

Эктопическая активность миокарда как фактор риска возникновения рецидивов фибрилляции предсердий

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелёк

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького;
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецидивы фибрилляции предсердий, наджелудочковые экстрасистолы, частота сокращений сердца

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений ритма сердца [2]. Ее распространенность составляет около 1 % в общей популяции и более 6 % у лиц старше 60 лет [4]. Рецидивы аритмии являются основной причиной госпитализаций пациентов с ФП, частота которых за последние 20 лет возросла на 66 % [4]. Выявление независимых предикторов рецидивов ФП может позволить рационально и своевременно корректировать терапию у пациентов с высоким риском.

Согласно данным литературы, факторами риска возникновения ФП являются увеличение размеров левого предсердия [3], снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка и его диастолическая дисфункция по данным эхокардиографии [4], высокий уровень предсердного натрийуретического пептида [10], увеличение дисперсии волны Р на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) [6], а также наличие повышенной дисперсии рефрактерности кардиомиоцитов предсердий, выявленной с помощью эндокардиального электрофизиологического исследования сердца и электрокардиографии высокого разрешения [1]. Тем не менее, высокая стоимость или инвазивный характер этих диагностических процедур ограничивают их широкое применение в рутинной клинической практике. Кроме того, предсказуемая ценность этих параметров признается не всеми исследователями [5].

В некоторых работах [9, 11] было показано, что возрастание эктопической активности миокарда также может быть предиктором возникновения ФП у пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Однако остается неясной ее роль в прогнозировании рецидивов этой аритмии.

Цель исследования – оценить роль эктопической активности миокарда в прогнозировании риска возникновения рецидивов фибрилляции предсердий.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента (44 мужчины и 28 женщин), в возрасте в среднем ($58,6 \pm 8,5$) года с умеренной артериальной гипертензией (АГ) (ESC, 2007), стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения не выше II функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов и компенсированной (не выше II функционального класса по NYHA) хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имевшие в анамнезе пароксизмы ФП. Длительность ФП составляла в среднем ($18,7 \pm 11,3$) мес, при этом среднее количество эпизодов аритмии в анамнезе составило $5,16 \pm 1,90$, а средняя продолжительность одного эпизода – ($38,2 \pm 7,4$) ч. Больные регулярно принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, антиагреганты, антиаритмические препараты III класса. Все пациенты имели синусовый ритм на момент начала исследования.

Критериями исключения были клапанные пороки сердца, гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия, гипертиреоз, инсулинзависимый сахарный диабет, почечная недостаточность, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Всем пациентам в начале исследования проводили суточное мониторирование ЭКГ с использованием комплекса «Кардиотехника

Таблица 1
Результаты суточного мониторинга ЭКГ

Показатель	Величина показателя ($M \pm \sigma$) в группах		P
	1-й (n=38)	2-й (n=30)	
Средняя ЧСС в 1 мин	82,6±10,2	68,9±6,4	<0,0001
Минимальная ЧСС в 1 мин	56,2±6,8	61,0±7,2	
Максимальная ЧСС в 1 мин	129,0±23,9	116,0±12,2	<0,0001
Суточное количество желудочковых экстрасистол	18,0±6,1	14,4±5,8	0,68
Суточное количество одиночных наджелудочковых экстрасистол	87,0±24,1	37,2±5,6	<0,0001
Суточное количество парных наджелудочковых экстрасистол	12,4±3,6	4,8±3,2	0,03
	Медиана (25-; 75-процентили)		
Суточное количество эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии	8,6 (4,7; 12,2)	3,4 (1,9; 4,2)	0,003
Суммарная продолжительность эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии, мин	2,7 (2,54; 3,81)	1,1 (0,58; 1,42)	<0,0001
Циркадный индекс	1,38 (1,35; 1,44)	1,26 (1,22; 1,31)	0,03
Суточное количество синусовых пауз	3,6 (2,2; 5,0)	4,2 (2,0; 5,2)	0,20
Суммарная продолжительность синусовых пауз, с	7,8 (4,6; 11,2)	6,4 (4,2; 11,6)	0,18
Суточное количество эпизодов атриовентрикулярной блокады	2,2 (1,2; 3,6)	1,8 (1,0; 2,8)	0,44
Суммарная продолжительность эпизодов атриовентрикулярной блокады, с	3,2 (2,2; 4,7)	4,0 (2,6; 4,8)	0,08

04-ЗР» («ИНКАРТ», Россия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V_4 , V_6 и III стандартному. При этом анализировали такие параметры: максимальную, минимальную и среднюю частоту сокращений сердца (ЧСС); циркадный индекс, нарушения ритма и проводимости. Во время мониторинга больные соблюдали обычный режим физической активности. При этом они вели дневник, в котором отражали действия, выполняемые во время исследования, и изменения самочувствия. Данные дневника сопоставляли с результатами ЭКГ.

Пациенты были под наблюдением в течение 6 мес, оценивали наличие у них пароксизмов ФП, их частоту и продолжительность. За этот период из исследования по разным причинам были исключены 4 пациента: один больной умер, один – перенес инфаркт миокарда, 2 пациента нерегулярно принимали препараты.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее \pm стандарт-

ное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (первый и третий квартиль). Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Сравнение относительных величин проводили с помощью критерия χ^2 . Корреляционные связи между парами количественных признаков оценивали при помощи коэффициента линейной корреляции Пирсона. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для выявления независимых предикторов возникновения рецидивов ФП был использован многомерный логистический регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. Критерием включения переменных в многомерный анализ являлось наличие связи с прогнозируемым признаком ($p \leq 0,1$), определенной при одномерном анализе. Отношение шансов (ОШ) развития рецидивов аритмии определяли с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Рассчитывали также чувствительность и специфичность тестов. Во всех случаях проверки гипотез различия считали статистически значимым при величине $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения у 38 (56 %) пациентов (1-я группа) возникли рецидивы ФП, у 30 (44 %) больных (2-я группа) сохранялся синусовый ритм.

По данным исходного суточного мониторинга ЭКГ (табл. 1) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й достоверно ($P < 0,05$) выше были средняя (соответственно $82,6 \pm 10,2$ и $68,9 \pm 6,4$ в 1 мин) и максимальная (соответственно $129,0 \pm 23,9$ и $116,0 \pm 12,2$ в 1 мин) ЧСС, а также циркадный индекс (соответственно 1,38 (1,35; 1,44) и 1,26 (1,22; 1,31)). Одиночные суправентрикулярные экстрасистолы были зарегистрированы у 34 (89 %) пациентов 1-й группы, у 13 (43 %) больных 2-й ($\chi^2 = 14,63$, $P < 0,001$). Их количество за сутки было достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й, – соответственно $87,0 \pm 24,1$ и $37,2 \pm 5,6$. Парные суправентрикулярные экстрасистолы отмечали у 14 (37 %) больных 1-й группы и лишь у 3 (10 %) пациентов 2-й ($\chi^2 = 5,09$, $P = 0,024$), причем у пациентов 1-й группы их регистрировали чаще (соответственно $12,4 \pm 3,6$ и $4,8 \pm 3,2$, $P < 0,05$). У лиц 1-й группы по сравнению со 2-й достоверно ($\chi^2 = 7,84$, $P = 0,005$) чаще регистрировали эпизоды групповой наджелудочковой экстрасистолии (соответственно 53 и 17 %), а их среднесуточное количество ($8,6$ ($4,7$; $12,2$) и $3,4$ ($1,9$; $4,2$), $P < 0,05$) и суммарная продолжительность ($2,7$ ($2,54$; $3,81$) мин и $1,1$ ($0,58$; $1,42$) мин, $P < 0,05$) были выше.

При анализе суточного профиля наджелудочковой эктопической активности было выявлено, что количество пациентов с ее дневным типом было большим в 1-й группе по сравнению со 2-й (соответственно 85 и 39 %, $\chi^2 = 8,1$, $P = 0,004$).

Частота выявления и суточное количество желудочковых экстрасистол достоверно не отличались между группами, однако у пациентов 1-й группы чаще, чем во 2-й, наблюдали экстрасистолы более высоких градаций (полиморфные, парные) (соответственно 26 и 3 % пациентов, $\chi^2 = 4,95$, $P = 0,026$).

Достоверных различий в частоте, количестве и продолжительности синусовых пауз и эпизодов атриовентрикулярной блокады между группами не выявлено.

У больных 1-й группы количество эпизодов ФП за время наблюдения составило в среднем ($2 \pm 0,57$), при этом первый эпизод аритмии раз-

вился в среднем через ($2,6 \pm 1,8$) мес от начала исследования. Частота возникновения рецидивов ФП положительно коррелировала с максимальной ЧСС ($r = 0,62$, $P = 0,001$), частотой одиночных наджелудочковых экстрасистол ($r = 0,44$, $P = 0,01$) и эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии ($r = 0,46$, $P = 0,009$).

Для стратификации риска возникновения рецидивов ФП нами была построена логистическая регрессионная модель, в которой независимыми переменными были средняя и максимальная ЧСС, а также показатели наджелудочковой эктопической активности.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа значимыми факторами риска возникновения рецидивов ФП были средняя ЧСС больше 78 в 1 мин (ОШ = 1,68; ДИ (1,44–2,32)), максимальная ЧСС > 136 в 1 мин (ОШ = 1,82; ДИ 1,60–2,08), суточное количество одиночных наджелудочковых экстрасистол > 68 (ОШ = 2,18; ДИ 2,02–2,36), суточное количество парных наджелудочковых экстрасистол > 8 (ОШ = 1,24; ДИ 1,12–1,55), суточное количество эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 5 (ОШ = 1,66; ДИ 1,34–1,94), суммарная продолжительность эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 2,4 мин (ОШ = 2,00; ДИ 1,82–2,26).

При многофакторном логистическом регрессионном анализе достоверными факторами риска были средняя ЧСС > 78 в 1 мин, максимальная ЧСС > 136 в 1 мин, суточное количество одиночных наджелудочковых экстрасистол > 68 и суточное количество эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 5 (табл. 2).

При анализе полученных результатов выявлено, что у пациентов, имевших рецидивы ФП, была существенно выше средняя и максимальная ЧСС и выраженность наджелудочковой эктопической активности по сравнению с больными, у которых сохранялся синусовый ритм. Достоверными факторами риска возникновения рецидивов были высокая ЧСС и наджелудочковая эктопическая активность. При увеличении средней ЧСС > 78 в 1 мин и максимальной ЧСС > 136 в 1 мин на одну единицу риск развития рецидивов ФП возрастал соответственно в 1,23 и 1,26 раза (чувствительность признака – 87 и 82 %, специфичность – 66 и 70 %). При возрастании суточного количества одиночных наджелудочковых экстрасистол > 68 и суточного количества эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 5 на одну единицу риск возник-

Таблица 2

Многофакторный логистический регрессионный анализ потенциальных факторов риска возникновения рецидивов ФП

Фактор	ОШ	ДИ, %	P
*Средняя ЧСС > 78 в 1 мин	1,23	1,02–2,06	0,04
*Максимальная ЧСС > 136 в 1 мин	1,26	1,06–1,42	0,001
Наличие наджелудочковых экстрасистол	0,54	0,24–1,84	0,06
*Суточное количество одиночных наджелудочковых экстрасистол > 68	1,14	1,03–1,18	0,01
*Суточное количество парных наджелудочковых экстрасистол > 8	0,82	0,56–1,14	0,88
Наличие эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии	0,76	0,33–1,50	0,49
*Суточное количество эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 5	1,24	1,16–1,48	0,001
*Суммарная продолжительность эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии > 2,4 мин	0,86	0,64–2,42	0,32

Примечание. * Параметры введены в модель как непрерывные величины; ОШ демонстрирует возрастание риска развития рецидивов ФП при увеличении значения фактора на одну единицу.

новения рецидивов ФП увеличивался соответственно в 1,14 и 1,24 раза (чувствительность признака – 82 и 76 %, специфичность – 59 и 68 %).

Полученные нами результаты подтверждаются данными других исследований. Так, в работе С. Materazzo и соавторов [9] высокое суточное количество наджелудочковых экстрасистол, наряду с увеличением дисперсии волны P, являлись независимыми предикторами возникновения ФП после различных хирургических вмешательств (ОШ 8,16; 95 % ДИ 2,04–35,59). По данным других авторов [11], при наличии у пациентов частых (более 32 в 1 ч) наджелудочковых экстрасистол и высокой (более 90 в 1 мин) ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ риск возникновения рецидивов ФП в течение первого месяца после электрической кардиоверсии увеличивается в 4 раза. Возрастание риска рецидивов ФП у пациентов 1-й группы может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, более высокая эктопическая активность предсердий, преобладание ее дневного профиля и высокие значения циркадного индекса позволяют предположить наличие у них гиперсимпатикотонии. Известно [8], что симпатическая нервная система играет важную роль в регуляции электрофизиологических процессов в миокарде предсердий, и ее избыточная активация может способствовать возникновению и поддержанию ФП. В эксперименте [8] продемонстрировано, что при стимуляции симпатической нервной системы сердца наблюдается тенденция к формированию в миокарде предсердий петель *microentry*, очагов повышенного автоматизма и повышению триггерной активности, которая возрастает при наличии органических поражений сердца. Эти

данные подтверждаются и в ряде клинических исследований [7, 12], показавших возможность трансформации наджелудочковой экстрасистолии и тахикардии в ФП.

Во-вторых, возникновению рецидивов ФП, по-видимому, может способствовать высокая ЧСС. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных, имеющих рецидивы ФП, наблюдали достоверное ($P < 0,05$) увеличение средней и максимальной ЧСС по сравнению с пациентами, у которых сохранялся синусовый ритм. Статистический анализ показал, что более высокая ЧСС является независимым фактором риска возникновения рецидивов ФП. С одной стороны, тахикардия сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, с другой – приводит к сокращению диастолы, а следовательно, и времени, в течение которого осуществляется наполнение венечных артерий, что приводит к ухудшению перфузии миокарда. Следствием таких ишемических изменений может быть нарушение функции ионных каналов мембран кардиомиоцитов, приводящее к возникновению и поддержанию феномена *re-entry* и рецидивам ФП.

Выводы

1. Высокая частота сокращений сердца и эктопическая активность предсердий являются независимыми факторами риска возникновения рецидивов фибрилляции предсердий.

2. При возрастании средней частоты сокращений сердца свыше 78 в 1 мин и максимальной частоты сокращений сердца свыше 136 в 1 мин на одну единицу риск возникновения рецидивов фибрилляции предсердий уве-

личивается соответственно в 1,23 и 1,26 раза (чувствительность признака – 87 и 82 %, специфичность – 66 и 70 %).

3. При возрастании суточного количества наджелудочковых экстрасистол свыше 68 и эпизодов групповой наджелудочковой экстрасистолии свыше 5 на одну единицу риск возникновения рецидивов фибрилляции предсердий увеличивается в 1,14 и 1,24 раза соответственно (чувствительность признака – 82 и 76 % и специфичность – 59 и 68 %).

Литература

1. Гришаев С.Л., Свистов А.С., Солнцев В.Н. и др. Возможности электрокардиографии высокого разрешения в прогнозировании пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 2005. – № 37. – С. 25-31.
2. Сычев О.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 1114-1141.
3. Arriagada G., Berruezo A., Mont L. et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation // Europace. – 2008. – Vol. 10. – P. 9-14.
4. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1852-1923.
5. Jolda-Mydłowska B., Kobusiak-Prokopowicz M. Estimation of the P wave and PQ interval dispersion in patients with the recent myocardial infarction // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol. 18. – P. 499-502.
6. Kim D.H., Kim G.C., Kim S.H. et al. The relationship between the left atrial volume and the maximum P-wave and P-wave dispersion in patients with congestive heart failure // Yonsei Med. J. – 2007. – Vol. 48. – P. 810-817.
7. Kinoshita S., Katoh T.J. Paroxysmal atrial fibrillation initiated by late coupled atrial extrasystoles // Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 8. – P. 940-942.
8. Levy M.N. Autonomic nervous system in atrial flutter and fibrillation // Atrial flutter and fibrillation. From basic to clinical application / Ed. by N. Saoudi, W. Schoels, N. El-Sherif. – Armonk. – NY: Futura Publish, 1998. – P. 67-88.
9. Materazzo C., Piottia P., Mantovana C. et al. Atrial fibrillation after non-cardiac surgery: P-wave characteristics and Holter monitoring in risk assessment // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 812-816.
10. Rienstra M., Van Gelder I.C., Van den Berg M.P. et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-) ANP and (NT-pro)BNP // Europace. – 2006. – Vol. 8. – P. 482-487.
11. Varounis C., Dargès N., Maounis T. et al. Atrial premature complexes and heart rate have prognostic significance in 1-month atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion // Europace. – 2007. – Vol. 9. – P. 633-637.
12. Vincenti A., Brambilla R., Fumagalli M.G. et al. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring // Europace. – 2006. – Vol. 8. – P. 204-210.

Поступила 14.10.2009 г.

Myocardial ectopic activity as a risk factor for recurrence of atrial fibrillation

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, A.N. Shevelyok

The purpose of the study was to evaluate the role of myocardial ectopic activity in predicting atrial fibrillation (AF) recurrence. The study included 72 patients (44 men and 28 women, average age (58.6±8.5) years) with moderate hypertension and stable coronary heart disease who had history of a paroxysm of AF and sinus rhythm at the time of the study initiation. Initially all patients underwent 24-hour ECG-monitoring. Maximal, minimal and average heart rate (HR), arrhythmias and conduction abnormalities were analyzed. During 6-months follow-up period AF paroxysms frequency and duration was registered. 38 (56 %) patients (1st group) presented AF recurrence, the rest 30 (44 %) (2nd group) had sinus rhythm during the follow-up period. Reliable ($P < 0.05$) atrial fibrillation recurrence risk factors were average HR > 78 bpm (odds ratio (OR) 1.23; confidence interval (CI) 1.02–2.06), maximal HR > 136 bpm (OR 1.26; CI 1.06–1.42), 24-hour single premature beats quantity > 68 (OR 1.14; CI 1.03–1.18) and grouped supraventricular premature beats > 5 (OR 1.24; CI 1.16–1.48). In conclusion, increased HR and atrial ectopic activity are independent risk factors of AF recurrence.