

На правах рукописи



Осипова Марина Сергеевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Смоленск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Царёва Валентина Михайловна

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделом клинической кардиологии, г. Кемерово

Чумакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, г. Барнаул

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Защита диссертации состоится «19» июня 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают первое место в структуре смертности взрослого населения [Российское кардиологическое общество, 2020]. Частота их выявления возрастает в пожилом и старческом возрасте [Статистические материалы Министерства здравоохранения РФ, 2013]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно от болезней системы кровообращения умирает около 17,5 миллионов человек [ВОЗ, 2019].

Наиболее частой причиной смерти у подавляющего числа умерших является ишемическая болезнь сердца (ИБС). У женщин до наступления менопаузы ИБС встречается реже, по причине того, что эстрогены оказывают протективное действие на сосудистую стенку и кардиомиоциты [Тао Х.У. et al., 2016]. Однако, с наступлением менопаузы процент заболеваемости у женщин возрастает и достигает пика к возрасту 65–75 лет [Regitz-Zagrosek V. et al., 2022]. Женщины имеют более высокую смертность от ИБС (даже с поправкой на возраст) и другие факторы риска развития ССЗ, чем мужчины [Vogel B. et al., 2021].

ИБС часто осложняется нарушениями сердечного ритма, одним из которых является фибрилляция предсердий (ФП). ФП страдает около 43,6 млн человек [Ding M. et al., 2018], а к 2050 году ожидается увеличение числа пациентов с данной аритмией в 2-3 раза [Eisen A. et al., 2016; Nielsen J.C. et al., 2020]. ФП увеличивает риск возникновения инсульта в 5 раз, а так же повышает связанную с ним смертность в 2 раза, способствует развитию сердечной недостаточности, снижению повседневной функциональной активности [Dietzel J. et al., 2018; Gallinoro E. et al., 2019; Glikson M. et al., 2021]. В настоящее время доля кардиоэмболических инсультов достигает 30% среди всех ишемических нарушений мозгового кровообращения [Певзнер В.А. и соавт., 2017]. Около 40% всех госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца приходится на ФП, а за последние 20 лет она выросла на 66% [Sholnikova M.A. et al., 2020;

Миронов Н.Ю. и соавт., 2021], что не может не отразиться на экономике [Бойцов С.А. и соавт., 2014].

Несмотря на то, что пароксизмы чаще встречаются у мужчин, женщины имеют значительно более высокий риск инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, у них отмечена более высокая степень инвалидизации ввиду осложнений аритмии и, соответственно, более низкое качество жизни [Fang M.C. et al., 2005; Rago A. et al., 2023]. Женский пол рассматривается как фактор риска инсульта и других тромбоэмболий у больных с ФП [Go A.S. et al., 2001].

Представляется актуальным изучение факторов, ассоциированных с повышенным риском развития пароксизмальной формы ФП у женщин с ИБС в постменопаузе. Наиболее раннее выявление этих факторов поможет предупредить развитие данной аритмии, и, следовательно, снизить смертность, инвалидизацию, число госпитализаций, улучшить качество жизни пациентов.

Степень разработанности темы исследования. Интерес к изучению сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца, не угасает. До сих пор ИБС рассматривают как мужскую болезнь, что приводит к недооценке ее развития у женской половины населения [Jiménez-Quevedo P. et al., 2023]. С возрастом у женщин в постменопаузальном периоде проявления атеросклероза постепенно нарастают. Заболеваемость ИБС у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин аналогичного возраста [Лебедева А.Ю. и соавт., 2011].

Особенно важным является изучение факторов риска развития осложнений ИБС: повышенное АД [Чазова И.Е. и соавт., 2014; Williams B. et al., 2018], высокая ригидность сосудистой стенки [Drager L.E. et al., 2010], дисбаланс вегетативной нервной системы [Гиляревский С.Р., 2014], нарушения дыхания во сне [Zhao L.P. et al., 2015; Wong J.K. et al., 2015; Yousef I. et al., 2018].

Становится актуальным выполнение исследования по комплексной оценке клинико-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у женщин

с ИБС и пароксизмальной ФП, что позволит повысить эффективность профилактики возникновения этой аритмии и её осложнений.

Цель исследования. Изучить некоторые клиничко-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и приверженность к лечению у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузальном периоде.

Задачи исследования:

1. Оценить длительность коррегированного интервала QT, его дисперсию, вегетативную регуляцию сердечной деятельности у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Проанализировать взаимосвязь процессов реполяризации желудочков с параметрами вариабельности сердечного ритма.
2. Изучить частоту и структуру наджелудочковых и желудочковых аритмий у данной категории больных.
3. Проанализировать суточный профиль АД и суточную жесткость сосудистой стенки у пациенток с ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий.
4. Проанализировать нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и фибрилляцией предсердий.
5. Оценить приверженность к терапии пероральными антикоагулянтами у пациенток с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев.

Научная новизна исследования. Впервые установлена взаимосвязь между параметрами реполяризации желудочков у женщин с ИБС и развитием пароксизмальной фибрилляции предсердий. Рассчитаны шансы развития фибрилляции предсердий при транзиторном удлинении $QTc \geq 450$ мс.

Впервые определено, что наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий, что проявляется снижением общей вариабельности сердечного ритма, связанной с активацией симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Впервые

рассчитаны отношения шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий в зависимости от величины SDNN. Определена линейная регрессионная зависимость показателя rMSSD и QTc min.

Впервые определена вероятность регистрации фибрилляции предсердий при наличии парных наджелудочковых экстрасистол и эпизодов наджелудочковой тахикардии у женщин с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Впервые определены отношения шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий с учётом циркадного ритма АД у пациенток ИБС в постменопаузе.

Впервые рассчитаны отношения шансов развития фибрилляции предсердий у женщин постменопаузального периода с ИБС в зависимости от величины индекса аугментации при анализе показателей суточной артериальной ригидности и степени тяжести нарушений дыхания во сне.

Впервые разработан алгоритм прогнозирования возникновения пароксизмальной фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в постменопаузе.

Установлена недостаточная приверженность пациенток с ИБС и фибрилляцией предсердий в постменопаузе к терапии прямыми пероральными антикоагулянтами по шкале «Общая фактическая приверженность» при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев терапии. Впервые установлены ведущие причины отказа от лечения антикоагулянтами у женщин с ИБС в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость. Проведена комплексная оценка изучаемых показателей процессов реполяризации желудочков, вариабельности сердечного ритма, структуры наджелудочковых и желудочковых аритмий, суточного профиля АД, суточной жесткости сосудистой стенки, нарушений дыхания во сне. Результаты работы позволили определить факторы риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в постменопаузе и разработать алгоритм прогнозирования её возникновения. Разработанный алгоритм даёт возможность выделить группу повышенного риска по развитию ФП у женщин с ИБС в постменопаузе и своевременно предпринять

меры по выбору или корректировке терапии, ориентированной на профилактику её формирования.

Методология и методы исследования. В поперечное (одномоментное) исследование включено 123 женщины. Основная группа представлена 88 больными с хроническими формами ИБС и пароксизмальной формой ФП. Группу сравнения составили 35 женщин с хроническими формами ИБС без данной аритмии. В продольное (проспективное) исследование включено 57 женщин основной группы.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского университета, на базе отделения общей кардиологии Смоленской областной клинической больницы г. Смоленска (главный врач Л.И. Волынец).

В работе использовали клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследований

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изменение процессов реполяризации желудочков, дисбаланс вегетативной нервной системы и патологическая наджелудочковая эктопическая активность ассоциированы с пароксизмальной фибрилляцией предсердий у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде.

2. Увеличение жесткости сосудистой стенки, нарушение суточного профиля АД вносят существенный вклад в развитие фибрилляции предсердий у пациенток с ИБС в постменопаузе.

3. Нарушения дыхания во сне предрасполагают к появлению пароксизмальной фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде.

4. Женщины с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий имеют недостаточную приверженность к лечению пероральными антикоагулянтами, особенно в первые 6 месяцев терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом клинического материала с

использованием комплекса методов функциональной диагностики, применением статистической обработки полученных результатов при непосредственном участии автора в получении и анализе данных.

Материалы диссертации представлены на VIII-й, X-ой, IX-ой и XI-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2020-2023); V-ой, VI-ой и VII-ой Всероссийской научно-практической конференций Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2021-2023); 1-st All Wales Undergraduate Cardiology Conference (постерный доклад, Уэльс, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Смоленск, 2023).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации и свидетельство о регистрации базы данных №2023622619 от 31.07.2023г.

Внедрение результатов исследования. Основные научно-практические положения и результаты диссертации внедрены в практику ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (г. Смоленск), ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» (г. Смоленск, начальник госпиталя М.И. Войтов), ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №5» (г. Калуга, главный врач Е.М. Дружинина), ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» (Смоленская обл., г. Вязьма, главный врач Н.А. Фролова), в образовательный процесс кафедр пропедевтики внутренних болезней, терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Личный вклад автора состоит в проведении анализа отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, выполнении

клинического обследования пациенток, анализа процессов реполяризации желудочков, структуры наджелудочковых и желудочковых аритмий, variability сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, выполнение суточного мониторирования АД с оценкой суточного профиля АД и суточной ригидности сосудов, проведение респираторного мониторирования, анкетирование пациенток по шкале «NoSAS» и шкале приверженности «Общая фактическая приверженность». Автором выполнен анализ, интерпретация и обобщение полученных данных, их статистическая обработка, создание базы данных, изложение полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов к публикации.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа содержит 30 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 257 литературных источников, из них 97 – отечественных и 160 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап: поперечное (одномоментное) исследование. В него включено 123 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, из них 88 пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (I группа – основная) и 35 женщин с хроническими формами ишемической болезни сердца без ФП (II группа – группа сравнения). Второй этап представлял собой продольное (проспективное) исследование, в которое включено 57 женщин основной группы. Оценка приверженности по шкале НОДФ «Общая фактическая приверженность» проводилась в ходе продольного (проспективного) исследования через 6 и 12 месяцев.

Все пациентки выразили добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (№ 1 от 13.05.2019).

Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток ($M \pm SD$); (Me (25%; 75%))

Показатель	Основная группа (n=88)	Группа сравнения (n=35)	p
Возраст, лет	69,2±8,2	68,7±7,6	>0,05
Ожирение (ИМТ >30), n (%)	34 (38,6)	13 (37,1)	>0,05
Курящих, n (%)	9 (10,2)	3 (8,6)	>0,05
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	64 (72,7)	24 (68,6)	>0,05
Длительность постменопаузы, лет	14,7 (9;21)	14,4 (8;19)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	34 (38,6)	12 (34,3)	>0,05
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	54 (61,4)	23 (65,7)	>0,05
АГ 1-2 ст, n (%)	84 (95,5)	32 (91,4)	>0,05
САД, мм рт. ст.	146,7±10,8	144,6±12,2	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	92,2±10,2	89,8±9,8	>0,05
ЧСС, в мин.	78,6 (72;87)	74,2 (69;82)	>0,05

Для обследования пациенток использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Всем пациенткам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокард–Холтер» (НИМП ЕСН, Россия), суточное мониторирование АД («BPLab Vasotens 24» (Пётр Телегин, Россия) с программным обеспечением «Оценка жесткости сосудистой стенки», респираторное мониторирование («SomnoCheck micro CARDIO» (Weinmann, Германия).

Оценка риска развития апноэ сна проводилась по шкале «NoSAS».

Оценка приверженности к антикоагулянтной терапии проводилась по шкале «Общая фактическая приверженность» в течение 6 и 12 месяцев лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0. При нормальном распределении числовые значения представляли в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При распределении, отличным от нормального, – в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ((25-го; 75-го перцентилей). Достоверность различий количественных признаков оценивали при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерия Вилкоксона – Манна-Уитни (при непараметрическом). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Оценка значимости различий между группами производилась при помощи критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса или двустороннего критерия Фишера. Влияние фактора анализировалось путем расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ. С целью оценки влияния различных факторов на изучаемые явления применен однофакторный линейный регрессионный анализ с получением уравнения линейной регрессии и построением графиков рассеивания.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Процессы реполяризации желудочков и вегетативной регуляции сердечной деятельности у женщин с ИБС и ФП

Нами проанализированы показатели процессов реполяризации желудочков у женщин I и II группы (табл. 2). Средний интервал QTc за сутки в I и II группе находился в пределах нормы и достоверно не различался ($p > 0,05$). Однако, транзиторное удлинение интервала QTc значительно чаще (на 20,4%) регистрировалось у пациенток основной группы по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 3,9$ с поправкой Йетса; $p = 0,04$). Наблюдалось увеличение QTcd в основной группе относительно контроля (различия составили 24,9%, $p < 0,01$). В группе пациенток с ИБС и ФП выявлялись значимые различия ($p < 0,05$) в величине Slope QT/RR за ночь, который был на 0,06 мс (35,3%) меньше по сравнению с пациентками, не имеющими данной аритмии.

Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин с ИБС в зависимости от наличия ФП (M±SD); (Me 25;75)

Показатели	I группа n=88	II группа n=35	p
QTc, мс	437,6±16,6	428,3±18,4 мс	p>0,05
QTcd, мс	86,8±12,8	65,2±14,3	p<0,01
QTc min, мс	399,3±17,6	404,3±16,8	p>0,05
QTc max, мс	486,1±19,6	469,5±20,2	p<0,05
QTc>450мс, n (%)	33(37,5%)	6(17,1%)	p<0,05
QTc>450мс, % времени мониторингования	12,9	8,1	p>0,05
Общая продолжительность эпизодов QTc>450мс (мин)	186,4(170;196)	116,8(108;123)	p>0,05
Slope QT/RR сутки, мс	0,19(0,14;0,25)	0,22(0,18;0,26)	p>0,05
Slope QT/RR день, мс	0,21(0,16;0,25)	0,24(0,19;0,28)	p>0,05
Slope QT/RR ночь, мс	0,11(0,07;0,16)	0,17(0,12;0,23)	p<0,05

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития фибрилляции предсердий при транзиторном увеличении QTc≥450 мс. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Отношение шансов развития ФП при транзиторном увеличении QTc≥450 мс

Показатели	Развитие ФП		
	OR	95% ДИ	P*
QTcd ≥450мс	2,9	1,1 – 7,7	<0,05

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – χ^2 с поправкой Йейтса

Расчёт отношения шансов развития ФП показал, что вероятность регистрации данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном QTc ≥450 мс.

Полученные нами результаты указывают на более выраженное изменение электрофизиологических параметров, характеризующих фазу реполяризации, у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

В ходе исследования проведена оценка временного анализа вариабельности сердечного ритма в I и II группе (табл. 4).

Таблица 4

Показатели вариабельности сердечного ритма у женщин с ИБС в зависимости от наличия ФП (M±SD), (Me 25; 75)

Показатели	I группа, n=88	II группа, n=35	p
SDNN, мс	121,8(108;134)	134,3(114;153)	p<0,05
SDANN, мс	117,2(96;131)	125,6(112;138)	p>0,05
PNN 50, %	6,5±1,2	7,2±1,5	p>0,05
RMSSD, мс	34,1±7,8	37,8±6,4	p>0,05

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) достоверно снижен на 12,5 мс (9,4%) по сравнению с группой пациенток с ИБС, не имеющих данной аритмии (p<0,05). Таким образом, наиболее выраженный вегетативный дисбаланс выявляется в группе женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития пароксизмальной ФП в основной группе. Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе при величине SDNN<120 мс вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 3,25 раз выше (95% ДИ 1,04-10,14; p<0,05 по двустороннему критерию Фишера).

Частота и структура наджелудочковых и желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде

Анализ структуры наджелудочковых нарушений ритма сердца, полученной в ходе ХМ ЭКГ, представлен в таблице 5.

Практически у всех пациенток обеих групп зарегистрировались одиночные наджелудочковые экстрасистолы (98,8%, 94,3% соответственно). Парные суправентрикулярные ЭС и пробежки НЖТ на 9,5% и 13,5% чаще встречались в группе женщин с ФП, однако различия были статистически незначимы (p>0,05). При совместном сравнении парных НЖЭ и эпизодов НЖТ было определено, что

значимо чаще (на 23%) эти аритмии встречались у больных I группы по сравнению с пациентками II группы ($\chi^2=6,39$; $p=0,012$).

Таблица 5

Структура наджелудочковых нарушений ритма сердца по данным ХМ ЭКГ у женщин с ИБС в зависимости от наличия ФП

Аритмии	I группа (n=88)		II группа (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Одиночные ЭС	87	98,8	33	94,3	$p>0,05$
Парные ЭС	36	40,9	11	31,4	$p>0,05$
Эпизоды НЖТ	32	36,4	8	22,9	$p>0,05$
Парные ЭС + эпизоды НЖТ	68	77,3	19	54,3	$p<0,05$

У более половины женщин как основной группы, так и группы сравнения, регистрировались желудочковые аритмии (56,9% и 51,4% соответственно). Достоверных различий между группами по частоте и структуре желудочковых нарушений ритма нами не выявлено.

Расчёт отношения шансов показал (табл. 6), что у женщин с ИБС в постменопаузе наличие одновременно парных суправентрикулярных экстрасистол и пробежек наджелудочковой тахикардии увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,86 раз.

Таблица 6

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП			
	OR	S	95% ДИ	p
Парные НЖЭ и эпизоды НЖТ	2,86	0,42	1,25-6,57	$p^*<0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; S – стандартная ошибка отношения шансов; p^* – критерий χ^2

Суточный профиль АД, артериальная ригидность у женщин при ИБС и ФП

Из представленных данных (табл. 7) видно, все типы суточного профиля АД встречались у больных обеих групп. Анализируя результаты между группами,

установлено, что «dipper» регистрировался на 15,1% чаще у пациенток без аритмии, однако различия не были статистически значимы ($p>0,05$). Типы «non-dipper» и «night-peaker» чаще (на 22%) встречались у женщин с пароксизмальной формой ФП (χ^2 с поправкой Йейтса=4,13; $p=0,043$).

Таблица 7

Суточный профиль АД у пациенток с ИБС

Тип суточного профиля	I группа (n=88)		II группа (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
«dipper»	37	42,1	20	57,2	$p>0,05$
«over dipper»	9	10,2	6	17,1	$p>0,05$
«non dipper» + «night-peaker»	42	47,7	9	25,7	$p<0,05$

Учитывая полученные результаты, нами произведен расчёт отношения шансов, который показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе суточный профиль АД «non dipper», «night-peaker» увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,64 раза (95% ДИ 1,11-6,27; χ^2 с поправкой Йейтса $p<0,05$).

Среднесуточные параметры сосудистой жесткости у пациенток с ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной ФП представлены в таблице 8.

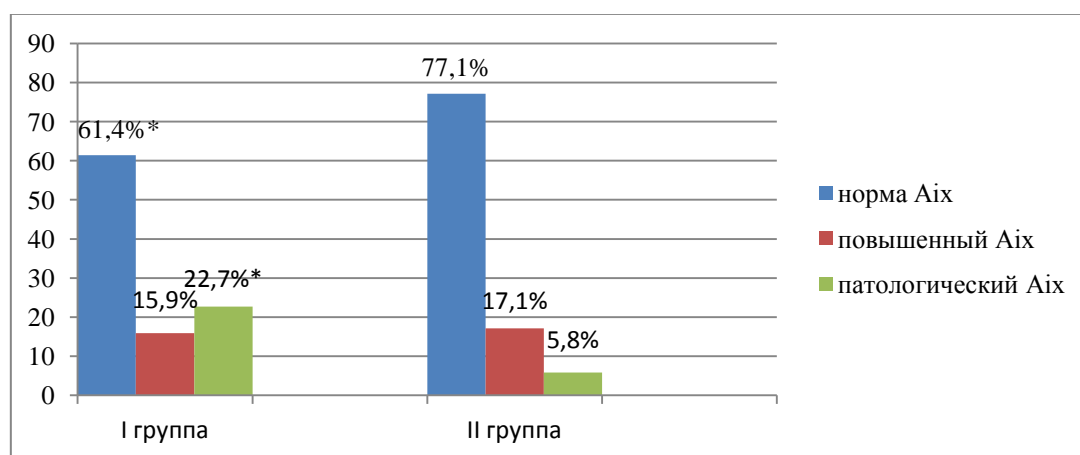
Таблица 8

Результаты среднесуточной артериальной ригидности у больных ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной ФП ($M\pm SD$); (Me (25; 75%))

Показатели	I группа	II группа	p
RWTT 100-60, мс	133,8 (125,4; 139,7)	147,9 (139,5; 154,1)	$p<0,05$
PWV 100-60, м/с	10,2 (9,1; 10,7)	8,6 (7,9; 9,2)	$p<0,05$
ASI 100-60, мм.рт.ст.	149,4 (142,6; 158,1)	129,6 (123,9; 137,4)	$p<0,05$
AASI, усл. ед.	0,41 (0,34; 0,49)	0,34 (0,28; 0,40)	$p>0,05$
Aix 75, %	-8,7 \pm 4,6	- 22,3 \pm 7,8	$p<0,05$
dP/dt max, мм.рт.ст.	646,5 \pm 114,6	641,9 \pm 112,1	$p>0,05$

Время распространения отраженной волны (RWTT) достоверно ниже (на 14,1%), скорость пульсовой волны (RWV), индекс ригидности артерий (ASI) и индекс аугментации (Aix 75) значимо выше (на 15,7%, 13,3% и 13,6%) в группе женщин ИБС и пароксизмальной ФП.

У 34 пациенток (38,6%) основной группы и у 8 пациенток (22,9%) группы сравнения индекс аугментации был выше нормы (Aix75> - 10%). Учитывая полученные данные, мы разделили группы пациенток с индексом аугментации выше нормы по частоте регистрации патологического и повышенного Aix75 в обеих группах. Полученные результаты представлены на рисунке 1.



* $p < 0,05$ I группа по сравнению со II группой

Рисунок 1. Частота регистрации нормального, повышенного и патологического Aix75 в I и II группах

При анализе данных между группами видно, что в группе женщин с ФП значимо чаще (на 16,9%) регистрировались больные с патологических Aix 75, т.е.>10 ($p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера).

Нами был произведен расчет отношения шансов развития пароксизмальной ФП в зависимости от величины индекса аугментации (табл. 9).

Согласно полученным данным, при регистрации патологического индекса аугментации у женщин ИБС в постменопаузе увеличивается вероятность развития пароксизмальной ФП в 4,85 раза.

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП от величины $Aix75$

Показатель	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
$Aix75 < -10\%$	0,47	0,19-1,16	$p^* > 0,05$
$-10\% \leq Aix75 \leq 10\%$	0,91	0,32-2,61	$p\# > 0,05$
$Aix75 > 10\%$	4,85	1,07-22,01	$p\text{£} < 0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p^* – критерий χ^2 ; $p\#$ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; $p\text{£}$ – двусторонний критерий Фишера

Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и ФП

Почти 60% пациенток с ИБС и ФП имели нарушений дыхания во сне (НДС), тогда как во II группе таких пациенток было на 20,8% меньше ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,038$).

Сравнение I и II группы (рис.2,3) показывает, что нарушения дыхания во сне легкой степени тяжести регистрировались без значимых различий (31,8% и 28,5% соответственно). Обструктивное апноэ сна (ОАС) средней степени чаще (на 13%) регистрировалось в группе пациенток с ФП ($p > 0,05$ по двустороннему критерию Фишера). Далее мы объединили пациенток, имеющих среднюю и тяжелую степень апноэ. Больные со средней и тяжелой степенью апноэ были на 17,5% чаще в I группе ($p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера).

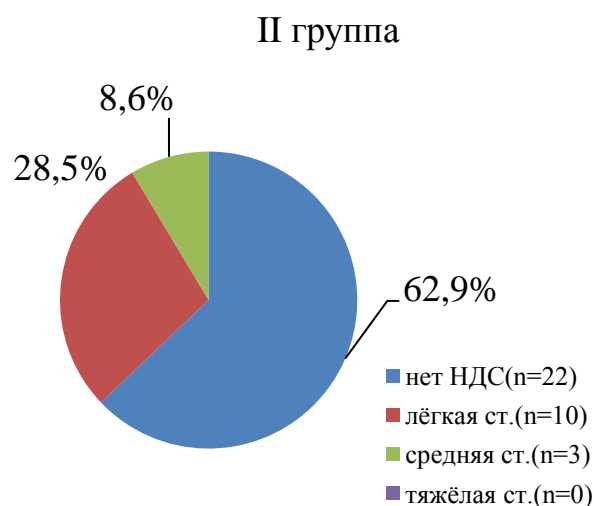
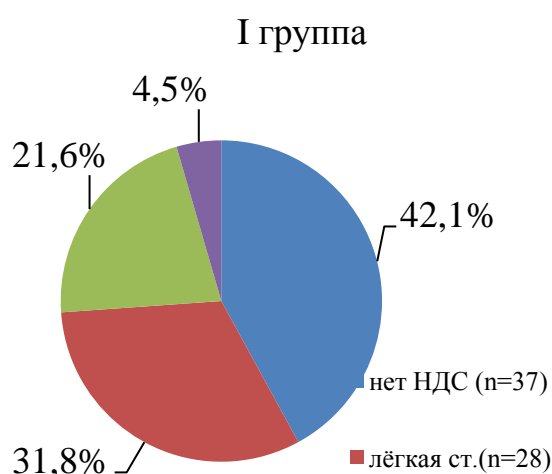


Рисунок 2. Степень тяжести НДС в I группе
во II группе

Рисунок 3. Степень тяжести НДС

Расчет шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий представлен в таблице 10.

Таблица 10

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
Нарушения дыхания во сне (НДС)	2,3	1,04-5,22	p* < 0,05
Легкая степень НДС	1,17	0,49-2,76	p* > 0,05
Средняя степень НДС	2,94	0,81-10,65	p# > 0,05
Тяжелая степень НДС	-	-	p# > 0,05
средняя+тяжелая степени НДС	3,77	1,05-13,51	p# < 0,05

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p* – критерий χ^2 ;

p# – двусторонний критерий Фишера

Расчёт отношения шансов показал, что индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 соб./час у женщин с ИБС в постменопаузе увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,3 раза, а ИАГ ≥ 15 соб./час – в 3,77 раза.

Таблица 11

Результаты анкетирования по шкале «NoSAS» у женщин с пароксизмальной ФП и ИАГ ≥ 15 соб./час

Параметры шкалы	I группа с ИАГ ≥ 15 соб./час (n=23)	
	абс.	%
Окружность шеи > 40 см	9	39,1
ИМТ 25-30 кг/м ²	8	34,8
ИМТ > 30 кг/м ²	15	65,2
Храп	21	91,3
Возраст > 55 лет	23	100

Подгруппу женщин с ФП, имеющих среднюю и тяжелую степень апноэ сна, составили 23 пациентки (26,1%). Анкетирование по шкале «NoSAS» выявило, что 91,3% пациенток имели ≥ 8 баллов по данной шкале, что подтверждает у них

высокий риск апноэ сна. Сумма баллов по шкале «NoSAS» варьировала от 7 до 15. Средний балл составил 11 (9;15). Результаты анкетирования представлены в таблице 11.

Таким образом, в результате проведенного комплексного клинико-функционального обследования пациенток с ИБС в постменопаузе для стратификации риска развития ФП нами разработан алгоритм (рис. 4). Данный алгоритм построен на основе комплексного исследования процессов реполяризации желудочков, variability сердечного ритма, структуры наджелудочковых нарушений ритма, суточного ритма АД, суточной ригидности сосудов, нарушений дыхания во сне.

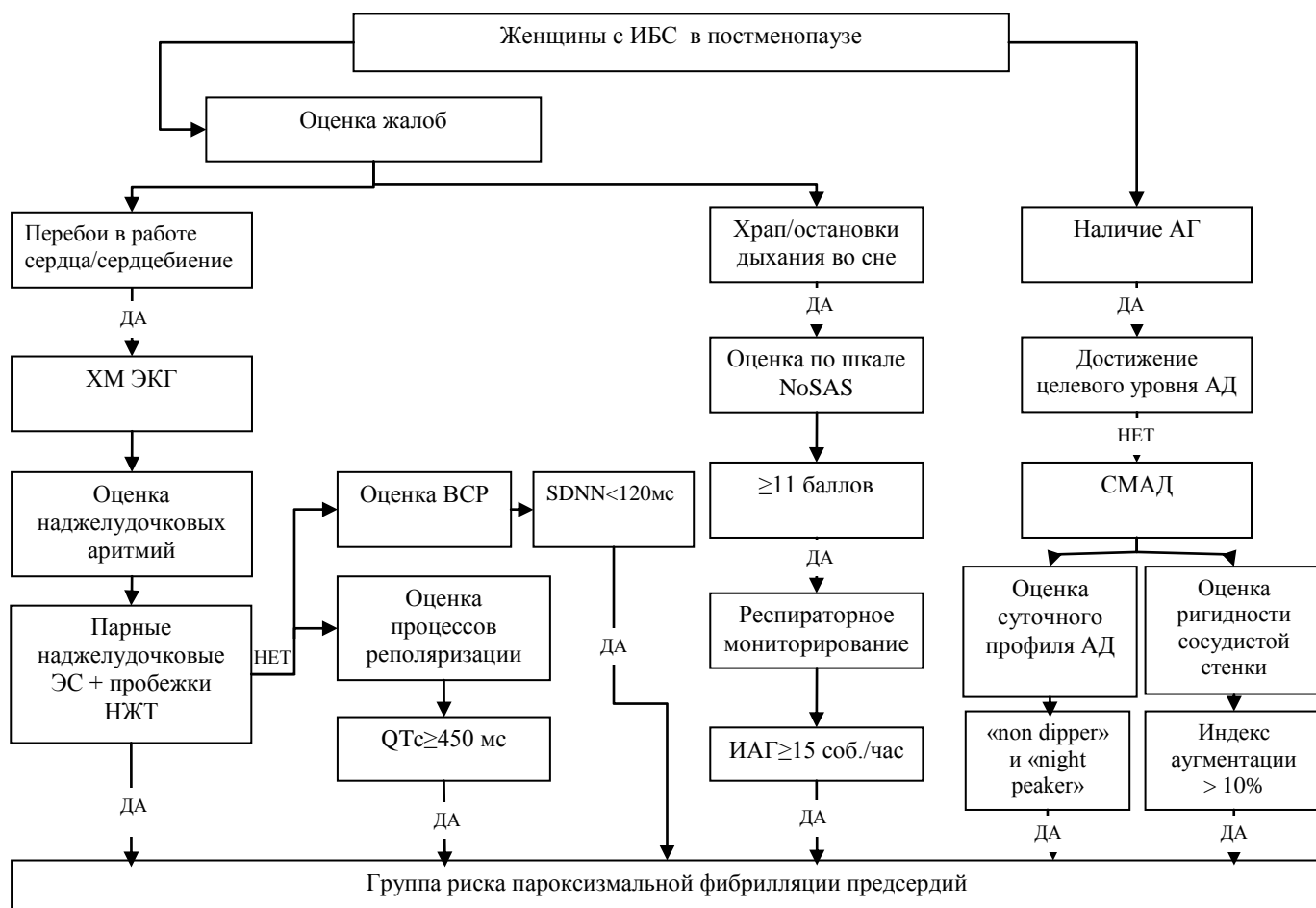


Рисунок 4. Алгоритм прогнозирования риска ФП у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде

Оценка приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии

Нами изучена приверженность к антикоагулянтной терапии у 57 женщин с ИБС и пароксизмальной ФП. Приверженность к лечению оценивалась через 6 и 12 месяцев на повторных визитах в клинику. Через 6 месяцев приверженность к терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) составила 65%, а через 12 месяцев – 56,2%. Таким образом, наибольшее снижение приверженности к лечению антикоагулянтами отмечалась в первые 6 месяцев лечения. Далее оценка приверженности проводилась по шкале НОДФ «Общая фактическая приверженность». При визите через 6 месяцев мы наблюдали примерно одинаковый процент приверженных, частично приверженных и некомплаентных пациенток (33,3%, 31,7% и 35% соответственно). К 12 месяцу выявлено снижение количества абсолютно приверженных пациенток на 12,2%. В то время как доля частично приверженных практически не изменилась (35,2% и 35,1% соответственно). Количество неприверженных возросло на 8,8% за счет относительно неприверженных (т.е. тех, которые прекратили прием НОАК) (рис.5, 6).

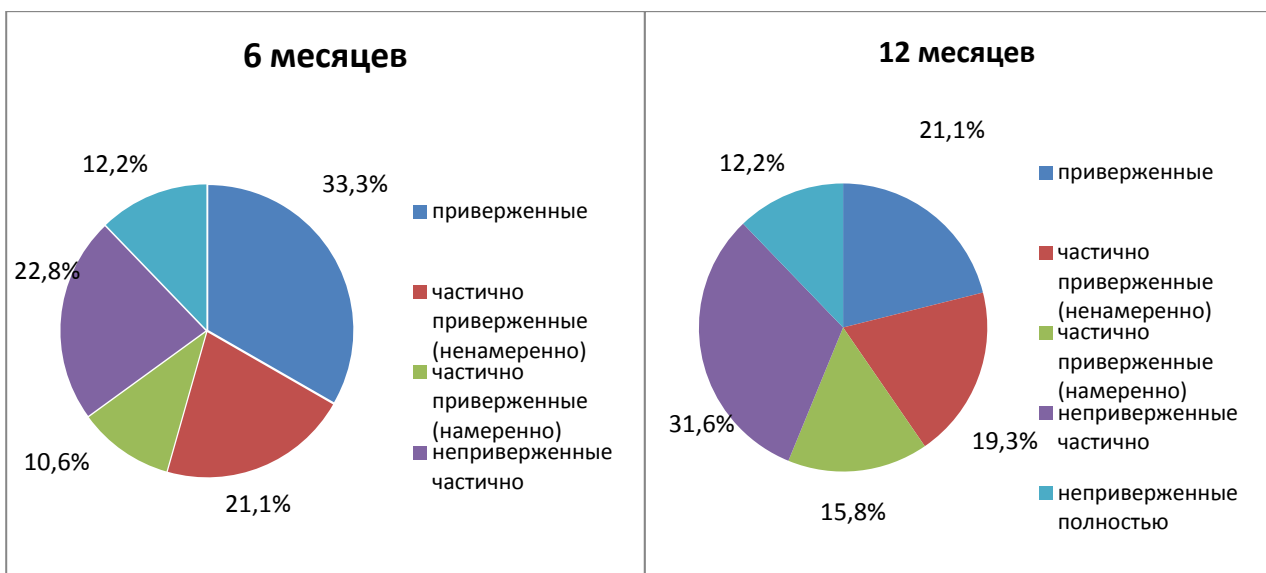


Рисунок 5. Приверженность пациенток к приёму НОАК на основе шкалы НОДФ «Общая фактическая приверженность» через 6 месяцев

Рисунок 6. Приверженность пациенток к приёму НОАК на основе шкалы НОДФ «Общая фактическая приверженность» через 12 месяцев

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с ИБС и пароксизмальной ФП отмечается транзиторное удлинение $QTc \geq 450$ мс, увеличение дисперсии интервала QTc ($86,8 \text{ мс} \pm 12,8$), уменьшение коэффициента линейной регрессии QT/RR ($0,11(0,07-0,16)$). Вероятность развития данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс (95% ДИ 1,1-7,7), что свидетельствует о более выраженном изменении электрофизиологических параметров фазы реполяризации у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

2. Наиболее выраженный дисбаланс вегетативной нервной системы, проявляющийся в активации симпатического тонуса, регистрируется у женщин с пароксизмальной формой ФП. Снижение $SDNN < 120$ мс увеличивает вероятность развития пароксизмальной ФП в 3,25 раз (95% ДИ 1,04-10,14). Парасимпатическая активность вегетативной нервной системы имеет линейную регрессионную зависимость с процессами реполяризации желудочков.

3. В структуре суправентрикулярных аритмий у больных ИБС и ФП преобладают парные экстрасистолы и эпизоды наджелудочковой тахикардии (77,3%). Наличие одновременно парных наджелудочковых экстрасистол и пробежек суправентрикулярной тахикардии увеличивает вероятность развития пароксизмальной ФП в 2,86 раза (95% ДИ 1,25-6,57). Желудочковые аритмии регистрируются в двух группах больных без значимых различий (56,9% в группе женщин с ФП и 51,4% в группе сравнения).

4. Менее половины (42,1%) женщин с ИБС и пароксизмальной ФП имеют суточный профиль АД типа «dipper». Суточные профили «non dipper» и «night-reaker» увеличивают шанс развития аритмии в 2,64 раза (95% ДИ 1,11-6,27). В группе женщин с ИБС и ФП регистрируются более выраженные нарушения суточной артериальной ригидности, проявляющиеся патологическим индексом аугментации ($Aix > 75$). Регистрация $Aix > 10\%$ увеличивает вероятность развития аритмии в 4,85 раза (95% ДИ 1,07-22,01).

5. У 57,9% женщин с ИБС и пароксизмальной ФП регистрируются нарушения дыхания во сне. Легкая степень тяжести апноэ сна регистрируется без

значимых различий между группами. 26,1% пациенток с ИБС и ФП имеют ИАГ \geq 15 событий/час, средний балл по шкале «NoSAS» - 11 (9;15). Наличие апноэ сна – ИАГ \geq 5 соб./час увеличивает вероятность развития ФП в 2,3 раза (95% ДИ 1,04-5,22), а ИАГ \geq 15 соб./час – в 3,77 раза (95% ДИ 1,05-13,51).

6. Наибольшее снижение приверженности к лечению антикоагулянтами (на 35%) отмечается в первые 6 месяцев терапии. Только половина больных (56,2%) имеют удовлетворительный уровень приверженности к лечению антикоагулянтами через 12 месяцев. Ведущими причинами некомплаентности пациентов через 6 месяцев является высокая стоимость препаратов (30%) и отсутствие клинического эффекта (20%), а через 12 месяцев: высокая цена (40%), отсутствие клинического эффекта (20%), нежелание принимать препарат постоянно (20%) и забывчивость (20%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины с ИБС в постменопаузальном периоде нуждаются в активном выявлении и коррекции факторов риска развития пароксизмальной ФП. Пациенткам с ИБС в постменопаузальном периоде для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП рекомендуется проведение доступных в клинической практике методов обследования: холтеровского мониторирования ЭКГ с оценкой временного анализа ВСР (показатель SDNN), процессов реполяризации желудочков (интервал QTc), эктопической активности миокарда (наджелудочковые аритмии) и суточного мониторирования АД с анализом суточного профиля АД и суточной жесткости сосудистой стенки (Aix 75).

2. Для оценки риска нарушений дыхания во сне рекомендовано проводить анкетирование по шкале «NoSAS». В комплекс обследования пациенток с ИБС, имеющих 11 и более баллов по шкале «NoSAS», следует включать респираторное мониторирование. Учитывая большую распространённость и значимость обструктивного апноэ сна целесообразно повышать информированность врачей, в первую очередь терапевтов, о проблеме нарушений дыхания во сне.

3. Целесообразно в клинической практике использовать предложенный алгоритм для стратификации группы риска по развитию пароксизмальной ФП. Это

будет способствовать раннему выявлению больных с повышенным риском развития пароксизмальной ФП у женщин с ишемической болезнью сердца. При повышенном риске ФП рекомендовано многосуточное мониторирование ЭКГ, диспансерное наблюдение, коррекция модифицированных факторов риска, что позволит снизить количество вызовов скорой помощи, частоту госпитализаций, временную нетрудоспособность и сократить затраты на их лечение.

4. Важно учитывать, что женщины с ИБС в постменопаузе имеют недостаточную приверженность к лечению ОАК, особенно в первые 6 месяцев терапии. Перед назначением лечения оральными антикоагулянтами необходимо повышать информированность пациенток о рисках осложнений, связанных с пароксизмальной ФП. В процессе лечения целесообразно осуществлять мониторинг приверженности пациенток к назначенной терапии, используя шкалу приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» для оценки факторов, влияющих на соблюдение пациентками врачебных рекомендаций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки России

1. Царёва В.М. Особенности процессов реполяризации желудочков у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / В.М. Царёва, М.С. Осипова. – DOI 10/52485/19986173_2023_1_82 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2023. – № 1. – С. 82-91. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2023-god-opublikovan-04-04-2023/osobennosti-processov-repoljarizacii-zheludochkov-u-zhenshin-c-ishemicheskoy-boleznju-serdca-i-paroksizmalnoj-fibrilljaciej-predserdij> (дата обращения: 12.01.2024).
2. Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / В.М. Царёва, М.С. Осипова, А.В. Евсеев [и др.]. – DOI 10.37903/vsgma.2023.2.7 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 52-59.

3. Осипова М.С. Роль нарушений дыхания во сне в рецидивировании фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца / М.С. Осипова, В.М. Царёва. – DOI 10.17513/spno.32911 // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32911> (дата обращения: 12.01.2024).

Публикации в прочих изданиях:

4. Осипова М.С. Суточный профиль артериального давления и артериальной ригидности у женщин с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / М.С. Осипова, В.М. Царёва, К.А. Сундукова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27 (S6). – С. 67.
5. Царёва В.М. Суточный профиль артериальной ригидности у женщин с фибрилляцией предсердий в постменопаузальном периоде / В.М. Царёва, М.С. Осипова, К.А. Сундукова // Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» : материалы VI Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, 22-23 апреля 2022 г., г. Нижний Новгород. – Нижний Новгород, 2022. – С. 49-50.
6. Осипова М.С. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и дисперсии интервала QT с пароксизмальной фибрилляцией предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией / М.С. Осипова, К.А. Сундукова, В.М. Царёва // Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» : сборник тезисов V Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием, 5-6 февраля 2021 г., г. Нижний Новгород. – Нижний Новгород, 2021. – С. 55-56.
7. Царёва В.М. Аритмии у женщин с артериальной гипертонией и нарушением дыхания во сне / В.М. Царёва, К.А. Сундукова, М.С. Осипова // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» : сборник тезисов, 22-24 апреля 2021 г. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 62.

8. Осипова М.С. Влияние интервала QT и его дисперсии на пароксизмальную фибрилляцию предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией в постменопаузальном периоде / М.С. Осипова, К.А. Сундукова, В.М. Царёва // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, S2. Дополнительный выпуск. – С. 3. (21-й конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 13-й Всероссийский конгресс “Клиническая электрокардиология”, VI Всероссийская конференция детских кардиологов ФМБА России : сборник тезисов, 12-13 октября 2020 г.).

Свидетельство о государственной регистрации базы данных:

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622619 Российская Федерация. База данных показателей процессов реполяризации желудочков и вегетативной регуляции у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Царёва В.М., Осипова М.С. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2023621780 ; дата поступления 13.06.2023 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 31.07.2023. – 1 с.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 ВСР – вариабельность сердечного ритма
 ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 НЖТ – наджелудочковая тахикардия
 НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
 СМАД – суточное мониторирование АД

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП – фибрилляция предсердий

Aix – индекс аугментации (Augmentation index).

ASI – индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index).

AASI – индекс амбулаторной ригидности артерий

dP/dt max – максимальная скорость нарастания артериального давления.

PNN50 – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс.

QTc – коррегированный интервал QT

QTcd – дисперсия коррегированного интервала QT

RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR

RWTT – время распространения отраженной волны

RWV – скорость пульсовой волны

SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR