

Дедов Д.В.^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор
Иванов А.П.^{1, 2} доктор медицинских наук, профессор
Эльгардт И.А.², кандидат медицинских наук, врач-кардиолог
Маслов А.Н.¹

АНАЛИЗ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ И ПРОГНОЗ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

¹ ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

² ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», г. Тверь

Представлен анализ вегетативных влияний на ритм сердца при возникновении пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Показаны гендерные различия. Изучено прогностическое значение временных и спектральных показателей суточной вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: гендерные различия, прогноз, пароксизмальная фибрилляция предсердий, суточная вариабельность сердечного ритма.

ANALYSIS OF GENDER DIFFERENCES AND PROGNOSIS OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION ACCORDING TO THE DAILY HEART RATE VARIABILITY

Dedov D.V.^{1,2}, Ivanov A.P.^{1,2}, Elgardt I.A.², Maslov A.N.¹

¹State budgetary educational institution of higher professional education “Tver State Medical University” of Health Care Ministry of the Russian Federation

²State-financed health institution of Tver Region “Tver Regional Clinical Cardiologic Dispensary”, Tver, Russia

Analysis of vegetative effects on heart rhythm is represented during the appearance of arterial fibrillation paroxysms with patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. Gender differences are shown. Prognostic value of time and spectral indices for daily heart rhythm variability is studied.

Key words: gender differences, prognosis, paroxysmal atrial fibrillation, circadian heart rate variability.

Фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается одной из самых распространенных аритмий, встречающейся в клинической практике. Несомненно, что немаловажную роль в пусковом механизме симптоматической ФП играет дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС). В настоящее время, одним из наиболее информативных неинвазивных методов клинико-инструментальной диагностики ФП у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией является

холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) с анализом суточной variability сердечного ритма (ВСР). При этом, по мнению многих авторов, прогностическое значение отдельных показателей ВСР, в том числе, с учетом пола указанных пациентов нуждается в более детальном освещении.

Цели исследования: сравнить временные и спектральные показатели суточной ВСР у здоровых лиц и больных ИБС и АГ, перенесших пароксизмы ФП; выявить гендерные различия показателей ВСР; изучить прогностическое значение изученных характеристик.

Материал и методы. Всего в исследование было отобрано 80 пациентов из обследованных в ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер». Из них сформировали 2 группы: 1-я - 40 больных (20 мужчин и 20 женщин; средний возраст $49,2 \pm 6,8$ лет) ИБС, проявляющейся приступами стабильной стенокардии (СС) I-II функционального класса и АГ I стадии. У указанных больных при выполнении ХМ ЭКГ были зарегистрированы пароксизмы ФП. Критериями исключения служили: постоянная форма ФП, постинфарктный кардиосклероз, пороки сердца, синдром слабости синусового узла, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, церебральные сосудистые нарушения, сердечная недостаточность. 2-ю группу составили 40 обследованных (20 мужчин и 20 женщин; средний возраст $47,5 \pm 5,9$ лет) без ИБС, АГ и ФП. В 1-й и 2-й группах больные были отобраны методом подбора пар. Дизайн исследования включал одномоментное обследование и исследование «случай-контроль». Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование было одобрено Этическим комитетом и выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Тверского государственного медицинского университета (г. Тверь). Пациенты, включенные в данную работу, согласно Хельсинской декларации дали информированное согласие на исследование. Мужчинам и женщинам было выполнено клинико-анамнестическое исследование, ЭКГ, ХМ ЭКГ и анализ суточной ВСР. ХМ ЭКГ было выполнено на аппаратно – программном комплексе «Кардиотехника» (фирма ИНКАРТ, г. Санкт–Петербург). Все больные вели дневник пациента. В нем отмечали изменения в своем самочувствии. При регистрации эпизодов ФП оценивали время их появления в течение суток, количество и продолжительность за время мониторингового наблюдения. Из временных показателей суточной ВСР рассчитывались в миллисекундах (мс): VAR (мс) – вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов RR, AVNN (мс) – средняя длительность нормированного интервала RR (NN), SDNN (мс) – среднее квадратичное отклонение нормированных интервалов RR, PNN50 (в %) – доля смежных нормированных RR – интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, RMSSD (мс) – среднее квадратичное отклонение межинтервальных различий, SDNNIDX (мс) – среднее из 5-минутных стандартных отклонений по всему массиву записи, SDANN (мс) – среднее квадратичное отклонение, вычисленное на базе нормированных интервалов RR, усредненных за каждые 5 минут записи. Спектральный анализ ВСР осуществлялся с расчетом общей мощности спектра (TP-Total Power, mc^2) и относительного вклада по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF-Very Low Frequency) – 0,0033 – 0,04Гц, низких частот (LF-Low Frequency) – 0,04 – 0,15Гц, высоких частот (HF-High Frequency) – 0,15 – 0,4Гц. Кроме этого, был изучен индекс вагосимпатического взаимодействия – отношение мощностей спектров LF/HF в усл. ед. Анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ "Statistica 6.1". Определялись следующие показатели описательной статистики: среднее (M), минимум, максимум, ошибка средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Для анализа различий полученных данных в группах больных был применен критерий Манна-Уитни. Сравнение прогностической значимости параметров ВСР было проведено по показателям: Se (sensitivity) – чувствительности; Sp (specificity) – специфичности; PPV (positive predictive value) – прогностической ценности положительного результата теста; NPV (negative predictive value) – прогностической

ценности отрицательного результата теста, ОШ – отношения шансов. Уровень значимости всех статистических тестов был принят за 0,05.

Результаты и обсуждение.

Анализ временных показателей суточной ВСР выявил определенные различия между 1-й и 2-й группой. Результаты проведенного сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты сравнения временных показателей суточной ВСР у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп (M ± SD)

| Показатель ВСР | Пол | 1-я группа (n=40) | 2-я группа (n=40) |
|----------------|-----|-------------------|-------------------|
| VAR, в мс | М | 1004,1±105,4 | 1107,3±107,8 |
| | Ж | 1044,5±105,6 | 945,8±67,9 |
| AVNN, в мс | М | 855,2±78,5 | 791,3±78,6 |
| | Ж | 862,9±87,5 | 783,1±74,5 |
| SDNN, в мс | М | 143,8±13,9 | 137,1±11,6 |
| | Ж | 129,7±12,6* | 139,1±13,8 |
| PNN50, в % | М | 10,4±1,3** | 4,8±0,5 |
| | Ж | 8,7±0,7** | 4,7±0,4 |
| RMSSD, в мс | М | 34,7±3,5* | 22,9±2,4 |
| | Ж | 32,3±3,4* | 23,8±0,3 |
| SDNNIDX, в мс | М | 52,4±4,9 | 45,9±4,2 |
| | Ж | 40,5±4,1 | 44,6±5,1 |
| SDANN, в мс | М | 127,9±12,8 | 128,5±12,7 |
| | Ж | 114,3±11,5 | 130,2±13,1 |

Примечание: здесь и далее: звездочками * и ** отмечены различия между группами $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, значения PNN50 у мужчин и женщин 1-й группы оказались выше, чем во 2-й (на 116,7% и 85,1% соответственно; оба $p < 0,01$). Известно, что указанный показатель отражает частоту появления быстрых изменений ритма, характерных для преобладания парасимпатических влияний. Можно заключить, что, у пациентов 1-й группы возникновение пароксизмов ФП связано с доминированием ПСНС, причем, независимо от пола.

При этом, параметр RMSSD демонстрировал аналогичную динамику. В 1-й группе он был больше, чем у мужчин и женщин во 2-й группе (на 51,5% и 35,7% соответственно; оба $p < 0,01$). Известно, что указанный показатель не содержит медленноволновых составляющих сердечного ритма. Возрастание его значений в определенной степени отражает активность автономного контура регуляции. Можно полагать, что увеличение RMSSD в 1-й группе в целом свидетельствует о большей активности ПСНС. При этом, гендерных особенностей временных характеристик суточной ВСР у больных 1-й и 2-й групп выявить не удалось.

В то же время, определенные различия были получены для спектральных характеристик. Результаты данного исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты сравнения спектральных показателей суточной ВСР у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп (M ± SD)

| Показатель ВСР | Пол | 1-я группа (n=40) | 2-я группа (n=40) |
|---------------------|-----|-------------------|-------------------|
| TP, мс ² | М | 2812,9±286,3 | 3073,8±310,5 |

| | | | |
|----------------------|---|---------------|--------------|
| | Ж | 1722,8±174,5* | 2505,5±260,3 |
| VLF, мс ² | М | 1779,2±167,4 | 1901,2±182,6 |
| | Ж | 1123,4±115,6* | 1600,3±159,4 |
| LF, мс ² | М | 756,8±67,4* | 931,8±95,4 |
| | Ж | 388,3±39,5* | 679,1±64,7 |
| HF, мс ² | М | 276,9±25,7 | 240,7±25,2 |
| | Ж | 211,2±22,4 | 226,2±25,4 |
| LF/HF, усл. ед. | М | 4,6±0,4* | 5,2±0,5 |
| | Ж | 2,5±0,2* | 3,6±0,3 |

Как следует из данных, представленных в табл. 3, показатели TP и VLF у женщин 1-й группы оказались ниже, чем во 2-й группе (на 31,2% и 29,8% соответственно; оба $p < 0,05$). При этом, в 1-й группе нашли гендерные различия. Так, у мужчин, значения TP и VLF были выше, чем у женщин (на 38,7% и 36,8% соответственно; оба $p < 0,01$). Хотя, во 2-й группе различий спектральных характеристик ВСП у мужчин и женщин выявить не удалось. Таким образом, уменьшение общей мощности спектра у пациенток 1-й группы свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Это утверждение не противоречит данным литературы. Хотя мнения авторов не столь однозначны. С одной стороны снижение ВСП ассоциируют с более высокой заболеваемостью и смертностью. С другой отмечают, что у больных ИБС уменьшение значений ВСП может указывать на наличие выраженного коронарного атеросклероза. В другой публикации дисфункция ВНС рассматривается как один из факторов риска ИБС. В ней отражены результаты плановой коронароангиографии (КАГ) у 236 больных СС. В итоге делается вывод, что динамика отдельных показателей ВСП коррелирует с данными КАГ и тяжестью поражения коронарных артерий.

В нашем исследовании значения LF у мужчин и женщин в 1-й группе были меньше, чем в 2-й (на 18,7% и 42,8% соответственно; оба $p < 0,05$). Хотя, в 1-й группе обнаружили половые различия указанного показателя. У мужчин он был выше, чем у женщин (на 48,6%; $p < 0,01$). В литературе мощность спектра LF как отражение сосудистого тонуса и барорефлекторных процессов. Снижение LF у женщин по сравнению с мужчинами, на наш взгляд, свидетельствует о большей активности у них симпатических влияний. Полученные результаты не противоречат данным литературы.

Вместе с тем, индекс LF/HF у мужчин и женщин 1-й группы был ниже, чем во 2-й группе (на 11,5% и 30,6% соответственно; оба $p < 0,05$). Авторы отмечают, что увеличение этого показателя свидетельствует преобладании симпатической нервной системы (СНС), а уменьшение говорит о доминировании влияний парасимпатической нервной системы (ПСНС). Можно полагать, что в нашем исследовании, в целом, возникновение ФП было связано с усилением влияний ПСНС. Хотя, это положение не столь однозначно. Так, в 1-й группе у мужчин отношение LF/HF было выше, чем у женщин (на 45,6%; $p < 0,01$). Полученные результаты отличаются от данных, приведенных авторами. Возможно, это объясняется относительным увеличением симпатических влияний с возрастом. В одной публикации авторы делают вывод, что увеличение индекса LF/HF положительно коррелирует с возрастом. При этом, у женщин тонус ПСНС выше, чем у мужчин. В конечном итоге отмечено, что нарушения ВСП следует изучать дифференцированно с учетом возраста, пола и имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В дальнейшем, с учетом полученных различий, нами было проведено исследование «случай-контроль». По его данным провели анализ Se, Sp, PPV, NPV и ОШ временных и спектральных показателей суточной ВСП у больных ИБС и АГ, перенесших пароксизм ФП. Результаты данного изучения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты анализа Se, Sp, PPV, NPV и ОШ показателей суточной ВСП у больных ИБС и АГ, перенесших пароксизм ФП

| Показатель ВСП | Пол | Se (в %) | Sp (в %) | PPV (%) | NPV (в %) | ОШ (усл. ед.) |
|----------------|-----|----------|----------|---------|-----------|---------------|
| PNN50 | М | 75,0 | 51,9 | 40,9 | 17,6 | 2,2 |
| | Ж | 44,1 | 82,3 | 76,9 | 47,1 | 2,7 |
| RMSSD | М | 44,0 | 76,2 | 68,7 | 46,7 | 1,5 |

| | | | | | | |
|-------|---|------|------|------|------|-----|
| | Ж | 40,0 | 79,4 | 74,1 | 52,6 | 1,6 |
| TP | М | 75,0 | 39,1 | 58,3 | 42,9 | 1,8 |
| | Ж | 78,4 | 61,0 | 73,6 | 33,3 | 2,4 |
| LF | М | 70,8 | 37,9 | 56,7 | 46,5 | 1,4 |
| | Ж | 82,3 | 61,7 | 76,4 | 31,2 | 2,5 |
| LF/HF | М | 72,7 | 42,8 | 58,6 | 43,7 | 2,0 |
| | Ж | 75,0 | 67,6 | 78,0 | 50,0 | 2,2 |

Как следует из данных, представленных в таблице 3, из временных характеристик ВСР у мужчин высокая чувствительность была найдена для PNN50, а специфичность – для RMSSD (Se – 75,0% и Sp – 76,2% соответственно). Однако, ОШ были выше для показателя PNN50, чем для RMSSD (2,2 и 1,5 усл. ед. соответственно). Можно заключить, что развитие ФП у указанных пациентов в большей степени ассоциируется с возрастанием значений параметра PNN50. В то же время, у мужчин чувствительность TP, LF и LF/HF была выше, чем специфичность (Se – 75,0%; 70,8%; 72,7% и Sp – 39,1%; 37,9%; 42,8% соответственно). Хотя ОШ оказались больше у параметров LF/HF и TP (ОШ – 2,0 и 1,8 усл. ед. соответственно).

Наряду с этим, у женщин параметры PNN50 и RMSSD демонстрировали высокую специфичность и низкую чувствительность (Sp – 82,3%; 79,4% и Se – 44,1%; 40,0% соответственно). Вместе с тем, ОШ для PNN50 оказались больше, чем для RMSSD (2,7 и 1,6 усл. ед. соответственно).

Кроме этого, у женщин спектральные характеристики TP, LF и LF/HF демонстрировали высокие чувствительность, специфичность и положительное прогностическое значение (Se – 78,4%; 82,3%; 75,0%; Sp – 61,0%; 61,7%; 67,6%; PPV – 73,6%; 76,4%; 78,0% соответственно). Однако, ОШ для TP и LF оказались выше, чем для LF/HF (2,4; 2,5 и 2,2 усл. ед. соответственно).

Можно отметить, что, несомненно, дисбаланс ВНС изменяет электрофизиологические свойства предсердной проводимости и повышает уязвимость к аритмии. При этом, на наш взгляд, наряду с электрическим и структурным ремоделированием, в комплексной оценке риска развития ФП, особенно на ранних стадиях ее пароксизмальной формы, немаловажную роль играет анализ симпатико-парасимпатического взаимодействия. В этом плане весьма информативным неинвазивным методом клинко-инструментального обследования является ХМ ЭКГ с анализом суточной ВСР. Авторы отмечают, что в отсутствие ССЗ повышение тонуса ПСНС ассоциируется с возникновением пароксизма ФП. Хотя, по нашим наблюдениям не все показатели ВСР имеют высокое прогностическое значение.

Заключение. Таким образом, анализ суточной ВСР при возникновении пароксизма ФП позволяет получить важную информацию о преобладании симпатического или парасимпатического отдела ВНС. В целом, появление приступа, независимо от пола, ассоциируется с усилением влияний ПСНС. На это может указывать повышение значений PNN50 и RMSSD у мужчин и женщин более 10,4% и 34,7мс; 8,7% и 32,3мс соответственно. Среди спектральных характеристик суточной ВСР высокое прогностическое значение демонстрировали у мужчин - LF/HF и TP, у женщин - TP, LF и LF/HF.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Махинова М.М. Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты // Кардиосоматика. – 2015; Т.6:2:38 – 47.

2. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Вариабельность ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с рецидивирующей фибрилляцией предсердий // Российский медицинский журнал. – 2012;1:61– 63.
3. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Клинико-функциональные особенности и прогноз у больных с фибрилляцией предсердий различной этиологии после операции радиочастотной аблации // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011; 5:54–58.
4. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной вариабельности ритма сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011;7:45 – 49.
5. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. и др. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с фибрилляцией предсердий по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы и пульсоксиметрии // Вестник аритмологии. – 2011; 63: 22 – 27.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Национальные рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва. – 2012: 100с.
7. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств ВНОА. Москва. – 2013:595с.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины // Москва. Изд-во: «Медиа Сфера». – 1998: 345с.
9. Шпак Л.В. Кардиоинтервалография и ее клиническое значение. Тверь. – 2002; 232с.
10. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R. et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart // J Clin Monit Comput. – 2013;27(3):259 – 64.
11. Agarwal SK, Soliman EZ. ECG abnormalities and stroke incidence // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2013;11(7):853–61.
12. Brito Díaz B, Alemán Sánchez JJ, Cabrera de León A. Resting heart rate and cardiovascular disease // Med Clin (Barc). – 2014;143(1):34 – 8.