

**ОБУХОВА  
ТАТЬЯНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ  
У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ  
И СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

*Ховаева Ярослава Борисовна*

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

*Дударев Михаил Валерьевич*

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

*Попов Артем Анатольевич*

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» июня 2014 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru).

Автореферат разослан «    »                      2014 г.

Ученый секретарь диссертационного

совета доктор медицинских наук, профессор

Наталья Николаевна Малютина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одним из актуальных вопросов современной медицины остается своевременное выявление электрической нестабильности сердца, что является ключевым моментом при анализе аритмогенных механизмов внезапной сердечной смерти (ВСС) и прогнозировании развития потенциально опасных аритмий [И. А. Гусева, 1999; С. А. Фросин, 2012; J. Zhang, 2011]. В последние десятилетия интенсивно изучаются новые параметры электрокардиографии (ЭКГ) высокого разрешения для оценки электрической нестабильности миокарда, признаками которой являются поздние потенциалы предсердий и желудочков (ППП, ППЖ), увеличение дисперсии интервала QT, альтернация T-волны и турбулентность сердечного ритма, а также снижение variability ритма сердца (BPC) [С. В. Грачев, 2007; Л. А. Бокерия, 2009; G. Schmidt, 1999; P. K. Stein, 2008]. Другой важной проблемой является частое сочетание хронической бронхообструктивной патологии и синдрома дисплазии соединительной ткани [Г. И. Нечаева, 2003, 2004; А. Э. Дорофеев, 2004; А. В. Рыбас, 2007; A. W. Morgan, 2007; E. Soyucen, 2010], при которых имеется риск внезапной смерти из-за нарушений ритма сердца. Однако в доступной литературе отсутствуют сведения о том, как сочетание бронхообструктивной патологии с синдромом дисплазии соединительной ткани (ДСТ) влияет на процессы электрической нестабильности миокарда и выявляемость предикторов ВСС.

**Цель работы:** изучить электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани и оценить условия их формирования.

### **Основные задачи исследования**

1. Проанализировать и сравнить показатели функции внешнего дыхания, основные параметры эхокардиограммы и суточного мониторинга артериального давления у больных с хронической бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ и без него.
2. Исследовать с помощью суточного холтеровского мониторинга такие признаки электрической нестабильности миокарда у этих больных, как нарушения ритма сердца, поздние потенциалы предсердий и желудочков, снижение variability ритма сердца, дисперсия интервала QT, микроальтернация T-волны и турбулентность сердечного ритма.
3. Оценить взаимосвязь предикторов внезапной сердечной смерти с рядом структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем у данных больных.
4. Определить уровни маркеров коллагенолиза и их взаимоотношения с показателями электрической нестабильности миокарда у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ.

**Научная новизна.** Впервые выявлено, что у больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, микроальтернация Т-волны, поздние потенциалы предсердий и поздние потенциалы желудочков.

У лиц с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ установлена взаимосвязь предикторов электрической нестабильности миокарда с параметрами холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления (АД), эхокардиограммы, спирограммы, сатурации кислорода крови (SpO<sub>2</sub>) и дан анализ взаимосвязи этих предикторов с аритмической активностью миокарда, в том числе относительно пола и возраста.

Показано, что у больных с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ ППП ассоциируются с суправентрикулярными нарушениями ритма высоких градаций, а также с желудочковыми аритмиями и микроальтернацией Т-волны. Подтверждена взаимосвязь ППЖ с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций у этих больных.

Только у лиц с бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ обнаружена обратная взаимосвязь предикторов ВСС с уровнем насыщения крови кислородом в состоянии покоя.

Изучены уровни маркеров коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1) у лиц с бронхообструктивной патологией и определены их взаимосвязи с частотой желудочковой экстрасистолии. Кроме того, при наличии микроальтернации Т-волны у больных бронхообструктивной патологией и синдромом ДСТ были выявлены взаимосвязи этих маркеров с величиной циркадного индекса ЧСС, дисперсии интервала QT, ППЖ.

**Практическая значимость работы.** Результаты анализа предикторов ВСС, полученные по данным холтеровского мониторирования ЭКГ высокого разрешения с регистрацией ППП, ППЖ, ВРС, микроальтернации Т-волны, турбулентности сердечного ритма у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией в сочетании с синдромом ДСТ, могут быть использованы для разработки мер профилактики возникновения потенциально опасных аритмий.

Показана диагностическая ценность определения уровня сатурации кислорода крови у этих лиц в связи с тесной его взаимосвязью с наличием предикторов электрической нестабильности миокарда.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ и без него параметры мониторирования артериального давления и электрокардиограммы в разные периоды суток сопоставимы, в регуляции сердечного ритма доминирует гуморально-метаболический компонент. Однако при наличии синдрома ДСТ появляются признаки

истощаемости адаптивных резервов сердечного ритма, что создает условия для аритмогенной активности сердца.

2. У больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ достоверно чаще выявляются предикторы внезапной сердечной смерти. Их выраженность возрастает при снижении уровня сатурации кислорода крови, а также увеличении возраста больных.
3. У больных бронхообструктивной патологией с синдромом ДСТ предикторы внезапной сердечной смерти ассоциированы с показателями коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1). Кластерный анализ подтвердил выраженную связь показателей реполяризации миокарда с ММП-9 как маркером тканевого ремоделирования.

**Внедрение в практику.** Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения функциональной диагностики (зав. Иванова Н. В.) и отделения пульмонологии (зав. Бражнев А. И.) ГБУЗ «ГКБ № 2 имени Ф. Х. Граля». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России.

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 0120.0305520.

**Апробация работы.** Материалы диссертации представлены на конференции аспирантов и соискателей на иностранных языках «Иностранные языки в научной деятельности врача», (Пермь, 2011); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2013); I Съезде терапевтов Приволжского федерального округа России (Пермь, 2011); VIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней» (Москва, 2012); III Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2012); Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013); I Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013).

Апробация проведена на расширенном заседании кафедр факультетской терапии № 1, терапии и семейной медицины ФПК и ППС, профессиональных болезней с курсом профпатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации 21 марта 2014 года (протокол № 4).

Работа соответствует 2 и 3 пунктам Паспорта специальности научных работников 14.01.04 – Внутренние болезни.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 в рекомендованных ВАК журналах.

**Степень личного участия.** Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Определены критерии включения и исключения из исследования. От каждого пациента автором получено информированное согласие на участие в исследовании. Общеклиническое обследование, поиск маркеров ДСТ, взятие крови для биохимических анализов, проведение холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД, оценка параметров ВРС, ППП, ППЖ и др., исследование SpO<sub>2</sub>, создание компьютерной базы данных, а также статистическая обработка результатов и их публикация проводились автором лично. Кроме того, совместно со специалистами автор принимала участие в проведении эхокардиографии и спирографии.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 150 машинописных страницы и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 266 наименований работ, из них – 153 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 6 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Материал и методы исследования.** В исследование включены пациенты в возрасте от 40 до 80 лет, поступившие в пульмонологическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 2 им. Ф. Х. Граля» г. Перми. Диагноз хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы определялся в соответствии с рекомендациями GOLD 2011, GINA 2011. Степень ограничения воздушного потока определяли по результатам оценки постбронходилатационного отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Критерии исключения: пероральный прием кортикостероидных гормонов, бронхиальная обструкция на фоне другой патологии, наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний эндокринной, нервной систем, ревматологической, онкологической патологии.

Обследовано 100 больных, средний возраст которых составил 61,5±1,0 год: 52 мужчины (средний возраст 61,0±1,3 года) и 48 женщин (средний возраст 61,5±1,5 года),  $p=0,772$ . Пациенты были разделены на три группы в соответствии с наличием и распространенностью маркеров ДСТ [Л. В. Усольцева, 2002]. В первую группу вошли 25 лиц без признаков ДСТ. Их средний возраст составил 59,8±1,9 лет. Мужчин было 48,0%, женщин 52,0%. Вторую группу составили 38 лиц с наличием маркеров ДСТ в одной-двух системах организма. Их средний возраст составил 62,0±1,4 года. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1. В третью группу вошли 37 человек с наличием синдрома ДСТ. Их средний

возраст составил  $62,2 \pm 1,8$  лет. Мужчин было 56,8%, женщин 43,2%.

От всех пациентов получено письменное добровольное согласие на проводимые исследования. Работа одобрена этическим комитетом ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера (приказ № 110 от 21.09.2011). Структура исследования представлена на рис. 1.

Лабораторные методы диагностики включали стандартные клинические анализы крови и мочи по общепринятым методикам. Для оценки состояния межклеточного матрикса изучали ключевые эффекторы тканевого ремоделирования: матриксную металлопротеиназу 9 типа (ММП 9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП 1) и растворимую форму молекулы межклеточной адгезии – sVCAM-1. Исследование проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов фирмы «Bender Medsystems» (GmbH).



**Рис. 1. Структура исследования**

Из инструментальных методов диагностики использовали 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-04-АД-3» (ЗАО «Инкарт», Россия, 2007). ЭКГ регистрировали в трех ортогональных отведениях по Симпсону. Оценивали среднюю, минимальную и максимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) для периодов сна и бодрствования, вычисляли циркадный индекс ЧСС, количество и характер наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (НЖЭС, ЖЭС), циркадность нарушений ритма сердца, динамику смещения сегмента ST, параметры QT-интервала, явление альтернации Т-волны и турбулентность ритма сердца. Вегетативную регуляцию работы сердца оценивали по параметрам ВРС. Изучали следующие временные

характеристики ВРС: среднее значение нормальных RR, то есть NN (avNN), стандартное среднеквадратичное отклонение всех NN интервалов (SDNN), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (rMSSD), стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 минут непрерывной записи (SDANN), пропорцию интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мсек., к общему количеству NN интервалов в записи, в % (pNN50), среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDNNidx). Также анализировали частотные характеристики ВРС: мощность спектра при частоте ниже 0,04 Гц (VLF), при частоте 0,04–0,15 Гц (LF), при частоте 0,15–0,40 Гц (HF), нормированную мощность спектра (nHF) и индекс вегетативного баланса (LF/HF).

Для описания ППП использовали временные и амплитудные характеристики ЭКГ высокого разрешения: длительность фильтрованного зубца Р ( $P_{total}$ , мс) и среднеквадратичную амплитуду за последние 20 мс зубца Р (RMS20). Критериями наличия ППП считали  $P_{total} \geq 120$  мс,  $RMS20 < 3,5$  мкВ [М. В. Simpson, 1991; Г. Г. Иванов, 1998]. ППЖ определяли согласно стандартной методике [G. Breithardt, 1991]. Учитывали продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения (Tot QRSF) более 114 мс, длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS (LAS 40) – более 38 мс и среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS (RMS40) – менее 20 мкВ.

Суточное мониторирование АД производили одновременно с холтеровским мониторированием ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04-АД-3». Измерения АД выполняли по методу Короткова и осциллометрически по заданной программе: каждые 15 минут в дневное время и через 30 минут ночью. Результаты обследования признавались пригодными для дальнейшего анализа в том случае, если прибор обеспечивал не менее 80% удовлетворительных измерений из запрограммированных на 24 часа [Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2008]. По данным СМАД определяли пульсовое, среднее систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) за сутки, день и ночь, а также суточный ритм АД (индекс измерений, индекс времени, нормированный индекс площади). Анализировали типы суточных профилей АД в зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД, выявляя при этом либо преобладание недостаточной СНС САД (Non-dipper), либо нормальную СНС САД (Dipper), либо повышенную СНС САД (Over-dipper), либо устойчивое повышение ночного САД с эпизодами ночного подъема АД (Night-picker). На основании полученных результатов судили о дисбалансе вегетативной нервной системы (ВНС). Для этих же целей анализировали ЦИ САД и ДАД, вариабельность АД, величину и скорость утреннего подъема АД.

Респираторные нарушения оценивали спирометрически путем регистрации петли

поток/объем на аппарате «SCHILLER spirovit SP-260», Швейцария, 2006 г. Основными оцениваемыми параметрами являлись: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем выдоха за первую секунду (ОФВ1, л), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (%), средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% объема ФЖЕЛ (СОС25–75%, л/сек), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, л/сек), максимальная объемная скорость в момент выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС25%, МОС50%, МОС75%, л/сек). Полученные данные оценивали при сравнении их с должными величинами [Interpretative strategies for lung function tests, 2005], рассчитанными для лиц соответствующего пола, возраста и роста по R. J. Knudson (1976 г.). Индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ•100%) считали сниженным при его значениях меньше 70%, что интерпретировали как обструктивное нарушение проходимости дыхательных путей [GOLD, 2011]. Для исследования обратимости обструкции использовали стандартную пробу с бронходилататором (сальбутамол в дозе 400 мкг) с повторением исследования через 15 минут после ингаляции препарата. Бронходилатационный тест оценивали согласно рекомендациям GINA, 2011.

Для оценки степени насыщения крови кислородом использовали метод пульсоксиметрии оксигемометром Dixion Storm 5000 (Россия, 2009 г.). За нормальную сатурацию принимали SpO<sub>2</sub> 95 % и более [Рекомендации ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009].

Ультразвуковое исследование сердца было проведено на аппарате Vivid S7 (General Electric, США, 2010 г.), с использованием датчика с частотой 10 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплерэхокардиограммы в М-модальном режиме, по специально разработанному протоколу. Определяли переднезадний конечно-диастолический размер левого предсердия, конечно-систолический размер и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС<sub>лж</sub>), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр аорты на уровне ее корня, синусов Вальсальвы, восходящего отдела. Рассчитывали структурно-геометрические и функциональные показатели: конечно-диастолический и систолический объемы ЛЖ по Teicholtz и их индексы, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле Devereux R. V. et al., индекс ММЛЖ как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м<sup>2</sup>), принимая за норматив значения <95 г/см<sup>2</sup> для женщин и 115 г/см<sup>2</sup> для мужчин. Относительную толщину стенок ЛЖ рассчитывали по формуле:  $ОТС_{лж} = (ТЗС_{лж} + ТМЖП) / КДР$ . Систолическую функцию оценивали в М-режиме по величине фракции выброса и ударного объема. Диастолическую функцию сердца изучали по временным и скоростным параметрам трансмитрального диастолического потока. Выявляли наличие пролапсов клапанов сердца и дополнительных хорд ЛЖ.

**Статистическая обработка** данных проведена при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 6.1. Количественные данные при нормальном распределении показателей представлены в виде  $M \pm m$ , где M – среднее, m – стандартная

ошибка; при неправильном типе распределения – в виде  $Me$  (LQ; HQ), где  $Me$  – медиана, LQ и HQ – нижний и верхний квартили, соответствующие 25 и 75 перцентилям [Э. А. Вуколов, 2004]. Достоверность различий при множественном сравнении определена по критериям Стьюдента ( $t$ ) или Крускала-Уоллиса ( $Q$ ); при сравнении двух признаков использовали критерий Манна-Уитни ( $U$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [С. Гланц, 1999]. Частоту встречаемости качественных показателей вычисляли в виде процента при расчете достоверности различий с помощью критерия «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) [О. Ю. Реброва, 2002]. Скрытые связи между изучаемыми показателями определяли методом корреляции (с определением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ )) и кластеризации (по величине евклидова расстояния).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемых пациентов патология легких регистрировалась в среднем в течение  $11,7 \pm 2,3$  лет, по тяжести основного заболевания группы были сопоставимы (табл. 1). Среди сопутствующей патологии у всех больных преобладали АГ, стенокардия напряжения I-II функционального класса (без ишемических изменений при проведении ХМ ЭКГ) и язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки вне обострения. По таким параметрам, как уровень АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), интенсивность курения, принимаемые лекарственные препараты, группы не различались. Наименьшим индекс массы тела (ИМТ) был в 3-й группе.

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,92±1,14	27,35±1,17	23,19±0,75	<b>0,006</b>
Курение, пачка/лет (сигарет в сут.*стаж курения, г.)/20	30,0±9,15	30,6±11,16	30,5±9,81	0,995
ХОБЛ, % лиц	80,0 (n=20)	71,1 (n=27)	78,4 (n=29)	0,584
БА, % лиц	20,0 (n=5)	28,9 (n=11)	21,6 (n=8)	0,584
Стаж ХОБЛ, лет	10,0±2,58	11,6±2,06	12,6±2,32	0,779
Стаж БА, лет	19,2±8,78	13,2±2,51	12,3±3,05	0,892
ЧСС, уд. в мин.	81,72±2,02	81,16±1,71	79,67±2,11	0,644
САД, мм рт. ст.	125,17±3,42	125,69±2,23	122,71±2,16	0,559
ДАД, мм рт. ст.	73,13±1,80	75,05±1,22	72,59±1,24	0,764
Артериальная гипертензия, % лиц	68,0	68,4	51,4	0,123
Стенокардия напряжения I-II ф.кл., % лиц	24,0	36,8	18,9	0,190

Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, % лиц		16,0	26,3	24,3	0,495
Принимаемые лекарственные препараты (% лиц):					
Ингаляционные	β-адреномиметики	72,0	75,8	73,5	0,732
	м-холиноблокаторы	29,0	23,2	23,5	0,771
	глюкокортикоиды	82,0	90,0	98,4	0,403
Эуфиллин		26,0	39,5	40,2	0,317
β-адреноблокаторы		16,0	13,2	5,4	0,283
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> каналов		20,0	13,2	13,5	0,300
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		36,0	44,7	24,3	0,259
Нитраты		4,0	10,5	8,1	0,627
Диуретики		12,0	7,9	16,2	0,571
Дезагреганты		8,0	21,1	8,1	0,165

По характеристике функции внешнего дыхания лица в разных группах были сопоставимы. Так, исходные значения ФЖЕЛ при спирографическом исследовании составили 59,0 (41,0–72,0)% от должного в 1-й группе, 62,0 (50,0–75,0)% – во 2-й группе, 62,0 (41,0–81,0)% – в 3-й группе,  $p=0,881$ . ОФВ1 составил 40,50 (30,0–66,0)%, 51,0 (41,0–67,0)% и 48,0 (30,0–72,0)% от должного в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно,  $p=0,493$ . Показатель МОС 25% в 1-й группе равен 27,0 (15,0–56,0)% от должного, во 2-й группе – 32,0 (20,0–54,0)%, в 3-й группе – 30,3 (10,0–52,5)% от должного,  $p=0,514$ . МОС 50% составил в 1-й группе 14,5 (9,0–34,0)% от должного, во 2-й группе – 20,0 (14,0–31,0)%, в 3-й группе – 17,0 (7,0–33,0)% от должного,  $p=0,460$ . Значения МОС 75% представлены в 1-й, 2-й и 3-й группах как 14,0 (10,0–26,0)%, 17,0 (14,0–25,0)% и 14,0 (10,0–22,0)% от должного,  $p=0,311$ .

Среднее значение сатурации кислорода у обследованных лиц составило 95,0 (93,0–96,0)% в 1-й группе, 96,0 (95,0–97,0)% во 2-й группе, 95,0 (94,0–98,0)% в 3-й группе. Несмотря на одинаковый средний уровень SpO<sub>2</sub> у этих лиц, имеются различия в силе взаимосвязи величины SpO<sub>2</sub> с функциональными показателями дыхательных путей в группах: сила взаимосвязи возрастает при увеличении проявлений признаков ДСТ (табл. 2).

Таблица 2

**Взаимосвязи уровня сатурации кислорода крови с параметрами спирограммы**

Параметры спирограммы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	r	p	r	p	r	p
ОФВ1	0,34	0,046	0,42	0,032	0,70	0,00008
СОС 25-75%	0,37	0,049	0,46	0,030	0,70	0,00005
МОС 25%	0,22	0,438	0,38	0,042	0,74	0,001
МОС 50%	0,39	0,048	0,50	0,028	0,81	0,00004
МОС 75%	0,38	0,043	0,48	0,030	0,78	0,002

При суточном мониторинге АД значения среднесуточного САД составили 121,0 (115,5–130,5), 124,5 (120,0–131,0) и 121,5 (112,0–133,0) мм рт. ст. в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ( $p=0,559$ ); значения ДАД составили 72,5 (65,5–79,0), 74,0 (71,0–81,0) и 72,0 (68,0–78,0) мм рт. ст.,  $p=0,342$ . Индексы, отражающие степень и длительность превышения пороговых значений АД, а также степень ночного снижения АД, скорость его утреннего подъема и суточная вариабельность в разных группах статистически не различались. Пульсовое АД составило в 1-й группе 56,0 (44,5–66,5) мм рт. ст., во 2-й группе – 52,0 (48,0–58,0) мм рт. ст., в 3-й группе – 50,5 (44,0–59,0) мм рт. ст. в среднем за сутки,  $p=0,400$ .

По данным 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ ЧСС в дневное время у лиц 1-й группы составила 82,0 (76–88) уд/мин; во 2-й группе 81,0 (74–90) уд/мин; в 3-й группе 79,0 (75–88) уд/мин;  $p=0,767$ . ЧСС ночью в 1-й группе была 66,0 (61–75) уд/мин; во 2-й группе 65,0 (61–72) уд/мин; в 3-й группе 64,0 (59–70) уд/мин,  $p=0,732$ . Средние, максимальные и минимальные значения ЧСС в группах не различались. Циркадный индекс ЧСС в группах различался и составил 1,24 (1,23–1,38), 1,23 (1,20–1,30) и 1,21 (1,16–1,27) единиц в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно,  $p=0,046$ . Причем снижение этого показателя меньше значения 1,2 единиц чаще встречалось в 3-й группе (у 52,0% человек), чем в 1-й (у 31,7% лиц) и 2-й (у 39,0% лиц) группах ( $p=0,048$ ). Это расценивалось как наличие большей истощаемости адаптивных резервов сердечного ритма при наличии синдрома DST.

При анализе параметров ВРС в разное время суток группы не различались (табл. 3).

Таблица 3

#### Временные параметры среднесуточной ВРС в группах наблюдения

Показатели	«Норма»	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
SDNN, мс	126±32	111,0 (99-137)	120,0 (102-148)	132,0 (97-161)	0,208
avNN, мс	778±23	761,0 (706,0-841,0)	780,0 (712,0-856,0)	797,0 (718,0-855,0)	0,774
SDANN, мс	116±25	100,0 (86,0-123,0)	115,0 (85,0-134,0)	120,0 (89,0-147,0)	0,242
RMSSD, мс	37±15	24,0 (17,0-35,0)	25,0 (19,0-34,0)	27,0 (19,0-37,0)	0,629
pNN50, %	12±8	2,0 (0,0-8,0)	4,0 (1,0-10,0)	4,0 (1,0-11,0)	0,461
SDNNidx, мс	67±22	42,0 (31,0-56,0)	44,0 (35,0-58,0)	49,0 (31,0-63,0)	0,816

Выявлено, что значения параметра SDNN меньше 100 мс наблюдалось у 16,5% пациентов 1-й группы, 28,1% лиц 2-й группы и 40,8% лиц 3-й группы ( $p=0,048$ ). Параметр SDNN был значительно снижен (меньше 50 мс) у 1,3% пациентов 1-й группы, 5,1% лиц 2-й группы и 15,8% лиц 3-й группы ( $p=0,073$ ), что высоко коррелирует со снижением циркадного индекса ЧСС у таких лиц (в 1-й группе  $r=0,59$ ,  $p=0,023$ ; во 2-й группе  $r=0,63$ ,  $p=0,022$ ; в 3-й

группе  $r=0,78$ ,  $p=0,020$ ) и отражает низкие адаптивные резервы ритма сердца.

Регуляция сердечного ритма во всех группах представлена преобладанием волн очень низкой частоты в спектре ВРС (табл. 4), что характеризует доминирование гуморально-метаболических воздействий [Р. М. Баевский, 2002].

Таблица 4

#### Спектральный анализ ВРС в группах наблюдения

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
VLF за сутки, $ms^2$	1440,0 (828,0-2491,0)	1281,0 (755,0-2508,0)	2029,5 (1864,0-3033,0)	0,913
LF за сутки, $ms^2$	480,0 (300,0-1070,0)	598,0 (297,0-1150,0)	712,0 (443,0-1598,0)	0,788
HF за сутки, $ms^2$	181,0 (75,0-304,0)	263,0,0 (106,0-430,0)	338,0 (144,0-614,0)	0,635
nHF за сутки, %	22,0 (15,0-28,0)	20,5 (26,0-31,0)	26,0 (16,0-33,0)	0,462

Индекс вегетативного баланса (LF/HF) в разные периоды суток в группах обследования был одинаков и составил в среднем за сутки в 1-й группе 3,6 (2,6–5,7), во 2-й группе 3,9 (2,2–5,4), в 3-й группе 2,9 (2,1–5,1),  $p=0,451$ .

Среди обследованных пациентов нарушения ритма сердца достоверно чаще выявлялись у лиц 3-й группы (табл. 5) в виде одиночных, частых, парных и групповых НЖЭС, а также одиночных моно- и полиморфных ЖЭС.

Таблица 5

#### Нарушения ритма сердца у лиц с бронхообструктивным синдромом

Показатель		1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Одиночные НЖЭС, в час	за сутки	0,2 (0,1–0,4)	0,4 (0,1–2,3)	0,6 (0,6–3,1)	<b><math>p_{1,3}=0,027</math></b>
	днем	0,2 (0,2–0,9)	1,1 (0,5–5,1)	1,4 (0,6–8,0)	<b><math>p_{1,3}=0,046</math></b>
	ночью	0,5 (0,2–1,1)	1,0 (0,2–5,2)	1,5 (0,4–7,7)	<b><math>p_{1,3}=0,013</math></b>
Частые НЖЭС, %	4,5	13,5	25,5	<b><math>p_{1,2,3}=0,048</math></b>	
Парные НЖЭС, %	43,4	50,0	58,5	$p_{1,2,3}=0,711$	
Групповые НЖЭС, %	0,0	42,0	53,7	<b><math>p_{1,2,3}=0,000</math></b>	
Одиночные ЖЭС, в час	за сутки	0,1 (0,0–4,9)	0,4 (0,0–5,5)	0,5 (0,1–8,1)	<b><math>p_{1,3}=0,006</math></b>
	днем	0,1 (0,0–0,6)	0,4 (0,0–10,7)	0,6 (0,0–237,1)	<b><math>p_{1,3}=0,004</math></b>
	ночью	0,1 (0,0–1,1)	0,3 (0,0–2,4)	0,4 (0,0–3,7)	<b><math>p_{1,2}=0,036</math>, <math>p_{1,3}=0,003</math></b>

Выявлена линейная взаимосвязь нарушений ритма сердца с возрастом пациентов. Сила этой взаимосвязи увеличивалась от 1-й к 3-й группе и составила для одиночных НЖЭС днем  $r_1=0,43$  ( $p=0,042$ ),  $r_2=0,55$  ( $p=0,037$ ),  $r_3=0,64$  ( $p=0,035$ ), одиночных НЖЭС ночью  $r_1=0,27$  ( $p=0,168$ ),  $r_2=0,35$  ( $p=0,042$ ),  $r_3=0,52$  ( $p=0,032$ ), парных НЖЭС днем  $r_1=0,19$  ( $p=0,342$ ),  $r_2=0,26$  ( $p=0,189$ ),  $r_3=0,38$  ( $p=0,043$ ), парных НЖЭС ночью  $r_1=0,20$  ( $p=0,132$ ),  $r_2=0,31$  ( $p=0,046$ ),  $r_3=0,57$  ( $p=0,037$ ) и групповых НЖЭС днем  $r_1=0,10$  ( $p=0,543$ ),  $r_2=0,27$  ( $p=0,280$ ),  $r_3=0,38$  ( $p=0,040$ ). Что касается одиночных ЖЭС, их число достоверно коррелировало с возрастом

только в 3-й группе ( $r_3=0,37$ ;  $p=0,044$ ), по сравнению со 2-й ( $r_2=0,20$ ;  $p=0,244$ ) и 1-й ( $r_1=0,11$ ,  $p=0,354$ ) группами.

Только у лиц с синдромом DST выявлена взаимосвязь между величиной циркадного индекса ЧСС и количеством одиночных ЖЭС как днем ( $r_3=-0,32$ ,  $p=0,041$ ), так и ночью ( $r_3=-0,35$ ,  $p=0,043$ ). Подобные взаимосвязи в 1-й и 2-й группах не выявлялись.

Длительность интервала QT составила в среднем за сутки в 1-й группе 376,50 (369,0–386,0) мс, во 2-й группе 390,5 (374,0–414,0) мс, в 3-й группе 396,5 (370,5–419,0) мс,  $p=0,172$ . Среднесуточные значения скорректированного интервала QT были 414,5 (401,0–420,0) мс в 1-й группе, 411,5 (398,0–424,0) мс во 2-й группе, 409,0 (403,5–426,5) мс в 3-й группе,  $p=0,899$ . При этом удлинение скорректированного QT > 440 мс [Moss A. J., 1993; АНА/АССФ, 2010] встречалось достоверно чаще среди лиц 3-й группы, чем 2-й группы: в 12,8% случаев против 5,1% ( $p_{2,3}=0,038$ ); в 1-й же группе не наблюдалось ни у кого. QT-дисперсия за сутки составила 9,5 (3,5–13,0) мс в 1-й группе, 8,0 (3,0–15,0) мс во 2-й группе, 9,5 (4,5–15,0) мс в 3-й группе,  $p=0,732$ . Увеличение дисперсии интервала QT более 50 мс наблюдалось только у лиц 2-й и 3-й групп (у 8,1 и 22,2 % лиц соответственно,  $p=0,033$ ).

Между длиной интервала QT и частотой нарушений ритма сердца, а также показателями ВРС выявлены корреляционные связи (табл. 6). Причем у обследованных лиц без DST они максимальны в отношении параметров, отражающих гуморально-метаболические и симпатические влияния (VLF, LF), а у пациентов с синдромом DST – с показателями парасимпатических воздействий (HF, RMSSD).

Таблица 6

**Взаимосвязи среднесуточных значений интервала QT с параметрами ХМ ЭКГ**

Параметры ЭКГ		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		r	p	r	p	r	p
QT, мс	ЧСС, уд/мин	-0,61	0,0007	-0,78	0,00000	-0,84	0,000000
	SDNN, мс	0,21	0,285	0,39	0,015	0,77	0,000000
	RMSSD, мс	0,32	0,074	0,54	0,0004	0,66	0,0001
	pNN50, %	0,30	0,127	0,53	0,0005	0,65	0,000004
	SDNNidx, мс	0,41	0,034	0,36	0,024	0,69	0,000001
	VLF, мс <sup>2</sup>	0,60	0,001	0,56	0,0001	0,40	0,011
	LF, мс <sup>2</sup>	0,26	0,198	0,13	0,413	0,52	0,00005
	HF, мс <sup>2</sup>	0,36	0,073	0,40	0,011	0,65	0,000004
QT сигма, мс	ЦИ ЧСС, %	0,43	0,023	0,49	0,001	0,66	0,0002
QT-корректированный сигма, мс	SDANN, мс	0,30	0,128	0,40	0,0006	0,37	0,018
	VLF, мс <sup>2</sup>	0,63	0,0008	0,32	0,045	0,32	0,038
	LF, мс <sup>2</sup>	0,65	0,0005	0,36	0,022	0,31	0,044
	HF, мс <sup>2</sup>	0,50	0,009	0,34	0,035	0,26	0,211
	НЖЭС одиночные, в час	0,02	0,904	0,15	0,335	0,45	0,003
QT-дисперсия	SDNN, мс	0,28	0,183	0,41	0,009	0,46	0,008
	НЖЭС парные, в час	0,08	0,701	0,25	0,363	0,48	0,001

сигма, мс	НЖЭС групповые, в час	0,28	0,184	0,26	0,722	0,34	0,031
	ЖЭС парные, в час	0,36	0,072	0,37	0,018	0,43	0,033

При анализе такого аритмического предиктора, как микроальтернация Т-волны было выявлено, что максимальная длительность Т-волны в группах была одинакова и составила 2,4 (2,1–3,5) мс в 1-й группе, 2,5 (2,0–3,4) мс во 2-й группе и 2,4 (2,0–3,1) мс в 3-й группе,  $p=0,624$ . При этом значения максимальной амплитуды Т-зубца в 1-й группе были 60,6 (36,0–204,1) мм, во 2-й группе – 62,1 (30,8–238,4) мм, в 3-й группе – 109,4 (43,2–236,6) мм,  $p=0,710$ . Превышение максимальных показателей амплитуды Т-зубца более 65 мкВ встречалось в среднем у 24,0%, 35,0% и 40,0% обследованных пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ( $p_{1,3}=0,036$ ), что свидетельствует о большей частоте проявления признаков электрической нестабильности миокарда у лиц с синдромом ДСТ и предполагает наличие повышенного риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Диагностика ППП осуществлялась при значениях параметров  $P_{total} \geq 120$  мс и  $RMS_{20} < 3,5$  мкВ [М. В. Simpson, 1991; Г. Г. Иванов, 1998]. Длительность параметра  $P_{total}$  была выше рекомендуемых значений у 25,0% лиц 1-й группы, 62,1% лиц 2-й группы и 68,8% лиц 3-й группы ( $p_{1,2}=0,026$ ,  $p_{1,3}=0,008$ ). Параметр  $RMS_{20}$  был значим для диагностики в 41,7%, 43,7% и 53,1% случаев в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно,  $p=0,509$ . Превышение нормативных значений обоих перечисленных параметров, определяемое как наличие ППП, в 1-й группе отсутствовало, во 2-й группе наблюдалось у 25,0% лиц, в 3-й группе — у 34,4% пациентов ( $p_{1,2}=0,048$ ,  $p_{1,3}=0,018$ ).

При изучении взаимосвязей между параметрами, определяющими наличие ППП, показателями спирограммы и уровнем  $SpO_2$  было установлено, что характер таких связей у обследованных лиц являлся идентичным. Значения  $P_{total}$  находились в тесном взаимодействии с уровнем  $SpO_2$ , а значения  $RMS_{20}$  были связаны с комплексом параметров функции внешнего дыхания.

Было выявлено, что только в 3-й группе ППП имеют достоверную корреляционную связь средней степени выраженности с числом одиночных НЖЭС ( $r_{RMS\ 20}=-0,43$ ,  $p=0,011$ ). Сила этой взаимосвязи значительно возрастает при наличии прогностически неблагоприятных видов аритмий: частых НЖЭС ( $r_{P_{total}}=0,70$ ,  $p=0,013$ ,  $r_{RMS\ 20}=-0,70$ ,  $p=0,013$ ), парных НЖЭС ( $r_{RMS\ 20}=-0,67$ ,  $p=0,018$ ).

Кроме того, было установлено, что параметры ППП имеют взаимосвязь с желудочковой эктопической активностью. В 3-й группе сила этой связи была наиболее выражена с числом одиночных ЖЭС  $r_{P_{total}}=0,78$  ( $p=0,0005$ ), парных ЖЭС  $r_{RMS\ 20}=-0,36$  ( $p=0,035$ ), групповых ЖЭС  $r_{P_{total}}=0,39$  ( $p=0,016$ ). Во 2-й группе наблюдалась взаимосвязь средней силы с числом одиночных ЖЭС  $r_{P_{total}}=0,34$  ( $p=0,046$ ), парных ЖЭС  $r_{RMS\ 20}=-0,32$

( $p=0,046$ ), групповых ЖЭС  $r_{\text{Total}}=0,32$  ( $p=0,036$ ). В 1-й группе таких зависимостей выявлено не было. Только в 3-й группе эта связь сочеталась с наличием корреляции между параметром  $P_{\text{total}}$  и величиной такого аритмического предиктора, как микроальтернация зубца Т ( $r=0,60$ ,  $p=0,022$ ).

Наличие ППЖ оценивалось по характеру сочетания параметров Tot QRSF, LAS 40 и RMS 40 (табл. 7).

Таблица 7

**Параметры поздних потенциалов желудочков в группах**

Показатели	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Tot QRSF, мс	83,7 (80,1–88,0)	89,5 (84,5–95,5)	93,4 (88,3–99,1)	<b><math>p_{1,3}=0,016</math></b> <b><math>p_{1,2}=0,020</math></b>
RMS 40, мВ	58,0 (43,5–79,5)	51,0 (36,0–77,5)	36,5 (24,0–61,0)	<b><math>p_{1,3}=0,002</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,029</math></b>
LAS 40, мс	23,5 (19,0–28,0)	54,5 (20,0–32,0)	31,0 (22,5–39,5)	<b><math>p_{1,3}=0,011</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,020</math></b>
ППЖ, %	0,0	20,0	31,4	<b><math>p_{1,2}=0,048</math></b> <b><math>p_{1,3}=0,010</math></b>

ППЖ достоверно связаны с желудочковой эктопической активностью пациентов 3-й группы, причем это касается не только левожелудочковых нарушений ритма сердца, но и экстрасистол из правого желудочка. В других группах такая взаимосвязь не наблюдалась.

Характер взаимосвязи параметров ППЖ с количеством ЖЭС из левого желудочка был зависим от их числа за сутки. При числе ЖЭС менее 10 в сутки наибольшая величина корреляции наблюдалась в 3-й группе ( $r_{\text{RMS 40}}=-0,74$ ,  $p=0,035$ ). Если же число ЖЭС было более 100 в сутки, то в 3-й группе сила взаимосвязи увеличивалась до  $r_{\text{RMS 40}}=-0,98$ ,  $p=0,005$ , а также выявлялась тесная взаимосвязь с параметром Tot QRSF:  $r_{\text{Tot QRSF}}=0,98$ ,  $p=0,004$ .

Кроме того, была выявлена связь параметров ППЖ с выраженностью и числом маркеров ДСТ ( $r_{\text{Tot QRSF}}=0,34$ ,  $p=0,035$ ;  $r_{\text{LAS 40}}=0,40$ ,  $p=0,0004$ ;  $r_{\text{RMS 40}}=-0,34$ ,  $p=0,002$ ).

У лиц с ДСТ выявлялась зависимость ППЖ от уровня насыщения крови кислородом. При более низких значениях сатурации кислорода крови наблюдалось увеличение LAS 40 от 17,75 до 30,67 мс ( $p=0,034$ ) и снижение RMS 40 от 84,50 до 29,67 мВ ( $p=0,002$ ), что свидетельствует о большей аритмогенной готовности миокарда. Кроме того, со снижением уровня сатурации кислорода крови происходило ухудшение таких аритмических предикторов, как дисперсия интервала QT (удлинялась от 1,25 до 5,57 мс,  $p=0,021$ ) и параметров ВРС (снижались SDNN от 141,5 (132,5–143,0) мс до 92,0 (90,5–98,0) мс,  $p=0,048$ ; avNN – от 841,0 (840,5–853,0) до 694,0 (692,5–696,0) мс,  $p=0,016$ ; SDANN – от 123,0 (121,0–124,5) до 83,0 (82,0–84,5) мс,  $p=0,046$ ) и увеличивался индекс вагосимпатического баланса (от 2,78 до 6,05 единиц,  $p=0,026$ ). Такие закономерности в 1-й группе не выявлялись.

В обследованных группах частота выявления предикторов ВСС была одинакова у

мужчин и женщин, но зависела от возраста пациентов. Было установлено, что у обследованных лиц старше 60 лет наблюдается снижение циркадного индекса ЧСС. У пациентов с синдромом ДСТ выраженность этих изменений являлась наибольшей. Так, значения циркадного индекса ЧСС в 3-й группе у больных до 60 лет были 1,30 (1,25–1,32) единиц, после 60 лет составили 1,19 (1,15–1,28) единиц,  $p=0,004$ . Во 2-й группе показатель изменился с возрастом от 1,32 (1,27–1,34) до 1,20 (1,18–1,28) единиц,  $p=0,044$ . В 1-й группе возрастных изменений параметра не выявлено. Также было выявлено усиление аритмической активности миокарда с возрастом только у пациентов 2-й и 3-й групп. Частота одиночных НЖЭС увеличивалась с возрастом во 2-й группе от 0,7 (0,4–2,2) до 2,1 (0,8–8,5) в час,  $p=0,049$ , и в 3-й группе от 0,6 (0,2–0,9) до 4,6 (1,2–21,0) в час,  $p=0,001$ . В 1-й группе эти изменения не были выявлены. Увеличение частоты ЖЭС и парных НЖЭС с возрастом было характерно только для лиц 3-й группы. Парные НЖЭС в 3-й группе у лиц в возрасте до 60 лет не выявлялись, а у лиц старше 60 лет регистрировались с частотой 0,3 (0,1–0,9) в час,  $p=0,0001$ . Частота ЖЭС в 3-й группе у лиц до 60 лет была 0,1 (0,1–3,6) в час, после 60 лет увеличилась до 1,1 (0,1–8,6) в час,  $p=0,048$ .

Было выявлено, что у пациентов 3-й группы старше 60 лет сердечная деятельность подвергается достоверно большему влиянию парасимпатической нервной системы, чем у лиц 1-й и 2-й групп. В частности, об этом свидетельствовало уменьшение величины индекса вегетативного баланса LF/HF: в 3-й группе от 4,4 (2,6–5,9) у лиц до 60 лет до 2,4 (1,5–4,3) у лиц старше 60 лет,  $p=0,018$ , и во 2-й группе от 4,6 (3,8–5,4) до 2,6 (1,6–5,1) соответственно,  $p=0,048$ . В 1-й группе этот параметр не зависел от возраста. О повышении влияния парасимпатической нервной системы на сердечный ритм также свидетельствовало увеличение значений мощности высокочастотного компонента спектра ВРС, отражающих вклад волн высокой частоты в общую мощность (nHF). Этот параметр в 3-й группе у лиц до 60 лет составил 18,0 (16,0–21,0)%, после 60 лет – 29,0 (16,0–40,0)%,  $p=0,025$ . Во 2-й группе параметр также увеличивался с возрастом от 18,5 (14,0–28,0)% до 27,0 (19,0–35,0)%,  $p=0,047$ . В 1-й же группе такие изменения отсутствовали.

Было установлено, что с величиной мощности высоких частот в спектре ВРС взаимосвязаны нарушения ритма сердца. Эта связь была наиболее сильной у лиц 3-й группы. Так, величина нормированных значений высокочастотных волн (nHF) коррелировала с числом одиночных НЖЭС ( $r_3=0,62$ ,  $p=0,021$ ,  $r_2=0,34$ ,  $p=0,042$ ), парных НЖЭС ( $r_3=0,58$ ,  $p=0,025$ ,  $r_2=0,30$ ,  $p=0,048$ ), а также с числом одиночных ЖЭС ( $r_3=0,51$ ,  $p=0,029$ ,  $r_2=0,29$ ,  $p=0,049$ ). В 1-й группе такие взаимосвязи не выявлялись.

При эхокардиографическом исследовании основные показатели, характеризующие морфологию сердца, у обследованных пациентов были одинаковы. При оценке ремоделирования сердца по параметрам индексов ММЛЖ и относительной толщины

миокарда ЛЖ [Roberto M. Lang, 2006] в группах были выявлены различия по типам ремоделирования ЛЖ (табл. 8), однако у больных с синдромом ДСТ в 40,5% случаев геометрия ЛЖ была нормальной.

Таблица 8

#### Типы ремоделирования левого желудочка

Тип ремоделирования	1 группа n=25	2 группа n=38	3 группа n=37	p
Концентрическое ремоделирование, %	68,0	57,9	13,5	<b>p<sub>1,3</sub>=0,024</b>
Эксцентрическая гипертрофия, %	12,0	15,7	29,7	p <sub>1,3</sub> =0,078
Концентрическая гипертрофия, %	8,0	10,5	16,2	p <sub>1,3</sub> =0,913
Нормальная геометрия, %	12,0	15,7	40,5	<b>p<sub>1,3</sub>=0,022</b>

В ходе корреляционного анализа было установлено, что частота выявляемости предикторов ВСС не зависит от типа ремоделирования сердца.

Показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ, у обследованных лиц были одинаковы. Значения фракции выброса ЛЖ колебались от 64,5 до 68,0%, ударного объема – от 52,0 до 61,0 мл. При изучении диастолической функции ЛЖ было выявлено, что у 60,0% лиц во всех группах она была не изменена. У 40,0% обследованных отмечены ее нарушения в виде псевдонормальных изменений (соотношение АТ/ЕТ < 1,0 единиц; время изоволюмического расслабления (IVRT) > 90,0 единиц [М. К. Рыбакова, 2008]).

При изучении эффекторов тканевого ремоделирования (ММП-9, ТИМП-1 и sVCAM-1) было выявлено, что их средний уровень в группах был одинаков (табл. 9).

Таблица 9

#### Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови

Показатели	1 группа n=22	2 группа n=27	3 группа n=28	p
ММП-9	79,7 (39,4-271,1)	189,4 (13,2-276,6)	45,8 (10,1-217,5)	0,355
ТИМП-1	2321,5 (833,3-4222,0)	3064,0 (710,5-4592,5)	1898,5 (233,5-4268,5)	0,587
sVCAM-1	1633,5 (679,0-3413,5)	2142,0 (656,5-2943,5)	1440,0 (595,5-2410,8)	0,498

Эти параметры коррелировали с рядом показателей ХМ ЭКГ, эхокардиограммы и спирограммы. Взаимосвязи в 3-й группе были выражены сильнее. Так, значения ММП-9 в 3-й группе имели корреляционную зависимость средней выраженности со всеми параметрами спирограммы ( $r$ =от 0,57 до 0,60). В других группах взаимосвязь малой силы выявлена только с параметром МОС75% ( $r_1=0,24$ ,  $p=0,049$ ;  $r_2=0,28$ ,  $p=0,044$ ). Было выявлено, что у обследованных пациентов уровень ММП-9 коррелировал со значениями длины полости правого желудочка ( $r_1=0,31$ ,  $p=0,046$ ;  $r_2=0,36$ ,  $p=0,042$ ;  $r_3=0,49$ ,  $p=0,032$ ) и только в 3-й группе

значения ТИМП-1 и sVCAM-1 были взаимосвязаны с толщиной стенки аорты ( $r_{\text{ТИМП-1}}=0,30$ ,  $p=0,046$ ,  $r_{\text{sVCAM-1}}=0,59$ ,  $p=0,032$ ).

Также были обнаружены корреляции параметра sVCAM-1 с величиной SDNN ( $r_1=-0,23$ ,  $p=0,049$ ;  $r_2=-0,27$ ,  $p=0,048$ ;  $r_3=-0,43$ ,  $p=0,036$ ), значениями средневзвешенной вариации ритмограммы ( $r_1=-0,31$ ,  $p=0,046$ ;  $r_2=-0,32$ ,  $p=0,038$ ;  $r_3=-0,44$ ,  $p=0,034$ ), величиной амплитуды Т-волны ( $r_1=0,40$ ,  $p=0,046$ ;  $r_2=0,41$ ,  $p=0,046$ ;  $r_3=0,85$ ,  $p=0,014$ ). При этом взаимосвязь с нарушениями ритма сердца была выявлена только в 3-й группе: между ММП-9 и числом одиночных ЖЭС ( $r_3=0,30$ ,  $p=0,046$ ). То есть, при ДСТ у больных с хронической бронхообструктивной патологией наблюдается более выраженное ремоделирование соединительнотканого матрикса дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Было установлено, что в 3-й группе у лиц с наличием микроальтернции Т-волны сила корреляционной зависимости уровней ММП-9, ТИМП-1 и sVCAM-1 с частотой ЖЭС, НЖЭС, уровнем циркадного индекса ЧСС, величиной дисперсии интервала QT была значительно больше ( $r$ =от 0,51 до 0,97), чем у пациентов этой группы без Т-микроальтернции. Кроме того, у этих лиц появлялась достоверная связь параметров ППЖ с величинами ММП-9 и ТИМП-1 ( $r$ =от 0,72 до 0,78). Подобные взаимосвязи в 1-й и 2-й группах не выявлялись.

Методом кластерного анализа была подтверждена связь эффекторов тканевого ремоделирования с процессами реполяризации миокарда. Общая схема взаимосвязей была во всех группах однотипна. Наиболее тесными такие связи были между значениями микроальтернции Т-волны, дисперсии интервала QT, времени удлинения скорректированного интервала QT и уровнем ММП-9. Близость взаимодействия между вышеперечисленными параметрами в 3-й группе была в 4,6 раз выше, чем в 1-й и 2-й группах (Евклидово расстояние =3822 в 1-й группе, 3800 во 2-й группе, 829 в 3-й группе).

Таким образом, результат обследования 100 больных хронической бронхообструктивной патологией, отобранных методом случайной выборки, показывает большую распространенность разных проявлений ДСТ, достигающую 75%. При этом у половины из них имеется четко очерченный синдром ДСТ.

У лиц с синдромом ДСТ при холтеровском мониторировании ЭКГ достоверно чаще выявляется снижение циркадного индекса ЧСС и вариабельности ритма сердца, что можно расценивать как дезадаптацию резервов сердечного ритма. Кроме того, у этих больных в 7 раз чаще встречается наджелудочковая экстрасистолия, у каждого третьего пациента выявляются поздние потенциалы предсердий, которые коррелируют с количеством суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол. Также у каждого третьего пациента с синдромом ДСТ выявляются поздние потенциалы желудочков. При наличии синдрома ДСТ достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, микроальтернция Т-волны.

Выявлено, что выраженность аритмических предикторов у лиц с синдромом ДСТ увеличивается при снижении уровня сатурации кислорода крови, но не зависит от типа ремоделирования сердца.

Аритмическая активность сердца у больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ повышается с возрастом. Зависимость частоты выявления предикторов ВСС от возраста наиболее выражена после 60 лет. Особенно возрастает число экстрасистол и предикторов ВСС у лиц старше 60 лет с усилением парасимпатических регулирующих влияний на сердечную деятельность.

Наиболее угрожаемыми по риску развития ВСС являются пациенты с бронхообструктивной патологией в сочетании с синдромом ДСТ, у которых при наличии ППП, ППЖ, микроальтернации Т-волны, удлинения корригированного интервала QT и его дисперсии, а также сниженного уровня сатурации кислорода крови, чаще регистрируются желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе высоких градаций.

Количественный анализ эффекторов тканевого ремоделирования выявил взаимосвязь MMP-9, TIMP-1 и sVCAM-1 со структурно-функциональными параметрами дыхательной и сердечно-сосудистой систем при ДСТ. Особенно тесная взаимосвязь у лиц с синдромом ДСТ выявляется между процессами ремоделирования, происходящими в межклеточном матриксе и процессами ионного восстановления кардиомиоцитов в заключительный период реполяризации.

Таким образом, ремоделирование соединительной ткани, характеризующееся синдромом ДСТ и маркерами коллагенолиза, создает условия для развития потенциально опасных аритмий у больных с бронхообструктивной патологией, особенно в возрасте после 60 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с одинаковым стажем и степенью тяжести ХБОП при наличии и отсутствии синдрома ДСТ не различаются по характеристикам функции внешнего дыхания, уровню артериального давления, сатурации кислорода крови. При этом у больных ХБОП без признаков ДСТ эхографически чаще выявляется концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, а у лиц с синдромом ДСТ преобладает нормальная геометрия сердца.
2. У больных с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани достоверно чаще выявляется снижение циркадного индекса ЧСС и вариабельности ритма сердца.
3. У лиц с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ в 7 раз чаще

встречается наджелудочковая экстрасистолия, в 5 раз чаще – желудочковые нарушения ритма сердца. Достоверно чаще выявляются такие предикторы внезапной сердечной смерти, как удлинение скорректированного интервала QT и увеличение его дисперсии, микроальтернация T-волны; у каждого третьего пациента выявляются поздние потенциалы предсердий и поздние потенциалы желудочков.

4. У пациентов с бронхообструктивной патологией при наличии синдрома ДСТ выявляется сочетание двух и более предикторов внезапной сердечной смерти в 51,3% случаев. Выраженность предикторов внезапной сердечной смерти у лиц с синдромом ДСТ увеличивается при снижении уровня сатурации кислорода крови, но не зависит от типа ремоделирования сердца.
5. Частота встречаемости предикторов внезапной сердечной смерти и аритмическая активность сердца значительно увеличиваются у больных ХБОП с синдромом ДСТ старше 60 лет. Это коррелирует с усилением парасимпатических регулирующих влияний на сердечную деятельность и подтверждается данными анализа вариабельности сердечного ритма.
6. Уровни маркеров коллагенолиза (ММП-9, ТИМП-1) у больных с бронхообструктивной патологией при наличии и без синдрома ДСТ статистически не различаются. Однако у больных с синдромом ДСТ выявляются их взаимосвязи с частотой желудочковой экстрасистолии; а при наличии микроальтернации T-волны выявляются также взаимосвязи с величиной циркадного индекса ЧСС, дисперсии интервала QT, ППЖ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В деятельности участкового терапевта, пульмонолога рекомендуется:

1. Обследование пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на предмет наличия маркеров ДСТ в целях выявления состояний, связанных с риском развития внезапной сердечной смерти и выделение для особого наблюдения лиц с наличием синдрома ДСТ.
2. У пациентов с ХБОП в сочетании с синдромом ДСТ рекомендуется применение холтеровского мониторирования ЭКГ для выявления увеличенной дисперсии интервала QT, ППП, ППЖ, микроальтернации T-волны, измененных параметров вариабельности ритма сердца с целью ранней диагностики жизнеугрожающих нарушений ритма и истощения адаптивных резервов функциональной деятельности сердца.
3. Следует особое внимание уделять лицам пожилого возраста с бронхообструктивной

патологией и синдромом ДСТ как группе пациентов, наиболее уязвимой по развитию ВСС.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Поздние потенциалы предсердий у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани и бронхообструктивной патологией [Электронный ресурс] / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Режим доступа: [www.science-education.ru/108-9038](http://www.science-education.ru/108-9038).
2. Поздние потенциалы желудочков у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани при наличии легочной патологии / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – № 2 (74). – С. 40–42.
3. Возрастная изменчивость ритма сердца у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани и бронхиальной обструкцией / **Т. В. Обухова** // Врач-аспирант. – 2013. – № 5.1 (60). – С. 230–237.

### Публикации в прочих изданиях

4. Вариабельность ритма сердца у пациентов с бронхообструктивным синдромом / Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, **Т. В. Обухова** // Тезисы докладов I съезда терапевтов Приволжского федерального округа России. – Пермь, 2011. – С. 80–81.
5. Выраженность признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с бронхообструктивным синдромом / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской // Тезисы докладов VIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней». – М., 2012. – С. 78.
6. Циркадная динамика частоты сердечных сокращений, интервала QT у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской // Тезисы докладов VIII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней». – М., 2012. – С. 83.
7. Вариабельность ритма сердца у больных с бронхообструктивным синдромом при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, Н. Л. Осташева // Тезисы докладов III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2012. – С. 178–179.
8. Характеристика поздних потенциалов предсердий и их взаимосвязь с нарушениями сердечного ритма у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани / **Т. В. Обухова** // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». – Томск, 2013. – С. 85–86.

9. Характеристика поздних потенциалов желудочков и их взаимосвязь с нарушениями сердечного ритма у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, М. Д. Берг // Материалы 1-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – М., 2013. – С. 94.
10. Взаимосвязь поздних потенциалов желудочков с суточным количеством желудочковых экстрасистол у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани / **Т. В. Обухова**, Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, М. Д. Берг // Материалы 1-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – М., 2013. – С. 94–95.
11. Взаимосвязь параметров поздних потенциалов предсердий с функцией внешнего дыхания у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани и бронхообструктивной патологией [Электронный ресурс]. / Я. Б. Ховаева, Б. В. Головской, **Т. В. Обухова** // Тезисы докладов Всероссийской конференции "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы". – Самара, 2013. – С.162–163. – 1 электрон.опт.диск (CD-ROM).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРС – variability ритма сердца	Ptotal – длительность фильтрованного зубца P
ВСС – внезапная сердечная смерть	RMS20 – среднеквадратичная амплитуда зубца P за последние 20 мс
ДСТ – дисплазия соединительной ткани	RMS40 – среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы	rMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами
ЛЖ – левый желудочек	SDANN – стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 минут непрерывной записи
МЖП – межжелудочковая перегородка	SDNN – стандартное среднеквадратичное отклонение всех NN интервалов
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка	SDNNidx – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа	SpO <sub>2</sub> – сатурация кислорода крови
НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы	sVCAM-1 – растворимая форма молекулы межклеточной адгезии
ППЖ – поздние потенциалы желудочков	Tot QRSF – продолжительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения
ППП – поздние потенциалы предсердий	VLF – мощность спектра ВРС при частоте ниже 0,04 Гц
СНС – степень ночного снижения	
ТИМП-1 – тканевой ингибитор ММП 1 типа	
ХБОП – хроническая бронхообструктивная патология	
avNN – среднее значение нормальных RR	
HF – мощность спектра ВРС при частоте 0,15–0,40 Гц	
LAS 40 – длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов терминального комплекса QRS	
LF – мощность спектра ВРС при частоте 0,04–0,15 Гц	
pHF – нормированная мощность спектра ВРС	
pNN50 – пропорция интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мсек., к общему количеству NN интервалов в записи, в %	

Подписано в печать 23. 04. 2014.

Формат 60×84/1/16.

Бумага офсетная. Печать на ризографе.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №

ООО «Издательский дом “Пресстайм”»

Адрес: 614025, г. Пермь, ул. Героев Хасана, 105