, синоатриальная проводимость, предсердная проводимость после впервые возникших пароксизмов мерцания и трепетания предсердий у больных с ишемической болезнью сердца // Тер. архив 2001.- № 12.-С.40-44.

28. Тихоненко В.М., Кулешова Э.В., Медведев М.М. Результаты комплексного обследования больной с ишемической дисфункцией синусового узла // Вестник аритмологии. – 1998. – № 10. – С. 73-75.

29. Федорова В.И., Казиханова А.А., Недоступ А.В. Вегетативная дисфункция синусового узла: клинико-электрокардиографические феномены, значение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру при диагностике, возможности лечения. // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С.54-55.

30. Чирейкин Л.В., Медведев М.М., Шубик Ю.В. Комплексная диагностика синдрома слабости синусового узла. СПб., 1996. – 45 с.

31. Медведев М.М., Ривин А.Е., Бурова Н.Н. Редкий случай «пароксизмальной» ваготонической дисфункции синусового узла // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С. 82-85.

32. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца / Под ред. В.А. Сулимова, В.И. Маколкина. – М.: Медицина, 2001. – 208 с.

33. Голицын С.П., Малахов М.И., Соколов С.Ф. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца (часть I) // Кардиология. – 1990. – № 11. – С.31.

34. Медведев М.М., Шубик Ю.В. Основы чреспищеводной электрокардиостимуляции. Учебное пособие. – СПб.:ИНКАРТ, 2002. – 32 с.

35. Бредикис Ю.Ю., Римша Э.Д., Дрогайцев А.Д. Чреспищеводная предсердная электростимуляция при исследовании функции синусового узла // Кардиология. – 1981. – №12. – С. 72-78.

36. Симоненко В.Б., Фролов В.М. Методологические аспекты диагностики и наблюдения больных со сниженной функцией синусового узла. // Клиническая медицина. – 2003. – №5. – С. 52 – 55.

37. Burack B., Furman S. Transesophageal cardiac pacing // Am. J. Cardiol. – 1969. – Vol. 23. – P. 469-472.

38. Mandel W., Hayakawa H., Danzig R., Markus H.S. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 59-65.

39. Mandel W., Hayakawa H., Allen H. Assessment of sinus node function in patients with sick sinus syndrome // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 761-769.

40. Снежицкий В. А. Новые возможности чреспищеводной электрокардиостимуляции в оценке функции синусового узла // Медицинские новости. – 2003. – № 4. – С. 71-74.

41. Снежицкий В.А. Диагностическая эффективность урежающей стимуляции предсердий в распознавании органической и вегетативной дисфункции синусового узла // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4. – С. 36-39.

42. Snezhitsky V. A., Baranovsky P. A., Gordienko M. A. Decremental mode of transesophageal atrial pacing: new approach in evaluation of sinus node dysfunction / Abstracts of 10th International Congress “CARDIOSTIM-96” // European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology. -1996. – Vol. 6, N 1. – P. 251

43. Пат. 1158 Поворотный стол для тилт-теста / Снежицкий В.А., Барановский П.А., Кравченко В.И., Белявский Б.И. Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. Описание патента полезной модели. – 2003. – № 4. – С. 251-252.

44. Dhingra R., Fernando M. Clinical significance of prolonged sinoatrial conduction time // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 8-15.

45. Mandel W.J., Jordan J.L., Karagueuzian H.S. Disorders of Sinus Function // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 1999. – Vol. 1, N 2. – P. 179-186.

46. Медведев М. М., Бурова Н. Н. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции для оценки функции синусового узла // *Вестник аритмологии.* 2001. – №. 21. – с. 5-13.

47. Шульман В.А., Матюшин Г.В., Кусаев В.В. Значение вегетативной блокады для диагностики и оценки патогенеза синдрома слабости синусового узла // *Тер. Архив.* 1987. – № 10. – С. 54-57.

48. Strauss H.C., Bigger J.T., Saroff A.L. Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 53. – P. 763-769.

49. Jordan Y., Yamaguchi I., Mandel Y. Characteristic of sinoatrial conduction in patients with coronary artery disease // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 569-574.

50. Sun Rui Long, Chen Xin. Value and limitation of the sinus node function test by atrial pacing in sick sinus syndrome diagnosis // *Clin. Med.* – 1984. – Vol. 97. – P.143-146.

51. Kerr C.R., Strauss H.C. The measurement of sinus node refractoriness in man // *Circulation.* – 1983. – Vol. 68. – P. 1231-1237.

52. Jouse A. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man // *Am. J. Cardiol.* – 1966. – Vol. 18. – P. 476–478.

53. Jouse A.D., Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man // *Cardiovasc. Res.* – 1970. – Vol.4, N 2. – P. 160-164.

54. Jose A.D., Taylor R.R. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man // *J. Clin. Invest.* – 1969. – Vol. 48. – P. 2019–2040.

55. Снежицкий В.А. Электрофизиологические показатели сердца у больных с вегетативной и органической дисфункцией синусового узла при фармакологических пробах // *Медицинская панорама.* – 2004. – № 9. – С. 15-18.

56. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Малеева М.А. Депрессия суточной дисперсии синусового ритма у больных,

перенесших инфаркт миокарда // Тер. архив. – 2000. – № 9. – С. 44-47.

57. Ausma J., Wijffels M., Thone F. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat // *Circulation*. – 1997. – Vol.96. – P. 3157–3163.

58. Ausma J., Litjens N., Lenders M.H. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol.33. – P. 2083–2094.

59. Daoud E.G. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 1600-1606.

60. Kirchhof C.J.H.J., Allessie M.A. Sinus node automaticity during atrial fibrillation in isolated rabbit heart // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86. – P. 263-271.

61. Van Gelder I.C., Crijns H.J.G.M., Tieleman R.G. Value and limitation of electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation—importance of arrhythmia risk factors and oral anticoagulation // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2585–2592.

62. Daoud E.G., Weiss R. Remodeling of sinus node function after catheter ablation of right atrial flutter // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13, N 1. – P. 20-24.

63. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Роман Т.С. Эффект электрофизиологического ремоделирования синусового узла при частой продолжительной электрической стимуляции предсердий / Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов // *Анналы аритмологии*. – 2005. – № 2. – С. 39.

64. Tieleman R.G., Delangen C., Van Gelder I.C. Regional differences in pacing induced electrical remodeling induces dispersion of refractoriness // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. I-352.

65. Wijffels M.C.E.F., Kirchhof C.J.H.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake, chronically instrumented goats // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954-1968.

66. Benditt D.G., Gornick C.C., Dunbar D. Indications for electrophysiologic testing in the diagnosis and assessment of si-

nus node dysfunction // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75 (Suppl. III). – P. III-93 – III-99.

67. Asseman P., Berzin B., Desry D. Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged postpacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans: sinoatrial block vs overdrive suppression // *Circulation*. – 1983. – Vol. 68. – P. 33-41.

68. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма // *Вестник аритмологии*. – 1999. – № 14. – С. 30-34.

69. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Чабан Т.И. Вариабельность ритма сердца в зависимости от типа течения синдрома вегетативной дистонии // *Вестник аритмологии*. – 2000. – № 16. – С.17-20.

70. Пат. 3660. Способ диагностики дисфункции синоатриального узла / Снежицкий В.А., Барановский П.А. Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. Описание патента на изобретение. – 2000. – № 12. – с.105.

71. Пат. 1460 Поворотный стол для проведения модифицированной ортостатической пробы / Снежицкий В.А., Барановский П.А., Кравченко В.И., Белявский Б.И. Официальный бюллетень государственного патентного комитета Республики Беларусь. Описание патента полезной модели . – 2004. – № 3. – С. 210.

72. Malik M. Heart rate variability // *Curr Opin Cardiol*. – 1998. – Vol. 13. – P. 36-44.

73. Malik M., Camm A. J. Heart rate variability and clinical cardiology // *Br. Heart J*. – 1994. – Vol. 71. – P. 3-6.

74. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. / In: *Heart rate variability* (Malik, Camm eds). – Futura Pub Comp, 1995. – 543 p.

75. Леви М.Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца / *Физиология и патофизиология сердца* // Под ред. Н. Сперелакиса: 2-е изд., исправленное. – М.: Медицина, 1990. – С. 64-91.

76. Удельнов М. Г. Физиология сердца. М., 1975. – 302 с.
77. Lombardi F., Sandrone G., Pempruner S. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1239-1245.
78. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol.20. – P. H44–H51.
79. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин и др. // *Вестник аритмологии.* – 2001. – Т. 24. – С. 66-85.
80. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Мшаех Ю.А. Азбука вариабельности сердечного ритма. – Ставрополь, 2002. – 112 с.
81. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина, 1979. – 295 с.
82. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // *Ультразвуковая функциональная диагностика.* – 2001. – № 3. – С. 108-127.
83. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. // *Клиническая информатика и Телемедицина.* – 2004. – Т.1, № 1. – С. 54-64.
84. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
85. Holden W., McAnuty J.W., Rahimtoola S.N. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome // *Br. Heart J.* – 1978. – Vol. 40. – P. 923-927.
86. Козловский В.И., Снежицкий В.А. Методы ортостатических исследований : монография. – Витебск, УО ВГМУ. – 2010.
87. Снежицкий В.А. Современные аспекты диагностики синкопальных состояний // *Здравоохранение.* – 2003. – № 10. – С. 33-38.

88. Benditt D., Ferguson D., Grubb B. Tilt table testing for assessing syncope // JACC. – 1996. – Vol. 28. – P. 131-138.

89. Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome // Am. J. Cardiol. -.1991. – Vol. 68. – P. 1032-1036.

90. Brignole M., Alboni P., Benditt D. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1256-1301.

91. Jasson S., Médigue C., Maison-Blanche P. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3521–3526.

92. Montano N., Gneecchi Ruscone T., Porta A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1826–1831.

93. Федоров В.Ф., Смирнов А.В. О некоторых неиспользованных возможностях статистических методов в кардиологии. Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств. М., 2000. – 220 с.

94. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М. Вейна. М., Медицина. – 1998. – 740 с.

95. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, переработанное и доп.: Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.

96. Birkmaeyr W. Das vegetative nervensystem // Basel. – 1976. – Vol. 4, T.2. – S.1-13.

97. Servit Z. Vegetativní rovmována cloveka a její klinické vysetro – zanzani. Praha, 1948. – P. 48.

98. Снежицкий В.А. Модель поворотного стола для тилт-теста // Медицинские новости. –2003.-№ 5.– С. 69-71.

99. Снежицкий В.А., Шишко В.И., Мадекина Г.А. Случай диагностики синдрома слабости синусового узла методом

тилт-теста // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004. – № 3. – С. 71-72.

100. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implementation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary article: A Report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) // Circulation. – 2002. Vol. 106. – P. 2145-2161.

101. Kenny R.A. Head up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope.// Lancet. – 1989. – Vol.1. – P.1352-1355.

102. Maloney J., Jaeger F., Fouad-Tarazi F., Morris H. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt // Cliv. Clin. J. Med. – 1988.- Vol. 55.- P. 542–548.

103. Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P., Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope // JACC. – 1991. – Vol.17. – P. 125-30.

104. Голухова Е.З. Неинвазивная аритмология. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – С. 127-144.

105. Гуков А.О., Жданов А.М. Синдром каротидного синуса и вазовагальные синкопе // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 72-75.

106. Снежицкий В.А., Шишко В.И. Модифицированная ортоклиноостатическая проба // Медицинские новости. – 2004. – № 11. – С. 90-93.

107. Снежицкий В.А. Оценка адаптационных реакций организма у больных с нормальной и нарушенной функцией синусового узла в условиях ортоклиноостатического стресс-теста // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 47-48.

4. СПОСОБ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ХРОНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Введение

По-видимому, ни один из параметров, характеризующих деятельность сердечно-сосудистой системы, не изучался в течение такого длительного времени, как частота сердечных сокращений (ЧСС), и все же по настоящий момент в медицинской научной общественности отсутствуют единые представления о его роли в различных аспектах ведения пациента: от манипулирования им как фактором риска на всех ступенях кардио-васкулярного континуума до непосредственной точки приложения лекарственных средств.

При всей кажущейся простоте и одномерности ЧСС данная величина аккумулирует многоуровневые и разноплановые влияния, как эндогенные, так и поступающие из внешней среды. Несмотря на легкость определения ЧСС, дать однозначную интерпретацию в аспектах настоящего состояния пациента и его прогноза весьма проблематично.

Обширная доказательная база свидетельствует в пользу ЧСС как независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (общая и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и т.д.) [1-5] с вытекающим отсюда следствием об использовании ЧСС как терапевтической мишени в лечении кардиологических больных [6].

Вместе с тем, появляются сведения об отсутствии прямой связи ЧСС с указанными событиями, незначительной дополнительной информации в стратификации риска, вторичности ЧСС как прогностического маркера, при этом та или иная динамика рассматривается всего лишь как внешнее проявление первичных, причинных факторов [7-9], поскольку положительные отдаленные эффекты в исследованиях со снижением ЧСС получены с использованием лекарственных

средств, фармакодинамические особенности которых не ограничиваются лишь снижением ЧСС, а имеют еще целый ряд других влияний на сердечно-сосудистую систему [1].

Исследования, выполненные с использованием селективного блокатора If каналов ивабрадина, основной терапевтический «чистый» эффект которого – снижение ЧСС, в какой-то степени прояснили ситуацию.

Так, в исследовании BEAUTIFUL на более чем 12000 пациентах с хронической ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка терапия ивабрадином через 12 месяцев привела к снижению ЧСС в среднем на 6 ударов в минуту, при этом он не оказал влияния на комбинированную первичную точку (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, развитие или прогрессирование хронической сердечной недостаточности). Анализ в подгруппе пациентов с исходной ЧСС более 70 ударов в минуту выявил снижение частоты развития инфаркта миокарда и необходимости коронарной реваскуляризации (вторичные точки) [10-13].

В другом исследовании (SHIFT) дополнение стандартной терапии ивабрадином привело к значимому снижению сердечно-сосудистой смерти либо прогрессирования сердечной недостаточности [14-15].

Дальнейшие клинические испытания детализируют роль ЧСС в современной кардиологии.

ЧСС представляет сложность в интерпретации еще и потому, что подвержено значительной вариабельности, ритмичности с различными периодами (циркадианные, ультрадианные и др.) [16, 17].

В ряде эпидемиологических исследований оценку ЧСС давали при посещениях врача (подсчет пульса, электрокардиографически), в то время как вариабельность ЧСС при офисных измерениях на 40% выше, чем при амбулаторных («тахикардия белого халата») [18]. Подход к количеству измерений также не стандартизирован в разных работах (рекомендуется 2 и более раз за промежуток не менее 30 сек. при нескольких последовательных визитах) [19]. Отсюда понятны некоторые различия в результатах исследований. В связи с

этим наиболее адекватно оценить ЧСС позволяет длительная регистрация, например, с помощью систем холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) [20-23].

Однако и при использовании ХМ ЭКГ возможна ошибка оценивания, связанная с асимметричностью распределения ЧСС в течение суток. Проблема асимметричности в целом весьма типична для биомедицинских исследований. В данном случае медиана и среднее арифметическое могут существенно различаться. Среднее переоценивает вклад значений, находящихся на «хвосте» распределения, редко встречающихся, но входящих в вычисления с большим удельным весом. Так, среднее арифметическое будет больше медианы, если распределение растянуто вправо и меньше, если влево [24, 25].

Используемый в системах мониторирования алгоритм подсчета ЧСС позволяет получить как раз среднее, причем среднее также может различаться в зависимости от отрезка времени (чаще 10 секунд и 1 минута).

Еще более актуален данный вопрос применительно к оценке ЧСС у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), у которых вследствие нерегулярной атриовентрикулярной проводимости вариабельность рассчитанной ЧСС обратно пропорциональна временному отрезку усреднения RR-интервалов ЭКГ [26].

В анализе на 100 записях суточного мониторирования ЭКГ пациентов с заболеваниями кардиологического профиля распределение почасовых значений ЧСС не соответствовало закону нормального распределения по тесту Шапиро-Уилка в 41% случаев, а разница между суточной ЧСС, оцененной по медиане и среднему арифметическому составила в подгруппе с распределением, отличным от нормального, 2 удара в минуту (размах от 0 до 7, интерквартильный размах от 1 до 4 ударов в минуту).

Известно, что снижение ЧСС всего на 1 удар в минуту у пациентов с хронической сердечной недостаточностью либо после инфаркта миокарда ассоциируется с 2% снижением смертности, а повышение ЧСС на 5 ударов в минуту может приводить к развитию ишемических эпизодов [1].

Представляется, что наряду со средним значением медиана как мера центральной тенденции позволила бы лучше оценить ЧСС. Но так же, как среднее арифметическое «усредняет», так и медиана «теряет» значения ЧСС, которые могут быть для нас важными в диагностике (прежде всего, минимальные и максимальные).

Материал и методы

Для решения указанных проблем нами предлагаются альтернативные способы оценки ЧСС, основанные на численном интегрировании. Численное интегрирование – вычисление значения определённого интеграла (как правило, приближённое). Численные методы интегрирования универсальны: позволяют вычислить значение определённого интеграла непосредственно по значениям подынтегральной функции $f(x)$, независимо от способа ее задания или вида аналитического выражения. Геометрический смысл определённого интеграла – величина интеграла численно равна площади криволинейной трапеции, ограниченной осью абсцисс, графиком интегрируемой функции и отрезками прямых $x=a$ и $x=b$, где a и b – пределы интегрирования (рис. 4.1). Численные методы интегрирования основаны на различных способах оценки этой площади, поэтому полученные формулы численного интегрирования называются квадратурными (формулами вычисления площади). Площадь под кривой и будет характеризовать интегральное значение ЧСС [27, 28].

Рассмотрим первый вариант [29-32]. Здесь в роли подынтегральной функции выступает последовательность значений RR-интервалов ЭКГ, например: 1 – 890 мс, 2 – 870 мс, 3 – 885 мс и т.д. Технически данный вариант привлекателен, с точки зрения возможности получения указанных значений путем их выгрузки из файла данных монитора в автоматическом режиме в виде уже другого отдельного файла в формате *.RRI (в частности, такая функция реализована в кардиорегистраторах «Кардиотехника», ИНКАРТ, Санкт-Петербург), а тот факт, что RR интервалы представляют собой набор числовых данных, равноотстоящих друг от друга, позволяет применить квадратурные формулы с равностоящими узлами,

в т.ч. обобщенную формулу Симпсона. При использовании формулы Симпсона подынтегральную функцию на частичном отрезке аппроксимируют параболой, что позволяет минимизировать погрешность расчетов.

$$\int_a^b f(x)dx = \frac{h}{3} \left(f_0 + f_{2m} + 2 \sum_{i=0}^{m-2} f_{2(i+1)} + 4 \sum_{i=0}^{m-1} f_{2i+1} \right), \text{ где}$$

$[a, b]$ – интервал интегрирования;

h – шаг интегрирования;

n – число узлов интерполирования (частичных отрезков, на которые разбивается интервал $[a, b]$), причем n – четное число, т.е. $n=2m$).

Для стандартизации расчетов интегрального значения ЧСС использовали 75000 RR-интервалов. Данное количество интервалов было выбрано эмпирически, поскольку регистрируется у пациентов как с нормальной хронотропной функцией, так и с отклонениями от нее, позволяет учесть и дневной, и ночной участок записи. Расчет производили с помощью разработанного нами приложения, имеющего возможность читать файлы *.RRI, определять количество RR-интервалов, выбирать объем данных для расчетов, рассчитывать интеграл по формулам Симпсона и 3/8, математическое ожидание и дисперсию RR-интервалов (рис. 4.2).

Ввиду указанного выше, отдельно проанализированы записи пациентов с синусовым ритмом (группа А) и фибрилляцией предсердий (группа В).

В группе А предложенным способом обследовано 215 человек. На основании анализа тренда ЧСС, полученного при ХМ ЭКГ, выделены 3 подгруппы, включившие пациентов с синдромом брадикардии (подгруппа 1, $n=71$, 45 мужчин, 26 женщин, средний возраст 52 года), нормальной динамикой ЧСС в течение наблюдения (подгруппа 2, $n=106$, 73 мужчины, 33 женщины, средний возраст 43 года) и с синдромом тахикардии (подгруппа 3, $n=38$, 20 мужчин, 18 женщин, средний возраст 43 года).

В группе В предложенным способом обследовано 80 человек. Аналогично выделены 3 группы, включившие пациентов с брадисистолической (подгруппа 1, $n=16$, 12 мужчин, 4 женщин, средний возраст 68 лет), нормосистолической формой ФП (подгруппа 2, $n=49$, 36 мужчин, 13 женщин, средний возраст 63 года) и тахисистолической формой постоянной ФП (подгруппа 3, $n=15$, 8 мужчины, 7 женщин, средний возраст 60 лет).

При выделении подгрупп ФП руководствовались критериями В. Olshansky [et al.], согласно которым у пациента с ФП достигнут эффективный контроль ЧСС, если при ХМ ЭКГ ЧСС покоя составляет менее 80, а среднесуточная ЧСС менее 100 ударов в минуту. Кроме того, за время наблюдения ЧСС ни разу не должна превысить 110% от максимально допустимой для данного возраста. Перечисленное сочетание критериев предусмотрено для интерпретируемой длительности записи ХМ ЭКГ 18 и более часов.

Необходимость второго варианта продиктовали недостатки первого: не во всех коммерческих системах мониторинга ЭКГ реализована возможность получения значений RR-интервалов; полученные значения громоздки вследствие измерения RR-интервалов в миллисекундах, по причине последнего выше вероятность ошибки, особенно при пограничных значениях; задействованные 75000 RR-интервалов могут захватывать различные участки мониторинга в зависимости от времени начала мониторинга и хронотропной функции.

Как альтернативу, мы использовали в роли подынтегральной функции гистограмму ЧСС, которая стандартно присутствует в протоколе результатов ХМ ЭКГ. Для этого изображение с гистограммой ЧСС сохраняли в графическом формате и с помощью одной из доступных программ для оцифровки графиков получали двумерные координаты каждой точки гистограммы в системе координат, принимающей значения от 0 до 10. При этом за начало координат выбиралось время начала мониторинга (0) по оси абсцисс, ЧСС, равное 0 по оси ординат. Завершение времени наблюдения и

ЧСС, равное 150, условно принималось равным 10, соответственно, по оси x и y (рисунок 4.3).

Для расчета площади под кривой использовали формулу трапеций, суть которой заключается в аппроксимации функции на каждом из частичных отрезков прямой, проходящей через конечные значения.

$$I = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - x_{i-1})(f(x_i) + f(x_{i-1})))}{2}, \text{ где}$$

I – площадь трапеции,

i – индекс узла

x – значение аргумента

f – значение функции

n – количество отрезков разбиения

Результаты

Результаты обследования и расчетов приведены в таблицах 4.1 и 4.2. Понятно, что все указанные параметры значимо различались в подгруппах со сниженной, нормальной и повышенной хронотропной функцией сердца, а также с различными формами фибрилляции предсердий.

Параметры, традиционно определяемые при анализе записей ХМ ЭКГ, сильно коррелировали с интегральными значениями ЧСС, рассчитанными обоими методами, как в группе пациентов с синусовым ритмом, так и фибрилляцией предсердий (таблица 4.3, рисунок 4.4-4.9).

Диапазон нормальных значений интеграла суточной ЧСС получили как интервал между 2,5 и 97,5 процентилями в подгруппах с нормальной хронотропной функцией у пациентов с синусовым ритмом и нормосистолической формой ФП: 48418368 – 70558442 и 47014323 – 70499212 по формуле Симпсона на основании RR-интервалов; 43,4-58,4 и 41,7-62,1 по формуле трапеций на основании гистограммы ЧСС, соответственно.

Таблица 4.1 – Параметры хронотропной функции сердца у пациентов с синусовым ритмом

Изучаемые параметры*	Группа А						P**
	1		2		3		
	М	±95% ДИ	М	±95% ДИ	М	±95% ДИ	
ЧСС _{ср_сут}	57	54-59	75	74-76	88	87-89	0,0000
ЧСС _{ср_д}	59	57-61	78	76-79	96	93-99	0,0000
ЧСС _{мин_д}	44	43-46	57	56-58	70	66-73	0,0000
ЧСС _{макс_д}	97	92-102	124	120-128	139	132-147	0,0000
ЧСС _{ср_н}	49	47-50	62	61-63	77	72-81	0,0000
ЧСС _{мин_н}	42	40-44	53	52-54	63	60-67	0,0000
ЧСС _{макс_н}	70	67-73	89	86-91	107	100-113	0,0000
Инт_Симпсон	79681556	77207934- 82155177	60159749	59106585- 61212913	46909938	45506223- 8313654	0,0000
Инт Трап	36,6	34,7-38,4	51,1	50,4-51,9	61,0	60,0-62,1	0,0000

Условные обозначения: * – ЧСС_{ср_сут} – среднесуточное значение ЧСС; ЧСС_{ср_д}, ЧСС_{мин_д}, ЧСС_{макс_д}, ЧСС_{ср_н}, ЧСС_{мин_н}, ЧСС_{макс_н} – соответственно, среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС во время бодрствования и сна, полученные при ХМ ЭКГ путем усреднения RR интервалов за 1 минуту; Инт_Симпсон – значение обобщенного интеграла Симпсона, рассчитанное для 75000 RR интервалов, Инт_Трап – значение интеграла, рассчитанное по формуле трапеций на основании гистограммы ЧСС.

** – однофакторный дисперсионный анализ

Таблица 4.2 – Параметры хронотропной функции сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий

Изучаемые параметры*	Группа В						P**
	1		2		3		
	М	±95% ДИ	М	±95% ДИ	М	±95% ДИ	
ЧСС _{ср_сут}	53	49-57	75	73-78	100	95-104	0,0000
ЧСС _{ср_д}	57	52-62	79	77-82	104	101-107	0,0000
ЧСС _{мин_д}	39	36-43	63	60-65	76	70-82	0,0000
ЧСС _{макс_д}	103	85-121	122	116-129	159	144-173	0,0000
ЧСС _{ср_н}	46	43-49	68	66-71	90	83-97	0,0000
ЧСС _{мин_н}	37	34-40	59	57-62	74	70-78	0,0000
ЧСС _{макс_н}	77	66-87	97	91-102	132	116-148	0,0000
Инт_Симпсон	83365992	75594663- 91137322	58133704	56346047- 59921362	42139267	40622328- 43656206	0,0000
Инт Трап	37,1	34,2-40,0	51,9	50,4-53,3	67,1	63,7-70,5	0,0000

Условные обозначения: * – ЧСС_{ср_сут} – среднесуточное значение ЧСС; ЧСС_{ср_д}, ЧСС_{мин_д}, ЧСС_{макс_д}, ЧСС_{ср_н}, ЧСС_{мин_н}, ЧСС_{макс_н} – соответственно, среднее, минимальное и максимальное значения ЧСС во время бодрствования и сна, полученные при ХМ ЭКГ путем усреднения RR интервалов за 1 минуту; Инт_Симпсон – значение обобщенного интеграла Симпсона, рассчитанное для 75000 RR интервалов, Инт_Трап – значение интеграла, рассчитанное по формуле трапеций на основании гистограммы ЧСС.

** – однофакторный дисперсионный анализ.

Таблица 4.3 – Результаты корреляционного анализа традиционных параметров, характеризующих хронотропную функцию сердца и интегральных параметров ЧСС

$r(p)^*$	Формула Симпсона, RR-интервалы		Формула трапеций, гистограмма ЧСС	
	A	B	A	B
Сут_ср	-0,96 (0,00)	-0,90 (0,00)	0,99 (0,00)	0,95 (0,00)
День_ср	-0,88 (0,00)	-0,92 (0,00)	0,94 (0,00)	0,95 (0,00)
День_мин	-0,80 (0,00)	-0,84 (0,00)	0,87 (0,00)	0,84 (0,00)
День_макс	-0,63 (0,00)	-0,63 (0,00)	0,71 (0,00)	0,65 (0,00)
Ночь_ср	-0,81 (0,00)	-0,85 (0,00)	0,94 (0,00)	0,93 (0,00)
Ночь_мин	-0,75 (0,00)	-0,83 (0,00)	0,88 (0,00)	0,86 (0,00)
Ночь_макс	-0,66 (0,00)	-0,67 (0,00)	0,75 (0,00)	0,73 (0,00)

* – коэффициент корреляции Пирсона

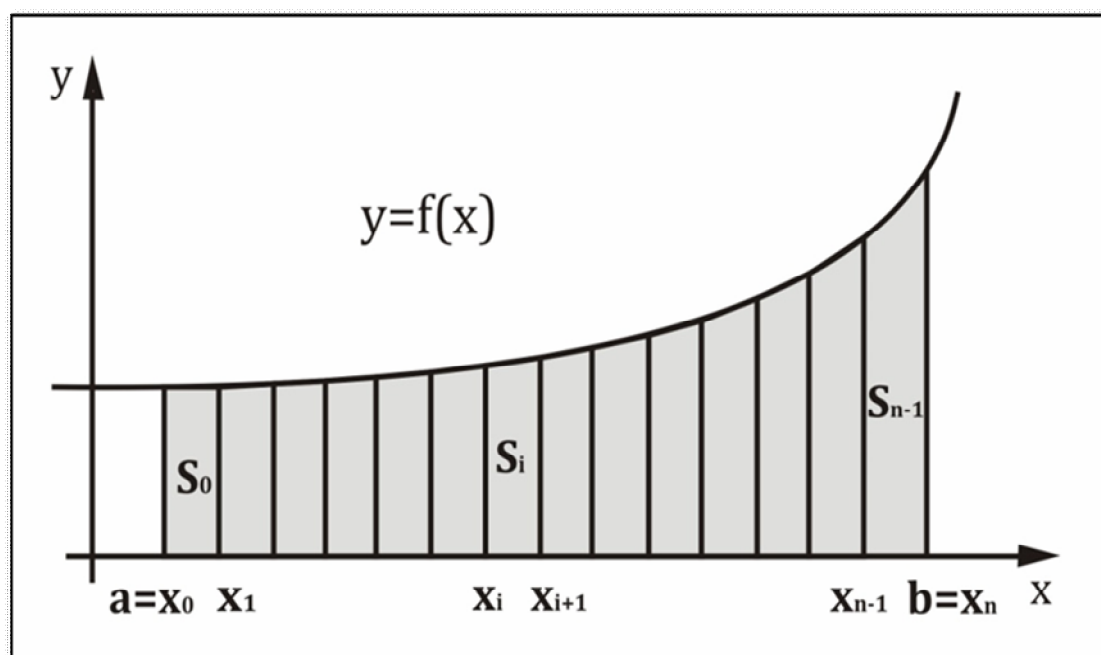


Рисунок 4.1 – Геометрический смысл интегрирования

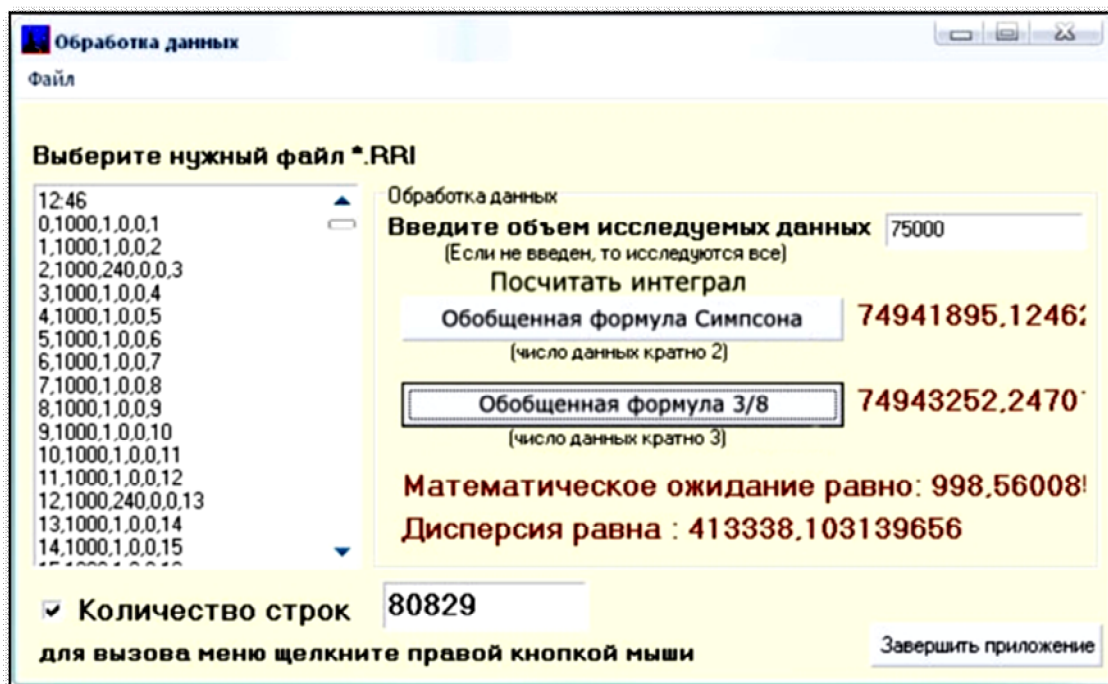


Рисунок 4.2 – Вид приложения для расчета интегрального значения ЧСС на основе последовательности RR-интервалов по формуле Симпсона

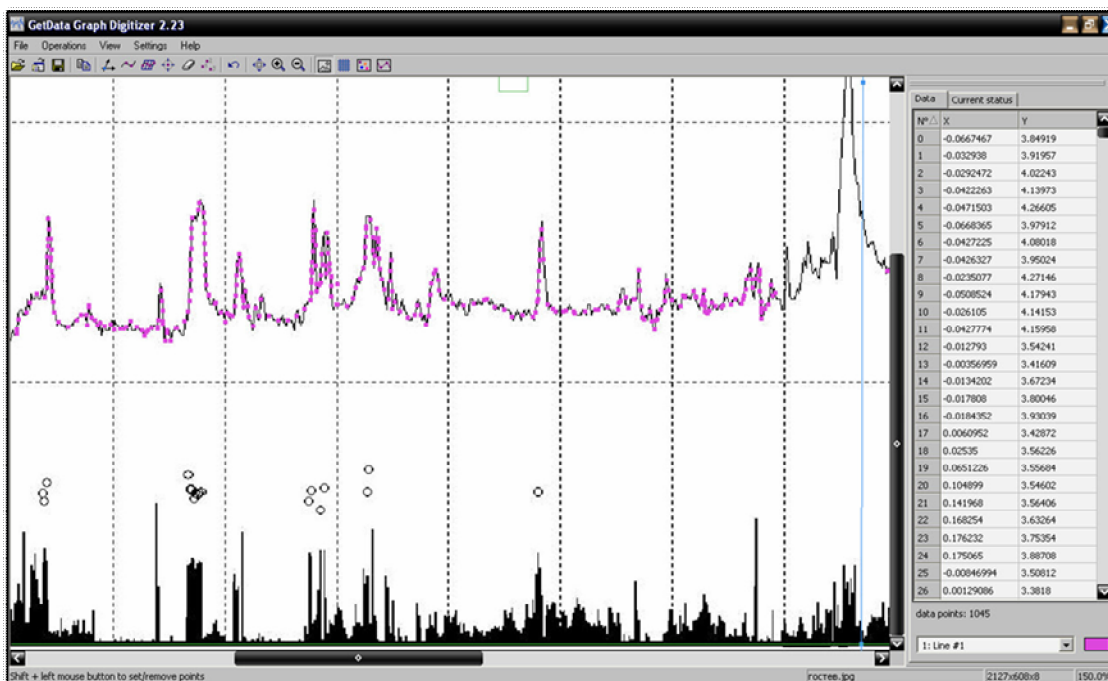


Рисунок 4.3 – Вид окна приложения для получения координат гистограммы ЧСС

4. Способ интегральной оценки хронотропной функции сердца

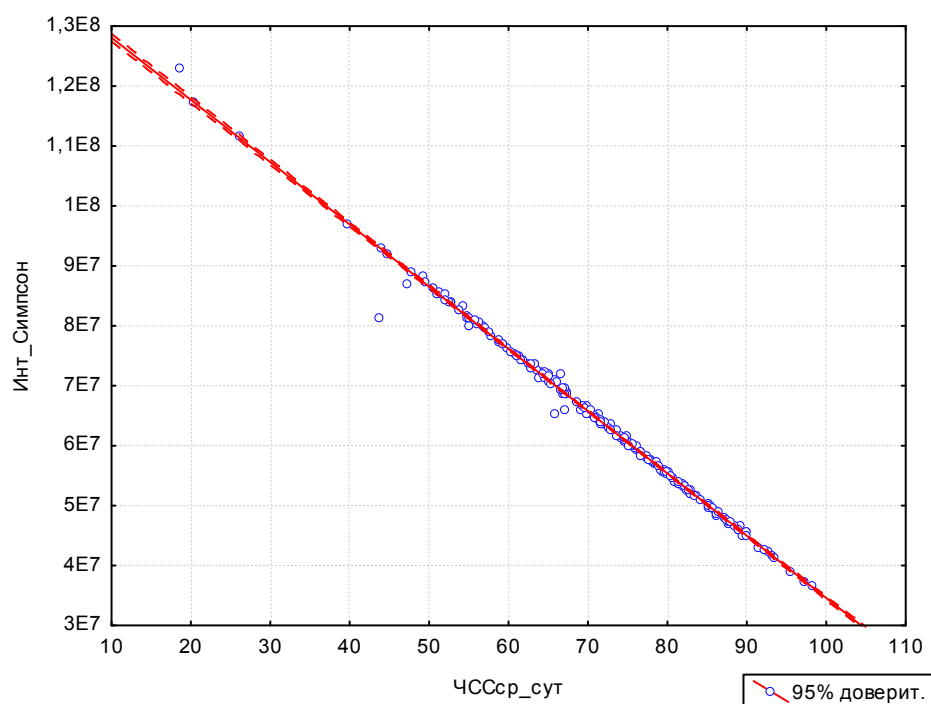


Рисунок 4.4 – Корреляция между среднесуточной ЧСС и интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе RR-интервалов по формуле Симпсона, в группе пациентов с синусовым ритмом

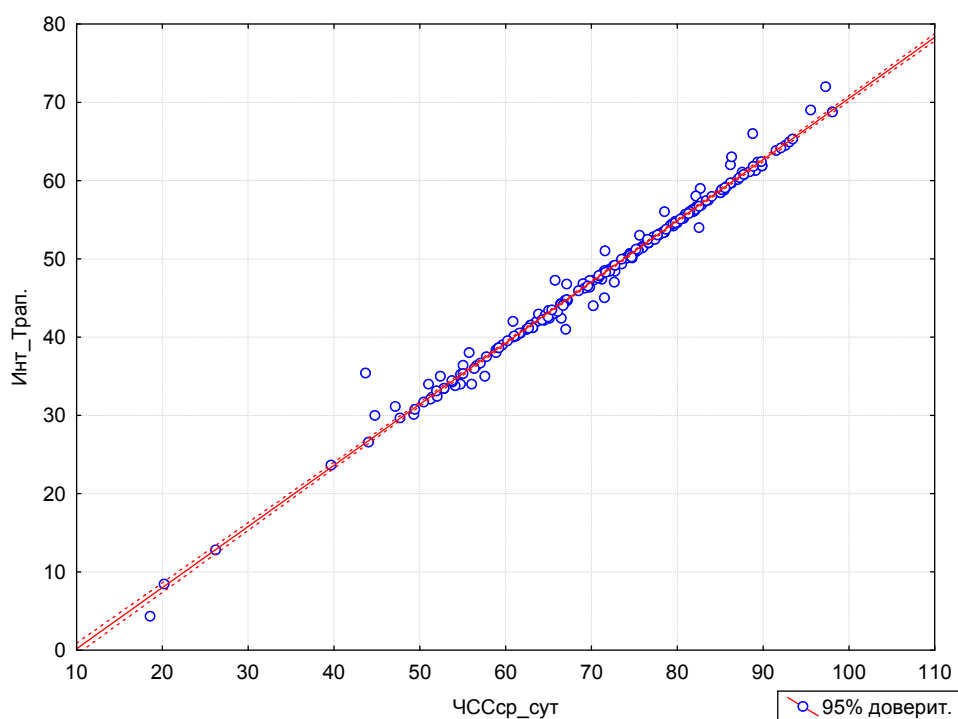


Рисунок 4.5 – Корреляция между среднесуточной ЧСС и интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе гистограммы ЧСС по формуле трапеций, в группе пациентов с синусовым ритмом

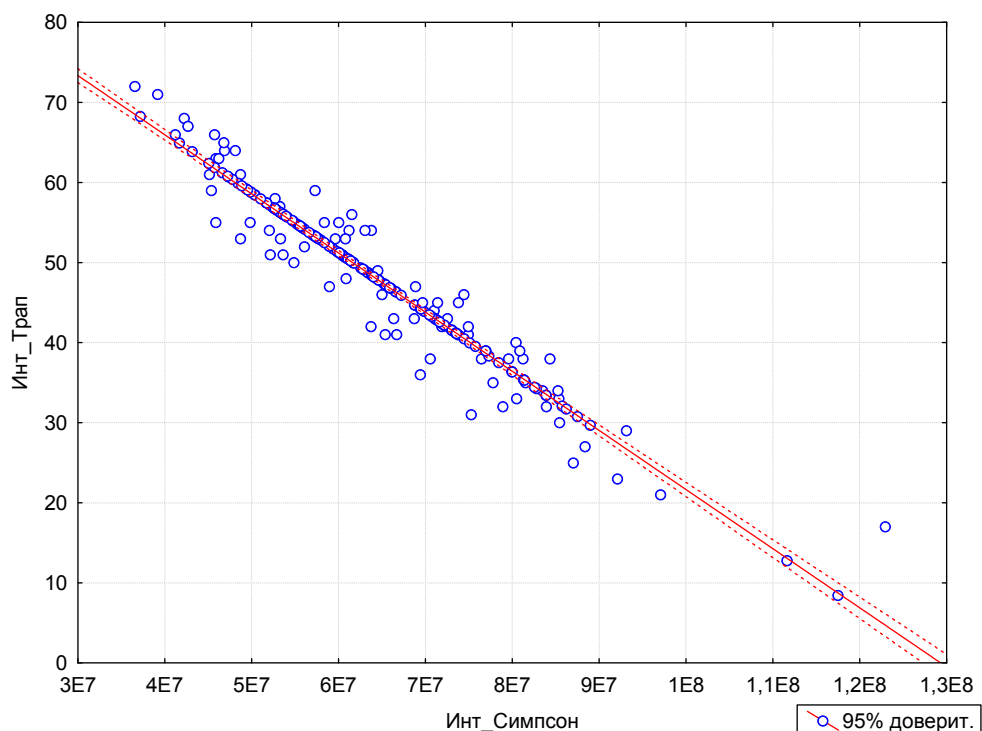


Рисунок 4.6 – Корреляция между интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе RR-интервалов по формуле Симпсона и гистограммы ЧСС по формуле трапеций, в группе пациентов с синусовым ритмом

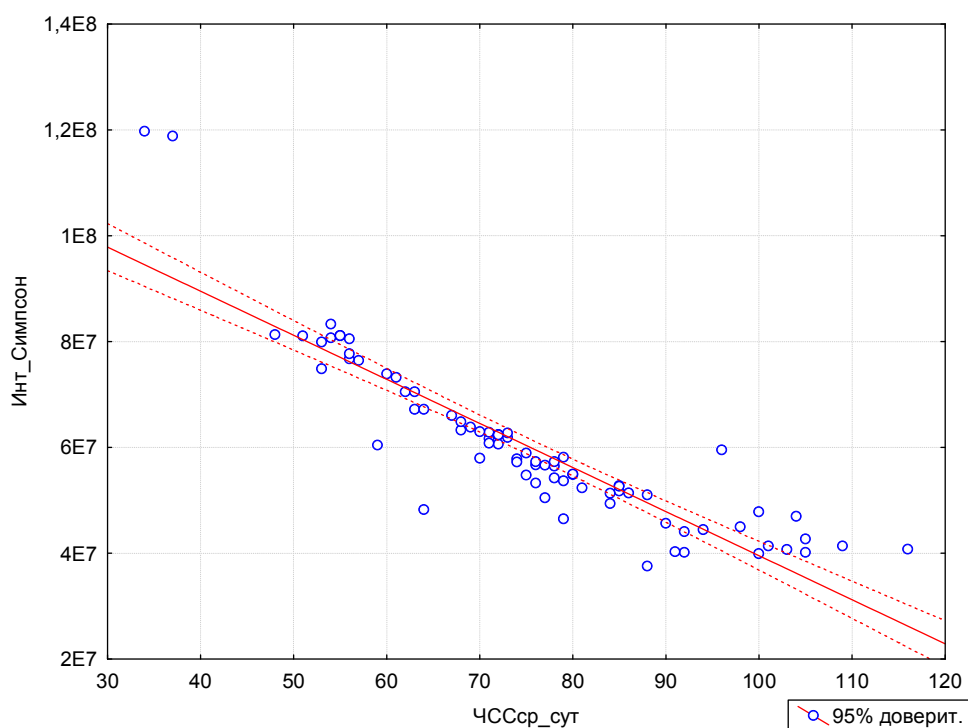


Рисунок 4.7 – Корреляция между среднесуточной ЧСС и интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе RR-интервалов по формуле Симпсона, в группе пациентов с фибрилляцией предсердий

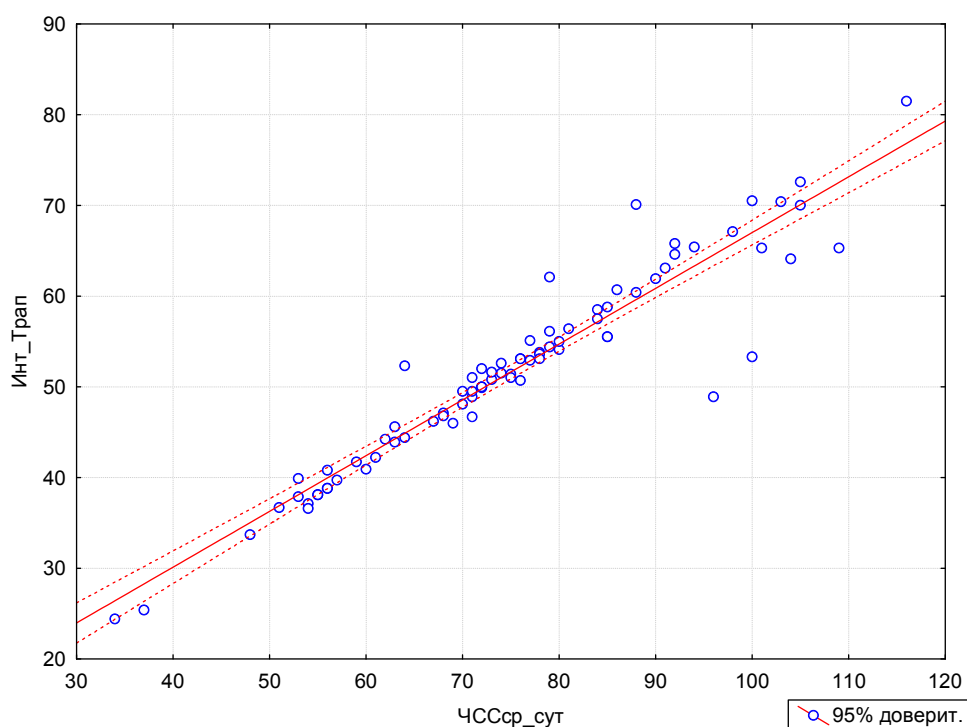


Рисунок 4.8 – Корреляция между среднесуточной ЧСС и интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе гистограммы ЧСС по формуле трапеций, в группе пациентов с фибрилляцией предсердий

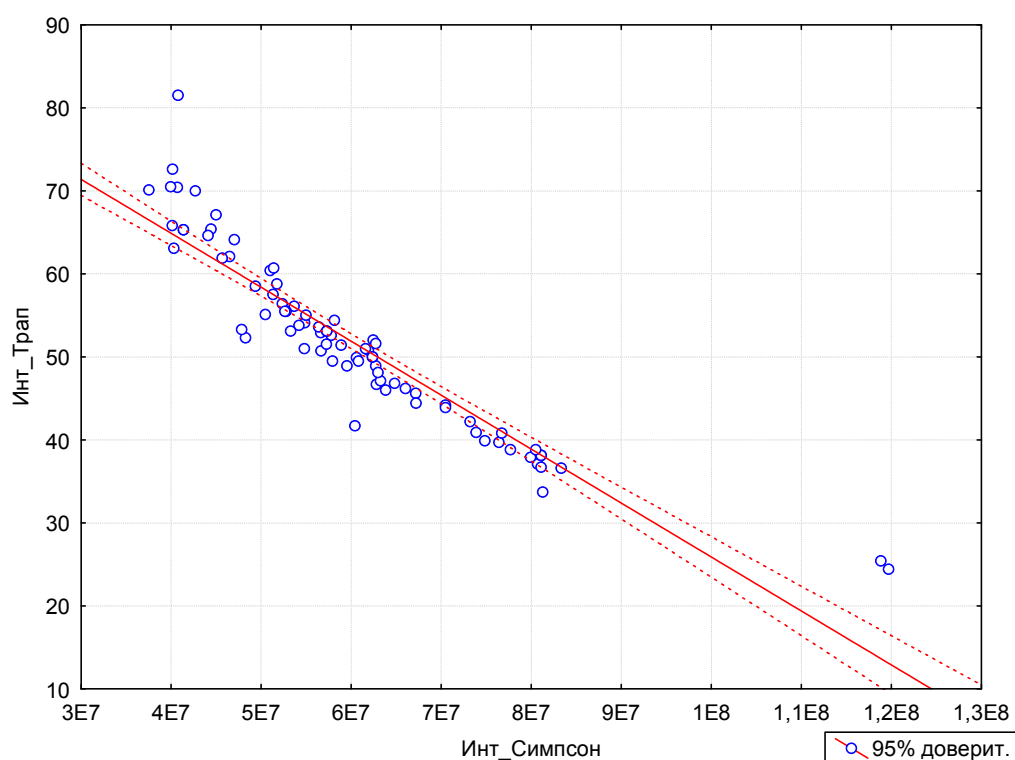


Рисунок 4.9 – Корреляция между интегральным значением ЧСС, рассчитанным на основе RR-интервалов по формуле Симпсона и гистограммы ЧСС по формуле трапеций, в группе пациентов с фибрилляцией предсердий

Примеры. Приводим примеры обследования пациентов с синусовым ритмом, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пример 1. Пациент Я., мужчина, 43 года, обследован в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 58, 44, 103 и 45, 40, 79 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.10 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 82797443 (>70558442) по обобщенной формуле Симпсона; 38,8 ($<43,4$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациента снижена хронотропная функция сердца.

Пример 2. Пациент Ю., мужчина, 41 год, обследован в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 74, 56, 137 и 64, 55, 84 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.11 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 62788497 (<70558442 , >50410534) по обобщенной формуле Симпсона; 51,2 ($<58,4$, $>43,4$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациента нормальная хронотропная функция сердца.

Пример 3. Пациент Л., мужчина, 54 года, обследован в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 105, 63, 135 и 85, 60, 118 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.12 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 41195942 (<50410534) по обобщенной формуле Симпсона; 68,0 ($>58,4$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациента повышена хронотропная функция сердца.

Приводим примеры обследования пациентов с фибрилляцией предсердий, подтверждающие возможность осуществления способа.

Пример 1. Пациентка Б., женщина, 52 года, обследована в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Среднесуточная ЧСС 57 ударов в минуту. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 60, 49, 97 и 53, 48, 63 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.13 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 77707451 (>70499212) по обобщенной формуле Симпсона; 40,2 ($>41,7$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациентки Б. определена брадисистолическая форма ФП.

Пример 2. Пациент Ш., мужчина, 53 года, обследован в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Среднесуточная ЧСС 68 ударов в минуту. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 70, 59, 101 и 66, 56, 80 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.14 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 66042455 (<70499212 , >47014323) по обобщенной формуле Симпсона; 48,1 ($>41,7$, $<62,1$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациента определена нормосистолическая форма ФП.

Пример 3. Пациент Н., мужчина, 45 года, обследован в условиях отделения функциональной диагностики УЗ «Гродненский областной кардиологический диспансер», проведено ХМ ЭКГ. Среднесуточная ЧСС 112 ударов в минуту. Средние, минимальные, максимальные значения дневной и ночной ЧСС составили 117, 87, 160 и 94, 80, 116 ударов в минуту, соответственно. На рисунке 4.15 представлен тренд ЧСС. Интегральное значение суточной ЧСС составило 40192539 (<47014323) по обобщенной формуле Симпсона; 73,4 ($>62,1$) по формуле трапеций. Таким образом, у пациента Н. выявлена тахисистолическая форма ФП.

Выводы. Таким образом, предложенные методики расширяют диапазон способов оценки хронотропной функции сердца и могут быть использованы в функциональной диагностике и клинической практике.

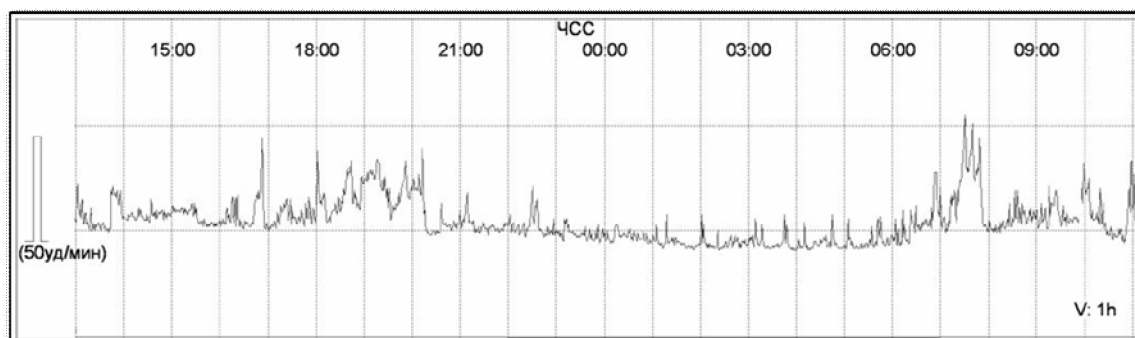


Рисунок 4.10 – Тренд ЧСС пациента Я.

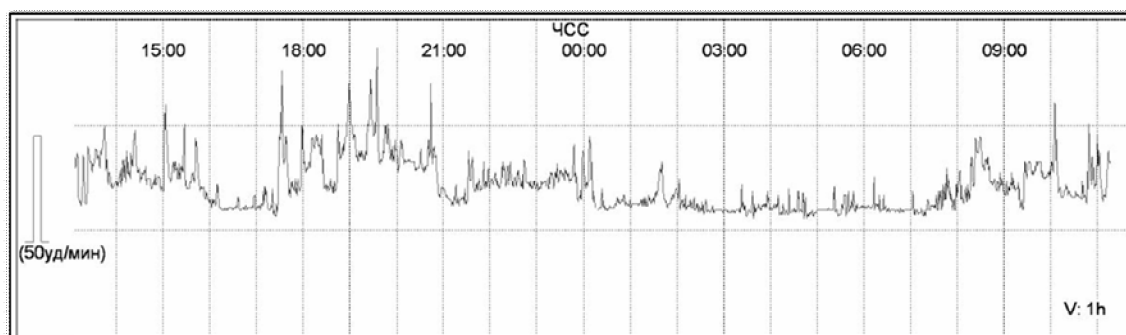


Рисунок 4.11 – Тренд ЧСС пациента Ю.

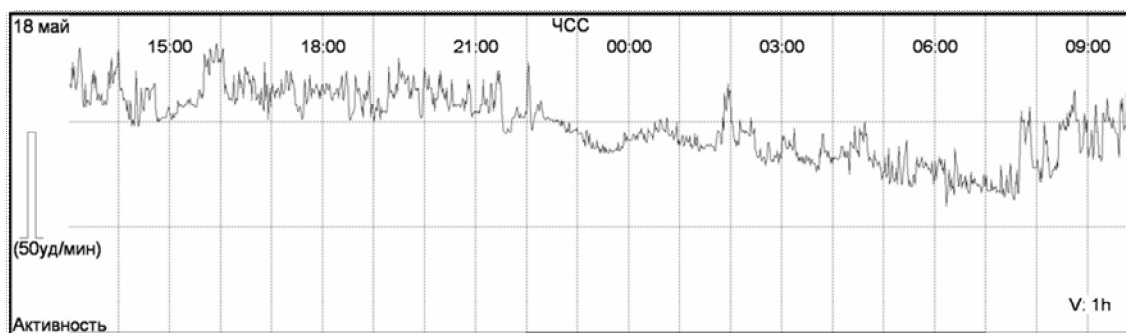


Рисунок 4.12 – Тренд ЧСС пациента Л.

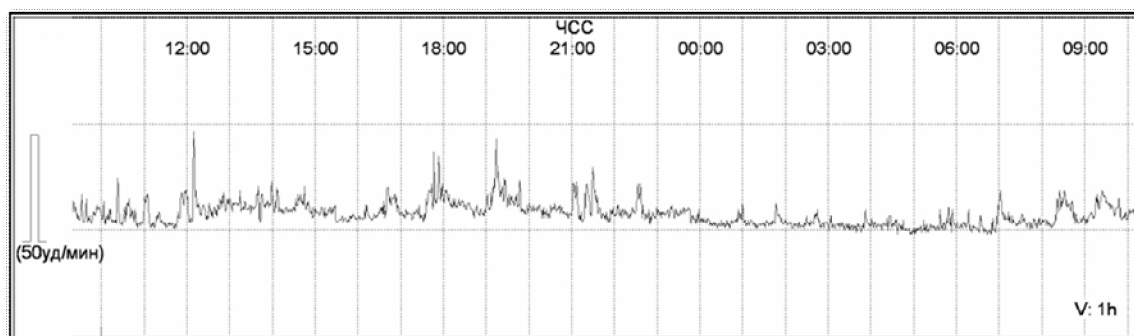


Рисунок 4.13 – Тренд ЧСС пациента Б.

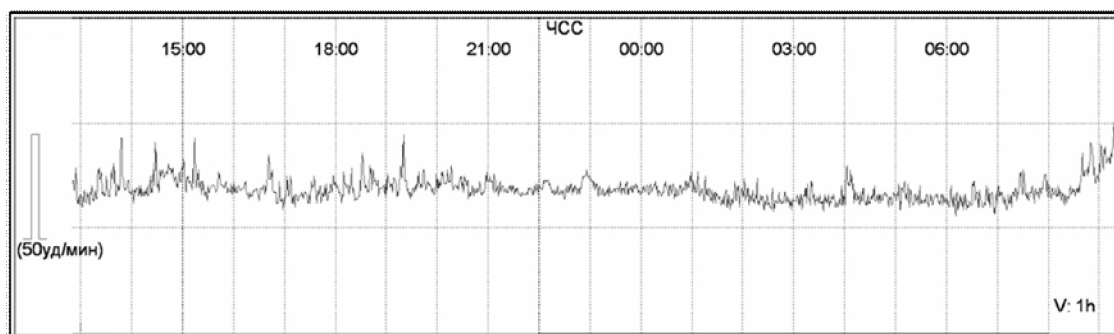


Рисунок 4.14 – Тренд ЧСС пациента Ш.

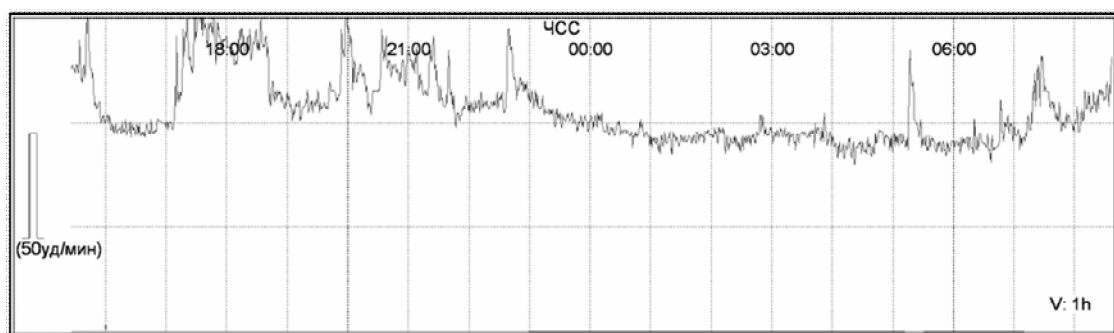


Рисунок 4.15 – Тренд ЧСС пациента Н.

Литература:

1. Hall, A.S. The heart rate hypothesis: ready to be tested / A.S. Hall, S. Palmer // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 561-565.
2. Hjalmarson, A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease / A. Hjalmarson // Eur. Heart J. Suppl. – 2007. Vol. 9 (Suppl. F). – P. F3–F7.
3. Tardif, J.-C. The pivotal role of heart rate in clinical practice: from atherosclerosis to acute coronary syndrome / J.-C. Tardif // Eur. Heart J. Suppl. – 2008. – Vol. 10 (Suppl. F). – P. F11–F16.
4. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 967–974.
5. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1951–1958.

6. Zamorano, J.L. Heart rate management: a therapeutic goal throughout the cardiovascular continuum / J.L. Zamorano // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2008. – Vol. 10. – P. F17-F21.

7. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations / T.W. Hansen [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 229-235.

8. Heart rate: a risk factor or an epiphenomenon? / M.G. Metra [et al.] // *Ital. Cardiol. (Rome).* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 209-220.

9. High heart rate: a cardiovascular risk factor? / S. Cook [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2387–2393.

10. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9641. – P. 807-816.

11. Bruguera, C.J. Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice / C.J. Bruguera, A.Varela // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2009. – Vol. 9. – Suppl. 1. – P. 9-12.

12. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial / K. Fox [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 19. – P. 2337-2345.

13. Orso, F. Heart rate in coronary syndromes and heart failure / F. Orso, S. Baldasseroni, A.P. Maggioni // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52, № 1 – P. 38-45.

14. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) / K. Swedberg [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol 12, № 1. – P. 75-81.

15. Stiles, S. SHIFT: Adding heart rate slowing agent ivabradine to heart failure meds cuts mortality, hospitalization / S. Stiles // *Heartwire* [Electronic resource]. – 2010. – Mode of access : <http://www.theheart.org/article/1113883.do>. – Date of access : 30.08.2010.

16. Ашофф, Ю. Циркадианная система человека / Ю. Ашофф, Р. Вивер // Биологические ритмы : в 2 т. / Ю. Ашофф [и др.] ; под ред. Ю. Ашоффа ; пер. А.М. Алпатова [и др.] ; под ред. Н.А. Агаджаняна. – М.: Мир, 1984 – Т.1. – С. 362-388.
17. Palatini, P. Office versus ambulatory heart rate in the prediction of the cardiovascular risk / P. Palatini // Blood Press. Monit. – 1998. – Vol. 3. – P. 173–180.
18. Parati, G. Clinical relevance of day-by-day blood pressure and heart rate variability / G. Parati, G. Bilo // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 1006.
19. Palatini, P. Need for a Revision of the Normal Limits of Resting Heart Rate / P. Palatini // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 622-625.
20. Дабровски, А. Суточное мониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович ; пер. Н.Н. Корнеев, Н.В. Грабко, С.Д. Банникова. – М.: Медпрактика, 2000. – 208 с.
21. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 3-е изд. – М.: Медпрактика, 2008. – 456 с.
22. Тихоненко, В.М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты) / В.М. Тихоненко. – СПб.: ИНКАРТ, 2006. – 48 с.
23. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / M.H. Crawford [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 912-948.
24. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН, 2000. – 52 с.
25. Petrie, A. Medical statistics at a glance / A. Petrie, C. Sabin. – Oxford: Blackwell Science, 2000. – 139 p.
26. Optimal sampling interval to estimate heart rate at rest and during exercise in atrial fibrillation / J.E. Atwood [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63, № 1. – P. 45-48.

27. Кацман, Ю.Я. Численное интегрирование / Ю.Я. Кацман // Прикладная математика. Численные методы : Учеб. пособ. – Томск: Изд. ТПУ, 2000. – С. 8-12.

28. Ракитин, В.И. Численное интегрирование / В.И. Ракитин, В.Е. Первушин // Практическое руководство по методам вычислений с приложением программ для персональных компьютеров : Учеб. пособ. – М.: Высш. шк., 1998. – С. 107-111.

29. Снежицкий, В.А. Интегральная оценка частоты сердечных сокращений при суточном мониторингировании электрокардиограммы / В.А. Снежицкий, А.В. Раков, М.С. Дешко // Актуальные проблемы медицины, Гродно, 17 дек. 2009 г. / Гродненский государственный медицинский университет ; редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – С. 60-62.

30. Снежицкий В.А., Дешко М.С., Снежицкая Т.Н., Раков А.В. Способ оценки хронотропной функции сердца // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 4. – С. 83-90.

31. Снежицкий, В.А. Способ оценки частоты сердечных сокращений при холтеровском мониторингировании электрокардиограммы / В.А. Снежицкий, А.В. Раков, М.С. Дешко // Гродненской областной клинической больнице 60 лет. Через инновации – к успеху : Сборник научных статей, Гродно, 16 окт. 2009 г. / Гродно, Гродненская областная клиническая больница ; редкол. В.М. Пырочкин [и др.]. – Гродно: Гродн. тип., 2009. – С. 564-566.

32. Интегральная оценка хронотропной функции сердца на основе холтеровского мониторингирования : тезисы IX Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (С.-Петербург, 18-20 февраля 2010) / В.А. Снежицкий [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – Прил. А. – С. 74.

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В современной кардиологии обоснованно уделяется пристальное внимание изучению хронотропной функции сердца и частоте сердечных сокращений (ЧСС) как показателю, характеризующему ее.

Являясь физиологическим критерием функциональных резервов организма в целом и сердечной деятельности в частности, ЧСС признана независимым предиктором развития и осложненного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11, 44].

Выявлено, что ЧСС является важным прогностическим фактором и при артериальной гипертензии (АГ). АГ – один из ведущих и широко распространенных в популяции факторов риска ССЗ [19]. Именно она играет роль ключевого звена в запуске сердечно-почечного континуума, внося огромный вклад в развитие инфарктов миокарда (ИМ), инсультов, пароксизмальных нарушений ритма, сердечной и почечной недостаточности, корригируя тем самым структуру ССЗ и смертности [3, 35].

Кроме того, согласно исследованию ALFA, АГ является одной из важнейших причин развития пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) [7]. А, как известно, фибрилляция предсердий и АГ – основные поставщики цереброваскулярных катастроф [5, 37].

Поэтому первичная и вторичная профилактика соответствующей патологии должна быть ключевым фактором медицинской стратегии в программе улучшения демографической ситуации в Республике Беларусь.

В популяционных исследованиях выявлено, что ЧСС при АГ в среднем выше, чем у нормотоников [42]. Во Фре-

мингемском исследовании показано, что общая смертность и летальность от ССЗ у лиц с АГ возростала почти вдвое при увеличении ЧСС на каждые 40 уд/мин, независимо от дополнительных факторов риска [45]. Повышенная ЧСС оказалась неблагоприятным прогностическим фактором и у пожилых людей. Aronow et al. [36] обнаружили, что возрастание ЧСС на каждые 5 уд/мин повышает риск развития новых коронарных эпизодов у лиц в возрасте 81 год и более на 14%.

Весьма важным фактором в характеристике сердечной деятельности пациентов с АГ и АГ с ПФП является полноценная комплексная оценка ее основных параметров, в том числе артериального давления (АД) и ЧСС.

Большое значение при изучении хронотропной функции сердца отводится анализу среднесуточных величин ЧСС, ее значений в периоды сна, бодрствования и физической нагрузки.

Мгновенные значения ЧСС не могут в полной мере отражать изменения симпато-вагусного взаимодействия, так как подвержены большому числу иных влияний. Поэтому для изучения автономной активности используют вариабельность ЧСС или сердечного ритма (ВСР) и чувствительность барорефлекса [48].

Весьма актуальным и перспективным в оценке ЧСС является изучение ее циркадной ритмики [14].

Известно, что ЧСС изменяется в течение суток и имеет свои специфические биоритмы. Циркадные ритмы (ЦР) ЧСС, ВСР, АД характеризуются предсказуемыми изменениями в течение суток, в общей сложности синхронизируясь с периодом бодрствование-сон. Наибольшие значения АД и ЧСС приходятся на период бодрствования, в то время как в период ночного сна наблюдается их закономерное снижение. Ведущую роль в координации циклических процессов в организме играют циркадные колебания функциональной активности нервной системы. Суточные колебания вегетативной нервной системы (ВНС) тесно связаны с циклом свет-темнота, бодрствование-сон. Тонус симпатического отдела ВНС преобладает в период дневной активности, парасимпатической части – во время ночного сна. Биоритм этих систем формируется

под влиянием комплекса взаимодействий с ведущими ритмоводителями в организме – эпифизом, в котором продуцируется мелатонин, и другими структурами центральной нервной системы, которая является основным генератором эндогенных циркадных ритмов [1].

Нарушение специфичности данных биоритмов часто выявляется при различных патологических состояниях организма, включая и заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [9, 16, 34].

Это подтверждается широким спектром научных работ, авторы которых занимаются изучением механизмов, ответственных за циркадианные колебания АД, ЧСС, ВСР [52]. Так Leary et al. в своих работах выявили тесную положительную связь между возрастанием утренней активности после пробуждения и «скачками» как АД, так и ЧСС. В связи с чем было рекомендовано больным АГ и ИБС воздерживаться от энергичных физических упражнений сразу же после пробуждения [53].

Кроме того, у пациентов с АГ и ПФП наличие ПФП может существенно отразиться на ЦР параметров сердечной деятельности, в том числе и ЧСС. Причем никто не оспаривает возможность нарушенных суточных ритмов параметров сердечной деятельности прямо или опосредованно способствовать возникновению ССЗ.

Большое количество научных исследований посвящено изменению суточного профиля АД, хотя на фоне ССЗ изменяется и профиль ЧСС. Так, для характеристики суточного ритма ЧСС был разработан особый показатель – ЦИ [12].

Расчет показателя ЦИ в работе Molnar J. Et al. показал усиление ригидности суточного ритма сердца по мере прогрессирования тяжести заболевания: в контрольной группе здоровых, у выживших и внезапно умерших больных с заболеваниями ССС (ДКМП, ИМ, идиопатические аритмии, АГ и др.) [51].

Сглаживание циркадного профиля ЧСС отражает истощение адаптивных резервов сердечного ритма и клинически ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском арит-

могенных синкопальных состояний и внезапной смерти у больных из групп риска [43, 51].

А вот для больных с тяжелым течением идиопатической суправентрикулярной пароксизмальной и желудочковой тахикардии характерно увеличение значения ЦИ $>1,5$ у.е., что отражает повышение чувствительности сердца к симпатическим влияниям и сопряжено с риском развития пароксизмальных нарушений ритма у данных больных [26].

Необходимо указать, что рассогласование биологических ритмов и нарушение их естественного течения могут быть не только предикторами развития патологии, но и являться вторичными на фоне уже имеющегося заболевания. А это, в свою очередь, становится еще более неблагоприятным, поскольку нарушение циркадного ритма может способствовать возникновению целого ряда осложнений первичной патологии.

Свою суточную ритмику имеют не только параметры ССС, но и кардиоваскулярные события. С одной стороны, их пиковая активность связана с определенным временем суток, а с другой – они могут быть спровоцированы уже имеющимися нарушенными циркадными ритмами. Например, большое значение здесь отводится нарушениям суточного ритма АД и ЧСС по типу их резкого утреннего подъема, особенно у пациентов с АГ.

Наибольшая частота осложнений ССЗ, таких как ИМ, внезапная смерть и церебральный инсульт приходится на утренние часы, а их максимальный пик наблюдается в первые 2 часа после пробуждения [30, 38, 39, 40].

Kario K. и соавт. при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема (УП) АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного давления и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений. Высказывается предположение, что эффективный контроль УП АД с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, сможет

улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития мозговых инсультов [49].

Механизм повышения утреннего давления связан с увеличением в утренние часы плазменных медиаторов симпатической нервной системы – адреналина и норадреналина. Повышение их уровня в этот период наблюдается у большого числа лиц, в том числе не имеющих повышенного АД, и отражает циркадный суточный ритм изменения АД. Однако у лиц с АГ регистрируется более выраженное повышение утреннего АД, чем у здоровых [47].

Кроме того, такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая увеличение и повреждение атеросклеротической бляшки. Известно, что избыточная активация симпатической нервной системы, которая проявляется преимущественным усилением альфа-адренергической активности, может способствовать развитию сосудистого спазма [2, 31, 50].

Нарушение адекватного ритма ЧСС также имеет большое значение в развитии осложнений ССЗ. С повышением ЧСС увеличивается риск повреждения атеросклеротической бляшки за счет гидродинамических нарушений, что лежит в основе развития острого коронарного синдрома [54]. Физиологические колебания ЧСС с ее урежением в ночные часы и значительным учащением ранним утром также ассоциируются с возникновением острых коронарных эпизодов, в том числе ИМ и внезапной сердечной смерти [46].

Поэтому изучение суточной динамики ЧСС является важным моментом в оценке циркадных нарушений у больных с сердечно-сосудистой патологией и АГ, в частности.

Говоря о связи сердечно-сосудистой патологии с определенным временем суток, не стоит забывать о периоде ночного сна.

Сон является специфическим биоритмом организма и особым функциональным состоянием, в котором человек проводит треть своей жизни. Показано, что в патогенезе многих заболеваний ССС большую роль играет нарушение структуры ночного сна. Выявлена тесная связь различного

рода сердечных аритмий с фазами сна, активно обсуждается роль сна в патогенезе внезапной сердечной смерти.

Выделяют фазы быстрого и медленного сна, которые на суточном тренде ЧСС у здоровых людей соответствуют периодам повышенной дисперсии (ППД) и периодам стабильного ритма (ПСР), соответственно, с дальнейшим пробуждением из ППД с постепенным подъемом ЧСС [15, 18]. Данная периодичность является самостоятельным ультрадианным ритмом, построенным на соблюдении принципов функциональной симметрии биоритмов. II фаза медленного сна (соответствует ПСР) является периодом, в котором максимально угнетается функция синусового узла. Асистолия и брадикардии возникают преимущественно в эту фазу сна. Максимальная нестабильность ритма сердца отмечается в период быстрого сна, по данным полиграфии, что соответствует ППД ЧСС при суточном мониторинге. На фоне такой нестабильности ритма сердца могут быть спровоцированы тахиаритмии [25].

Фундаментальные знания по изучению суточных ритмов ЧСС крайне необходимы для их последующего внедрения в практическую деятельность [20]. Поскольку, опираясь на особенности хроноструктуры параметров сердечной деятельности у пациентов с АГ и АГ с ПФП, можно применять целенаправленное адекватное лечение с учетом основных принципов хронотерапии [6, 10, 29], а, возможно, и прогнозировать некоторые осложнения в течении данной патологии.

Таким образом, изучение хронотропной функции сердца, с оценкой ЧСС и индивидуальным изучением ее нарушенных циркадных ритмов делает полученную информацию весьма ценной для выявления дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. А медикаментозная терапия с учетом выявленных нарушений приобретает большое значение в предотвращении ряда сердечно-сосудистых «катастроф».

Результаты собственных исследований

Цель исследования – выявить особенности ЦР ЧСС у больных артериальной гипертензией, пароксизмальной фибрилляцией предсердий и их сочетанием.

1. Материал и методы исследования

1.1. Материал исследования

Для решения поставленной цели нами обследованы амбулаторные пациенты с сердечно-сосудистой патологией – 91 чел., и 24 относительно здоровых обследуемых, которые были разделены на следующие группы:

Группа 1. Пациенты с АГ I-II степени (37 пациентов).

Группа 2. Пациенты с АГ I-II степени и ПФП (36 пациентов).

Группа 3. Пациенты с идиопатическими ПФП (18 пациентов).

Группа 4 (группа контроля). Относительно здоровые обследуемые (24 человека).

Всем пациентам диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включавших в себя анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхо-кардиографию, бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и АД, общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови.

Критериями включения в группу 1 явились: АГ I-II степени согласно критериям Приложения №3 к приказу №273 МЗ РБ от 14.04.06 г., ESH/ESC, 2007 год [41], эссенциальный характер АГ.

Критериями включения в группу 2 явились: АГ I-II степени согласно критериям Приложения №3 к приказу №273 МЗ РБ от 14.04.06 г., ESH/ESC, 2007 год, эссенциальный характер АГ, наличие ПФП в анамнезе с частотой не более 3-4 в год, синусовый ритм на момент исследования.

Критериями включения в группу 3 явились: наличие ПФП в анамнезе с частотой не более 3-4 в год, отсутствие четкой причины ПФП.

Группу контроля составили относительно здоровые обследуемые с отсутствием объективных, инструментальных и лабораторных данных за хроническую и острую патологию на момент обследования, проходившие очередной профилактический осмотр.

Критериями исключения явились: АГ III степени согласно критериям ESH/ESC, 2007 год, вторичный характер АГ, наличие ИБС, пороков сердца, хронической сердечной недостаточности II-IV класса по NYHA, тяжелой сопутствующей кардиальной и некардиальной патологии, инсультов, сахарного диабета (СД), заболеваний щитовидной железы, эпизодов злоупотребления алкоголем.

Возраст пациентов в сравниваемых группах представлен в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Возрастной состав сравниваемых групп

Показатели	АГ	АГ с ПФП	ПФП	Здоровые
	n=37	n=36	n=18	n=24
Возраст, лет	48 (42,0-54,0)	51,5 (47,0-54,5)	53 (49,0-55,0)*	46 (39,5-53,0)
Мужчины	44 (39,0-51,0)	50 (46,0-53,0)	53 (49,0-55,0)*	43 (40,0-50,0)
Женщины	51 (44,0-56,0)	55 (51,0-57,0)	51,5 (45,0-55,0)	49 (39,0-53,5)

* - достоверные различия в сравнении со здоровыми обследуемыми

Больные АГ, АГ с ПФП и относительно здоровые обследуемые были сравнимы между собой по возрасту. Пациенты с идиопатическими ПФП были статистически значимо старше здоровых обследуемых, однако не отличались по возрастному составу от пациентов из других групп с сердечно-сосудистой патологией.

Всем пациентам на момент исследования отменялась медикаментозная терапия с учетом периодов полувыведения лекарств.

2. Методы исследования

2.1. Суточное мониторирование электрокардиограммы

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием бифункционального портативного регистратора «Кардиотехника-04-АД-03» («Инкарт», Санкт-Петербург). Во время мониторирования и за несколько дней до него пациенты не получали медикаментозного лечения. Во время мониторирования каждый обследуемый заполнял специально разработанный индивидуальный дневник суточного мониторирования, где четко указывал периоды сна и бодрствования, выполнение физической нагрузки, жалобы на момент обследования, необходимость «экстренной» медикаментозной помощи, давал оценку качеству сна. С целью стандартизации полученных результатов пациентам было предложено выполнение однотипных физических нагрузок в первой и второй половине дня. Из анализа были исключены тренды ЧСС пациентов с выраженными психо-эмоциональными нагрузками в течение суток, а также с неудовлетворительным качеством сна.

Обработка полученных данных проводилась автоматически с соответствующим программным обеспечением с обязательной врачебной корректировкой для исключения артефактных участков записи и последующим анализом полученных результатов.

По данным суточного мониторирования ЭКГ оценивали:

1. Средние по времени значения ЧСС за сутки, в период бодрствования и сна.
2. Наличие нарушений ритма и проводимости.
3. Наличие смещения сегмента ST относительно изолинии.
4. Тренды ЧСС.

Построение суточных трендов ЧСС осуществлялось в автоматическом режиме с усреднением ЧСС за 1 минуту.

Анализ тренда ЧСС в период сна, а также в утренний период после пробуждения использовали для характеристики суточных ритмов ЧСС.

На тренде ЧСС оценивали период сна, ранний предутренний период и утренний период после пробуждения, выделяемые индивидуально, согласно дневнику пациента. Определяли длительность ночного сна в часах, количество внезапных подъемов ЧСС более чем на 5 ударов в минуту («всплесков») за весь период ночного сна и отдельно за 1 час до утреннего пробуждения [23, 28] (рисунок 5.1).



Стрелками указаны «всплески» ЧСС за период ночного сна и отдельно за 1 час до утреннего пробуждения

Рисунок 5.1 – Тренд ЧСС с минутным и десятисекундным интервалом пациента М.

На основании полученных показателей вычисляли среднее число «всплесков» ЧСС в час как отношение количества «всплесков» ЧСС за период ночного сна к его длительности в часах и коэффициенты «предутренней активации» (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Характеристика коэффициентов «предутренней активации»

Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/длительность ночи
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/общее кол-во «всплесков»
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/среднее число «всплесков» в час

Анализ тренда ЧСС после пробуждения включал: определение минимальной ЧСС непосредственно при пробуждении, максимальной ЧСС после пробуждения в 15-минутном интервале, а также времени достижения максимальной ЧСС в течение первых 15 минут после пробуждения. На основании полученных показателей вычисляли «начальную» СУП ЧСС,

как разницу между максимальной ЧСС в 15-минутном интервале после пробуждения и минимальной ЧСС непосредственно перед пробуждением (Δ ЧСС утреннего подъема), деленную на время достижения максимальной ЧСС [22, 24] (рисунок 5.2).

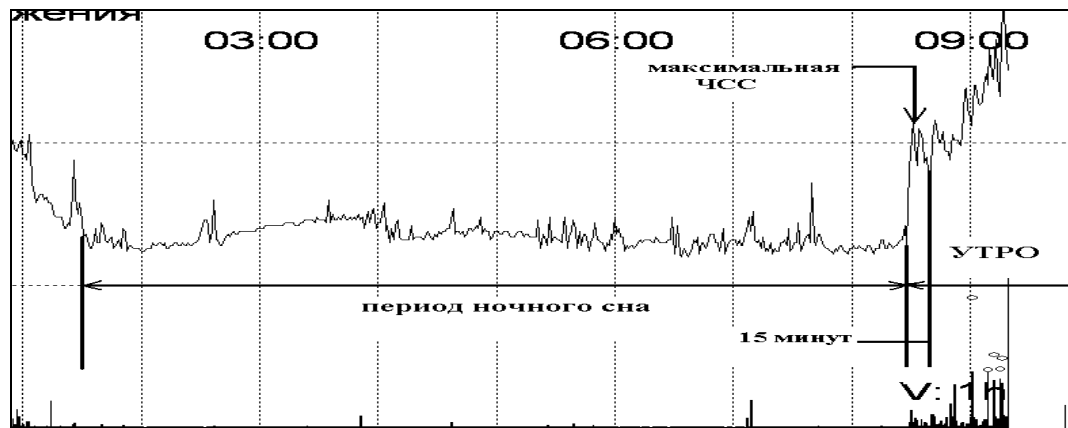


Рисунок 5.2 – Фрагмент тренда частоты сердечных сокращений пациента Г.

2.2. Исследования суточных ритмов с помощью метода косинор-анализа

Для анализа волновых процессов и обработки хронобиологических данных принято использовать косинор-анализ, предложенный в 1965 г. Халбергом Ф. [32] и подробно описанный в работах Емельянова И.П. [8], Оранского И.Е. [13].

Так как любой периодический процесс можно представить в виде бесконечной суммы периодических слагаемых (ряд Фурье), Халберг Ф. предложил аппроксимировать методом наименьших квадратов экспериментальные данные первым членом этого ряда – синусоидой (гармоникой). Аппроксимация индивидуальных суточных кривых гармониками с заданным периодом является первым этапом построения модели биоритмов методом косинор-анализа.

Каждый массив наблюдений за один день называется хронограммой, расчетные кривые – синусоидами. Входной информацией для анализа ритмов является массив хронограмм. Каждая хронограмма должна быть построена на основе не менее трех измерений, и чем больше число измерений,

тем точнее окончательный результат. Выходной информацией косинор-анализа являются основные параметры ритмов: мезор, т.е. величина среднего уровня синусоиды (h), амплитуда синусоиды (A) и акрофаза (Φ), то есть время наступления максимума функции [27].

Построение эллипса ошибок необходимо для определения достоверности существования ритмов на принятом доверительном уровне (например, на уровне 0,95). Синусоида изображается на плоскости точкой, полярные координаты которой – амплитуда и акрофаза. Аппроксимирующая хронограммы усредненная синусоида изображена крестиком. Все полученные таким образом точки в декартовых координатах рассматриваются как реализации двумерной случайной величины с гипотетически нормальным законом распределения, и строится эллипс рассеивания ошибок генерального среднего [17, 21].

Если какая-либо часть эллипса попадает на начало координат или аппроксимирующая хронограммы синусоида не входит в эллипс, то соответствующий ритм следует считать статистически недостоверным на принятом доверительном интервале.

Параметры биоритмов в настоящей работе рассчитывались с помощью компьютерной программы «Cosinor 2.5 for Excel 2000/XP/2003» (Шереметьев С., 1998-2003), построение эллипсов ошибок осуществлялось с помощью программы «Cosinor Ellipse 2006» (Нопин С.В., Корягина Ю.В.). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2006611345, Российская Федерация.

3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ «Statistica 6.0», Microsoft Office Excel 2007 в среде Windows XP.

Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Признак имел нормальное распределение при $p > 0,05$. С учетом указанного критерия использовались непараметрические тесты проверки статистиче-

ских гипотез. Количественные данные полученных результатов представлены как Med (LQ-UQ), где Med – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, качественные – в виде абсолютной и относительной частот.

Для сравнительной характеристики независимых групп данных по количественному признаку использовался U критерий Манна-Уитни, зависимых – критерий Вилкоксона. Для сравнительной характеристики двух независимых групп по качественному признаку использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

4. Результаты исследования

4.1. Характеристика среднесуточных величин и динамики частоты сердечных сокращений в течение суток

С целью исследования динамики параметров ЧСС было проведено суточное мониторирование ЭКГ в группах больных АГ, АГ в сочетании с ПФП и идиопатическими ПФП, а также в группе относительно здоровых обследуемых. При исследовании среднесуточных величин ЧСС в исследуемых группах получены следующие результаты (таблица 5.2).

Сравнительная характеристика суточной динамики частоты сердечных сокращений

Таблица 5.2 – Показатели динамики ЧСС по данным суточного мониторингирования

Параметры, уд/мин	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
ЧСС-ср-бодр	82,0	77,0	91,0	86,0	79,0	91,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-мин-бодр	59,0	54,0	63,0	58,0	55,0	63,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-бодр	145,0	127,0	154,0	140,0	132,0	147,0	p>0,05	p<0,01*	p<0,01*
ЧСС-ср-сон	62,0	55,0	67,0	66,0	58,0	70,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-мин-сон	54,0	49,0	59,0	55,0	50,0	61,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-сон	82,0	77,0	87,0	89,0	80,0	95,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-ср-фн	108,0	97,0	112,0	111,0	101,0	118,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-мин-фн	82,0	75,0	93,0	94,0	80,0	96,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-фн	145,0	127,0	153,0	139,0	127,0	145,0	p>0,05	p<0,001*	p<0,001*

Окончание таблицы 5.2

Параметры, уд/мин	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
ЧСС-ср-бодр	80,0	70,5	83,0	77,5	70,0	83,0	p<0,01*	p<0,05*	p>0,05
ЧСС-мин-бодр	57,5	53,5	62,0	55,5	51,0	60,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-бодр	122,5	110,0	139,0	125,5	119,0	133,0	p<0,01*	p<0,01*	p>0,05
ЧСС-ср-сон	62,0	57,5	65,0	58,5	55,0	65,0	p>0,05	p<0,05*	p>0,05
ЧСС-мин-сон	52,0	49,5	58,0	51,0	48,0	58,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-сон	87,0	77,0	94,5	84,5	77,0	91,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-ср-фн	99,0	92,0	111,5	103,0	93,0	104,0	p<0,01*	p<0,05*	p>0,05
ЧСС-мин-фн	85,5	77,5	93,0	84,0	79,0	89,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЧСС-макс-фн	118,0	108,5	138,0	123,0	111,0	132,0	p<0,01*	p<0,01*	p>0,05

* - достоверные различия

Группа относительно здоровых обследуемых характеризовалась параметрами ЧСС, укладывающимися в пределы нормальных величин. Средние значения ЧСС в течение ночи были меньше, чем в период бодрствования. Это связано с особенностями функционирования ВНС и преобладанием ее парасимпатического отдела в период сна. Во время физической нагрузки ЧСС закономерно возрастала, что может быть связано с активацией симпатического отдела нервной системы.

Аналогичные закономерности в изменении средних величин в период бодрствования, сна и физических нагрузок отмечены и в группах пациентов с АГ, АГ и ПФП, и в группе больных с идиопатическими ПФП.

В группах больных с сердечно-сосудистой патологией средняя ЧСС в период бодрствования статистически значимо не отличалась в сравнении со здоровыми обследуемыми.

Максимальная ЧСС во время бодрствования была статистически значимо меньше в группах пациентов с АГ и ПФП и идиопатическими ПФП в сравнении со здоровыми обследуемыми ($p < 0,01$), в этих группах также не удалось достичь соответствующей здоровым обследуемым максимальной ЧСС и во время физической нагрузки ($p < 0,001$).

В группе пациентов с АГ и ПФП были отмечены некоторые отличия в сравнении с больными АГ. С присоединением к АГ ПФП выявлено статистически значимое снижение ЧСС во время бодрствования ($p < 0,01$) и физической нагрузки ($p < 0,01$), а также меньшие значения максимальной ЧСС в период активности ($p < 0,01$).

Пациенты с идиопатическими ПФП в сравнении с больными АГ характеризовались меньшими значениями ЧСС в период бодрствования, сна, физической нагрузки ($p < 0,05$), а также меньшими максимальными значениями ЧСС во время дневной активности ($p < 0,01$).

Отсутствие способности больных АГ с ПФП достичь максимальных значений ЧСС во время бодрствования и физических нагрузок, соответствующих относительно здоровым обследуемым и пациентам с АГ, может указывать на нарушение адаптационных возможностей организма у пациентов с

присоединением ПФП, и характеризовать нарушение адекватной реакции ЧСС на изменяющиеся условия окружающей среды.

Статистически значимых отличий средних значений ЧСС в период ночного сна в группах больных с сердечно-сосудистой патологией при сравнении со здоровыми обследуемыми отмечено не было.

В ходе анализа почасовых значений ЧСС в исследуемых группах были сформированы суточные кривые, характерные для каждой группы обследуемых пациентов (рисунок 5.3).

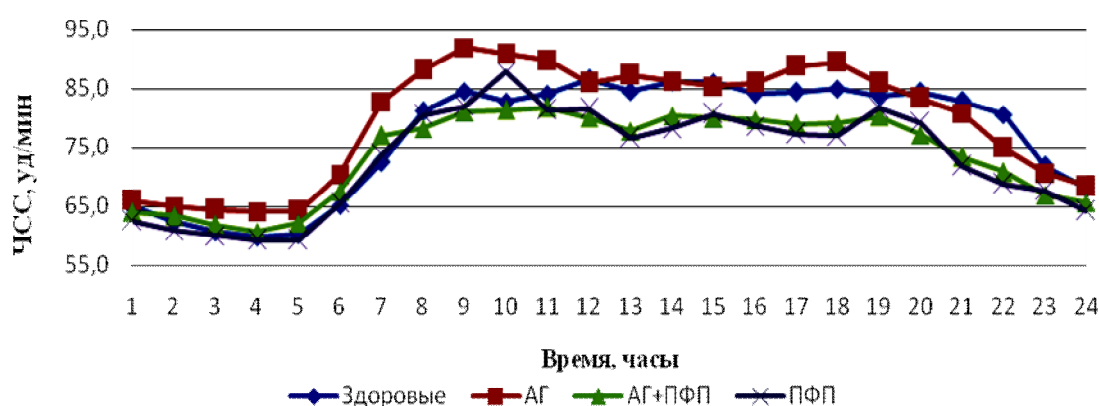


Рисунок 5.3 – Групповые хронограммы ЧСС по данным суточного мониторингирования

Построение групповых хронограмм позволило выявить наличие четких суточных закономерностей в изменении ЧСС, связанных с циркадным ритмом активности отделов ВНС. Во всех исследуемых группах отмечались наименьшие значения ЧСС в ночные часы, более или менее выраженный подъем в утренние и плавное снижение ЧСС в вечернее время.

У пациентов с АГ в сравнении со здоровыми обследуемыми были зафиксированы статистически значимо большие значения ЧСС в утренние часы (7:00, 9:00, 10:00), что составило 83,0 (67,0-98,0) уд/мин, 95,0 (82,0-105,5) уд/мин, 93,5 (78,5-102,0) уд/мин в группе больных АГ и 71,0 (58,0-82,0) уд/мин, 83,0 (78,0-90,0) уд/мин, 78,0 (71,0-95,0) уд/мин в группе относительно здоровых обследуемых ($p < 0,05$). Ос-

новные отличия в группе больных АГ с ПФП в сравнении со здоровыми обследуемыми были отмечены в вечерние часы (20:00, 21:00, 22:00). Они проявились меньшими значениями ЧСС в указанный период в группе больных АГ с ПФП. Так, ЧСС в указанные часы составила 77,0 (65,5-83,5) уд/мин, 70,5 (65,5-80,0) уд/мин, 67,0 (62,0-78,0) уд/мин в группе больных АГ с ПФП и 87,0 (73,0-95,0) уд/мин, 83,5 (74,0-93,0) уд/мин, 77,0 (72,0-92,0) уд/мин в группе здоровых обследуемых ($p < 0,01$).

Больные АГ с ПФП характеризовались статистически значимо меньшими значениями ЧСС в утренние часы (от 8:00 до 10:00), $p < 0,01$, а также меньшими значениями ЧСС в часы бодрствования (от 13:00 до 21:00), $p < 0,05$.

Аналогичная тенденция, связанная со статистически значимо меньшими значениями ЧСС в период с 13:00 до 21:00 в сравнении со здоровыми обследуемыми и больными АГ, отмечена и в группе больных с идиопатическими ПФП.

Статистически значимых различий в хронограммах ЧСС между группами больных АГ в сочетании с ПФП и пациентами с идиопатическими ПФП отмечено не было.

В ходе анализа корреляционных взаимосвязей выявлено, что в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией, состоящей из больных АГ, АГ и ПФП, и идиопатическими ПФП, есть слабые и средние положительные корреляционные взаимосвязи среднесуточного САД со средней ЧСС в период сна ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и среднесуточного ДАД с ЧСС в период бодрствования и сна ($r = 0,30$, $p < 0,01$; $r = 0,45$, $p < 0,0001$).

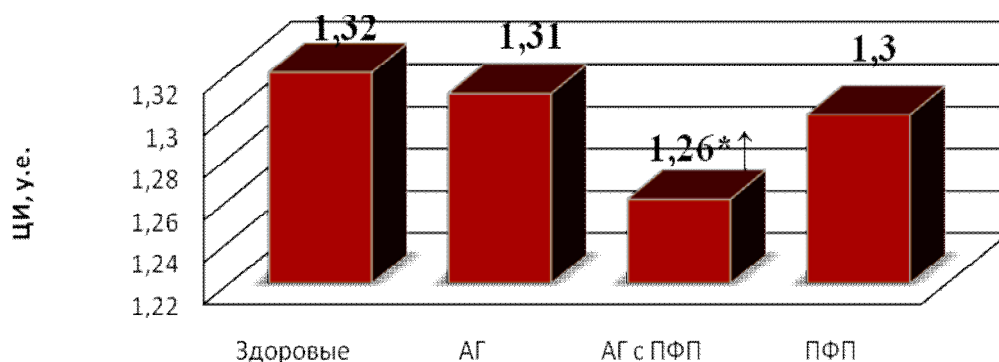
4.2. Особенности циркадных ритмов частоты сердечных сокращений

Как указывалось ранее, показатель ЧСС подвержен циркадным (суточным) изменениям. Поэтому достаточно важно определить диапазон нормальных значений суточных колебаний данного показателя, с помощью приспособленных для этого методов.

4.2.1. Значения циркадного индекса частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией с пароксизмами фибрилляции предсердий

Известен способ оценки циркадных ритмов ЧСС человека с помощью ЦИ, определяемого при суточной регистрации ЭКГ. ЦИ рассчитывается как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС и составляет у здоровых от 1,24 до 1,44 у.е. [12].

Как показало наше исследование, в группе здоровых обследуемых ЦИ составил в среднем 1,32 (в диапазоне от 1,26 до 1,43) у.е. (рисунок 5.4).



* - достоверность различия с группой здоровых обследуемых при $p < 0,05$

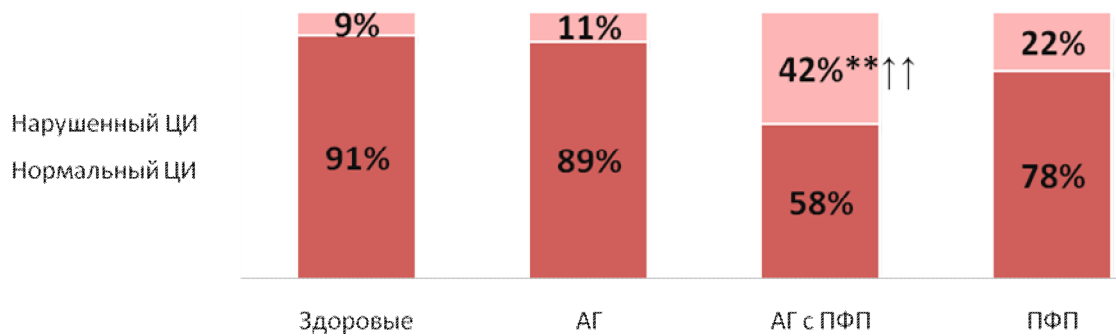
↑ - достоверность различия с группой больных АГ при $p < 0,05$

Рисунок 5.4 – Характеристика ЦИ частоты сердечных сокращений

У больных АГ ЦИ составил 1,31 (1,28-1,38) у.е. Пациенты с АГ и ПФП характеризовались статистически значимо меньшими значениями ЦИ 1,26 (1,21-1,33) у.е. в сравнении со здоровыми обследуемыми ($p < 0,05$), и пациентами с АГ ($p < 0,05$), значения которых, однако, укладывались в рамки существующей нормы значений ЦИ.

Пациенты с идиопатическими ПФП со значением ЦИ 1,30 (1,24-1,34) у.е. статистически значимо не отличались от здоровых обследуемых и пациентов с АГ и АГ в сочетании с ПФП ($p > 0,05$).

При анализе исследуемых групп пациентов в соответствии с нарушенным и нормальным ЦИ получено следующее распределение (рисунок 5.5).



** - достоверность различия с группой здоровых обследуемых при $p < 0,01$

↑↑ - достоверность различия с группой больных АГ при $p < 0,01$

Рисунок 5.5 – Процентное распределение больных и здоровых обследуемых с нарушенным и нормальным ЦИ

В группе относительно здоровых обследуемых 91% лиц (21 человек) имели значения ЦИ ЧСС в пределах допустимой нормы, а также 5% выше и 4% ниже нормы, что составило по 1 человеку, соответственно. Увеличение значения ЦИ ЧСС связано с избыточным снижением ЧСС ночью, а снижение значения ЦИ ЧСС связано с недостаточным снижением ЧСС во время ночного сна.

В группе больных АГ с нормальными значениями ЦИ ЧСС оказалось 33 человека (89% обследуемых), а с патологическими значениями ЦИ ЧСС – 4 человека (11%), у которых снижение ЧСС в течение ночи было недостаточным.

Наибольшее количество лиц с нарушением ЦИ, а, соответственно, и циркадного профиля ЧСС, оказалось в группе больных АГ с ПФП. У 14 человек (39%) отмечалось недостаточное снижение ЧСС ночью, соответственно, более низкие значения ЦИ ЧСС. Причем у 2 человек снижение ЦИ ЧСС было за счет повышения ЧСС ночью. В других группах обследуемых пациентов с повышением ночной ЧСС зафиксировано не было. У 3% (1 человек) нарушение ЦИ ЧСС произошло за счет избыточного снижения ЧСС ночью.

Среди пациентов с идиопатическими ПФП 22% (4 человека) характеризовались снижением значений ЦИ ЧСС, а значит, недостаточным снижением ЧСС ночью.

При сравнении исследуемых групп по количеству лиц с нарушенным и нормальным ЦИ ЧСС были получены следующие результаты.

Статистически значимые отличия были зафиксированы при сравнении групп больных АГ с ПФП и здоровых обследуемых ($p < 0,01$), а также при сравнении пациентов данной группы с больными АГ ($p < 0,01$). Это указывает на то, что пациенты с АГ и ПФП характеризовались наибольшим процентом нарушений ЦИ ЧСС. Данные результаты могут быть обусловлены дальнейшим прогрессированием вегетативной дисфункции у больных АГ с последующим присоединением к ней ПФП.

Других статистически значимых межгрупповых отличий по процентному соотношению пациентов с нарушением ЦИ ЧСС зафиксировано не было.

4.2.2. Характеристика показателей суточного тренда частоты сердечных сокращений

В настоящее время арсенал используемых способов для оценки циркадных ритмов параметров сердечной деятельности ограничен.

Так, например, исследуя особенности суточных ритмов ЧСС с помощью ЦИ, мы не имеем возможности детально оценить реактивность ЧСС в период ночного сна и в ранние предутренние часы.

Изучение изменчивости ЧСС в течение суток, с подробным анализом ее реактивности в период сна и ранний предутренний период, может стать достаточно информативным для более полной оценки циркадных ритмов сердечной деятельности.

Существует способ оценки циркадной вариабельности ЧСС с помощью суточной регистрации ЭКГ и последующего анализа тренда ЧСС. При этом выделяют такие показатели, как Δ ЧСС, которую определяют как разницу между макси-

мальным и минимальным значением ЧСС за все время исследования, а также количество внезапных подъемов («всплесков») ЧСС более чем на 40 ударов за одну минуту. Данные показатели соответствуют временным параметрам, выделяемым при стандартном методе анализа ВСР [33].

Однако этот способ не позволяет однозначно использовать показатель «всплеск» ЧСС (внезапный подъем ЧСС более чем на 40 ударов за 1 минуту) по отношению к периоду ночного сна в группах возрастных пациентов по причине отсутствия в большинстве случаев такого разброса ЧСС во время сна.

Нами было изучено общее количество «всплесков» ЧСС (внезапных подъемов ЧСС на 5 и более уд/мин) в течение ночного сна, а также отдельно было проанализировано количество «всплесков» ЧСС за час до пробуждения (таблица 5.3).

Пациенты в разных группах не отличались по длительности ночного сна.

Статистически значимые отличия были выявлены в группах больных АГ и АГ в сочетании с ПФП при сравнении их со здоровыми обследуемыми. Эти группы пациентов характеризовались снижением общего количества «всплесков» ЧСС в течение сна, а также снижением количества «всплесков» ЧСС в час в течение ночи.

Кроме того, больные сердечно-сосудистой патологией (АГ, АГ с ПФП, и идиопатическими ПФП) характеризовались снижением общего количества «всплесков» ЧСС за один час до пробуждения, и соответственно, более низким значением одного из коэффициентов «предутренней активации» (количество «всплесков» за час до пробуждения/длительность ночного сна) (таблица 5.4).

Пациенты с АГ и АГ в сочетании с ПФП согласно значениям данных параметров статистически значимо друг от друга не отличались.

При изучении динамики общего количества ночных «всплесков» ЧСС были получены следующие результаты (рисунок 5.6).

Таблица 5.3 – Параметры тренда ЧСС

Параметры	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
Длительность ночи, часы	7,3	6,5	7,8	7,3	6,7	7,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество ночных «всплесков», абс.	30,0	24,0	36,0	23,0	18,0	29,0	p<0,01*	p<0,05*	p>0,05
Количество «всплесков» в час, абс.	4,0	3,4	5,0	2,9	2,6	4,1	p<0,001*	p<0,01*	p<0,01*
Количество «всплесков» за час до пробуждения, абс.	6,0	5,0	8,0	4,0	3,0	6,0	p<0,001*	p<0,01*	p<0,05*

Окончание таблицы 5.3

Параметры	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
Длительность ночи, часы	7,4	7,0	7,7	6,8	6,6	8,4	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество ночных «всплесков», абс.	21,0	18,0	32,0	24,0	18,0	32,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество «всплесков» в час, абс.	3,1	2,2	3,8	3,2	2,7	3,6	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество «всплесков» за час до пробуждения, абс.	4,0	2,0	6,0	4,0	3,0	6,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* - достоверные различия.

Таблица 5.4 – Сравнительный анализ «коэффициентов предутренней активации»

Коэффициенты «предутренней активации», у.е.	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ длительность ночи	1,0	0,7	1,3	0,6	0,4	0,7	p<0,001*	p<0,01*	p<0,05*
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ общее кол-во «всплесков»	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ среднее число «всплесков» в час	1,5	1,2	1,7	1,4	1,0	2,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Окончание таблицы 5.4

Коэффициенты «предутренней активации», у.е.	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ длительность ночи	0,5	0,3	0,8	0,7	0,5	0,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ общее кол-во «всплесков»	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения/ среднее число «всплесков» в час	1,5	1,1	1,8	1,3	1,2	1,6	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* - достоверные различия.

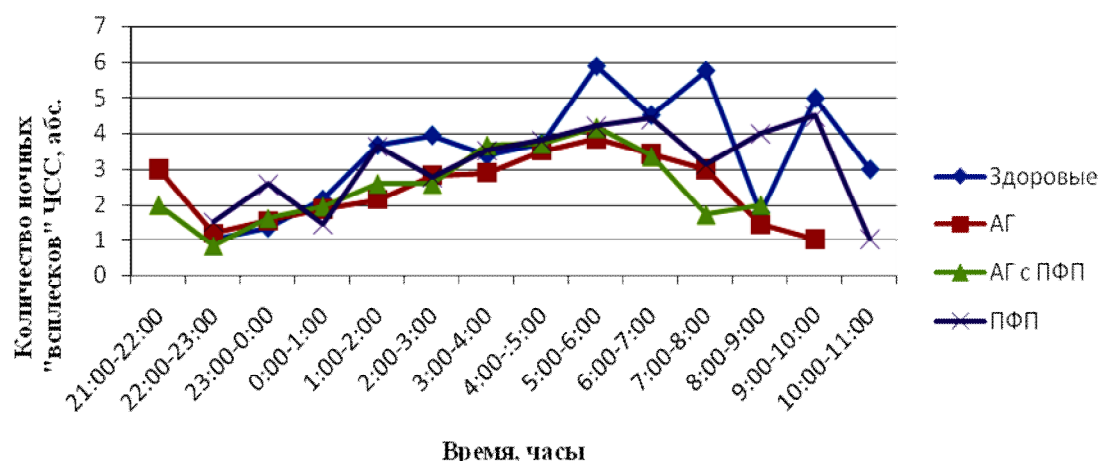


Рисунок 5.6 – Динамика общего количества ночных всплесков ЧСС

Пациенты с АГ в сравнении со здоровыми обследуемыми характеризовались меньшим количеством «всплесков» ЧСС в период с 1:00 до 2:00, значения составили 2,0 (1,0-3,0) у больных АГ и 3,0 (2,0-5,0) у здоровых обследуемых ($p < 0,01$). Кроме того, больные АГ и АГ с ПФП характеризовались меньшим количеством ночных «всплесков» ЧСС в период с 2:00-3:00, в сравнении со здоровыми обследуемыми, значения составили, соответственно, 3,0 (2,0-4,0), 3,0 (1,0-4,0), и 4,0 (3,0-5,0) у здоровых обследуемых ($p < 0,05$).

В группах больных АГ, АГ с ПФП и идиопатическими ПФП отмечена особая динамика «всплесков» ЧСС в утренний период. Так количество «всплесков» ЧСС в 5:00-6:00 в группе здоровых обследуемых составило 5,0 (5,0-6,0). В группах пациентов с АГ, АГ с ПФП, и идиопатическими ПФП значение «всплесков» ЧСС в данный период времени было статистически меньшим и составило 3,0 (2,0-5,0), 4,0 (2,0-5,0) и 4,0 (3,0-5,0), соответственно ($p < 0,01$). Аналогичная картина, связанная с уменьшением количества «всплесков» ЧСС в данных группах в сравнении со здоровыми обследуемыми, наблюдалась и в период с 7:00-8:00. Если в группе здоровых обследуемых их количество составило 5,0 (4,0-7,0), то в группах больных АГ, АГ с ПФП, и ПФП – 3,0 (2,0-5,0), 2,0 (0-2,0), 3,0 (1,5-4,0), соответственно ($p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Статистически значимых отличий между пациентами с АГ и АГ в сочетании с ПФП отмечено не было.

Общее количество ночных «всплесков» ЧСС мы классифицировали в зависимости от Δ ЧСС. Соответственно данной классификации выделили следующие группы: Δ ЧСС 5-9 уд/мин, Δ ЧСС 10-14 уд/мин, Δ ЧСС 15-19 уд/мин, Δ ЧСС 20-24 уд/мин, Δ ЧСС 25-29 уд/мин и Δ ЧСС >30 уд/мин.

Далее, согласно данному распределению, было проанализировано общее количество «всплесков» ЧСС с разной Δ ЧСС в исследуемых группах, полученные результаты сравнили между собой (таблица 5.5).

Больные АГ и АГ в сочетании с ПФП статистически значимо различались с группой здоровых обследуемых по количеству «всплесков» с Δ ЧСС 5-9 уд/мин ($p<0,05$) и 10-14 уд/мин ($p<0,01$). В этих группах пациентов количество «всплесков» с соответствующими Δ ЧСС было статистически значимо меньше, чем в группе здоровых обследуемых.

Таблица 5.5 – Распределение «всплесков» ЧСС по группам, согласно Δ ЧСС

Параметры, абс.	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
Кол-во ночных «всплесков» всего	30,0	24,0	36,0	23,0	18,0	29,0	$p<0,01^*$	$p<0,05^*$	$p>0,05$
Всплески от 5-9 уд/мин	20,0	16,0	25,0	16,0	13,0	20,0	$p<0,05^*$	$p<0,05^*$	$p>0,05$
Всплески от 10-14 уд/мин	7,0	5,0	9,0	5,0	2,0	8,0	$p<0,01^*$	$p<0,01^*$	$p>0,05$
Всплески от 15-19 уд/мин	1,0	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Всплески от 20-24 уд/мин	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Всплески от 25-29 уд/мин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
Всплески >30 уд/мин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Окончание таблицы 5.5

Параметры, абс.	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
Кол-во ночных «всплесков» всего	21,0	18,0	32,0	24,0	18,0	32,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески от 5-9 уд/мин	15,0	12,0	22,0	16,0	13,0	24,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески от 10-14 уд/мин	5,0	2,0	6,0	5,0	3,0	8,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески от 15-19 уд/мин	1,0	0,0	1,0	1,0	0,0	2,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески от 20-24 уд/мин	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески от 25-29 уд/мин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Всплески >30 уд/мин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*- достоверные различия

Динамика «всплесков» ЧСС с различной ΔЧСС в течение ночи представлена на рисунках 5.7, 5.8, 5.9.

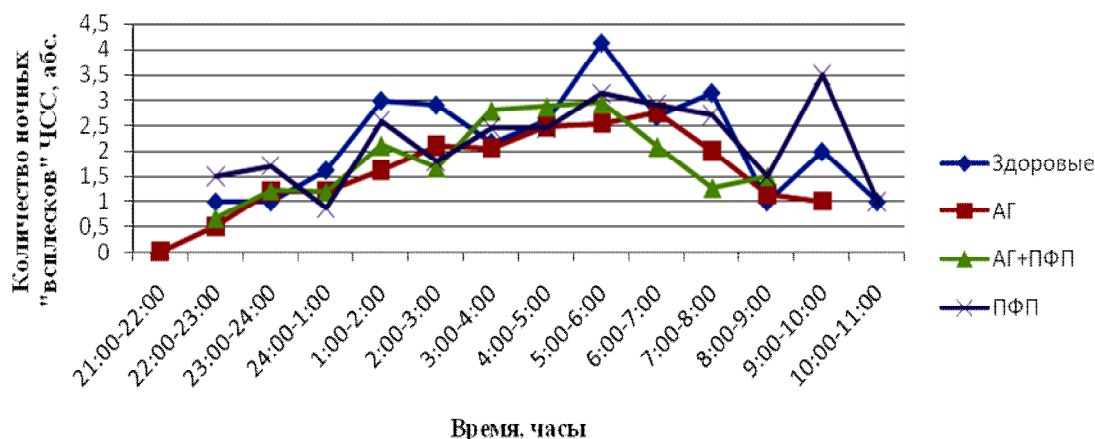


Рисунок 5.7 – Динамика ночных всплесков с ΔЧСС от 5-9 уд/мин

Особое внимание необходимо уделить динамике распределения «всплесков» ЧСС с ΔЧСС 10-14 уд/мин в предутренний и ранний утренний период, когда больные сердечно-сосудистой патологией характеризовались существенно меньшими значениями этих всплесков (рис. 5.8).

5. Характеристика хронотропной функции сердца и циркадных ритмов у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмальной фибрилляцией предсердий

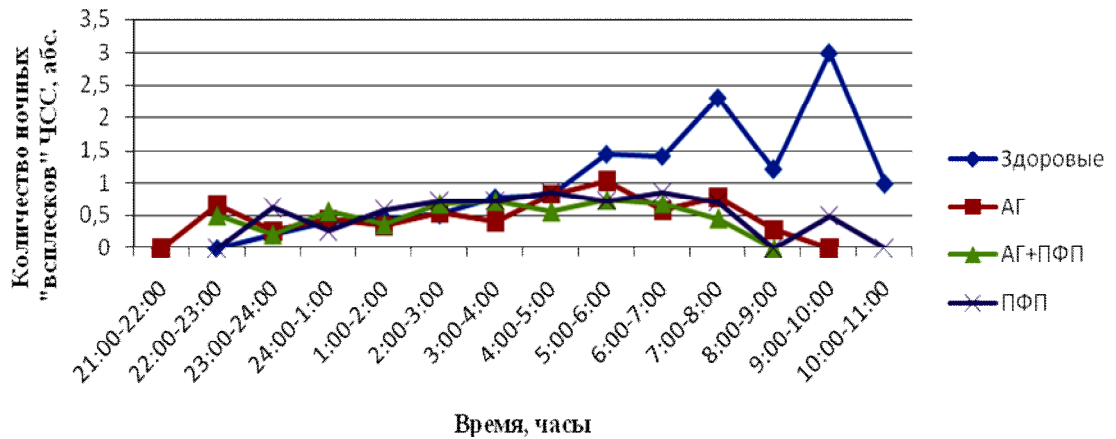


Рисунок 5.8 – Динамика ночных всплесков с ΔЧСС от 10-14 уд/мин

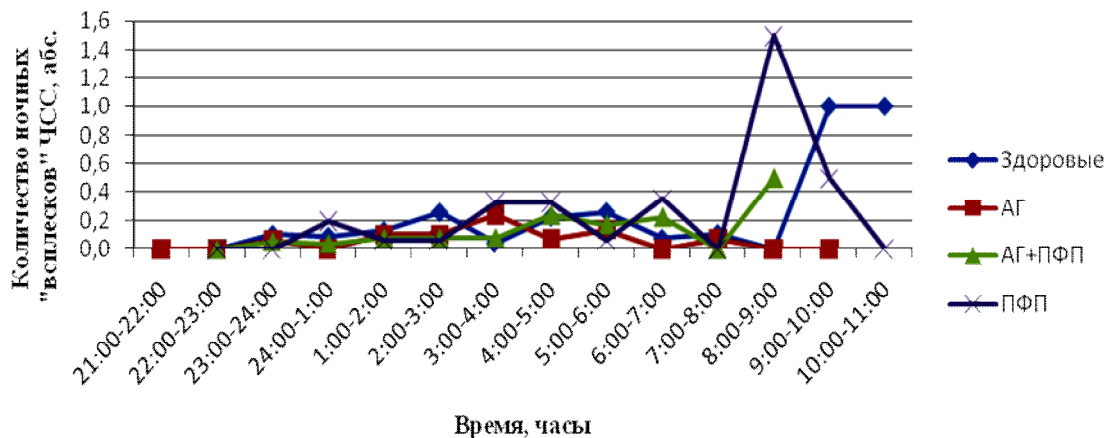


Рисунок 5.9 – Динамика ночных всплесков с ΔЧСС от 15-19 уд/мин

Отдельно нами было выделено общее количество «всплесков» с ΔЧСС >10 уд/мин. Это обусловлено тем, что данные «всплески» ЧСС уже нельзя отнести к обычной ВСР в течение ночного сна. Кроме того, это позволило исключить из общего количества «всплесков» ЧСС с ΔЧСС 5-9 уд/мин те, которые образовались за счет ночных измерений АД.

В связи с этим мы также изучили общее количество «всплесков» ЧСС в течение ночного сна с ΔЧСС от 10 уд/мин и больше, а также отдельно проанализировали количество «всплесков» за час до пробуждения (таблица 5.6) и рассчитали коэффициенты «предутренней активации» (таблица 5.7).

Таблица 5.6 – Общая характеристика всплесков с ? ЧСС от 10 уд/мин и больше

Параметры	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
Длительность ночи, часы	7,3	6,5	7,8	7,3	6,7	7,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество ночных «всплесков», абс.	8,0	5,0	15,0	5,0	2,0	10,0	p<0,05*	p<0,05*	p>0,05
Количество «всплесков» в час, абс.	1,3	0,8	1,7	0,8	0,3	1,4	p<0,01*	p<0,01*	p>0,05
Количество «всплесков» за час до пробуждения, абс.	3,0	3,0	4,0	1,0	0,0	1,0	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Окончание таблицы 5.6

Параметры	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
Длительность ночи, часы	7,4	7,0	7,7	6,8	6,6	8,4	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество ночных «всплесков», абс.	7,0	4,0	9,0	6,0	4,0	11,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество «всплесков» в час, абс.	1,0	0,5	1,1	0,9	0,6	1,7	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Количество «всплесков» за час до пробуждения, абс.	1,0	0,0	2,0	1,0	0,5	2,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* - достоверные различия.

Таблица 5.7 – Общая характеристика коэффициентов «предутренней активации», рассчитанных с учетом всплесков с ? ЧСС от 10 уд/мин и больше

Параметры, у.е.	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / длительность ночи	0,5	0,3	0,6	0,1	0,0	0,2	<0,001*	p<0,001*	p<0,001*
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / общее кол-во пиков	0,4	0,3	0,5	0,1	0,0	0,2	p<0,001*	p<0,001*	p<0,01*
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / среднее число «всплесков» в час	2,9	1,9	3,6	1,2	0,0	1,5	p<0,001*	p<0,001*	p<0,001*

Окончание таблицы 5.7

Параметры, у.е.	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / длительность ночи	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / общее кол-во «всплесков»	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Кол-во «всплесков» за час до пробуждения / среднее число «всплесков» в час	1,3	0,6	1,9	1,3	0,9	1,8	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* - достоверные различия.

В сравнении с расчетом «всплесков» от 5 уд/мин и выше сохранилась аналогичная тенденция в группах больных АГ и АГ в сочетании с ПФП, характеризующаяся меньшими значениями общего количества «всплесков» ЧСС за ночь, в час, а также за час до пробуждения ($p < 0,001$).

При анализе общего количества «всплесков» ЧСС от 10 и выше уд/мин особенности коснулись и коэффициентов «предутренней активации» (таблица 5.6).

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией (АГ, АГ с ПФП, и ПФП) в сравнении со здоровыми обследуемыми характеризовались меньшими значениями всех трех коэффициентов «предутренней активации».

Исходя из полученных данных, с целью дополнительной и более полной оценки нарушений ЦР ЧСС необходимо использовать такие показатели, как общее количество «всплесков» ЧСС за ночь и коэффициенты «предутренней активации». Однако для анализа общего количества «всплесков» ЧСС и коэффициентов «предутренней активации» более информативными будут являться расчеты относительно «всплесков» с Δ ЧСС от 10 и более уд/мин

Это позволит более детально исследовать предутреннюю реактивность ЧСС, а также исключить в общем количестве «всплесков» ЧСС от 5 до 9 уд/мин те, которые образовались за счет измерений АД.

В группе пациентов, включившей всех больных с сердечно-сосудистой патологией, выявлены корреляционные взаимосвязи параметров суточной ВСР и количества ночных «всплесков» ЧСС, «всплесков» за час до пробуждения и коэффициента «предутренней активации».

Количество ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 10 уд/мин и больше имело средней силы положительную корреляционную связь с суточными параметрами ВСР: SDNN ($r=0,44$, $p < 0,001$), pNN50 ($r=0,47$, $p < 0,0001$), rMSSD ($r=0,48$, $p < 0,001$), SDNNidx ($r=0,54$, $p < 0,0001$), VLF ($r=0,55$, $p < 0,0001$), LF ($r=0,42$, $p < 0,001$) и HF ($r=0,42$, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция прослеживалась и в корреляционных взаимосвязях количества «всплесков» ЧСС за час до пробуждения, которое коррелировало с pNN50 ($r=0,27$, $p < 0,05$), rMSSD ($r=0,32$,

$p < 0,01$), SDNNidx ($r = 0,32$, $p < 0,01$), VLF ($r = 0,32$, $p < 0,01$), LF ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и HF ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

В группе пациентов с АГ в сочетании с ПФП вышеперечисленные корреляционные связи отсутствовали, однако у них была выявлена средняя положительная корреляционная взаимосвязь общего количества ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 5 уд/мин и больше с LF/HF ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

В группе здоровых обследуемых выявлены средние отрицательные корреляционные связи коэффициента «предутренней активации» (количество «всплесков» Δ ЧСС от 10 уд/мин и выше/общее количество ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 10 уд/мин и выше) с SDNNidx ($r = -0,48$, $p < 0,05$), VLF ($r = -0,59$, $p < 0,01$), LF ($r = -0,56$, $p < 0,01$) и HF ($r = -0,47$, $p < 0,05$). В группах пациентов с сердечно-сосудистой патологией корреляционных взаимосвязей коэффициента «предутренней активации» с суточной ВСР отмечено не было.

Аналогичные тенденции корреляционных взаимосвязей ночных «всплесков» ЧСС были отмечены в группе больных сердечно-сосудистой патологией и с временными и спектральными параметрами ВСР в период сна. Количество ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 10 уд/мин и больше имело средние положительные корреляционные связи с параметрами ВСР в период сна: SDNN ($r = 0,62$, $p < 0,0001$), pNN50 ($r = 0,52$, $p < 0,0001$), rMSSD ($r = 0,46$, $p < 0,001$), SDNNidx ($r = 0,60$, $p < 0,0001$), VLF ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), LF ($r = 0,44$, $p < 0,001$) и HF ($r = 0,44$, $p < 0,001$). Количество «всплесков» ЧСС за час до пробуждения имело корреляционные связи с SDNN ($r = 0,30$, $p < 0,05$), pNN50 ($r = 0,35$, $p < 0,01$), rMSSD ($r = 0,36$, $p < 0,01$), SDNNidx ($r = 0,29$, $p < 0,05$), VLF ($r = 0,28$, $p < 0,05$), и HF ($r = 0,42$, $p < 0,001$).

У больных в группе АГ с ПФП были выявлены средние положительные корреляционные связи количества ночных «всплесков» ЧСС с SDNN в период сна ($r = 0,47$, $p < 0,05$), в то время как связи с SDNN суточной отмечено не было.

Корреляционных взаимосвязей суточного АД и ночных «всплесков» ЧСС выявлено не было в группе здоровых обследуемых и больных АГ. В группе больных АГ с ПФП появились средние отрицательные корреляционные связи обще-

го количества ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 10 уд/мин и выше со среднесуточным САД ($r=-0,40$, $p<0,05$) и средне-ночным САД ($r=-0,42$, $p<0,05$). В общей группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией выявлена слабая корреляционная связь средне-ночной ЧСС с общим количеством ночных «всплесков» ЧСС с Δ ЧСС от 10 уд/мин и выше ($r=-0,24$, $p<0,05$).

Таким образом, наше исследование выявило, что у больных АГ в сочетании с ПФП отмечается нарушение ЦР ЧСС, характеризующееся снижением реактивности ЧСС как в период ночного сна, так и в ранний предутренний период.

4.2.3. Характеристика показателей «начальной» скорости утреннего подъема частоты сердечных сокращений

СУП ЧСС является одним из важных параметров, характеризующих утреннюю динамику ЧСС. В связи с чем данный показатель может быть использован в качестве специфического параметра для оценки циркадного ритма ЧСС.

Для характеристики циркадного ритма ЧСС нами предложен такой показатель, как «начальная» СУП ЧСС. «Начальная» СУП вычислялась как разница между максимальной ЧСС в 15-минутном интервале после пробуждения и минимальной ЧСС непосредственно перед пробуждением (Δ ЧСС утреннего подъема), деленная на время достижения максимальной ЧСС.

Необходимо отметить, что взятый нами 15-минутный интервал от момента пробуждения позволял стандартизировать вычисленную скорость подъема ЧСС с учетом минимальной физической нагрузки в этот период и учесть изменения ЧСС, связанные с переходом человека из горизонтального в вертикальное положение.

Результаты сравнительного анализа полученных данных представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Сравнительная характеристика параметров ЧСС при пробуждении

Параметры	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
ЧСС при пробуждении, уд/мин	58,0	53,0	65,0	59,0	53,5	68,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Максимум ЧСС, уд/мин	99,0	89,0	101,0	93,5	89,0	105,0	p>0,05	p<0,01*	p>0,05
ΔЧСС, уд/мин	39,0	33,0	43,0	34,0	28,5	40,5	p>0,05	p<0,01*	p>0,05
Время достижения максимума ЧСС, мин.	4,8	3,3	6,0	2,2	1,3	2,9	p<0,001*	p<0,001*	p<0,01*
«Начальная» скорость подъема ЧСС, уд/мин	8,3	6,0	9,5	16,2	11,9	22,7	p<0,001*	p<0,001*	p<0,01*

Окончание таблицы 5.8

Параметры	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
ЧСС при пробуждении, уд/мин	57,0	53,0	62,0	55,0	50,0	60,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Максимум ЧСС, уд/мин	88,0	80,0	96,0	93,0	84,0	102,0	p<0,01*	p>0,05	p>0,05
ΔЧСС, уд/мин	30,0	23,0	36,0	38,0	33,0	45,0	p<0,05*	p>0,05	p<0,05*
Время достижения максимума ЧСС, мин.	1,8	1,5	3,5	3,2	2,0	4,2	p>0,05	p<0,05*	p<0,05
«Начальная» скорость подъема ЧСС, уд/мин	14,0	8,3	20,0	12,0	7,8	14,0	p>0,05	p<0,05*	p>0,05

* - достоверные различия

У больных АГ, АГ с ПФП, а также с идиопатическими ПФП в сравнении со здоровыми обследуемыми отмечались более высокие значения «начальной» СУП ЧСС ($p<0,01$), а также более короткий промежуток времени достижения максимальной ЧСС в 15-минутный интервал после пробуждения ($p<0,01$).

Больные АГ в сочетании с ПФП отличались статистически значимо меньшими значениями максимальной ЧСС в 15 минут после пробуждения и, соответственно, меньшим значением Δ ЧСС ($p<0,01$) в сравнении со здоровыми и больными АГ.

Для расчета диапазона нормальных значений «начальной» СУП ЧСС был использован интервал между 2,5 и 97,5 процентилями (центральные 95%) в группе относительно здоровых обследуемых. Диапазон нормальных значений «начальной» СУП ЧСС составил 5,2-16,6 уд/минуту. Таким образом, можно считать, что лица со значениями «начальной» СУП ЧСС более 16,6 уд/мин характеризовались нарушенным ЦР ЧСС, проявившимся в повышенных значениях данного параметра.

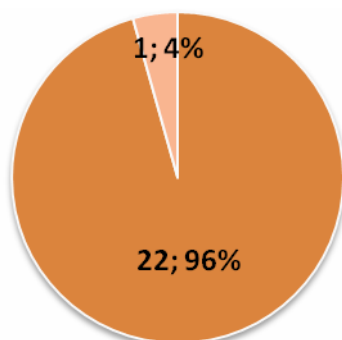
При анализе исследуемых больных и здоровых обследуемых согласно нормальному или нарушенному циркадно-му ритму ЧСС с помощью показателя «начальной» СУП ЧСС была выделена неоднородность групп пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Так, если в группе здоровых обследуемых лишь один человек оказался с нарушенным циркадным ритмом ЧСС («начальная» СУП ЧСС более 16,6 уд/мин), что составило 4%, то в группе больных АГ было выявлено уже 53% пациентов с нарушением циркадного ритма ЧСС, а среди пациентов с АГ и ПФП – 36%.

При сравнении исследуемых групп по процентному соотношению лиц с нарушенным и нормальным циркадным ритмом ЧСС, согласно «начальной» СУП ЧСС, были получены следующие результаты.

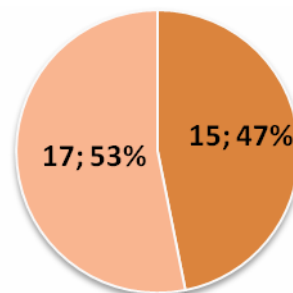
Статистически значимые отличия зафиксированы при сравнении с группой здоровых обследуемых больных АГ ($p=0,0001$), а также АГ в сочетании с ПФП ($p=0,0077$). В дан-

ных группах больных процентное соотношение пациентов с нарушенным циркадным ритмом ЧСС больше, чем в группе здоровых обследуемых и больных с идиопатическими ПФП (рисунок 5.10, 5.11, 5.12, 5.13).



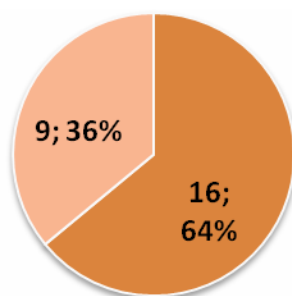
Нормальный ЦР ■ Нарушенный ЦР

Рисунок 5.10 – Распределение здоровых пациентов согласно нарушению циркадного ритма (ЦР) ЧСС на основании «начальной» СУП ЧСС



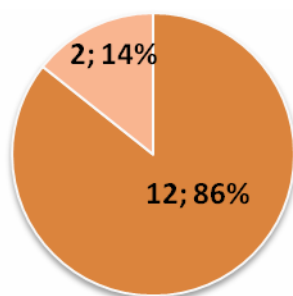
Нормальный ЦР ■ Нарушенный ЦР

Рисунок 5.11 – Распределение пациентов с АГ согласно нарушению циркадного ритма (ЦР) ЧСС на основании «начальной» СУП ЧСС



Нормальный ЦР ■ Нарушенный ЦР

Рисунок 5.12 – Распределение пациентов с АГ и ПФП согласно нарушению циркадного ритма (ЦР) ЧСС на основании «начальной» СУП ЧСС



Нормальный ЦР ■ Нарушенный ЦР

Рисунок 5.13 – Распределение пациентов с идиопатическими ПФП согласно нарушению циркадного ритма (ЦР) ЧСС на основании «начальной» СУП ЧСС

Статистически значимых различий в процентном соотношении лиц с нарушенным циркадным ритмом в группе больных АГ и АГ с ПФП отмечено не было.

В группе относительно здоровых обследуемых отмечены средние и сильные отрицательные корреляционные связи ЧСС при пробуждении с параметрами суточной ВСР: SDNN ($r=-0,68$, $p<0,001$), pNN50 ($r=-0,50$, $p<0,05$), SDNNidx ($r=-0,54$, $p<0,01$), VLF ($r=-0,62$, $p<0,01$), LF ($r=-0,44$, $p<0,05$). Также выявлена средняя положительная корреляционная связь «начальной» СУП ЧСС с LF суточным и в период бодрствования ($r=0,46$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$). Корреляционных связей «начальной» СУП ЧСС с фоновой ВСР и ВСР в состоянии ортостаза отмечено не было.

В общей группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечены аналогичные сильные отрицательные корреляционные связи ЧСС при пробуждении с параметрами суточной ВСР: SDNN ($r=-0,69$, $p<0,0001$), pNN50 ($r=-0,60$, $p<0,0001$), rMSSD ($r=-0,64$, $p<0,0001$), SDNNidx ($r=-0,70$, $p<0,0001$), VLF ($r=-0,74$, $p<0,0001$), LF ($r=-0,47$, $p<0,0001$) и HF ($r=-0,58$, $p<0,0001$). Отмечена положительная корреляционная связь с Δ ЧСС утреннего подъема и параметрами суточной ВСР: SDNN ($r=0,35$, $p<0,01$), pNN50 ($r=0,36$, $p<0,01$), rMSSD ($r=0,36$, $p<0,01$), SDNNidx ($r=0,49$, $p<0,0001$), VLF ($r=0,41$, $p<0,001$), LF ($r=0,54$, $p<0,0001$) и HF ($r=0,39$, $p<0,01$). Корреляционная связь «начальной» СУП ЧСС и LF утеряна.

В группе больных АГ в сочетании с ПФП отмечены аналогичные корреляционные связи ЧСС при пробуждении с параметрами суточной ВСР. Также отмечена сильная положительная корреляционная связь времени достижения максимальной ЧСС в 15-минутном интервале после пробуждения с LF/HF ($r=0,70$, $p<0,01$). У больных АГ, АГ с ПФП и идиопатическими ПФП утрачивается связь «начальной» СУП ЧСС с параметрами ВСР за сутки и в период бодрствования.

При проведении корреляционного анализа СУП, ВУП САД и ДАД с «начальной» СУП ЧСС корреляционные связи были выявлены в общей группе больных. СУП САД характеризовалась наличием слабых корреляционных связей с СУП ЧСС ($r=0,28$, $p<0,01$). ВУП САД имело среднюю положи-

тельную корреляционную связь с СУП ЧСС ($r=0,32$, $p<0,05$), соответственно, СУП САД и ДАД отрицательно коррелировало со временем достижения максимальной ЧСС в 15-минутном интервале после пробуждения ($r=-0,29$, $p<0,01$, $r=-0,23$, $p<0,05$).

4.3. Характеристика хронобиологических параметров суточного ритма частоты сердечных сокращений

Аппроксимация индивидуальных суточных кривых гармониками с периодом 24 часа (рисунок 5.14) и построение эллипсов рассеивания ошибок (рисунок 5.15) позволило выявить наличие четкой организации циркадного ритма ЧСС в исследуемых группах.

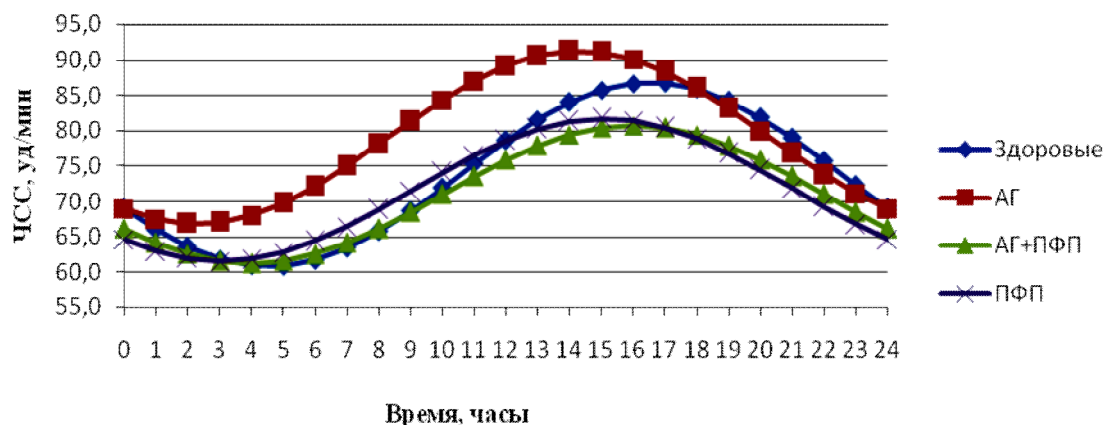
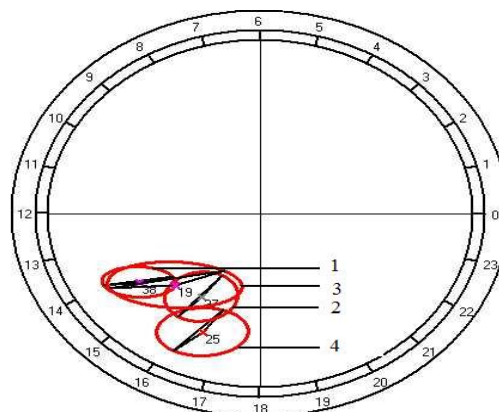


Рисунок 5.14 – Аппроксимированный 24-часовой суточный ритм (синусоиды) ЧСС в исследуемых группах



1 – для больных АГ, 2 – для больных АГ с ПФП,
3 – для больных с ПФП, 4 – для здоровых обследуемых

Рисунок 5.15 – Эллипсы ошибок средних синусоид для ЧСС

Сравнение групп проводилось по основным показателям, характеризующим хроноструктуру ритма (мезор, амплитуда и акрофаза). Результаты представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Сравнительная характеристика хронобиологических параметров ЧСС

Параметры	Здоровые (4) n=22			АГ (1) n=37			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	4/1	4/2	4/3
h-ЧСС, уд/мин	75,0	70,4	78,4	80,6	72,8	84,3	p<0,05*	p>0,05	p>0,05
A-ЧСС, уд/мин	13,7	10,7	18,3	13,7	10,9	16,6	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Phi-ЧСС, часы	15,5	14,0	16,5	14,0	12,7	15,1	p<0,05*	p>0,05	p>0,05

Окончание таблицы 5.9

Параметры	АГ+ПФП (2) n=34			ПФП (3) n=17			p		
	Med	LQ	UQ	Med	LQ	UQ	1/2	1/3	2/3
h-ЧСС, уд/мин	71,1	65,4	76,6	70,9	66,5	75,0	p<0,001*	p<0,01*	p>0,05
A-ЧСС, уд/мин	11,1	8,7	15,3	11,8	9,7	16,0	p<0,05*	p>0,05	p>0,05
Phi-ЧСС, часы	15,0	12,9	16,3	14,7	11,7	16,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* - достоверные различия

В группе больных АГ зафиксировано более высокое значение мезора ЧСС, чем в группе здоровых обследуемых (p<0,05). При сравнении группы АГ и АГ в сочетании с ПФП отмечено статистически значимо меньшее значение мезора в группе с сочетанной патологией (p<0,001). Кроме того, с присоединением к АГ ПФП наблюдается статистически значимое уменьшение амплитуды ритма ЧСС в данной группе (p<0,05).

При анализе акрофаз отмечено, что в группе здоровых пациентов акрофаза расположена в области 15,5 (14,0-16,5) часов, аналогично расположены акрофазы ЧСС в группах АГ в сочетании с ПФП и идиопатическими ПФП. Статистически значимый сдвиг акрофазы на более ранние часы отмечен в группе больных АГ и приходится на 14,00 (12,7-15,1) часов.

У пациентов с АГ и ПФП, а также больных с идиопатическими ПФП отмечается расширение межквартильного ин-

тервала акрофазы ЧСС, что указывает на снижение межиндивидуальной циркадианной синхронизации данного параметра (рис. 5.16).

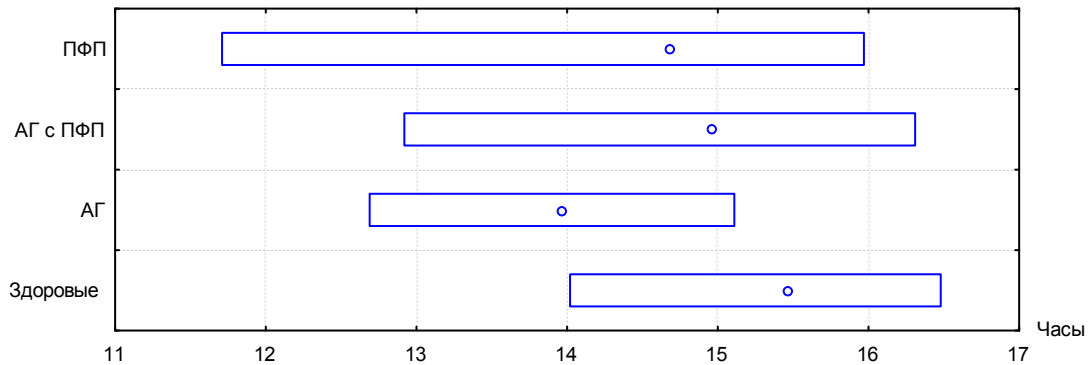


Рисунок 5.16 – Расположение акрофаз ЧСС в исследуемых группах

Можно выделить следующие варианты биоритмов [4]:

1. Нормальный. Индивидуальные косинор-диаграммы характеризуются положением акрофазы, амплитуды и мезора в пределах нормы, характерной для здоровых обследуемых.

2а. Акрофаза в пределах нормы, мезор в пределах нормы, амплитуда колебаний снижена, относительно нормы, на 30%.

Отражает нарушение в процессах управления временной организацией физиологических функций и свидетельствует о режиме перенапряжения в их деятельности, на ограничение возможностей активного поиска зоны оптимума.

2б. Акрофаза в пределах нормы, мезор в пределах нормы, амплитуда колебаний повышена, относительно нормы, на 30% и более.

Характеризует собою процессы лабилизации в системе управления и координации временной структуры. Свидетельствует о наличии активного поиска системой оптимального режима её функционирования.

3. Положение акрофазы биоритма выходит за пределы доверительного интервала нормы. Отмечаются изменения амплитуды ритма как в сторону ее повышения, так и понижения.

Эти изменения в показателях ритма указывают на наличие временного рассогласования функции – на десинхроз.

4. Индивидуальные косинор-диаграммы имеют вид низкоамплитудных кривых, амплитуда ритма не превышает 10-15% уровня нормы.

Это крайнее проявление десинхроза.

В ходе исследования нами были выделены и такие варианты нарушений биоритмов, как: 2в, который характеризуется нормальными значениями амплитуды и мезора ритма, но смещением акрофазы относительно доверительного интервала нормы; 2г, который характеризуется нормальными значениями амплитуды ритма, нормальным положением акрофазы, но сниженными или повышенными значениями мезора относительно нормы.

Для расчета диапазона нормальных значений хронобиологических параметров был использован интервал между 2,5 и 97,5 процентилями (центральные 95%) в группе относительно здоровых обследуемых (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Диапазон нормальных значений хронобиологических параметров ЧСС

Параметры	Процентиль 2,5	Процентиль 97,5
h-ЧСС, уд/мин	57,9	85,6
A-ЧСС, уд/мин	7,0	22,5
Phi-ЧСС, часы	13,9	22,0

При индивидуальном анализе вариантов биологических ритмов в исследуемых группах были получены следующие результаты.

Распределение обследуемых по вариантам биологических ритмов представлено на диаграммах (рисунок 5.17, 5.18, 5.19, 5.20).

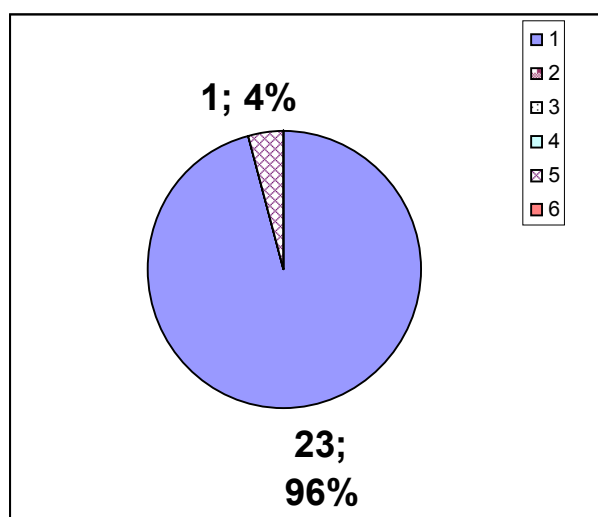


Рисунок 4.17 – Распределение вариантов биологических ритмов у здоровых обследуемых

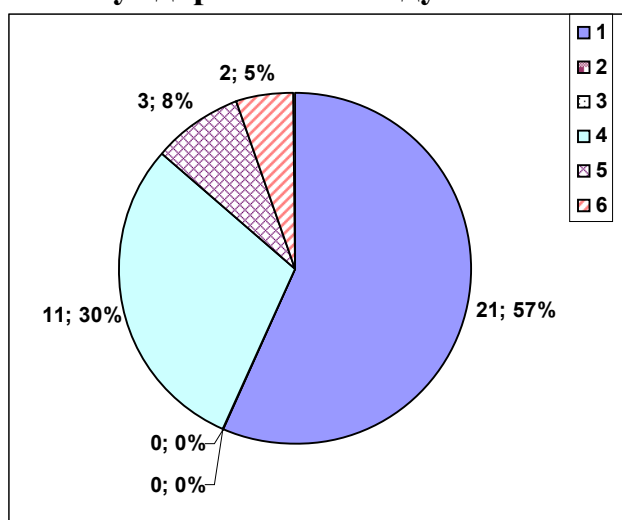


Рисунок 4.18 – Распределение вариантов биологических ритмов у больных с АГ

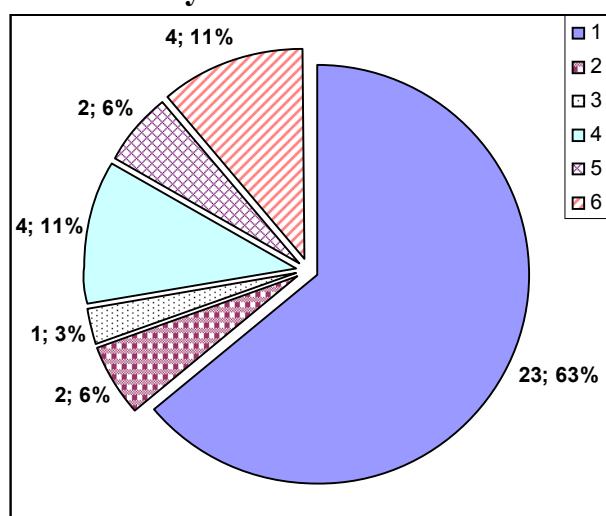


Рисунок 4.19 – Распределение вариантов биологических ритмов у больных с АГ и ПФП

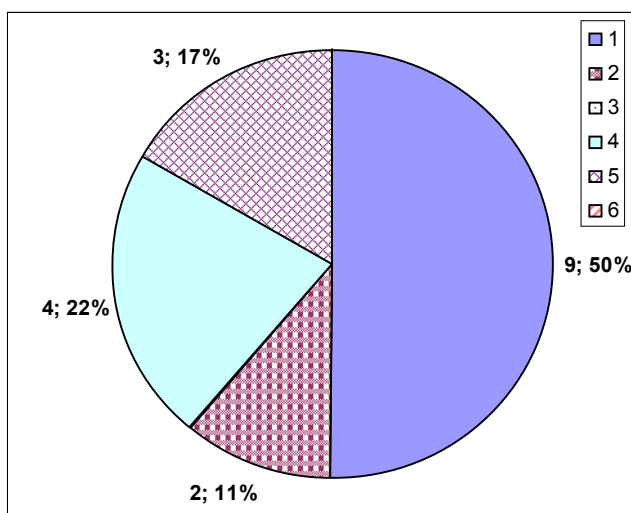


Рисунок 4.20 – Распределение вариантов биологических ритмов у больных с ПФП

Как видно, больные АГ и АГ с ПФП, а также больные с идиопатическими ПФП характеризовались наибольшим количеством лиц с нарушенными вариантами биологических ритмов в сравнении со здоровыми обследуемыми ($p=0,0006$, $p=0,0034$, $p=0,0008$).

При сравнении групп по количеству пациентов с определенными вариантами биологических ритмов были получены следующие результаты.

Межгрупповых различий по 2а, 2б, 2г и 3 вариантам биологических ритмов отмечено не было ($p>0,05$). Межгрупповые отличия были зафиксированы при сравнении групп по процентному соотношению пациентов с вариантом биологического ритма 2в. Пациенты с АГ характеризовались большим процентным соотношением 2в варианта нарушенного биологического ритма в сравнении со здоровыми и больными АГ с ПФП ($p=0,0020$, $p=0,0454$). Кроме того, пациенты с идиопатическими ПФП в сравнении со здоровыми обследуемыми также характеризовались большим процентным соотношением 2в варианта биологического ритма ($p=0,0273$). Учитывая то, что 2в вариант нарушения биологического ритма характеризуется смещением акрофазы ритма относительно нормальных значений при ненарушенной амплитуде и мезоре функции, больные АГ и идиопатическими ПФП облада-

ли наибольшим процентным соотношением обследуемых с нарушением положения акрофазы.

Для того чтобы выявить отличия групп по количеству пациентов с нарушениями биологических ритмов, в основе которых лежит нарушение амплитуды ритма или смещение акрофазы, разные варианты ритмов мы объединили в 2 группы.

Первая группа составила сумму 2а, 2б и 3 вариантов, т.е. группа, в основе которой лежит то или иное нарушение амплитуды ритма. Вторая группа составила сумму 2в и 3 вариантов биологических ритмов, т.е. это группа, в основе которой лежит смещение акрофазы биологического ритма.

При сравнении исследуемых групп в отношении первой сформированной группы биологических ритмов (нарушение амплитуды) статистически значимые отличия выявлены только при сравнении больных АГ в сочетании с ПФП и здоровых обследуемых. Больные АГ в сочетании с ПФП характеризовались статистически значимо большим количеством пациентов с нарушением биологического ритма ЧСС по типу нарушения ее амплитуды ($p = 0,0216$).

При сравнении исследуемых групп в отношении второй сформированной группы биологических ритмов (смещение акрофазы) статистически значимые отличия выявлены при сравнении больных АГ, АГ с ПФП и ПФП со здоровыми обследуемыми ($p=0,0005$; $p=0,0118$; $p=0,0273$, соответственно). Больные ССЗ характеризовались большим процентным соотношением лиц с нарушением биологического ритма ЧСС по типу смещения акрофазы ритма ЧСС.

Соответственно, больные АГ и идиопатическими ПФП характеризовались большим количеством лиц с нарушенными биоритмами ЧСС за счет смещения акрофазы в сравнении со здоровыми обследуемыми. А больные АГ с ПФП, в сравнении со здоровыми обследуемыми, характеризовались большим процентным соотношением нарушенных биологических ритмов не только за счет смещения акрофазы ритма ЧСС, но и за счет нарушения амплитуды этого ритма.

Заключение

1. Для оценки нарушений циркадных ритмов ЧСС могут быть использованы такие показатели, как количество «всплесков» ЧСС в период ночного сна, коэффициенты «предутренней» активации и «начальная» скорость утреннего подъема ЧСС при пробуждении.

2. Пациенты с АГ в сочетании с ПФП характеризовались снижением ЦИ ЧСС – 1,26 (1,21 – 1,33) у.е., в сравнении со здоровыми обследуемыми – 1,32 (1,26 до 1,43) у.е., $p < 0,05$, и пациентами с АГ – 1,31 (1,28 – 1,38) у.е., $p < 0,05$. В группе пациентов с АГ в сочетании с ПФП выявлено наибольшее количество пациентов с патологическим ЦИ (42%), $p < 0,01$ и, соответственно, нарушенным циркадным профилем ЧСС, преимущественно за счет недостаточного снижения ЧСС ночью.

3. Пациенты с АГ и АГ с ПФП характеризовались нарушением циркадного ритма ЧСС, проявившемся снижением общего количества «всплесков» ЧСС с $\Delta\text{ЧСС} > 10$ уд/мин в период ночного сна – 5,0 (2,0-10,0), 7,0 (4,0-9,0) и за час до пробуждения – 1,0 (0-1,0), 1,0 (0,0-2,0), в сравнении со здоровыми обследуемыми – 8,0 (5,0-15,0), 3,0 (3,0-4,0), $p < 0,05$, $p < 0,01$. В группе пациентов с АГ в сочетании с ПФП были отмечены более низкие значения коэффициента «предутренней активации» – 0,2 (0,1-0,3) у.е., $p < 0,001$.

4. Пациенты с АГ, АГ с ПФП, и идиопатическими ПФП характеризовались большими значениями «начальной» СУП ЧСС – 16,2 (11,9-22,7), 14,0 (8,3-20,0), 12,0 (7,8-14,0) в сравнении со здоровыми обследуемыми – 8,3 (6,0-9,5), $p < 0,01$, преимущественно за счет укорочения промежутка времени достижения максимальной ЧСС в 15-минутном интервале после пробуждения. Группы больных АГ и АГ с ПФП характеризовались большим процентным соотношением пациентов с нарушенным ЦР ЧСС на основании анализа «начальной» СУП ЧСС.

5. Пациенты с АГ характеризовались измененным суточным ритмом ЧСС, проявившимся в более высоких значениях мезора ЧСС – 80,6 (72,8-84,3) в сравнении со здоровыми обследуемыми – 75,0 (70,4-78,4), $p < 0,05$.

6. Пациенты с АГ в сочетании с ПФП в сравнении с больными АГ характеризовались меньшими значениями амплитуды ритма ЧСС – 11,1 (8,7-15,3) и 13,7 (10,9-16,6), $p < 0,05$.

7. Пациенты с АГ в сочетании с ПФП в сравнении со здоровыми обследуемыми характеризовались большим процентным соотношением нарушенных биологических ритмов как за счет смещения акрофазы ритма ЧСС, так и за счет нарушения амплитуды этого ритма.

Литература

1. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н.Анисимов – СПб.: «Система». – 2007.

2. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт / О.П. Шевченко [и др.]; под общ. ред. О.П. Шевченко – М: «Реафарм», 2001. – 191 с.

3. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н.В. Верещагин [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 4-8.

4. Варианты биоритмов // Природные лечебные факторы и биологические ритмы [Электронный ресурс]. – 2008. Режим доступа: http://www.rivista.ru/catalog_p_4.html. – Дата доступа: 15.06.2009.

5. Влияние монотерапии моксонидином и комбинированной терапии моксонидином и мелатонином на показатели гемодинамики у больных артериальной гипертензией / Р.М. Заславская [и др.] // Клиническая медицина. – 2000. – № 4. – С. 41-44.

6. Влияние терапии мелатонином и его комбинацией с ацетеном на хроноструктуру суточных ритмов гемодинамики у больных гипертензивной болезнью II стадии / Р.М. Заславская [и др.] // Тер. архив. – 1999. – № 12. – С. 21-24.

7. Гуревич, М.А. Мерцательная аритмия (вопросы этиологии, классификации и лечения) / М.А. Гуревич // Клиническая медицина. – 2006. – №2. – С. 7-15.

8. Емельянов, И.П. Формы колебаний в биоритмологии / И.П. Емельянов. – Новосибирск. – 1976. – 128 с.

9. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт. – М.: Триада–Х, 2000. – 488 с.
10. Комаров, Ф.И. Хронотерапия сегодня / Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт // Клиническая медицина. – 1993. – №5. – С. 4-9.
11. Кулешова, Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца / Вестник аритмологии. – 1999. – №13.
12. Макаров, Л.М. Циркадный индекс как показатель стабильной организации суточного ритма сердца / Л.М. Макаров // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 24-27.
13. Оранский, И.Е. Биологические ритмы и бальнеотерапия / И.Е. Оранский. – М.: Медицина, 1977. – 120 с.
14. Оценка циркадианного ритма частоты сердечных сокращений при пароксизмальной фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса, Н.В. Шпак, Е.А. Снежицкая // Клиническая медицина. – 2008. – № 8. – С. 29-32.
15. Пелеса, Е.С. Особенности реактивности частоты сердечных сокращений в период ночного сна у больных артериальной гипертензией с пароксизмами мерцательной аритмии / Е.С. Пелеса // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора В.Ч. Бржеского, Гродно, 10-11 апреля 2008 г.: в 2 ч. / ГрГМУ; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – Ч. 2 – С. 53-54.
16. Пелеса, Е.С. Особенности хроноструктуры частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами мерцательной аритмии / Е.С. Пелеса // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 4. – С. 91-100.
17. Пелеса, Е.С. Особенности циркадного ритма артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и пароксизмами мерцательной аритмии / Е.С. Пелеса, В.А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 1(08). – С. 67-81.
18. Пелеса, Е.С. Оценка реактивности частоты сердечных сокращений в предутренний период у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией / Е.С. Пелеса, Н.В.

Шпак // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора В.Ч. Бржеского, Гродно, 10-11 апреля 2008 г.: в 2 ч. / ГрГМУ; редкол.: П.В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2008. – Ч. 2 – С. 54-55

19. Регистр артериальной гипертензии / Е.В. Ощепкова [и др.] // Тер. архив. – 2007. – № 1. – С. 46-48.

20. Роль проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН в развитии внутренней медицины (к 25-летию создания) / Ф.И. Комаров [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 14-16.

21. Сигида, Р.С. Особенности организации ритмостаза у подростков с различной адаптацией к учебным нагрузкам: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Р.С. Сигида. – Ставрополь, 2004. – 155 л.

22. Снежицкий, В.А. Скорость утреннего подъема частоты сердечных сокращений как показатель нарушения циркадианного ритма у больных артериальной гипертензией / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса // Клиническая медицина. – 2009. – №4. – С. 28-32.

23. Способ оценки циркадного ритма частоты сердечных сокращений : пат. 12505 Респ. Беларусь, МПК А 61 В 5/02 / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса, Н.В. Шпак, Е.А. Снежицкая; заявитель Гродненск. гос. мед. ун-т. – № а 20071420 ; заявл. 22.11.07 ; опубл. 30.10.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 5. – С. 43.

24. Способ оценки циркадного ритма частоты сердечных сокращений у больного артериальной гипертензией: пат. 12518 Респ. Беларусь, МПК А 61 В 5/02 / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса; заявитель Гродненск. гос. мед. ун-т. – № а 20080002 ; заявл. 03.01.08 ; опубл. 30.10.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2009. – № 5. – С. 44.

25. Структура ритма сердца в период сна у здоровых подростков по данным холтеровского мониторирования ЭКГ / Л.М. Макаров [и др.] // Тер. архив. – 1999. – № 1. – С. 19-22.

26. Суточная структура ритма сердца при тахиаритмиях / Л.М. Макаров [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 9. – С. 41-44.

27. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / А.Н. Рогоза [и др.] – М., 1997. – 36 с.

28. Суточное мониторирование электрокардиограммы в оценке циркадного ритма частоты сердечных сокращений / Е.С. Пелеса, В.А. Снежицкий, Н.В. Шпак, Е.А. Снежицкая // Тезисы 10-го юбилейного Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 3-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», Санкт-Петербург, 28-29 апреля, 2009 г. / Вестник аритмологии. – Приложение А. – 2009. – С. 145.

29. Улащик, В.С. Биологические ритмы и хронотерапия / В.С. Улащик // Медицинские новости. – 1996. – № 2. – С. 9-13.

30. Утренний подъем АД у больных артериальной гипертонией: связь с повышением АД при проведении стресс-тестов и эффективностью терапии эпросартаном / О.П. Шевченко [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 58-63.

31. Утренний подъем артериального давления (по данным суточного мониторирования) и агрегация тромбоцитов у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова [и др.] // Тер. архив. – 2000. – №4. – С. 47-51.

32. Халберг, Ф. Временная координация физиологических функций / Ф.Халберг // Биологические часы. / Ф. Халберг. – пер. с англ. – М.: Мир, 1964.- С. 475-509.

33. Характеристика циркадной вариабельности частоты сердечных сокращений в период холтеровского мониторирования / Л.М. Макаров [и др.] // Кардиология. – 1991. – № 4. – С. 68-70.

34. Хроноструктура артериального давления и частоты сердечных сокращений в зависимости от сезонного ритма у больных артериальной гипертензией в Ханты-Мансийском округе / Л.И. Гапон [и др.] // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 32-36.

35. Частота выявления нарушений ритма сердца в зависимости от характера изменений геометрии левого желу-

дочка при гипертонической болезни / Б.Г. Искендеров [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 71-72.

36. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm / W. Aronow [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1996. – № 78. – P. 1175-1176.

37. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992-2002) / K. Lakshminarayan [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1969-1974.

38. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease / J. Muller [et al.] // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 733-743.

39. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death / J. Muller [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 1. – P. 131-138.

40. Muller, J. Circadian variation in cardiovascular events / J. Muller // Am. J. Hypertense. – 1999. – Vol. 12. – P. 35-42.

41. Guidelines 2007 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. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

42. Gullim, R. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors / R. Gullim // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 116. – P. 163-174.

43. Holter monitoring in the long QT syndrome of children and adolescents / L.M. Makarov [et al.] // Cor et vasa (Praha). – 1990. – Vol. 32. – № 6. – P. 474-483.

44. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension / P. Palatini [et al.] // Drug. – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 1-13.

45. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study // Gillman M. [et al.] // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 125. – P. 1148-1154.

46. ISIS-2 Collaborative group (Second International study of infarct Survival). Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 594-598.
47. Kaplan, N.M. Morning surge in blood pressure / N.M. Kaplan // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1347.
48. Lombardi, F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate / F. Lombardi // *Eur. Heart. J.* – 2003. – V1 (Suppl H). – P. 44-51.
49. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study / K. Kario [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1401-1406.
50. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity / G.S. Stergiou [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1480-1486.
51. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: Circadian variation and twenty four-hour assesement / J. Molnar [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – № 1. – P. 1190-1193.
52. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension / S. Julius [et al.] // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol.16. – P. 9–15.
53. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking / A. Leary [et al.] // *A. Journal of Hypertension.* – 2002. – Vol.20(5). – P. 865-870.
54. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I) / V. Fuster [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326, № 4. – P. 242-250.

6. ХРОНОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) – суправентрикулярная тахикардия, характеризующаяся нескоординированной активацией предсердий и нерегулярным желудочковым ответом, приводящая к снижению их сократительной активности.

ФП является наиболее распространенной аритмией. Она обнаруживается у 1-2% лиц в общей популяции. В Европе ФП имеет место более чем у 6 миллионов человек. Предполагается, что количество пациентов с ФП за последующие 50 лет может удвоиться. ФП ассоциирована со снижением качества жизни, повышением риска тромбоэмболических осложнений (прежде всего инсультов), смертности, развитием сердечной недостаточности [1].

Одним из ключевых моментов в клинике ФП является частота сердечных (желудочковых) сокращений (ЧСС). Тахикардия при ФП может вести к значительным гемодинамическим нарушениям, а адекватный контроль ЧСС является эффективной стратегией ведения данной категории больных [2].

За последнее время неоднократно демонстрировалась взаимосвязь и взаимообусловленность ФП и структурно-функционального состояния сосудистого русла, а именно, NO-продуцирующей функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудистой стенки [3-9].

В данном разделе приводятся собственные результаты по хронотропной функции сердца, дисфункции эндотелия, артериальной жесткости при ФП, обсуждаются возможные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь указанных феноменов.

Цель: системный анализ хронотропной функции сердца и структурно-функционального состояния сосудистого русла при фибрилляции предсердий.

Задачи. Из поставленной цели вытекают следующие задачи:

1. Характеристика хронотропной функции сердца у пациентов с различными (пароксизмальной, персистирующей и постоянной) формами ФП.
2. Оценка циркадных ритмов суточной ЧСС в данной когорте больных.
3. Определение артериальной жесткости в данной когорте больных.
4. Определение эндотелий-зависимой вазодилатации в данной когорте больных.
5. Выявление зависимости между хронотропной функцией сердца и артериальной жесткостью в данной когорте больных.

Материал и методы

Всего обследовано 140 пациентов, которые были распределены в 4 группы: 0 – пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, постмиокардитическим кардиосклерозом без анамнеза ФП; 1 – пациенты с пароксизмальной ФП; 2 – пациенты с персистирующей ФП, 3 – пациенты с постоянной ФП. У всех пациентов собирался детальный анамнез с акцентом на ФП, выполнялись общеклинические и биохимические исследования крови и мочи, эхокардиографическое исследование, регистрировалась электрокардиограмма. Хронотропная функция сердца оценивалась на основе результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (Кардиотехника-04-АД-3, Инкарт, Санкт-Петербург). Измерялись почасовая ЧСС и среднесуточная, а также минимальные и максимальные значения. Отдельно рассчитывалось интегральное значение ЧСС по описанному нами способу. Биоритм ЧСС оценивался посредством косинор-анализа с вычислением мезора (h), амплитуды (A) и акрофазы (Phi) с помощью приложения Cosinor 2.5 for Excel (С. Шереметьев, РФ).

Структурно-функциональное состояние сосудов оценивалось на основании измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по запаздыванию периферической пульсации на лучевой артерии относительно центральной на сонной как одного из параметров, характеризующих артериальную жесткость, и эндотелий-зависимой вазодилатации по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения в условиях декомпрессии плечевой артерии на 1 минуте реактивной гиперемии после пятиминутной ишемии конечности. Оба параметра измерялись методом реоимпедансографии (Импекард-М, Интекард, г. Минск). Клинико-анамнестические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Клинико-анамнестические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов

Параметры	Группа 0 (n=29)	Группа 1 (n=37)	Группа 2 (n=28)	Группа 3 (n=46)	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	48 (41-53)	54 (46-60)	55 (49-59,5)	55 (50-59)	<0,01
Пол (м), n (%)	19 (65,5%)	27 (73,0%)	20 (71,4%)	39 (84,8%)	NS
АГ, n(%)	27 (93,1%)	29 (78,4%)	15 (53,6%)	37 (80,4%)	<0,01
ИБС, n (%)	5 (17,2%)	25 (67,6%)	16 (57,1%)	22 (47,8%)	<0,001
ХСН, n (%)	11 (37,9%)	27 (73,0%)	25 (89,3%)	43 (93,5%)	<0,001
ФПn		2 (1-17,5)	1 (1-2)	1 (1-2)	<0,01
ФПt2, мес.		1 (1-2)	2,5 (2-4,5)	3 (2-6)	NS
ФПt1, мес.		16,3 (0,7-40,9)	5,9 (1,8-17,5)	7,3 (2-28,1)	NS
ББ, n (%)	17 (58,6%)	9 (24,3%)	13 (46,4%)	31 (67,4%)	<0,01
Амиодарон, n (%)	0 (0%)	22 (59,5%)	17 (60,7%)	22 (47,8%)	<0,001
Соталол, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	5 (17,9%)	4 (8,7%)	NS

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6
АДср, мм рт. ст.	94 (86-99)	92 (90-95)	92 (86-98)	96 (88-107)	NS
АДп, мм рт. ст.	43 (41-46)	42 (38-50)	38 (34-45)	42 (40-46)	NS
АДс, мм рт. ст.	124 (116-127)	121 (116-126)	118 (110-129)	124 (115-138)	NS
АДд, мм рт. ст.	80 (74-84)	78 (75-81)	78 (73-83)	83 (76-92)	NS
ОХС, ммоль/л	5,4 (4,9-6,3)	5,2 (4,5-5,7)	5,3 (4,6-6,3)	5,4 (4,7-6,0)	NS
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4-1,9)	1,5 (1,3-1,9)	1,4 (1,1-1,6)	1,6 (1,3-2,0)	NS
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,5)	1,6 (1,1-1,6)	1,1 (0,9-1,3)	NS
ГЛ, □оль/л	4,5 (4,3-4,9)	4,4 (4,2-4,6)	4,5 (4,2-5)	4,5 (4,1-5,1)	NS
КРЕАТ, мкмоль/л	87,9 (80,5-92,9)	91,4 (85,0-101,4)	91,0 (81,0-98,6)	95,5 (82-105)	NS
АСТ, Ед/л	23,5 (19-30)	23 (20,9-29)	26 (19-32)	26 (21,5-34,5)	NS
АЛТ, Ед/л	25,5 (17,5-34,9)	27 (20-41)	29 (22-41)	28 (22,6-37,5)	NS
К, □оль/л	4,5 (4,4-4,7)	4,6 (4,4-4,9)	4,6 (4,3-4,9)	4,7 (4,4-5)	NS
Na, □оль/л	143 (142-145)	145 (143-146)	144 (142-146)	145 (142-145)	NS
Cl, □оль/л	104 (103-106)	106 (104-108)	106 (103-108)	107 (105-109)	NS
ФИБР, г/л	3,7 (3,1-4,5)	3,7 (3,2-4,7)	4,0 (3,5-4,5)	4,1 (3,2-5)	NS
СРБ, мг/л	2,83 (1,05-3,77)	1,96 (0,9-3,25)	2,8 (1,35-4,15)	2,1 (1,4-4,1)	NS
ГЦИ, мкмоль/л	9,8 (8,6-12,2)	10,4 (9,3-13,6)	10 (8,8-12,1)	11,1 (8,7-13,1)	NS
ЛП, мм	35 (31-38)	37 (34-39)	40 (36-45)	42 (40-46)	<0,001
МЖП, мм	12 (11-13)	12 (11-13)	12 (11-13)	13 (12-15)	<0,01
ЗС ЛЖ, мм	11 (10-12)	11 (10-12)	12 (11-12)	12 (12-13)	<0,001
КДД, мм	49 (45-51)	50 (46-52)	51 (49-55)	55 (53-59)	<0,001

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6
КСД, мм	33 (28-34)	31 (28-32)	34 (30-37)	38 (35-44)	<0,001
КДО, мл	108 (99-125)	120 (100-131)	125 (112-147)	149 (133-169)	<0,001
КСО, мл	38 (29-48)	38 (30-40)	48 (33-59)	57 (50-86)	<0,001
УО, мл	70 (61-80)	80 (68-95)	79 (70-92)	82 (70-95)	<0,05
ФВ, %	64 (60-69)	69 (66-72)	63 (56-72)	57 (50-63)	<0,001
ПЖ, мм	24 (21-26)	23 (22-26)	25 (22-27)	26 (25-29)	<0,001
МР, n(%)	6 (20,7%)	15 (40,5%)	16 (57,1%)	30 (65,2%)	<0,05
ГЛЖ, n (%)	8 (27,6%)	15 (40,5%)	13 (46,4%)	33 (71,7%)	<0,01
АА, n (%)	9 (31,0%)	22 (59,5%)	20 (71,4%)	31 (67,4%)	<0,05

Условные обозначения: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФПn – общее количество срывов ритма на фибрилляцию предсердий в анамнезе, ФПt2 – время от последнего срыва ритма до включения в исследование, ФПt1 – общая длительность анамнеза ФП, ББ – бетаадреноблокаторы, АДс – среднее артериальное давление по суточному профилю, АДп – пульсовое артериальное давление, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерол, ТГ – триглицериды, ЛПВП – холестерол липопротеидов высокой плотности, ГЛ – глюкоза, КРЕАТ – креатинин, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, К – калий, Na – натрий, Cl – хлор, ФИБР – фибриноген, СРБ – С-реактивный белок, ГЦИ – гомоцистеин, ЛП – размер левого предсердия, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДД – конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КСД – конечно-систолический диаметр левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ПЖ – диаметр правого желудочка, МР – митральная регургитация, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, АА – атеросклероз аорты, NS – незначимые различия.

Статистический анализ выполняли с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft, US), Attestat 10.5 (И.П. Гайдышев, РФ), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, US). Количественные данные отображены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные – абсолютной и относительной частот. Межгрупповые различия определяли посредством теста Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни в первом случае либо Хи-квадрата Пирсона во втором. Для выявления зависимостей между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена, а также регрессионный анализ для получения согласованных по нозологии, полу и возрасту связей.

Результаты

Получены следующие значения среднесуточной ЧСС в группах: группа сравнения 70 (64-76), пациенты с пароксизмальной ФП 62 (59-72), персистирующей ФП 62 (58-69), постоянной ФП 80 (71-96) ударов в минуту ($p < 0,001$). Как видно, наибольшие значения ЧСС закономерно имеют место у пациентов группы 3, далее следуют пациенты группы сравнения, поскольку в данной группе относительно других использовалась минимальная медикаментозная терапия, влияющая на хронотропную функцию сердца, промежуточное положение занимают пациенты с пароксизмальной формой ФП, а наиболее низкий уровень в группе 2 в виду интенсивного антиаритмического сопровождения электрической кардиоверсии, а также посттахикардальной и постдефибрилляторной дисфункции синусового узла. Аналогичная тенденция прослеживается и при использовании интегрального значения ЧСС: 47,4 (42,6-51,7), 41,2 (39,8-47,9), 41,5 (39-45,6), 53,7 (48-63,1) единиц в группах с 0 по 3 ($p < 0,001$); и мезора: 65 (63-72) в группе сравнения, 61 (55-69), 61 (57-69), 79 (70-94) ударов в минуту в группах с пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП ($p < 0,001$).

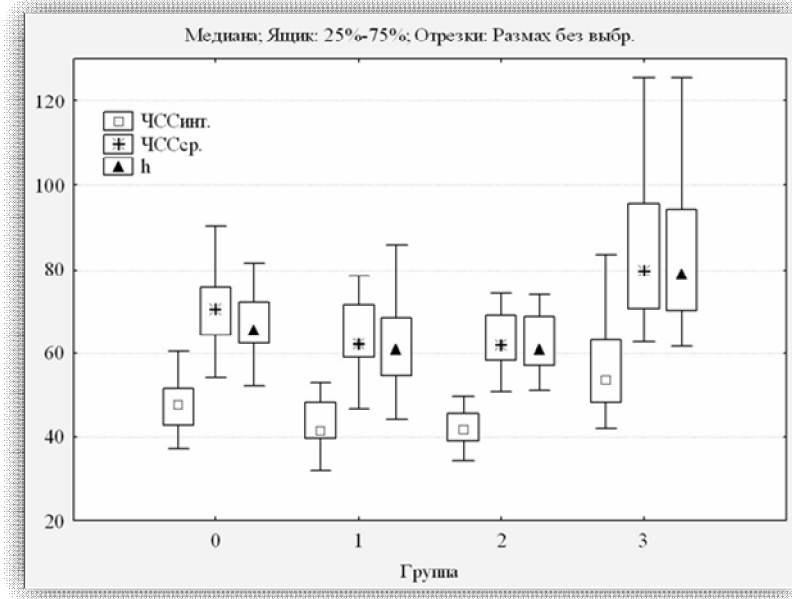


Рисунок 6.1 – Характеристика хронотропной функции сердца в исследуемых группах

Во всех группах имел место статистически значимый суточный ритм ЧСС. Однако, помимо указанных выше различий в значении мезора, выявлены таковые и в амплитудной характеристике ритма: наиболее низкий у пациентов после кардиоверсии 6 (4-7) ударов в минуту по сравнению с контрольной группой (12 (10-14) ударов в минуту), пароксизмальной (12 (6-15) ударов в минуту) и постоянной (10 (7-15) ударов в минуту) ФП ($p < 0,001$).

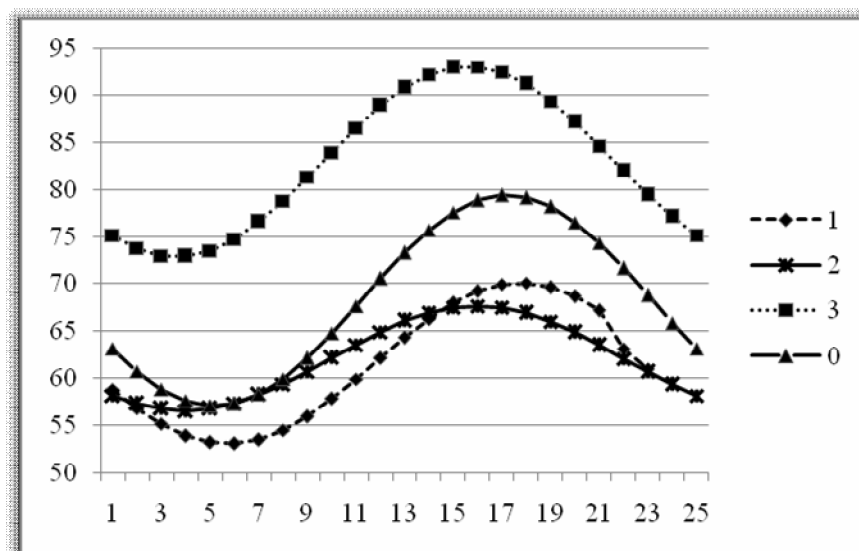


Рисунок 6.2 – Аппроксимированный 24-часовой суточный ритм (синусоида) ЧСС

При этом акрофаза во всех группах была на одном уровне: 14,8 (12,1-15,9) ч в группе сравнения, 14,1 (1,8-16,9) ч в группе с пароксизмальной ФП, 14,9 (13,2-16,1) ч в группе с персистирующей ФП, 14,1 (12,9-15,4) ч в группе с постоянной ФП ($p>0,05$).

Скорость распространения пульсовой волны была наименьшей у лиц группы сравнения (8,9 (7,9-9,8) м/с) и обнаруживала тенденцию к росту у лиц с ФП: 9,5 (8,8-11,6) м/с в группе 1, 9,8 (8,8-10,7) м/с в группе 2, 10,5 (9,3-12,4) м/с в группе 3 ($p<0,001$).

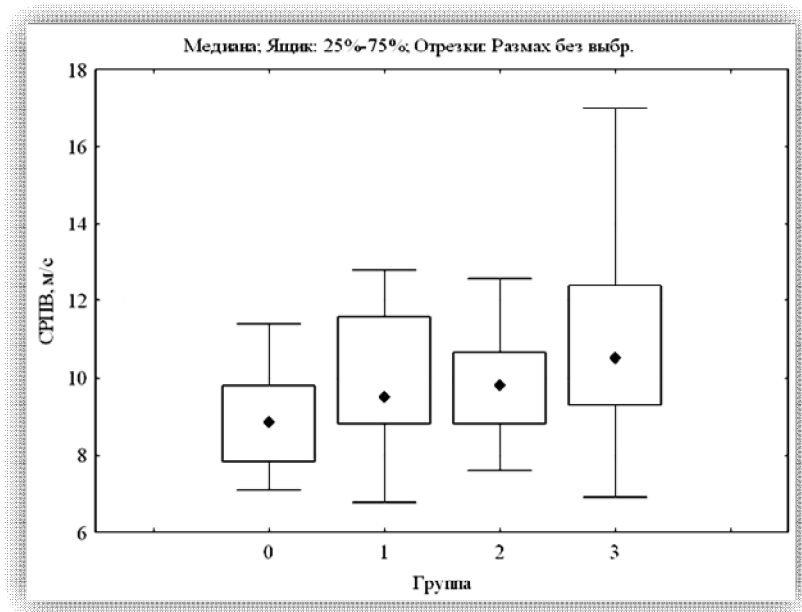


Рисунок 6.3 – Значения СРПВ в группах

С другой стороны, реактивность эндотелия по результатам теста с реактивной гиперемией между группами не различалась при очевидной тенденции к снижению у пациентов с пароксизмальной ФП 6,9 (-11,9-17,5) % против 16,2 (6,8-29,1) % в группе сравнения и 15,1 (-6-24,5)% у пациентов с персистирующей ФП после дефибрилляции ($p>0,05$). Однако после исключения из анализа группы пациентов с персистирующей ФП, которым исследование выполнялось уже после медикаментозного лечения и кардиоверсии, различия между группой пациентов с пароксизмальной ФП и группой сравнения были уже значимыми ($p<0,05$). Пациентам с постоянной ФП исследование не назначалось в силу методологических ограничений.

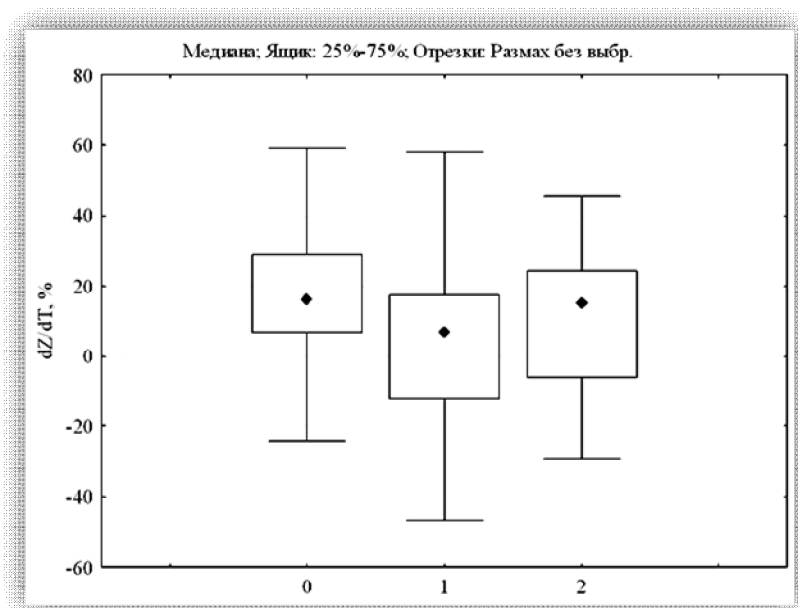


Рисунок 6.4 – Значения ЭЗД в группах

Получена значимая корреляция между СРПВ и среднесуточной ЧСС: $R=0,23$, $p<0,05$ (см. рисунок 6). Аналогичные зависимости были получены и для интегрального значения ЧСС ($R=0,22$, $p<0,05$) и для мезора ($R=0,26$, $p<0,01$).

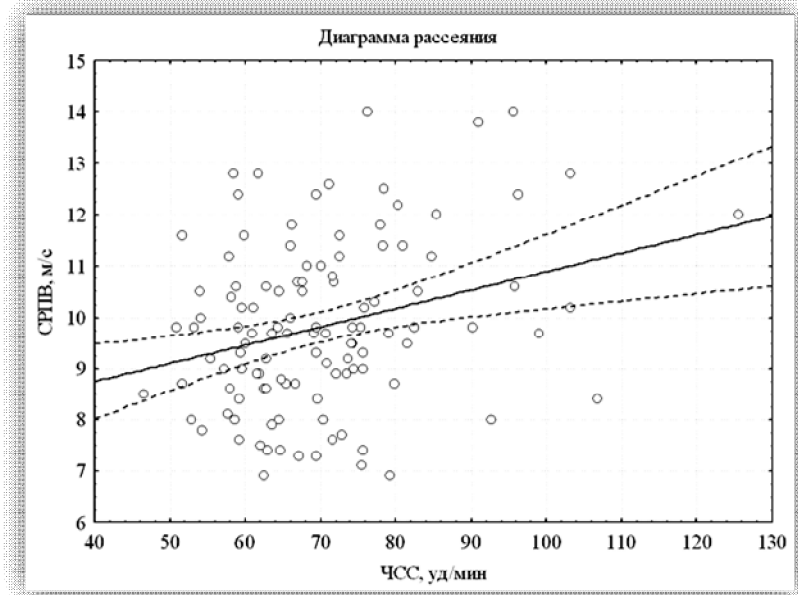


Рисунок 6.5 – Диаграмма рассеяния, отражающая зависимость между СРПВ и ЧСС_{ср}.

Между параметрами, характеризующими эндотелий-зависимую вазодилатацию и хронотропную функцию сердца, значимых взаимосвязей не выявлено.

Пациенты были распределены в 2 подгруппы относительно верхнего квартиля ЧСС в выборке, составившего 76 ударов в минуту. СРПВ в подгруппе с ЧСС менее 76 ударов в минуту составила 9,5 (8,6-10,6) м/с, тогда как в подгруппе с ЧСС более либо равной 76 ударам в минуту – 10,9 (9,7-12,2) м/с ($p < 0,01$) (рисунок 6.6). В указанных подгруппах различия по эндотелий-зависимой вазодилатации отсутствовали: 12 (-6,1-24,2) против 13,7 (10,2-22,8) % ($p > 0,05$) (рисунок 6.7).

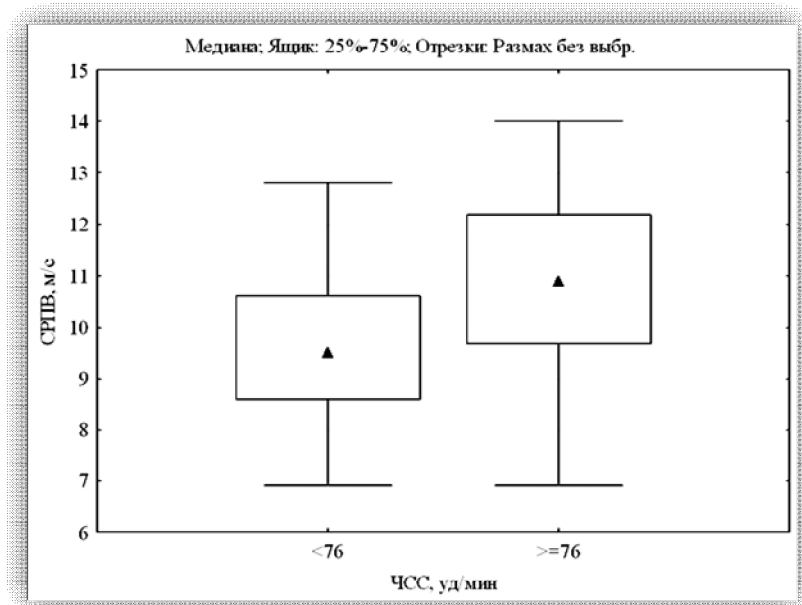


Рисунок 6.6 – Значения СРПВ при распределении пациентов по ЧСС

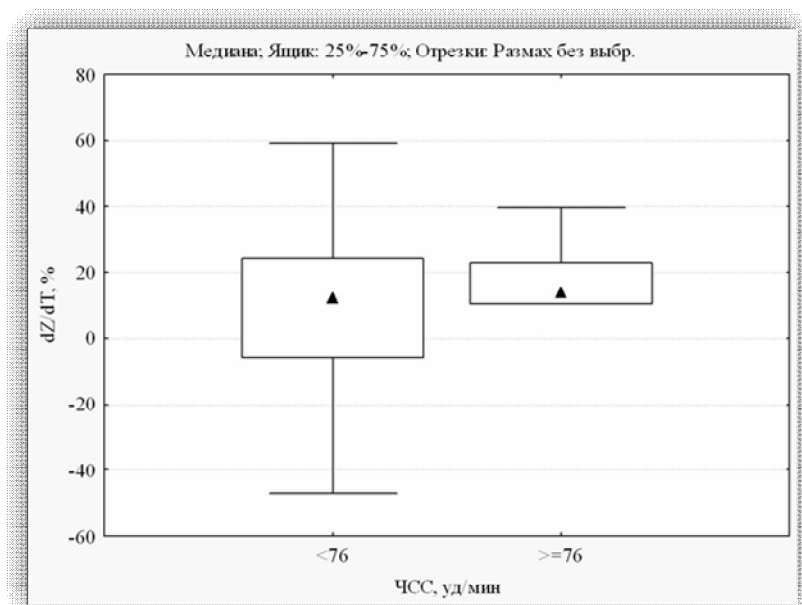


Рисунок 6.7 – Значения ЭЗВД при распределении пациентов по ЧСС

Учитывая тот факт, что артериальная жесткость в общем и скорость распространения пульсовой волны в частности зависят от целого ряда внешних и внутренних факторов, для подтверждения зависимости артериальной жесткости от среднесуточной ЧСС была построена регрессионная модель, включившая в роли отклика СРПВ, а предикторов – среднесуточную ЧСС, возраст и пол пациента, наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, анамнеза ФП. Таким образом, можно получить наличие или отсутствие связи между СРПВ и ЧСС_{ср.} после учета влияния всех остальных независимых переменных в уравнениях, упомянутых выше, на СРПВ, т.е. согласовать по половозрастному составу и нозологической структуре. Поскольку исходное распределение СРПВ не соответствовало закону нормального распределения, данные были преобразованы посредством натурального логарифмирования, – таким образом было достигнуто гауссово распределение (в дальнейшем будет упоминаться СРПВ, однако следует понимать натуральный логарифм СРПВ). В результате получена значимая взаимосвязь между СРПВ и перечисленными выше предикторами ($F=4,66$, $p<0,00014$). Коэффициент множественной корреляции R для модели в целом составил 0,49, коэффициент детерминации R^2 0,24, скорректированный R^2 0,19. Таким образом, сгенерированное уравнение объясняет 24% дисперсии СРПВ, что характеризует силу связи между изучаемыми переменными как слабую (согласно шкале Чеддока), однако нашей целью не являлось построение модели для вычисления СРПВ по известным значениям предикторов, а лишь установление связи между ними. Итоги регрессионного анализа представлены в таблице 6.2.

Как видно, получена значимая положительная связь между СРПВ и наличием ФП, АГ, среднесуточным значением ЧСС, пограничное значение p получено для наличия ИБС у пациента. Причем наибольший относительный вклад в предсказание СРПВ вносит наличие анамнеза ФП, далее, в порядке убывания, – среднесуточная ЧСС и наличие АГ.

Таблица 6.2 – Итоги регрессионного анализа для зависимой переменной СРПВ

Независ. переменные	β	m	B	m	Частная коррел.	Получастная коррел.	Толерантность	t	p
Пол	-0,097	0,092	-0,035	0,033	-0,10	-0,09	0,86	-1,05	0,29
Возраст	0,125	0,112	0,002	0,002	0,11	0,10	0,58	1,11	0,27
ХСН	-0,133	0,116	-0,040	0,035	-0,11	-0,10	0,54	-1,15	0,25
ФП	0,418	0,103	0,163	0,040	0,37	0,35	0,69	4,07	0,00009
АГ	0,234	0,089	0,094	0,036	0,25	0,22	0,91	2,61	0,01
ИБС	-0,192	0,110	-0,063	0,036	-0,17	-0,15	0,60	-1,74	0,08
ЧСС _{ср.}	0,282	0,097	0,004	0,001	0,27	0,25	0,77	2,91	0,004

Условные обозначения: β – стандартизованные регрессионные коэффициенты, B – регрессионные коэффициенты, m – стандартная ошибка, частные корреляции – корреляциями между соответствующей независимой переменной и зависимой переменной, скорректированными относительно других переменных, участная корреляция – корреляциями между соответствующей независимой переменной, скорректированной относительно других переменных, и исходной (нескорректированной) зависимой переменной, толерантность – мера избыточности переменной в модели (чем ниже, тем более избыточна при заданных значениях другой переменной), t – значение t-критерия, p – вероятность ошибки первого рода.

С целью предупреждения ошибочной интерпретации уравнения регрессии (значения коэффициентов, уровень значимости) было проверено выполнение условий Гаусса-Маркова: отсутствие скоррелированности остатков (предсказанные значения минус наблюдаемые) между собой (серийная корреляция 0,0035, статистика Дарбина-Уотсона 1,95); постоянство дисперсий случайных переменных во все моменты времени (гомоскедастичность модели, см. рисунок 6.8); отсутствие мультиколлинеарности переменных (см. таблицу 6.3); распределение остатков подчиняется закону нормального распределения (см. рисунок 6.9).

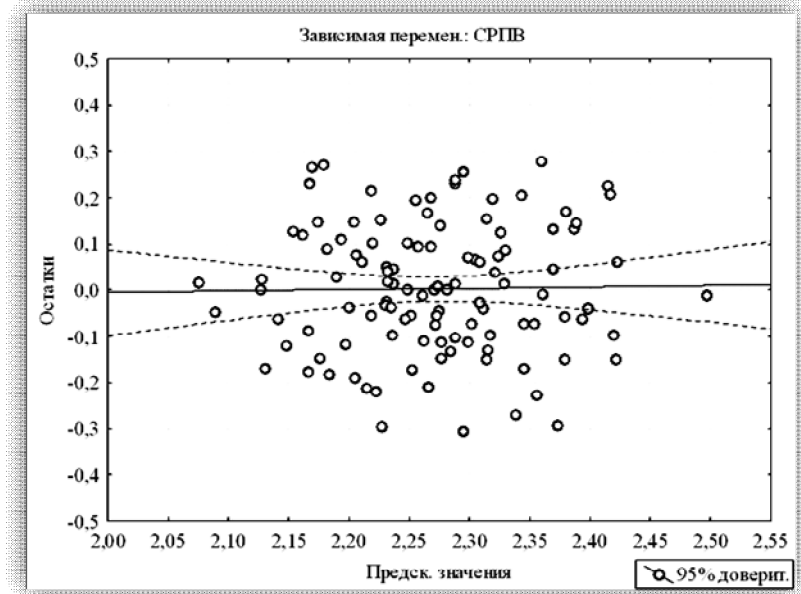


Рисунок 6.8 – Распределение остатков относительно предсказанных значений

Таблица 6.3 – Корреляции переменных в уравнении

	Пол	Возраст	ХСН	ФП	АГ	ИБС	ЧСС _{ср.}
Пол		0,04	0,008	-0,08	0,13	-0,24	-0,12
Возраст	0,04		0,47	0,30	0,09	0,53	-0,16
ХСН	0,008	0,47		0,46	0,09	0,33	0,25
ФП	-0,08	0,30	0,46		-0,18	0,35	-0,03
АГ	0,13	0,09	0,09	-0,18		0,01	0,04
ИБС	-0,24	0,53	0,33	0,35	0,01		-0,18
ЧСС _{ср.}	-0,12	-0,16	0,25	-0,03	0,04	-0,18	

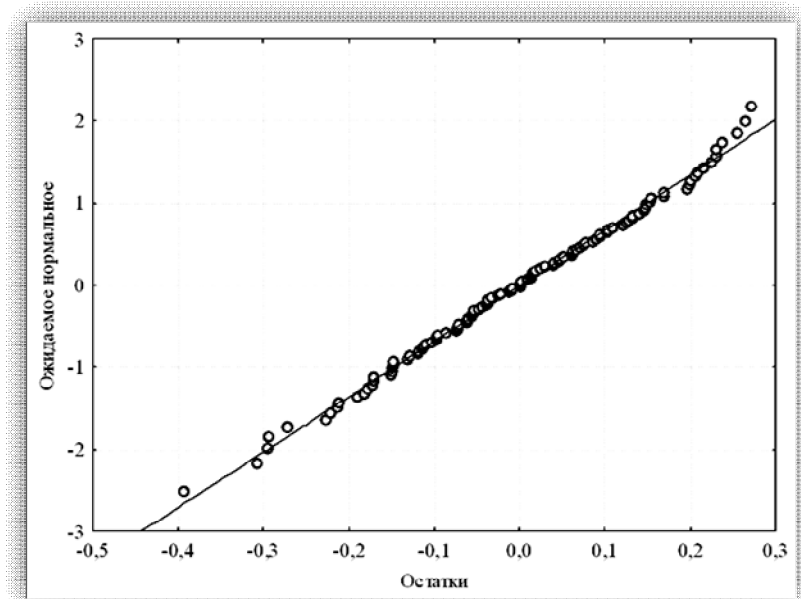


Рисунок 6.9 – Нормальный вероятностный график остатков

Обсуждение

Хронотропную функцию сердца при ФП сложно оценить однозначно, поскольку четкие границы «нормальной» ЧСС в аспектах осложнений, смертности, качества жизни и т.д. при ФП отсутствуют. На основании исследования AFFIRM таковые рекомендовались на уровне 60-80 ударов в минуту в покое и 90-115 при умеренной физической нагрузке [10].

Также известны и другие возможные варианты, например, целевые значения ЧСС покоя менее 90 ударов в минуту, при нагрузке (любой интенсивности) – менее 180 [11] либо ЧСС менее 100 в покое [12].

С другой стороны, исследование RACE II не выявило различий между группами со строгим (ЧСС покоя менее 80 ударов в минуту) и мягким (ЧСС покоя менее 110 ударов в минуту) контролем ЧСС при ФП [13].

Контроль ЧСС при ФП имеет фундаментальное значение еще и потому, что и ЧСС (тахикардия), и ФП (особенно длительно персистирующая и постоянная) ассоциированы с нарушением структурно-функционального состояния сосудистого русла, а именно, увеличением артериальной жесткости (снижение упруго-эластических свойств сосудистой стенки артерий) и снижением эндотелий-зависимой поток-опосредованной вазодилатации (NO-синтазной функции эндотелия).

Так, увеличение артериальной жесткости ассоциировано с риском развития ФП [14, 15]. Выраженность артериальной жесткости коррелирует с размером левого предсердия [16, 17].

Наши результаты относительно СРПВ согласуются с другими работами. Например, S.H. Lee [et al.] при ФП показаны более высокие значения СРПВ как одного из параметров, характеризующих артериальную жесткость, чем у пациентов с синусовым ритмом: $10,28 \pm 2,22$ против $9,23 \pm 1,10$ см/с, $p=0,03$ [18].

С другой стороны, в исследовании J.A. Reiffel отсутствовала связь между ФП и артериальной жесткостью у пациентов с артериальной гипертензией [19].

Артериальная жесткость зависит от ЧСС. Данная зависимость носит как методологический характер [20, 21], так и патогенетический [12-29], что было продемонстрировано в различных популяциях больных.

Необходимо подчеркнуть, что, хотя оценка динамики артериальной жесткости требует выполнения контрольных измерений в изоритмических (т.е. при той же ЧСС, что исходное исследование) и изобарических (при том же артериальном давлении) условиях, артериальную жесткость именно в отношении ремоделирования сосудистой стенки определяют долговременная, хроническая тахикардия, а не кратковременные повышения ЧСС [30, 31]. Неудивительно, что значения ЧСС, полученные при случайном измерении, не коррелируют с артериальной жесткостью, тогда как усредненные по результатам суточного мониторингирования электрокардиограммы – да [32].

ФП также ассоциирована и со снижением эндотелий-зависимой вазодилатации (дисфункцией эндотелия). Нерегулярный ударный объем, связанный с аритмией, турбулентный ток крови, изменение напряжения сдвига, снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция – такова последовательность развития изменений, имеющих конечным результатом нарушение кинетики эндотелиальной NO-синтазы в направлении уменьшения синтеза оксида азота [33, 34].

Не следует также забывать, что эндокард предсердий (эндокардиальная NO-синтаза) является основным источником запасов NO в организме. Синтез NO в левом предсердии больше, чем в правом, и в 2-3 раза превосходит таковой в сосудистом русле. Из предсердий NO перемещается в виде нитрозотиолов в составе транспортных соединений (гемоглобин, альбумин, глутатион) в периферическую циркуляцию, где и оказывает свое регуляторное действие [35].

В нашем исследовании при ФП также показано снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, что соответствует общепринятым представлениям.

Длительное повышение ЧСС ведет к развитию дисфункции эндотелия. Так, с увеличением частоты пульсаций

увеличивается величина и частота механического растяжения эндотелия, укорачивается время между систолами, отсюда уменьшается время ламинарного тока крови, происходит разобщение межклеточных соединений, повышается проницаемость эндотелиоцитов. При превышении репаративных возможностей сосудистой эндотелиальной выстилки развивается дисфункция эндотелия [36-41]. Наоборот, снижение ЧСС (в частности, ивабрадином, препаратом с «чистым» отрицательным хронотропным эффектом) приводило к значительному снижению окислительного стресса, маркеров перекисного окисления, НАДФН-оксидазы, образования кислородных радикалов. Также имело место повышение эндотелий-зависимой вазодилатации и уменьшение размеров атеросклеротических бляшек. Изменений в активности NO-синтазы, эндотелиальных клеток-предшественников, молекулах адгезии отмечено не было. Указанные положительные эффекты имели место только при лечении в дозах, снижающих ЧСС, в меньшей дозировке изменения не наблюдались [42-44].

Обращает на себя внимание тот факт, что и дисфункция эндотелия [45-48], и артериальная жесткость [49-52] являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Понятно, что и дисфункция эндотелия (имеется в виду прежде всего снижение эндотелий-зависимой вазодилатации), и повышение жесткости артерий являются свидетельством глобальной сосудистой дисфункции вследствие воздействия самых разнообразных факторов, которые являются и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Связь дисфункции эндотелия с повышением артериальной жесткости была показана во многих работах [53-62]. Так, увеличение жесткости артерий может вести к увеличению степени передачи давления от центральных сосудов к микроциркуляторному руслу с увеличением нагрузки на последнее [57]. С другой стороны, мышечный компонент сосудов посредством регуляции тонуса может перераспределять напряжение, действующее на тот или иной компонент сосудистой стенки [62].

Тот факт, что среднесуточная ЧСС в нашей работе коррелировала с СРПВ, но не была связана с уровнем эндотелий-

зависимой вазодилатации, может быть объяснен тем, что артериальная жесткость представляет собой структурные изменения в сосудистой стенке, которые относительно стабильны во времени, тогда как эндотелий-зависимая вазодилатация подвержена сравнительно большей вариабельности.

Таким образом, ЧСС является интегральным параметром, осуществляющим сопряжение функции левого желудочка и артериального русла – организуется так называемый сердечно-сосудистый (желудочково-артериальный) тандем, согласованное функционирование которого является основой для нормального функционирования всей сердечно-сосудистой системы в целом.

Увеличение артериальной жесткости ведет к увеличению нагрузки на левый желудочек, снижению его податливости. Данные изменения наблюдаются и в норме как часть процесса физиологического старения, при присоединении же кардиоваскулярной патологии прогрессирование ускоряется [63, 64].

Фибрилляция предсердий имеет особый статус в данной патофизиологической последовательности в силу описанных выше изменений. Стоит отметить, что не только развитие ФП в силу тахисистолии негативно сказывается на структурно-функциональном состоянии артериального русла и левого желудочка, но и функция последнего влияет на формирование субстрата в предсердиях (ремоделирование вследствие накопления внеклеточного матрикса) [65].

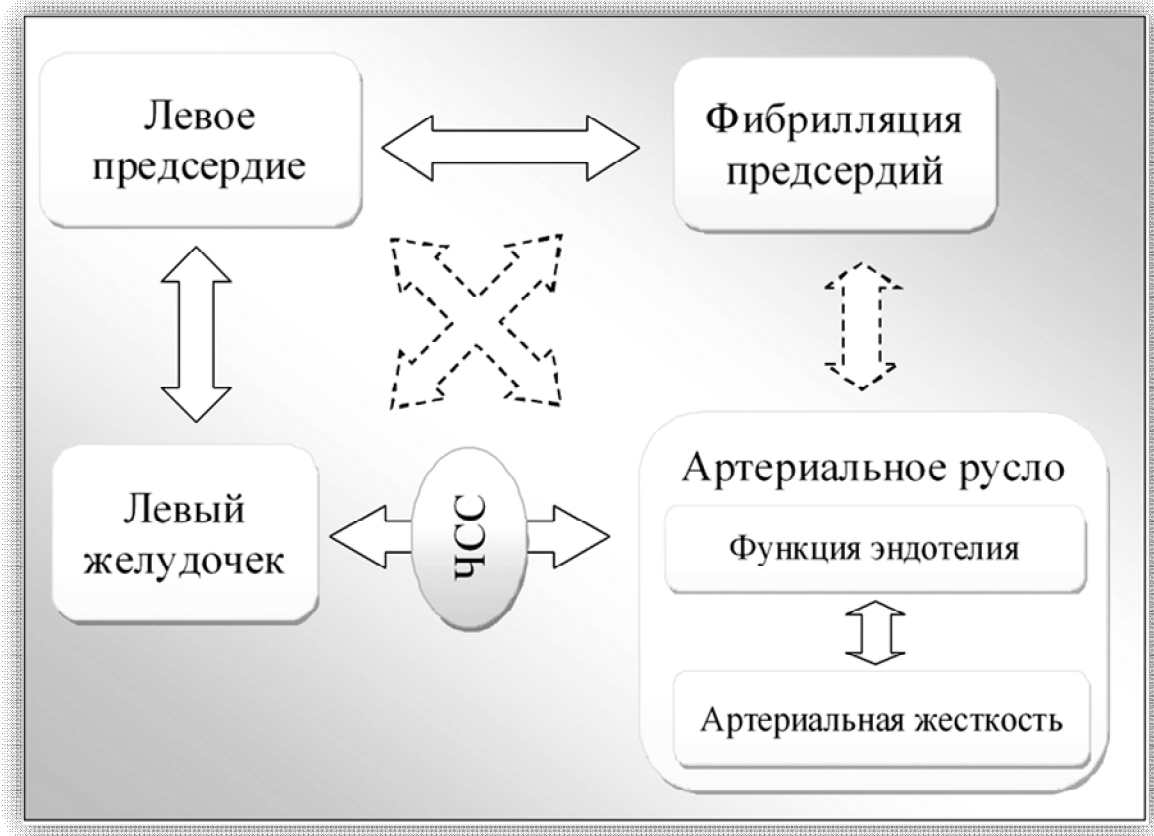


Рисунок 6.10 – Принципиальная схема патогенетической взаимосвязи ФП, хронотропной функции сердца, артериальной жесткости, функции эндотелия

Заключение

Оценка хронотропной функции сердца у пациентов с различными формами ФП имеет важное значение не только в аспекте дисфункции левого желудочка, но и структурно-функционального состояния сосудистого русла.

Частота сердечных сокращений, измеренная за длительный промежуток времени, связана со скоростью распространения пульсовой волны, характеризующей артериальную жесткость. Данная ассоциация не зависима от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, пола и возраста больных. Указанная связь, вероятно, носит стационарный, долговременный характер.

С другой стороны, в представленном исследовании не выявлена связь хронотропной функции сердца при фибрилляции предсердий с реактивностью эндотелия, что не отрицает полностью ее наличия, однако в силу более быстрых, частых, функциональных, динамических, зависящих от широкого спектра экзогенных и эндогенных влияний флуктуаций NO-синтазной функции эндотелия, зафиксировать указанную связь традиционными методами обследования в представленной относительно гомогенной когорте больных не представляется возможным.

Литература:

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. [Electronic resource]. – 2010. – Mode of Access: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/08/28/eurheartj.ehq278.full>. – Date of Access: 20.09.2010.
2. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure / D. Roy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2667-2677.
3. Deshko, M. Flow-mediated dilation is impaired in patients with paroxysmal atrial fibrillation: causality or coincidence / M. Deshko // 18th international student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk – Gdansk, 2010. – P. 7.
4. Deshko, M. Increased arterial stiffness in patients with atrial fibrillation / M. Deshko // 18th international student scientific conference for students and young doctors: Abstract book, Gdansk, 22-24 April 2010 / Medical University of Gdansk – Gdansk, 2010. – P. 13.
5. Изменение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при терапии контроля ритма с включением различных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента : Сборник материалов республиканской конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы» (г. Гродно, 16-17

сентября 2010) / В.А. Снежицкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 181-182.

6. Эндотелий-зависимая вазодилатация у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : труды VI Международной научно-практической конференции, Витебск, 20-21 мая 2010 / Витебский государственный ордена дружбы народов университет, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова ; редкол. А.П. Солодков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 84-88.

7. Характеристика скорости распространения пульсовой волны у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.С. Дешко [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : труды VI Международной научно-практической конференции, Витебск, 20-21 мая 2010 / Витебский государственный ордена дружбы народов университет, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова ; редкол. А.П. Солодков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 88-92.

8. Дешко, М.С. Кислородтранспортная функция крови и NO-синтазная функция эндотелия в патогенезе фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Медицинская панорама. – 2009. – № 6. – С. 19-21.

9. Дешко, М.С. Некоторые биомаркеры дисфункции эндотелия и воспаления при фибрилляции предсердий / М.С. Дешко, В.А. Снежицкий // Здоровоохранение. – 2010. -№ 2. – С. 42-46.

10. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / AFFIRM Investigators // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1825-1833.

11. Final consensus statement of the Royal College of Physicians of Edinburgh Consensus Conference on atrial fibrillation in hospital and general practice (3–4 September 1998) / K.M. Boyd [et al.] // Br. J. Haematol. – 1999. – Vol. 104. – P. 195–196.

12. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation / I.C. Van Gelder [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1834-1840.

13. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation / I.C. Van Gelder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1363-1373.
14. Shirwany, N.A. Arterial stiffness: a brief review / N.A. Shirwany, M.H. Zou // *Acta Pharmacol. Sin.* [Electronic resource]. – 2010. – Mode of Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802505>. – Date of Access: 20.09.2010.
15. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation / Y. Kaji [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 611-616.
16. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: Potential implications for atrial fibrillation / L.F. Drager [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Mode of Access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211166>. – Date of Access: 20.09.2010.
17. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients / P. Lantelme [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 35-40.
18. Effects of atrial fibrillation on arterial stiffness in patients with hypertension / S.H. Lee [et al.] // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59, № 4. – P. 459-463.
19. Reiffel, J.A. Is arterial stiffness a contributing factor to atrial fibrillation in patients with hypertension? A preliminary investigation / J.A. Reiffel // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 213-216.
20. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / L.M. Van Bortel [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 445-452.
21. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment / P. Lantelme [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1083-1087.
22. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period / A. Benetos [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1202-1207.

23. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects / R.S. Cunha [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15, № 12. – P. 1423-1430.
24. Association between resting heart rate and arterial stiffness in Korean adults / B.J. Park [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 246-252.
25. Synergistic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults: a prospective study / H. Tomiyama [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 687-694.
26. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women / A. Taquet [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 1993. – Vol. 9, № 3. – P. 298-306.
27. Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness / P. Albaladejo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 555-562.
28. Determinants of arterial stiffness in Greek and French hypertensive men / A. Achimastos [et al.] // *Blood Press.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 218-222.
29. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study / R.H. Mackey [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 1 (Pt. 1). – P. 16-23.
30. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness / I.B. Wilkinson [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 1 (Pt. 1). – P. 24-30.
31. Selective reduction of heart rate by ivabradine: effect on the visco-elastic arterial properties in rats / P. Albaladejo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 9. – P. 1739-1745.
32. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness / P. Albaladejo [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 137-141.
33. Guazzi, M. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation / M. Guazzi, R. Arena // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 102-106.
34. Krishnamoorthy, S. Assessment of endothelial (dys)function in atrial fibrillation / S. Krishnamoorthy, S.H. Lim, G.Y. Lip // *Ann. Med.* – 2009. – Vol. 41, № 8. – P. 576-590.

35. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation. Potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke / H. Cai [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2854–2858.
36. Thorin, E. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat / E. Thorin, N. Thorin-Trescases // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 24-32.
37. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms / G.D. Giannoglou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 126, № 3. – P. 302-312.
38. Spieker, L. Pathophysiologic cardiovascular changes in stress and depression / L. Spieker, G. Noll // *Ther. Umsch.* – 2003. – Vol. 60, № 11. – P. 667-672.
39. Beere, P.A. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis / P.A. Beere, S. Glagov, C.K. Zarins // *Science*. – 1984. – Vol. 226. – P. 180–182.
40. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young post-infarction patients / A. Perski [et al.] // *Am. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1369–1373.
41. Ferrari, A.U. Modifications of the cardiovascular system with aging / A.U. Ferrari // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 11, № 1. – P. 30-33
42. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / F. Custodis [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 18. – P. 2377-2387.
43. Triggle, C.R. Defying the economists: a decrease in heart rate improves not only cardiac but also endothelial function / C.R. Triggle // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 154, № 4. – P. 727-728.
44. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice / M. Baumhäkel [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 212, № 1. – P. 55-62.
45. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285-1295.

46. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 191-196.
47. Lerman, A. Endothelial function: cardiac events / A. Lerman, A.M. Zeiher // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 363-368.
48. Kuvin, J.T. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? / J.T. Kuvin, R.H. Karas // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 3243-3247.
49. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 664-670.
50. Kingwell, B.A. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk / B.A. Kingwell, C.D. Gatzka // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20, № 12. – P. 2337-2340.
51. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / J. Nürnberger [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20, № 12. – P. 2407-2414.
52. Assessment of outcomes other than systolic and diastolic blood pressure: pulse pressure, arterial stiffness and heart rate / R. Asmar [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 2001. – Vol. 6, № 6. – P. 329-333.
53. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo / I.B. Wilkinson [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53. – P. 189-192.
54. Malik, A. Forearm Vascular Reactivity and Arterial Stiffness in Asymptomatic Adults From the Community / A. Malik, V. Kondragunta, I.J. Kullo // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1512-1518.
55. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo / I.B. Wilkinson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 213-217.
56. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo / S. Kinlay [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1049-1053.
57. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness:

the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3722–3728.

58. Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests / M. Kidawa [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 422–426.

59. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease / A. Nigam [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – P. 395–399.

60. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size / Y.L. Liang [et al.] // *Clinical Science*. – 1998. – Vol. 95. – P. 669–679.

61. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity. Influence of endothelial function / P. Boutouyrie [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 1997. – Vol. 17. – P. 1346–1355.

62. Bank, A.J. Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity / A.J. Bank, D.R. Kaiser // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – P. 356–359.

63. Kass, D.A. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications / D.A. Kass // *Heart Fail. Rev*. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 51–62.

64. Arterial stiffness is associated with left ventricular diastolic function in patients with cardiovascular risk factors: early detection with the use of cardio-ankle vascular index and ultrasonic strain imaging / Y. Mizuguchi [et al.] // *J. Card. Fail*. – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 744–751.

65. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure / T.J. Cha [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 412–418.

7. ОЦЕНКА ХРОНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Впервые упоминание о синдроме слабости синусового узла (СССУ) было отмечено в 1912 г., когда Cohn и Lewis описали случай приступа Адамса-Стокса, вызванного внезапной асистолией, у больного с пароксизмами мерцательной аритмии. Но термина СССУ как такового предложено не было. В 1954 г. D. Short определил чередование у некоторых больных синусовой брадикардии с фибрилляцией предсердий и назвал это «синдромом альтернирования брадикардии и тахикардии». В 1967 году после наблюдений В. Lown, отметившего периоды частого предсердного ритма, чередующегося с эпизодами брадикардии после кардиоверсии, появилось описание СССУ как клинико-электрокардиографического синдрома. В дальнейшем в понятие СССУ были включены не только нарушения функции синусового узла (СУ), но и мерцание предсердий и нарушения атриовентрикулярной проводимости (I.Ferrer, 1968 г., 1973 г.). В последующем разными авторами предлагались классификации вариантов течения СССУ [14, 15].

СССУ представляет собой органическое поражение СУ, обусловленное различными патологическими процессами, поражающими проводящую систему сердца, что проявляется в снижении функции автоматизма СУ с вовлечением нижележащих центров и в нарушении синоатриальной проводимости. Все это проявляется в первую очередь изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) при данной патологии [15].

ЧСС является одним из важных параметров функционирования сердечной деятельности человека. В современной науке ей отводится роль не только физиологического критерия функциональных резервов организма человека, но и ве-

сомого независимого предиктора возникновения сердечно-сосудистых катастроф [16, 17].

Еще одним из основных показателей функционального состояния сердца является сердечный выброс или минутный объем кровообращения. Сердечный выброс равен произведению ударного объема на ЧСС. Поэтому при снижении ЧСС ниже определенной критической величины происходит уменьшение сердечного выброса. При СССУ отмечается снижение ЧСС в состоянии покоя. Кроме этого, у большинства больных с СССУ наблюдается так называемая «хронотропная несостоятельность» – неспособность к адекватному ускорению ЧСС под влиянием симпатико-адреналовой стимуляции. У таких больных при физической нагрузке не происходит адекватного повышения сердечного выброса. В покое и при небольших физических нагрузках сохранение и увеличение сердечного выброса обеспечивается за счет увеличения ударного объема, однако возможности этого компенсаторного механизма имеют предел, и при повышении интенсивности физической нагрузки возникают симптомы недостаточности кровообращения [23]. Поэтому у половины больных с СССУ уже наличие нарушения функции СУ является непосредственной причиной сердечной недостаточности, даже в отсутствие нарушения функционального состояния миокарда [3].

Хронотропная недостаточность может быть следствием органического поражения не только СУ, но и миокарда левого желудочка. В отличие от нарушения функции СУ при хронотропной недостаточности, вызванной дисфункцией левого желудочка, ЧСС в состоянии покоя не снижена, а повышена. Возможно также сочетание дисфункции СУ и хронотропной недостаточности, вызванной нарушением функции левого желудочка.

При длительном выраженном снижении ЧСС и увеличении ударного объема происходит перегрузка сердца объемом. У части больных это приводит к нарушению диастолической и/или систолической функции желудочков и появлению признаков сердечной недостаточности.

Исходя из вышесказанного, диагностика СССУ является достаточно важной клинической задачей. СССУ представляет собой заболевание с многообразной этиологией и патогенезом и многогранной картиной клинических и электрокардиографических проявлений. Своевременное выявление его особенно необходимо на начальной стадии развития, когда отсутствуют еще развернутые клинические проявления синдрома, но наличие его уже накладывает ограничения на возможности антиаритмической, антиангинальной и гипотензивной терапии. И как уже отмечалось ранее, снижение ЧСС в покое и неспособность у пациентов СССУ к адекватному увеличению ЧСС может усугублять течение стенокардии или безболевой ишемии миокарда, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

СССУ, как правило, распространен в возрасте старше 50 лет. По данным некоторых авторов, средний возраст больных СССУ 65-68 лет. По частоте встречаемости СССУ имеются различные сведения. В США распространенность СССУ составляет 3 случая на 5000 пациентов старше 50 лет; по другим данным, СССУ приходится на 1 из 600 кардиологических пациентов старше 65 лет; по данным Alpert и Flaker, в США страдает СССУ 0,05% населения [15]. По данным В.А. Шульман и соавт., частота СССУ составляет 0,0296% [14]. Что касается распределения по полу, то существуют данные, что СССУ встречается одинаково часто у женщин и мужчин. Из других источников есть сведения о том, что заболеваемость среди женщин выше.

На сегодняшний день принято выделять различные формы СССУ. Одной из форм, имеющей лучший прогноз по сравнению с остальными в плане выживаемости больных, является брадикардитическая, характеризующаяся выраженной синусовой брадикардией. Выделяют варианты с преобладанием синоатриальных блокад II степени, а также отдельно с преобладанием остановок СУ без или с выскальзывающими комплексами и ритмами в электрокардиографической картине с соответствующими клиническими проявлениями. Синдром брадикардии-тахикардии, сочетающий в себе разные брадиаритмии с тахиаритмиями, тоже представляет собой ге-

нерализованное нарушение автоматизма СУ [27]. Многие авторы к СССУ относят и фибрилляцию предсердий с низким числом желудочковых ответов, т.е. брадисистолическую форму мерцательной аритмии [9, 12, 13].

Многообразие клинико-электрокардиографических вариантов СССУ подразумевает наличие различных электрофизиологических механизмов, лежащих в основе их развития. С учетом этого в диагностике нарушений функции СУ используются разные инструментальные методы исследования, такие как электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ) методом чреспищеводной электрической стимуляции предсердий (ЧПЭС) с проведением медикаментозных блокад [24], велоэргометрия, анализ вариабельности ритма сердца, динамическая ортоклиностатическая проба, тилт-тест и другие методы [6, 9, 15, 18, 24].

ХМ ЭКГ является одним из современных достаточно эффективных методов функциональной диагностики в кардиологии, который позволяет оценить динамику ЧСС в течение суток, в ответ на физическую нагрузку, выявить различные нарушения ритма сердца, в какой-то степени уточнить их причины и механизмы возникновения, осуществить контроль эффективности и безопасности антиаритмических препаратов и оценить результаты хирургических методов лечения аритмий [4, 5, 10, 25].

При суточной регистрации ЭКГ определяют также циркадный индекс (ЦИ), который используется для оценки циркадного ритма ЧСС как у здоровых пациентов, так и при различных заболеваниях, в т.ч. при СССУ. ЦИ рассчитывается как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС и составляет у здоровых от 1,24 до 1,44 у.е. [4, 5, 19].

В настоящее время ХМ ЭКГ является одним из основных методов обследования пациентов с СССУ. Однако данные, получаемые при стандартной расшифровке ХМ ЭКГ, в том числе и ЦИ, не позволяют нам оценить динамику ЧСС в ранние утренние часы, связанную с пробуждением и активацией организма человека, и отдельно определить реактивность ЧСС в период ночного сна [26]. В современной науке

хорошо известно, что именно эти периоды в течение суток являются наиболее опасными в плане развития пароксизмов тахикардий, брадиаритмий, острых ишемических событий, представляющих угрозу для жизни [1, 4, 17, 19, 21].

Изучение изменчивости ЧСС в течение суток, с подробным анализом ее реактивности в период сна и ранний предутренний период, изучение динамики ЧСС во время утреннего пробуждения, а также изучение динамики ЧСС в ответ на физическую нагрузку и в результате проведения медикаментозных блокад, с устранением влияния различных отделов нервной системы на ритм сердца, может стать достаточно информативным для более полной оценки хронотропной функции сердца при различных клинико-электрокардиографических вариантах СССУ.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика обследуемых групп

Всего обследовано 222 пациента, находившихся на стационарном обследовании и лечении в Гродненском областном кардиологическом диспансере, средний возраст $61,82 \pm 12,75$, мужчин – 88, женщин – 134. Все больные прошли полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. В исследование были включены пациенты следующих групп:

- группа 1 – пациенты с синдромом брадикардии-тахикардии как вариантом СССУ (тахикардальный компонент представлен различными тахиаритмиями, но преимущественно пароксизмами фибрилляции предсердий и/или пароксизмами наджелудочковой тахикардии);
- группа 2 – пациенты с брадиаритмическим вариантом СССУ, среди которых:
- подгруппа 2а – пациенты с синусовой брадикардией в качестве единственного проявления СССУ;
- подгруппа 2б – пациенты с синусовой брадикардией в сочетании с синоатриальными блокадами II степени как проявления СССУ;

- подгруппа 2в – пациенты с синусовой брадикардией в сочетании с синоатриальными блокадами II степени и остановками СУ как проявления СССУ;
- группа 3 – пациенты с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий без брадиаритмий в анамнезе (частота пароксизмов – 1 раз в месяц и чаще);
- группа 4 – относительно здоровые пациенты (группа контроля).

Группу контроля составили здоровые обследуемые с отсутствием объективных, инструментальных и лабораторных данных за хроническую и острую патологию на момент исследования, проходившие очередной профилактический осмотр.

Характеристика групп пациентов представлена в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту и полу

Показатель	Группа 1, n=97	Группа 2, n=71	Группа 3, n=40	Группа 4, n=14
Возраст, лет	66,24±9,33	62,55±14,51	57,78±8,33	39,14±5,27
Мужчины, всего	30	35	19	4
Женщины, всего	67	36	21	10

Как видно из таблицы 7.1 в группе 1 и 4 преобладают женщины, в группах 2 и 3 мужчин и женщин примерно одинаково.

Распределение больных в группах по нозологическим формам представлено в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Группа 1, n=97	Группа 2, n=71	Группа 3, n=40	Всего
Идиопатический	14	10	1	25
ИБС СН ФК II	4	4	0	8
ИБС СН ФК II + АГ	26	10	9	45
ИБС СН ФК III-IV + АГ	17	8	3	28
ИБС БИМ	3	1	1	5
ИБС атеросклеротический кардиосклероз	0	3	0	3
ИБС атеросклеротический кардиосклероз + АГ	6	10	11	27
ИБС п/и кардиосклероз + СН	15	13	2	30
Постмиокардитический кардиосклероз	1	5	0	6
АГ 2 – 3 степени	11	5	13	29
ХРБС	0	1	0	1
Тонзилогенная миокардиодистрофия	0	1	0	1

Условные обозначения: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; п/и – постинфарктный; БИМ – безболевого ишемия миокарда; ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия.

Как видно из таблицы 7.2, в группах представлены различные нозологические формы. Во всех группах преобладающее большинство пациентов с различными формами ИБС в сочетании с АГ. В группах 1 и 2 на втором месте после ИБС представлен идиопатический СССУ. У пациентов же с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (группа 3) наиболее частой нозологической формой является АГ.

Показатели эхокардиографии в исследуемых группах больных представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Показатели эхокардиографии у пациентов групп 1, 2 и 3

Показатель	Группа 1, n=76	Группа 2, n=52	Группа 3, n=22	p1-2	p1-3	p2-3
	M±STD	M±STD	M±STD			
Д_аорты, мм	31,32±3,72	32,71±3,42	30,95±3,72	0,010	0,465	0,053
Р_ЛП, мм	38,88±5,40	37,87±5,75	37,57±4,14	0,256	0,285	0,860
Тмжп_диаст, мм	12,09±1,79	11,96±2,07	12,83±1,52	0,744	0,030	0,091
Тмжп_сист, мм	15,60±1,86	15,30±2,52	18,63±1,06	0,535	0,014	0,016
Тзс_диаст, мм	11,32±1,73	11,55±1,50	12,29±1,36	0,394	0,013	0,091
Тзс_сист, мм	16,03±2,01	16,33±1,88	18,75±1,50	0,378	0,017	0,027
КДРлж, мм	50,64±5,07	52,52±5,98	51,19±5,59	0,072	0,674	0,345
КСРлж, мм	32,81±6,05	34,12±5,68	32,62±4,66	0,108	0,771	0,310
КДОлж, мл	125,66± 28,61	132,74± 36,85	126,67± 32,48	0,262	0,862	0,503
КСОлж, мл	44,88±18,84	50,70± 20,66	43,62± 14,88	0,087	0,985	0,187
ФВ, %	64,76±8,92	62,86±8,98	65,48±4,91	0,311	0,828	0,311
ПЖ, мм	24,35±3,85	24,40±4,44	25,19±3,57	0,792	0,268	0,332

Условные обозначения: Д_аорты – диаметр аорты в систолу (мм); Р_ЛП – диастолический размер левого предсердия (мм); Тмжп_диаст и Тмжп_сист – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу и в систолу (мм); Тзс_диаст и Тзс_сист – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу и в систолу (мм); КДРлж и КСРлж – конечный диастолический и систолический размер левого желудочка (мм); КДОлж и КСОлж – конечный диастолический и систолический объемы левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ПЖ – диастолический размер правого желудочка (мм).

Анализ результатов эхокардиографических показателей, определенных по общепринятым методикам, выявил статистически значимое различие между группами 1 и 2 только по величине диаметра аорты в систолу ($p < 0,05$), а также достоверно большую величину толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка как в диастолу, так и в систолу в группе 3 по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$), а только в систолу в группе 3 – больше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что по размерам и функции сердца пациенты с синдромом брадикардии-тахикардии и брадиаритмическим вариантом СССУ сходны между собой, а пациенты с пароксизмами фибрилляции предсердий различаются с предыдущими двумя группами более выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.

Всем пациентам на момент исследования отменялась проводимая терапия с учетом периодов полувыведения лекарственных препаратов.

Методы исследования

ХМ ЭКГ проводилось с помощью 3-канального кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Инкарт г. Санкт-Петербург, с последующей обработкой результатов на соответствующем программном обеспечении. Мониторирование осуществляли в условиях свободного двигательного режима. Все пациенты вели дневник наблюдения, где четко указывали периоды бодрствования, активной физической нагрузки, начала и окончания ночного сна, время пробуждения ночью, время утреннего пробуждения и время подъема с постели. Результаты пациентов с неудовлетворительной оценкой качества сна были исключены из дальнейшей статистической обработки.

Построение суточных трендов ЧСС осуществлялось в автоматическом режиме с усреднением ЧСС за 1 минуту и за 10 секунд. На основании полученных данных оценивались следующие показатели: средняя суточная ЧСС (ЧСС_ср_сут), средняя дневная ЧСС (ЧСС_ср_днем), средняя ночная ЧСС (ЧСС_ср_ночью), минимальная суточная ЧСС (ЧСС_мин_сут), минимальная дневная ЧСС (ЧСС_мин_дн),

минимальная ночная ЧСС (ЧСС_мин_ночью), максимальная суточная ЧСС (ЧСС_макс_сут), максимальная дневная ЧСС (ЧСС_макс_дн), максимальная ночная ЧСС (ЧСС_макс_ночью), циркадный индекс (ЦИ), средняя ЧСС при физической нагрузке (ЧСС_ср_нагр), минимальная ЧСС при физической нагрузке (ЧСС_мин_нагр), максимальная ЧСС при физической нагрузке (ЧСС_макс_нагр), общее число и характеристика всех имеющихся нарушений ритма у каждого пациента, особенно характеризующих нарушение функции автоматизма СУ и синоатриальной проводимости.

Отдельно оценивали утренний период в течение 15 минут от момента пробуждения и период ночного сна индивидуально согласно дневнику пациента. Определяли прирост ЧСС утром после пробуждения как разницу между максимальной ЧСС в течение 15 минут от момента пробуждения и минимальной ЧСС во время сна, непосредственно предшествующей утреннему пробуждению, и время прироста ЧСС от момента пробуждения. На основании этих показателей высчитывали скорость прироста ЧСС как отношение прироста ЧСС ко времени, за которое произошел этот прирост. А также определяли длительность ночного сна в часах и внезапные подъемы ЧСС более чем на 10 ударов в минуту («всплесков») с их количественным подсчетом за весь период ночного сна. На основании этих показателей высчитывали среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна как отношение общего числа «всплесков» ЧСС за период ночного сна к длительности ночи. Определяли также число «всплесков» ЧСС за 1, за 2 и за 3 часа до пробуждения и рассчитывали отношение числа «всплесков» ЧСС за 1 час до пробуждения к общему числу «всплесков» ЧСС за период ночного сна.

ЧПЭС проводилась утром, натощак, не менее чем через 48 часов после отмены антиаритмических лекарственных средств и без применения седативных препаратов. Перед проведением процедуры пациента знакомили с характером и возможными осложнениями исследования. У всех больных получали письменное информированное согласие на проведение ЧПЭС. Премедикация и анестезия слизистой носоглотки больным не проводилась. Процедуру производили в по-

ложении их лежа на спине, без подушки. Электрод вводился пациенту через нос в пищевод на глубину 35-40 см. Окончательная установка электрода осуществлялась по чреспищеводной электрокардиограмме. Электрод (под контролем на экране монитора) устанавливался в позиции, которая обеспечивала максимальную положительную амплитуду зубца Р, соответствующую обычно нижней части левого предсердия [2]. Стимуляция начиналась с частотой, на 10 импульсов в минуту больше спонтанной ЧСС. Для проведения электрокардиостимуляции использовался универсальный электрокардиостимулятор «Кордэлектро-4» фирмы «Cordelectro Ltd.» (Литва, 1995), биполярный электрод ПЭДСП-2 (Украина, 2000), электрокардиограф “Hellige” (Германия, 1991) с осциллоскопическим мониторным наблюдением в течение всего периода исследования.

Наряду с электрокардиографическими параметрами (Р – длительность зубца Р, мс; Р-Q – длительность интервала Р-Q, мс; QSR – длительность QRS-комплекса, мс; Q-T – длительность интервала Q-T, мс), определялись следующие показатели: время восстановления функции СУ (ВВФСУ или SNRT, мс) [22], скорректированное время восстановления функции СУ (КВВФСУ или CSNRT, мс) [20], соотношение ВВФСУ/Р-Рисх. (SNRT/Р-Рср), полное ВВФСУ (SNRT_total, мс), время синоатриального проведения (ВСАП или SACT, мс), эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения (ЭРПав или ERПав, мс), точка Венкебаха (ТВ или Ventr_point, имп/мин). Исследование проводилось до и после медикаментозной парасимпатической блокады (МПСБ) путем внутривенного введения атропина сульфат в дозе 0,02 мг/кг массы тела за 1 минуту или до и после медикаментозной денервации сердца (МДС) по методу А. Jose путем внутривенного введения обзидана в дозе 0,2 мг/кг массы тела со скоростью 1 мг/мин. и через 10 минут внутривенного введения атропина сульфат в дозе 0,04 мг/кг массы тела за 2 минуты [6, 7, 8]. В результате проведения МПСБ определялась частота синусового ритма. После проведения МДС определяли показатель истинного ритма синоатриального узла (ИРСАУ), который в покое превышает частоту нормального

синусового ритма и зависит от возраста. А. Jose и Collison предложили определять должную величину ИРСАУ (ДИРСАУ) по формуле: $\text{ИРСАУ} = 118,1 - (0,57 * \text{возраст пациента})$ [2].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики (пакет STATISTICA 6.0). Использовались методы описательной статистики, анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения.

Значения полученных результатов представлены в таблицах в виде $M \pm \text{STD}$, где M – среднее значение показателя, а STD – стандартное отклонение ошибки. При описании количественных нарушений ритма, учитывая асимметричное и отличное от нормального распределение признака, полученные результаты описаны с использованием M – медианы, 25- и 75-перцентилей. Характер распределения изучаемых признаков в основном отличался от нормального, поэтому для выявления различий между группами применялись методы непараметрической статистики с использованием критерия U Манна-Уитни.

Для выявления различий внутри групп до и после проведения медикаментозных блокад при ЧПЭС использовался критерий Т Вилкоксона. Для определения связей между признаками использовался ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий оценивали по значению p -уровня (различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$).

Результаты исследования

Оценка хронотропной функции сердца по данным ХМ ЭКГ у пациентов с разными формами СССУ

ХМ ЭКГ проводилось 174 пациентам. Результаты описательной статистики по показателям ЧСС у пациентов групп 1, 2 и 3 представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4 – Характеристика ЧСС по данным ХМ ЭКГ у пациентов групп 1, 2 и 3

Показатель	Группа 1, n=80	Группа 2, n=54	Группа 3, n=26	p1-2
	M±STD	M±STD	M±STD	
ЧСС_ср_днем	56,46±9,64***	54,43±9,89***	73,52±9,32	0,507799
ЧСС_мин_днем	39,87±7,13***	40,22±6,95***	53,32±7,52	0,872598
ЧСС_макс_днем	90,81±20,70***	88,56±20,69***	117,56±20,44	0,452820
ЧСС_ср_ночью	47,31±7,62***	46,06±8,14***	57,88±7,84	0,383645
ЧСС_мин_ночью	39,14±6,87***	37,29±7,33***	49,20±6,54	0,264001
ЧСС_макс_ночью	70,36±16,24***	67,82±13,01***	84,92±11,80	0,506730
ЧСС_ср_сут	52,84±8,72***	51,66±9,09***	66,72±8,62	0,373748
ЧСС_мин_сут	38,95±8,91***	37,38±5,87***	49,16±6,48	0,354968
ЧСС_макс_сут	90,68±18,99***	87,24±22,28***	114,96±17,56	0,151681
ЦИ, ед.	1,19±0,13*	1,19±0,09*	1,27±0,14	0,891006
ЧСС_ср_нагр	73,68±17,49*	59,47±12,87***	88,63±11,24	0,016702
ЧСС_мин_нагр	59,16±15,71**	47,47±5,82***	70,44±7,85	0,027634
ЧСС_макс_нагр	95,84±23,71*	76,33±19,63***	114,31±18,73	0,014476

Условные обозначения: * – достоверность различий по сравнению с группой 3 (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Из таблицы 7.4 видно, что в группах 1 и 2 все показатели ЧСС и ЦИ меньше значений нижней границы величин, характерных для нормальной функции СУ, что свидетельствует о сниженной хронотропной функции сердца и дисфункции СУ, выраженной в снижении ЧСС в покое, избыточном снижении ЧСС ночью и недостаточном приросте ЧСС в ответ на физическую нагрузку.

В обеих группах (1 и 2) значения ЧСС и ЦИ также статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 3, у которых нет нарушений функции автоматизма СУ и хронотропная функция сердца сохранена. Группы 1 и 2 достоверно различаются между собой по средней, минимальной и максимальной ЧСС во время выполнения физической нагрузки ($p < 0,05$). Это отражает то, что у пациентов с брадиаритмическим вариантом СССУ прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку меньше, чем у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, что может свидетельствовать о более выра-

женной хронотропной недостаточности у больных с брадиаритмической формой СССУ.

У больных группы 1 и 2 были выявлены нарушения функции автоматизма СУ и синоатриальной проводимости, представленные в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Нарушения функции автоматизма СУ и синоатриальной проводимости по данным ХМ ЭКГ у пациентов групп 1 и 2

Показатель	Группа 1, n=80			Группа 2, n=54		
	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
Эпизодов СА-бл	105,0	35,0	418,0	237,0	25,0	2543,0
Эпизодов СА-бл_днем	70,0	9,0	325,0	153,0	21,0	1349,0
Эпизодов СА-бл_ночью	40,0	6,0	164,0	92,5	3,5	607,0
Прод_пауз СА-бл_ср	1780,0	1594,0	1960,0	1690,0	1524,0	1889,0
Прод_пауз СА-бл_мин	1382,0	1195,0	1523,0	1445,0	1195,0	1644,0
Прод_пауз СА-бл_макс	2070,0	1891,0	2500,0	1964,5	1702,5	2292,0
Остановки СУ	50,0	3,0	445,0	35,0	4,0	1848,0
Остановки СУ_днем	27,0	3,0	94,0	14,0	0	450,0
Остановки СУ_ночью	47,0	4,0	339,0	18,0	2,0	416,0
Прод ОСУ_ср	2648,0	2169,0	3157,0	2361,0	2119,0	3093,0
Прод ОСУ_мин	2116,0	1972,0	2267,0	2035,5	1960,0	2188,0
Прод ОСУ_макс	3798,0	2617,0	4996,0	3279,0	2265,0	5460,0
П/ЭС_угн СУ	18,0	5,0	89,0	94,0	42,0	343,0
П/ЭС_угн СУ_днем	3,5	2,0	28,0	0	0	0,0
П/ЭС_угн СУ_ночью	14,0	4,0	55,0	94,0	42,0	343,0
П/ЭС_прод_ср	2044,0	1851,0	2138,0	1705,0	1687,0	2241,0
П/ЭС_прод_мин	1734,0	1531,0	2007,0	1634,0	1565,0	2007,0
П/ЭС_прод_макс	2179,0	2039,0	2539,0	2234,0	2000,0	2703,0

Условные обозначения: СА-бл – синоатриальная блокада II степени; ОСУ – остановки СУ; П/ЭС_угн СУ – постэкстрасистолическое угнетение СУ.

Как в группе 1, так и в группе 2 были зарегистрированы СА-блокады II степени, остановки СУ и постэкстрасистоличе-

ское угнетение СУ [11]. Однако статистически значимых различий по количеству пауз между группами получено не было. В обеих группах больных СССУ ночью чаще регистрировались остановки СУ и постэкстрасистолическое угнетение СУ, а днем – синоатриальные блокады.

Таким образом, в результате определения стандартных показателей ХМ ЭКГ у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии и больных брадиаритмическим вариантом СССУ были выявлены сходные параметры ЧСС, а также количество и типы брадиаритмий, за исключением ответа ЧСС на физическую нагрузку. У пациентов с брадиаритмической формой СССУ хронотропная недостаточность оказалась достоверно более выраженной.

Изучение реактивности ЧСС в период ночного сна и в ранний предутренний период, а также динамики ЧСС во время утреннего пробуждения с помощью ХМ ЭКГ проводилось у 111 обследуемых пациентов групп 1, 2, 3 и 4. Результаты исследования представлены в таблице 7.6.

Исходя из данных в таблице 7.6, в группе 1 было выявлено достоверно более низкое общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна, среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна, число «всплесков» ЧСС за 1, за 2 и за 3 часа до утреннего пробуждения, отношение числа «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения к общему числу «всплесков» ЧСС за период ночного сна, минимальная и максимальная ЧСС утром, прирост ЧСС в течение 15 минут после пробуждения, скорость прироста ЧСС, а также значительно удлиненное время прироста ЧСС утром по сравнению с группой 4.

У пациентов группы 2 все показатели, за исключением отношения числа «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения к общему числу «всплесков» ЧСС за период ночного сна, оказались статистически значимо меньше, чем в группе 4. Скорость прироста ЧСС после утреннего пробуждения также была достоверно больше у пациентов группы 2, чем у обследуемых группы 4.

Однако по всем определяемым показателям между группой 1 и 2 значимых различий выявлено не было.

Таблица 7.6 – Сравнительная характеристика показателей хронотропной функции сердца по данным ХМ ЭКГ у пациентов групп 1, 2, 3 и 4

Показатель	Группа 1, n=45	Группа 2, n=12	Группа 3, n=40	Группа 4, n=14	p1-2	p1-3	p2-3
	M±Std	M±Std	M±Std	M±Std			
Длительность ночи, час	8,93±1,00	8,42±0,88	8,65±1,02	8,01±1,27	0,084841	0,370396	0,280363
Общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна	9,24±3,80***	8,08±3,73***	13,66±3,81***	19,64±3,39	0,431689	0,000004	0,000232
Среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна	1,05±0,44***	0,97±0,46***	1,59±0,45***	2,46±0,29	0,631444	0,000001	0,000331
Число «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения	1,29±1,12***	1,50±1,17***	2,11±1,16***	3,50±1,16	0,422192	0,002718	0,101333
Число «всплесков» ЧСС за 2 часа до утреннего пробуждения	2,44±1,57***	2,42±1,68***	4,18±1,83***	6,36±1,01	0,927845	0,000020	0,004996
Число «всплесков» ЧСС за 3 часа до утреннего пробуждения	3,76±2,08***	4,00±2,30***	5,79±2,24***	8,93±1,21	0,713666	0,000073	0,027921
Число «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения / общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна	0,14±0,14***	0,22±0,17	0,21±0,14	0,18±0,07	0,146143	0,017266	0,963709
ЧСС минимальная утром	43,38±7,11***	42,00±10,07***	55,90±6,38	59,00±4,51	0,631018	0,000000	0,000141
ЧСС максимальная утром	71,84±9,28***	69,92±17,18***	89,80±11,95*	96,64±7,82	0,433383	0,000000	0,000141
Прирост ЧСС в течение 15 минут после пробуждения, удары	28,69±8,93***	27,92±10,26*	33,90±11,30	37,64±7,16	0,921914	0,037319	0,145389
Время, в течение которого произошел прирост ЧСС, минуты	11,09±2,63***	11,72±2,01***	5,34±2,48	4,80±2,14	0,383384	0,000000	0,000001
Скорость прироста ЧСС, удары в минуту	2,64±0,90***	2,38±0,76***	8,32±6,34	8,91±3,21	0,422192	0,000000	0,000004

Условные обозначения: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – достоверность различий по сравнению с группой 4.

В группе 3 по сравнению с группой 4 была получена статистическая разница по показателям в период ночного сна, а именно, общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна, среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна, число «всплесков» ЧСС за 1, за 2 и за 3 часа до утреннего пробуждения были определенно ниже у пациентов группы 3, чем у обследуемых группы 4. Среди показателей, характеризующих утреннюю динамику ЧСС, только максимальная ЧСС после утреннего пробуждения оказалась достоверно ниже у больных группы 3, чем в группе 4.

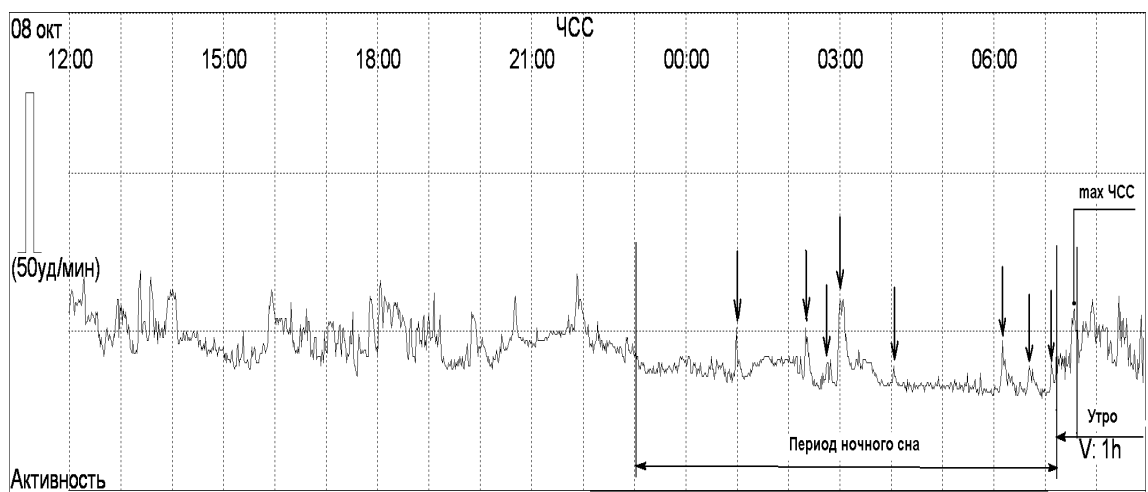
Группы 1 и 3 статистически значимо различались по всем показателям, характеризующим реактивность ЧСС ночью и утреннюю динамику ЧСС (для всех – $p < 0,05$, а для большинства – $p < 0,001$). В группе 1 все показатели были достоверно ниже, чем в группе 3, кроме времени утреннего прироста ЧСС, которое было значительно удлинено в группе 1 ($p < 0,001$).

В группе 2 также по сравнению с группой 3 общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна ($p < 0,001$), среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна ($p < 0,001$), число «всплесков» ЧСС за 2 и за 3 часа до утреннего пробуждения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно), минимальная и максимальная ЧСС утром ($p < 0,001$) и скорость прироста ЧСС утром ($p < 0,001$) оказались достоверно сниженными, а время утреннего прироста ЧСС более длительным ($p < 0,001$).

Таким образом, исходя из полученных результатов, необходимо отметить, что у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, с брадиаритмическим вариантом СССУ и с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе (группы 1, 2 и 3) было выявлено снижение реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период по сравнению с таковой в группе контроля, при этом у больных СССУ (группы 1 и 2) достоверно ниже, чем у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (группа 3). У больных СССУ (группы 1 и 2) также было выявлено статистически значимое снижение динамики ЧСС утром после пробуждения по сравнению с группой контроля и пациентами с пароксизмами фибрилляции предсердий (группы 4 и 3).

Однако достоверных различий между группами пациентов с разными формами СССУ как по реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период, так и по динамике ЧСС утром после пробуждения получено не было. Все это опять же подтверждает наличие выраженной хронотропной недостаточности у больных СССУ в период ночного сна и ранний утренний период.

На рисунке 7.1 проиллюстрировано применение описанного выше метода оценки реактивности ЧСС в период ночного сна и динамики ЧСС утром у пациента С.



Стрелками указаны «всплески» ЧСС за период ночного сна

Рисунок 7.1. Тренд ЧСС с минутным интервалом пациента С.

В результате обследования пациентки С. определено, что скорость прироста ЧСС утром составляет 2,5 ударов в минуту, общее количество «всплесков» ЧСС за период ночного сна составляет 8 и среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна составляет 0,98. Эти показатели выявляют резкое снижение динамики ЧСС во время утреннего пробуждения и реактивности ЧСС в период ночного сна, характерное для СССУ.

В результате проведения рангового корреляционного анализа по Спирмену были выявлены взаимосвязи показателей, характеризующих реактивность ЧСС ночью, в ранний предутренний период и динамику ЧСС утром, с возрастом и

скоростью прироста ЧСС утром. Данные анализа представлены в таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Корреляционные взаимосвязи показателей, характеризующих реактивность ЧСС ночью, в ранний предутренний период и динамику ЧСС утром

Показатель	Возраст, лет		Скорость прироста ЧСС, уд/мин	
	R	p	R	p
Общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна	-0,59	0,000000	0,72	0,000000
Среднее число «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна	-0,63	0,000000	0,76	0,000000
Число «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения	-0,44	0,000002	0,53	0,000000
Число «всплесков» ЧСС за 2 часа до утреннего пробуждения	-0,56	0,000000	0,66	0,000000
Число «всплесков» ЧСС за 3 часа до утреннего пробуждения	-0,53	0,000000	0,65	0,000000
Число «всплесков» ЧСС за 1 час до утреннего пробуждения / общее число «всплесков» ЧСС за период ночного сна	-0,21	0,029089	0,27	0,004650
ЧСС минимальная утром	-0,39	0,000019	-	-
ЧСС максимальная утром	-0,51	0,000000	-	-
Прирост ЧСС в течение 15 минут после пробуждения, удары	-0,36	0,000087	-	-
Время, в течение которого произошел прирост ЧСС, минуты	0,49	0,000000	-	-
Скорость прироста ЧСС, удары в минуту	-0,57	0,000000	-	-

Как видно из приведенных данных, выявлена значимая корреляционная связь возраста со всеми определяемыми показателями. С возрастом происходит снижение реактивности ЧСС ночью, в ранние предутренние часы, также снижается динамика ЧСС утром (удлиняется время прироста ЧСС и уменьшается скорость прироста ЧСС).

Скорость прироста ЧСС утром коррелирует с общим числом «всплесков» ЧСС за период ночного сна, со средним числом «всплесков» ЧСС за 1 час ночного сна, с числом «всплесков» ЧСС за 1, за 2, за 3 часа до утреннего пробуждения и отношением числа «всплесков» ЧСС за 1 час до пробуждения утром к общему числу «всплесков» ЧСС за период ночного сна. Т.е. при снижении скорости прироста ЧСС утром отмечается тенденция к снижению реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период.

Таким образом, определяемые выше показатели позволяют оценить динамику ЧСС в ранние утренние часы, связанную с пробуждением и активацией организма человека, и отдельно определить реактивность ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период. Как уже упоминалось выше, именно эти периоды в течение суток являются наиболее опасными в плане развития пароксизмов тахикардий, брадиаритмий, острых ишемических событий, представляющих угрозу для жизни пациента.

Оценка хронотропной функции сердца у больных с разными клинико-электрокардиографическими вариантами СССУ методом ЧПЭС

ЭФИ методом ЧПЭС проводилось 87 пациентам с СССУ, среди которых пациентов группы 1 – 42, средний возраст – $65,48 \pm 8,03$ лет, группы 2а – 21, средний возраст – $57,68 \pm 14,10$ лет, группы 2б – 17, средний возраст $56,00 \pm 18,27$ лет, группы 2в – 7, средний возраст $55,86 \pm 16,75$ лет.

Результаты ЭФИ исходно в исследуемых группах представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Показатели ЭФИ исходно у пациентов групп 1, 2а, 2б и 2в

Показатель	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 2в
	M±Std	M±Std	M±Std	M±Std
P	97,75±16,56	104,25±12,90	102,81±16,22	105,71±9,76
P-Q	173,00±33,76	164,75±22,15	190,31±63,26	168,57±33,88
QRS	88,00±12,70	90,00±15,17	98,13±23,16	85,71±16,18
Q-T	420,50±36,58	422,38±47,32	432,50±37,51	401,43±40,99
P-Pcp	1076,87± 215,23	1195,11± 205,91*	1164,06± 265,51	1126,86± 280,98
SACT	219,87± 110,07	165,11± 66,58	336,44± 161,98*	292,33± 143,21
SNRT	1938,72± 582,74	2361,91± 857,60*	2246,67± 583,61*	2460,00± 1560,05
CSNRT	908,06± 590,09	1099,25± 744,08	1088,50± 419,65	1342,00± 1356,88
SNRT/P-Pcp	1,78±0,43	1,82±0,57	1,75±0,44	2,06±0,87
SNRT_total	4548,67± 2242,22	5230,00± 2765,46	4481,43± 1401,70	6920,05± 203,41
Venc_point	146,95±24,21	130,55±34,18	132,32±29,72	152,83±31,12
ERPav	334,72±77,44	370,56±116,69	363,57±89,24	285,60±43,78*

Условные обозначения: * – $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой 1.

Как видно из приведенных данных в таблице 7.8, показатели SACT, SNRT, CSNRT, SNRT/P-Pcp, SNRT_total исходно в группах 1, 2а, 2б и 2в значительно превышают границы величин, характерных для нормальной функции автоматизма СУ. Venc_point у пациентов всех групп находится на нижней границе значений, определяющих нормальное атрио-вентрикулярное проведение. Во всех группах обследуемых пациентов не выявлено значительных отклонений от нормы показателя ERPav.

Наименьшее среднее значение P-Pcp исходно определялось в группе 1, но достоверное различие было получено лишь с группой 2а ($p<0,05$).

Наибольшее среднее значение SACT исходно было определено в группе 2б, и статистически значимо различалось с таковым в группе 1 ($p<0,05$) и в группе 2а ($p<0,01$). В группе 2в среднее значение SACT исходно также оказалось достоверно больше, чем в группе 2а ($p<0,01$).

Наибольшее среднее значение SNRT было получено в группе 2в, наименьшее – в группе 1, но статистически значимо между собой различались группа 1 с группой 2а ($p<0,05$) и с группой 2б ($p<0,05$).

Наибольшее среднее значение CSNRT было определено также в группе 2в, наименьшее – в группе 1, но статистически значимых различий между группами получено не было.

Наибольшее среднее значение SNRT/P-Рср и SNRT_total было получено также в группе 2в, но статистически значимых различий между обследуемыми группами не выявлено.

Среднее значение ERPav оказалось наименьшим в группе 2в и достоверно различалось с таковым в группе 1 ($p<0,05$) и в группе 2б ($p<0,05$).

В результате анализа выявлено, что исходно по ЧСС (Р-Рср) обследуемые нами группы практически не различались, при этом наиболее выраженное нарушение синоатриальной проводимости (SACT) было определено у пациентов с синусовой брадикардией в сочетании с синоатриальными блокадами II степени (группа 2б), наиболее выраженное нарушение функции автоматизма СУ (SNRT, CSNRT, SNRT/P-Рср, SNRT_total) – у пациентов с синусовой брадикардией в сочетании с синоатриальными блокадами и остановками СУ (группа 2в). Каких-либо серьезных нарушений атриовентрикулярной проводимости (Venc_point, ERPav) в обследуемых группах получено не было.

С целью устранения парасимпатических влияний на ритм сердца пациентам групп 1 ($n=9$), 2а ($n=7$), 2б ($n=9$) и 2в ($n=3$) была выполнена МПСБ, результаты которой представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Показатели ЭФИ после МПСБ у пациентов групп 1, 2а, 2б и 2в

Показатель	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 2в
	M±Std	M±Std	M±Std	M±Std
P_m	93,89± 17,64	105,71± 18,13	98,89± 14,53	108,45± 14,78
P-Q_m	153,89± 21,47*	150,00± 21,60	166,11± 77,05	160,30± 35,12
QRS_m	92,22± 17,16	84,29± 5,35	97,78± 22,65	98,90± 23,14
Q-T_m	388,89± 37,57*	387,14± 67,01*	381,11± 28,04*	386,78± 20,56*
P-Pcp_m	815,33± 98,06**	877,50± 218,21*	774,44± 110,24*	790,90± 123,65*
SACT_m	170,80± 37,09	128,50± 44,55	142,50± 10,61	172,10± 23,45
SNRT_m	1913,33± 838,83	1440,00± 293,94	1590,63± 874,31	1980,89± 654,67
CSNRT_m	1069,33± 866,02	461,25± 145,85	807,00± 860,26	910,60± 435,87
SNRT/P-Pcp_m	1,85± 0,39	1,46± 0,10	1,43± 0,30	1,86± 0,56
SNRT_total_m	6461,67± 2857,97	4560,78± 1987,56	4300,00± 2100,87	6320,00± 2347,67
Venc_point_m	168,33± 17,22*	138,00± 16,05	154,00± 5,66	170,00± 10,11
ERPav_m	275,00± 38,86*	266,67± 50,33	305,00± 7,07	260,00± 23,67

Условные обозначения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей исходно и после МПСБ внутри каждой группы с помощью критерия Вилкоксона; m – медикаментозная блокада.

Из таблицы 7.9 видно, что в результате МПСБ в группе 1 статистически значимо произошло укорочение интервала P-Q, Q-T, P-Pcp, ERPav и повышение Venc_point. В отношении других показателей в группе 1 достоверных различий выявлено не было, однако после МПСБ наблюдалось незначительное укорочение SACT и SNRT, а среднее значение

CSNRT, SNRT/P-Pcp и SNRT_total после МПСБ наоборот увеличилось.

В группах 2а, 2б и 2в после МПСБ статистически значительно произошло укорочение также интервала Q-T и P-Pcp. Что касается других показателей, то во всех трех группах (2а, 2б и 2в) было отмечено недостоверное укорочение SACT, SNRT, CSNRT, SNRT/P-Pcp, SNRT_total, ERPav и увеличение Venc_point.

В результате сравнительного анализа между группами после проведения МПСБ выявлено, что наибольшие средние значения SACT_m, SNRT_m, CSNRT_m, SNRT/P-Pcp_m и SNRT_total_m, а также Venc_point_m были определены в группах 1 и 2в, при этом статистически значимо между собой различались только группы 1 и 2а по значению показателей CSNRT_m ($p < 0,05$) и Venc_point_m ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате устранения парасимпатических влияний на ритм сердца у пациентов с различными вариантами CCCY значимое нарушение функции автоматизма СУ (SNRT_m, CSNRT_m, SNRT/P-Pcp_m и SNRT_total_m) было выявлено у больных синдромом брадикардии-тахикардии (группа 1) и у больных с CCCY, когда имеет место сочетание синусовой брадикардии с синоатриальными блокадами и остановками СУ (группа 2в). При этом только у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии после проведения МПСБ наблюдается изменение показателей автоматизма СУ в сторону их увеличения.

Обследуемым пациентам, при условии отсутствия противопоказаний к введению бета-адреноблокаторов, была выполнена МДС по методике, описанной выше. МДС проводилась 20 пациентам группы 1, 7 пациентам группы 2а, 7 пациентам группы 2б и 4 пациентам группы 2в. Полученные результаты исследования после МДС представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Показатели ЭФИ после МДС у пациентов групп 1, 2а, 2б и 2в

Показатель	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 2в
	M±Std	M±Std	M±Std	M±Std
P_m	104,00± 18,18*	110,71± 14,84	105,00± 19,15	105,00± 19,15
P-Q_m	172,75± 26,93	169,29± 16,44	226,25± 96,73	175,00± 34,16
QRS_m	86,25± 14,22	91,43± 8,99	75,00± 12,91	90,00± 25,82
Q-T_m	406,50± 38,01**	378,57± 43,75	372,50± 18,93	370,00± 34,64
P-Pcp_m	965,89± 103,61	922,14± 247,38*	846,00± 85,62	890,00± 200,17
SACT_m	158,00± 88,04	157,17± 60,23	164,67± 71,01	167,67± 29,26
SNRT_m	2138,00± 804,77	1516,67± 465,52	1165,00± 201,58	1465,00± 162,10
CSNRT_m	1148,27± 772,59*	590,83± 309,23	463,00± 193,75	595,00± 118,22
SNRT/P-Pcp_m	2,14± 0,81	1,65± 0,35	1,25± 0,13	1,75± 0,39
SNRT_total_m	3665,00± 2605,25	3970,00± 3295,12	3900,00± 2078,56	3680,90± 2134,67
Venc_point_m	156,12± 25,05	157,75± 31,05	151,67± 16,07	152,50± 24,75
ERPav_m	312,14± 48,39*	285,00± 21,21	290,67± 23,15	320,00± 45,78

Условные обозначения: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей исходно и после МДС внутри каждой группы с помощью критерия Вилкоксона; m – медикаментозная блокада.

Как видно из представленных в таблице 7.10 данных, в группе 1 после МДС получено статистически значимое увеличение длительности зубца Р и среднего значения CSNRT, а также статистически значимое укорочение интервала Q-T и среднего значения ERPav. В отношении других показателей достоверных различий выявлено не было, но после МДС в

группе 1 наблюдалось увеличение среднего значения SNRT, SNRT/P-Pcp и Venc_point, наряду с укорочением P-Pcp, SACT и SNRT_total.

В группе 2а после МДС наблюдалось статистически значимое только укорочение интервала P-Pcp, в отношении остальных показателей достоверных различий получено не было. В группе 2а регистрировалась следующая динамика определяемых показателей после МДС: значительное уменьшение средних значений показателей SACT, SNRT, CSNRT, SNRT/P-Pcp, SNRT_total и ERPav, а также увеличение Venc_point.

В группах 2б и 2в статистически значимых различий показателей ЭФИ до и после МДС выявлено не было. Однако наблюдалась идентичная группе 2а тенденция по динамике определяемых показателей, т.е. после МДС в группе 2б и в группе 2в зарегистрировано уменьшение средних значений показателей SACT, SNRT, CSNRT, SNRT/P-Pcp, SNRT_total, ERPav и увеличение Venc_point.

При проведении сравнительного анализа между группами было обнаружено, что среднее значение показателей P-Pcp_m, SNRT_m, CSNRT_m и SNRT/P-Pcp_m, измеренных после МДС, наибольшее в группе 1. При этом среднее значение SNRT_m в группе 1 было статистически значимо больше, чем в группе 2б ($p < 0,01$) и 2в ($p < 0,05$). Среднее значение CSNRT_m и SNRT/P-Pcp_m было также достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 2б ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

Полная вегетативная блокада сердца с помощью внутривенного введения атропина и обзидана привела к устранению влияния как парасимпатической, так и симпатической нервной системы на ритм сердца, и позволила нам оценить истинные показатели автоматизма СУ. В результате было обнаружено, что наиболее выраженное нарушение функции автоматизма СУ среди больных СССУ наблюдается у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, у которых после МДС регистрируется противоположная другим пациентам с СССУ динамика показателей автоматизма СУ в сторону их

увеличения, и тем самым еще большего отклонения от нормы.

В диагностике СССУ при проведении ЭФИ методом ЧПЭС с использованием медикаментозных блокад важным моментом является оценка динамики ЧСС. Данные по ЧСС в группах 1, 2а, 2б и 2в в результате проведенных нами исследований представлены в таблице 7.11.

Таблица 7.11 – Динамика ЧСС у пациентов с различными формами СССУ при проведении медикаментозных блокад

Показатель	Группа 1	Группа 2а	Группа 2б	Группа 2в	p1-2в
	M±Std	M±Std	M±Std	M±Std	
ЧСС_исх	52,00± 11,73	49,56± 8,29	50,91± 9,18	47,33± 13,80	p>0,05
ЧСС_мпсб	73,30± 5,72**	76,22± 16,79**	74,89± 10,61**	70,00± 7,07	p>0,05
Δ_ЧСС_мпсб	22,00± 7,21	27,33± 17,30	22,67± 12,38	12,00± 8,56	p>0,05
ИРСАУ	64,15± 6,67***	71,00± 15,87*	71,25± 7,54	70,00± 20,22	p>0,05
ДИРСАУ	79,95± 3,90	85,63± 6,84	89,35± 13,89	83,00± 5,89	p>0,05
Δ_ЧСС_мдс	16,05± 6,95	15,88± 11,69	18,50± 15,20	25,67± 4,93	p<0,05

Условные обозначения: ЧСС_исх – исходная ЧСС до проведения медикаментозной блокады; ЧСС_мпсб – ЧСС после проведения МПСБ сердца; Δ_ЧСС_мпсб – прирост ЧСС после проведения МПСБ, рассчитываемый как ЧСС_мпсб минус ЧСС_исх; Δ_ЧСС_мдс – дефицит ЧСС или разница между ДИРСАУ и ИРСАУ после проведения МДС; ** – p<0,01 – достоверность различий ЧСС_мпсб по сравнению с ЧСС_исх внутри одной группы; * – p<0,05 и *** – p<0,001 – достоверность различий ИРСАУ по сравнению с ДИРСАУ внутри одной группы.

Из таблицы 7.11 видно, что среднее значение ЧСС_исх ниже ЧСС, характерной для здоровых людей или пациентов с нормальной функцией СУ в покое, и не имеет существенных различий между группами обследуемых пациентов.

ЧСС после проведения МПСБ сердца (ЧСС_мпсб) у пациентов всех групп (1, 2а, 2б и 2в) не достигает 90 уд/мин (что, по литературным данным, характерно при нормальной функции СУ), однако величина прироста ЧСС после МПСБ (Δ _ЧСС_мпсб) в процентном выражении во всех группах составляет более 30% от ЧСС_исх. Статистически значимый прирост ЧСС после МПСБ в абсолютных цифрах отмечен только в группе 1, 2а и 2б ($p < 0,01$ для всех групп). Достоверных различий по значению ЧСС_мпсб и Δ _ЧСС_мпсб между группами получено не было.

Ни в одной из групп пациентов с СССУ (1, 2а, 2б и 2в) показатель ИРСАУ не достигает значения ДИРСАУ соответственно возрасту пациента. При этом в группах 1 и 2а выявлено статистически значимое различие между ИРСАУ и ДИРСАУ внутри одной группы ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). В результате сравнительного анализа между группами в группе 1 было выявлено наименьшее значение ИРСАУ, но статистически не значимое.

Δ _ЧСС_мдс – это количество ударов, которых не хватало ИРСАУ до достижения величины ДИРСАУ каждому пациенту. В результате исследования наибольший дефицит ЧСС (Δ _ЧСС_мдс) был выявлен в группе 2в, и среднее значение его в этой группе было достоверно большим, чем в группе 1 ($p < 0,05$).

Описанные выше показатели ЧСС, определяемые до и после медикаментозных блокад, свидетельствуют об истинном снижении хронотропной функции сердца у пациентов всех форм СССУ, исключая влияние нервной системы на ритм сердца. При этом значимых различий при оценке хронотропной функции сердца данным способом между разными формами СССУ получено не было.

В результате проведения рангового корреляционного анализа по Спирмену выявлены взаимосвязи ЭФИ показателей между собой и возрастом пациентов. Данные анализа представлены в таблице 7.12.

Таблица 7.12 – Корреляции между показателями ЭФИ методом ЧПЭС у пациентов с CCCУ

Показатель	Возраст, лет	SNRT	SNRT_m	ЧСС_исх	P-Pcp
ЧСС_мпсб	(-)	(-)	(-)	0,41*	-0,49**
Δ ЧСС_мпсб	(-)	0,39*	(-)	(-)	(-)
ИРСАУ	-0,41*	(-)	-0,66***	(-)	(-)
Δ ЧСС_мдс	(-)	(-)	0,38*	(-)	(-)
SNRT_m	0,39**	(-)	(-)	(-)	(-)

Условные обозначения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность корреляционной связи.

Результаты в таблице свидетельствуют о наличии достоверной корреляционной связи возраста с ИРСАУ и показателем SNRT_m, полученным в результате МДС. SNRT, измеренное исходно, коррелирует с приростом ЧСС после МПСБ. SNRT_m в результате МДС достоверно коррелирует с ИРСАУ и разницей ЧСС между ДИРСАУ и ИРСАУ. ЧСС, полученная в результате МПСБ, взаимосвязана с ЧСС исходной и величиной интервала P-Pcp исходно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с возрастом наблюдается снижение величины ИРСАУ и удлинение SNRT после МДС. Обнаружено также, что чем больше значение SNRT исходно, тем больше прирост ЧСС после МПСБ, а чем больше значение SNRT после МДС, тем меньше ИРСАУ и тем больше разница между ДИРСАУ и ИРСАУ. При более высоких значениях ЧСС исходной и, соответственно, коротких интервалах P-P исходно наблюдаются более высокие значения ЧСС после МПСБ.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что с возрастом наблюдается тенденция к снижению функции автоматизма СУ и хронотропной функции сердца, а также с прогрессированием нарушения функции автоматизма СУ происходит более выраженное снижение хронотропной функции сердца.

Заключение

Обследуемые нами пациенты с СССУ имели средний возраст и распределение по полу согласно имеющимся в литературе данным. По этиологическому фактору на втором месте после ИБС расположился идиопатический СССУ. У большинства пациентов ишемической болезни сердца предшествовал длительный анамнез АГ. По результатам эхокардиографии пациенты с разными формами СССУ представляли собой практически однородную группу с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка, хотя у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии прослеживалась незначительная тенденция к увеличению размеров левого предсердия, а размеры диаметра аорты в систолу и конечные диастолический и систолический объемы и размеры левого желудочка оказались немного меньше, чем у больных с брадиаритмическим вариантом СССУ. Величина фракции выброса в обеих группах больных СССУ свидетельствовала об относительно сохраненной функции сердца.

Результаты ХМ ЭКГ у больных как с синдромом брадикардии-тахикардии, так и с брадиаритмическим вариантом СССУ выявили выраженное снижение всех показателей ЧСС и ЦИ относительно значений, характерных для нормальной функции СУ, что свидетельствует о сниженной хронотропной функции сердца и нарушении функции автоматизма СУ, проявившейся снижением ЧСС в покое, избыточным снижением ЧСС ночью, недостаточным приростом ЧСС в ответ на физическую нагрузку днем и снижением циркадной динамики ЧСС.

У пациентов с брадиаритмическим вариантом СССУ прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку оказался достоверно меньшим, чем у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, что может свидетельствовать о более выраженной хронотропной недостаточности у больных с брадиаритмической формой СССУ.

В обеих группах обследуемых пациентов с СССУ наряду с выраженной синусовой брадикардией регистрировались нарушения функции автоматизма СУ в виде остановок СУ и постэкстрасистолического угнетения СУ, преобладающих в

ночное время суток, а также замедление синоатриальной проводимости в виде продолжительных синоатриальных блокад, преобладающих в дневное время.

В результате детального изучения тренда ЧСС с определением предложенных нами показателей у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, с брадиаритмическим вариантом СССУ и у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий было выявлено снижение реактивности ЧСС в период ночного сна, а именно, снижение общего и среднего за 1 час числа «всплесков» ЧСС за период ночного сна, а также снижение реактивности ЧСС в ранний предутренний период, а именно, снижение числа «всплесков» ЧСС за 1, за 2 и за 3 часа до утреннего пробуждения, по сравнению с таковой у относительно здоровых обследуемых. При этом в обеих группах больных СССУ определяемые выше показатели оказались достоверно ниже, чем у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий.

У всех больных СССУ также было выявлено статистически значимое снижение динамики ЧСС утром после пробуждения по сравнению с группой контроля и пациентами с пароксизмами фибрилляции предсердий. Однако достоверных различий между группами пациентов с разными формами СССУ как по реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период, так и по динамике ЧСС утром после пробуждения получено не было.

Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном снижении хронотропной функции сердца у больных СССУ в период ночного сна и ранний утренний период. По результатам исследования выявлена также достоверная взаимосвязь показателей ЧСС, выражающаяся в том, что при снижении скорости прироста ЧСС утром отмечается тенденция к снижению реактивности ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период.

Таким образом, определяемые выше показатели позволяют не только оценить динамику ЧСС в ранние утренние часы, связанную с пробуждением и активацией организма человека, и отдельно определить реактивность ЧСС в период ночного сна и ранний предутренний период, но и могут быть

использованы в качестве дополнительных критериев в диагностике СССУ.

В результате ЭФИ методом ЧПЭС с проведением медикаментозных блокад было обнаружено, что наиболее выраженное нарушение функции автоматизма СУ среди больных СССУ наблюдается у пациентов с синдромом брадикардии-тахикардии, у которых после МПСБ и после МДС регистрируется противоположная другим пациентам с СССУ динамика показателей автоматизма СУ в сторону их увеличения, и тем самым еще большего отклонения от нормы.

Недостаточный прирост ЧСС после проведения медикаментозных блокад свидетельствует об истинном снижении хронотропной функции сердца у пациентов всех форм СССУ, исключая влияние нервной системы на ритм сердца. При этом значимых различий при оценке хронотропной функции сердца данным способом между разными формами СССУ получено не было.

Необходимо отметить также, что с возрастом наблюдается тенденция к снижению функции автоматизма СУ и хронотропной функции сердца, а также с прогрессированием нарушения функции автоматизма СУ происходит более выраженное снижение хронотропной функции сердца.

Литература

1. Гистографический анализ частоты сердечных сокращений при Холтеровском мониторировании ЭКГ у больных с сердечными аритмиями / Л.М. Макаров [и др.] // Кардиология. – 1993. – №2. – С.31-33.
2. Киркутис, А.А. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца: учеб.-метод. пособие / А.А. Киркутис, Э.Д. Римша, Ю.В. Нявяраускас. – Каунас, 1990. – 82с.
3. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. – 3-е изд. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2004. – 668с.
4. Макаров, Л.М. Характеристика дополнительных критериев оценки ритма сердца при Холтеровском мониторировании / Л.М. Макаров // Вестник аритмологии. – 1998. – №10. – С.10-16.

5. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 2-е изд. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2003. – 340с.
6. Медведев, М.М. Значение чреспищеводной электрокардиостимуляции для оценки функции синусового узла / М.М. Медведев, Н.Н. Бурова // Вестник аритмологии. – 2001. – №21. – С. 5-13.
7. Медведев, М.М. К вопросу о показаниях к проведению чреспищеводного электрофизиологического исследования / М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2000. – №20. – С. 89-91.
8. Медведев, М.М. Основы чреспищеводной электрокардиостимуляции: учеб. пособие / М.М. Медведев, Ю.В. Шубик. – С-Пб: ИНКАРТ, 2002. – 32с.
9. Медведев, М.М. Холтеровское мониторирование в комплексной диагностике синдрома слабости синусового узла / М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2003. – №32. – С.24-30.
10. Медведев, М.М. Холтеровское мониторирование в определении лечебной тактики при нарушениях ритма сердца / М.М. Медведев // Лекция. – СПб: АОЗТ «Инкарт». – 2000. – 48с.
11. Недоступ, А.В. Клиническое значение постэкстрасистолической депрессии синусового ритма / А.В. Недоступ // Терапевтический архив. – 1974. – №3. – С.19-25.
12. Роль Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 1 / М.М. Медведев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – №23. – С.51-58.
13. Роль Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение 2 / М.М. Медведев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – №24. – С.39-43.
14. Снежицкий, В.А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация, диагностика: монография / В.А. Снежицкий. – Гродно, 2006. – 215 с.

15. Синдром слабости синусового узла / В.А. Шульман [и др.]. – СПб., 1995. – 439с.
16. Структура ритма сердца в период сна у здоровых подростков по данным Холтеровского мониторирования / Л.М. Макаров [и др.] // Терапевтический архив. – 1999. – №1. – С.19-22.
17. Характеристика циркадной variability частоты сердечных сокращений в период Холтеровского мониторирования / Макаров Л.Н. [и др.] // Кардиология. – 1991. – №4. – С.68-70.
18. Adan, V. American Academy of family physicians diagnosis and treatment of sick sinus syndrome / V. Adan, A. Loren, G. Crown // Am Fam Physician. – 2003. – Vol. 67. – P. 1725-1738.
19. Circadian variation and influence of risk factors on heart variability in healthy subjects / H. Molgnaert [et al.] // Am J Cardiol. – 1991. – №68. – P.777-784.
20. Corrected sinus node recovery time. Experimental physiologic and pathologic determinants / K.D. Chadda [et al.] // Circulation. – 1975. – Vol. 51. – P. 797-801.
21. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart diseases / D. Sapoznikov [et al.] // J Electrocardiology. – 1992. – №25. – P.175-184.
22. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression / W. Mandel [et al.] // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 59-65.
23. Harrison's principles of internal medicine 16th edition (two-volume set) / D.L. Kasper [et al.] // McGraw-Hill. – 2004. – 2783 p.
24. Mandel, W. Assessment of sinus node function in patients with sick sinus syndrome / W. Mandel, H. Hayakawa, H. Allen // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 761-769.
25. Mathias, C. Circadian changes of the cardiovascular system and the autonomic nervous system / C. Mathias, M. Alam // In: Malik M., Camm A (eds.) Heart Variability. Armonk, NY, Futura Publ. Co/. – 1995; 21-30.
26. Motta, J. Cardiac dysfunction during sleep / J. Motta, C. Gulleminault // Ann. Research. – 1985. – №17. – P.190-198.

27. Split atrial syndrome activity in a man with bradytachy / E. Oda [et al.] // Tohoku J. exp. Med. – 1983. – Vol. 139. – P. 141-150.

Для заметок

Научное издание

Снежицкий Виктор Александрович
Раков Александр Владимирович
Шишко Виталий Иосифович и др.

ХРОНОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

Монография

Под редакцией В.А. Снежицкого

Ответственный за выпуск В.В.Зинчук

Компьютерная верстка А.В.Яроцкая
Корректор Л.С.Засельская
Дизайн обложки О.В.Снежицкая

Подписано в печать 07.04.2011. Формат 60х84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 13,5. Уч.-изд. л. 11,1. Тираж 100 экз. Заказ 46.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.