

В.Ф.Киричук, А.Ю.Хороводов, Н.А.Железнякова, Ю.Г.Шварц

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия

При обследовании 90 больных с неклапанной персистирующей и постоянной формой мерцательной аритмии рассматривается взаимосвязь показателей variability интервалов RR и функциональной активности тромбоцитов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, агрегация, тромбоциты, вариабельность интервалов RR, ишемическая болезнь сердца.

In 90 patients with non-valvular persistent and permanent atrial fibrillation, the interrelation is considered of the indices of R-R interval variability and the functional platelet activity.

Key words: atrial fibrillation, aggregation, platelets, RR-interval variability, coronary artery disease.

Мерцательная аритмия (МА) привлекает к себе все большее внимание как независимый и весомый фактор риска тромбоэмболических осложнений [1]. Выделены заболевания и состояния, которые еще в большей мере увеличивают риск эмболий у больных с МА. К ним относят сахарный диабет, пожилой возраст, женский пол, наличие митрального стеноза и т.д. [1, 2].

Установлено, что у пациентов с МА имеются протромботические сдвиги в системе гемостаза [3, 4], однако не выяснено первичны или вторичны ли они по отношению к наличию МА [4, 5]. Кроме того, пока не в полной мере объясняются такие факты как «независимость» МА как фактора риска [1], значительное число тромбоэмболических инсультов у больных с МА без интеркуррентных заболеваний [6], развитие эмболических осложнений у пациентов без признаков тромбоза левого предсердия [7].

Последнее делает необходимым поиск дополнительных факторов обуславливающих повышенную склонность к тромбообразованию при МА. Представляется, что таким фактором может являться аритмичность сокращений желудочков при МА, т.е. степень и характер вариабельности интервалов RR. Очевидно, что значительные различия между соседними кардиоинтервалами приводят к резким колебаниям величин ударного объема, скорости кровотока и амплитуды пульсовой волны. Подобные отклонения, как представляется, не могут не отразиться на состоянии большинства звеньев системы гемостаза, в том числе и тромбоцитарном. В этой связи нам показалось целесообразным исследование взаимосвязи между показателями вариабельности интервалов RR и функциональным состоянием тромбоцитов при МА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 90 больных с неклапанной персистирующей (n=45) и постоянной (n=56) формой МА (классификация ACC/AHA/ESC [8]) поступивших в клинику по поводу проявлений МА. Возраст больных колебался от 34 до 80 лет, средний возраст 62 ± 1.4 года. Мужчин было - 46, женщин - 54. Все больные страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда отмечался у 34 больных, артериальная гипертензия (АГ) у 72. 94% больных получали аспирин в дозах 100-125 мг/сут.

© В.Ф.Киричук, А.Ю.Хороводов, Н.А.Железнякова, Ю.Г.Шварц

Критерии исключения: острые формы ИБС, инсульт или транзиторная ишемическая атака в последние 6 месяцев, острые и подострые воспалительные процессы, застойная сердечная недостаточность, кардиомегалия и/или атриомегалия, геморрагические состояния, использование антикоагулянтов, длительный прием амиодарона, сердечных гликозидов, бета-адреноблокаторов.

Лабораторно-инструментальное обследование проводили на 5-10 день нахождения в клинике на фоне стабильного состояния и достижения контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС), как правило, сердечными гликозидами. Вариабельность интервалов RR исследовалась в утреннее время, в течение 5 минут, в покое, до приема лекарственных средств, на фоне МА, с использованием компьютерного кардиографа «ВОЛГО-ТЕХ» и определением стандартных статистических характеристик [9] в том числе стандартизированной величины асимметрии распределения величин RR-интервалов - standard skewness (SS).

Функциональное состояние тромбоцитов оценивалось по характеристикам их агрегации. Использовался агрегометр «Thromlite-1006А». В данной работе анализировались параметры кривых изменения радиуса тромбоцитарных агрегантов. В качестве индуктора агрегации использовались аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2.52 мкМ и адреналин в конечной концентрации 10 мкМ, учитывались стандартные показатели агрегатограммы [10]. Начальную скорость агрегации использовали как показатель активационных свойств тромбоцитов, максимальный радиус тромбоцитарных агрегантов и скорость агрегации - как характеристики агрегационной активности [11].

Трансторакальная эхокардиограмма регистрировалась на аппарате ACUSON 120 XP/10.

Для оценки «независимого влияния» показателей дисперсии интервалов RR на характеристики агрегации тромбоцитов использовали многомерный регрессионный анализ, в модель включали также возраст, перенесенный инфаркт миокарда, конечный диастолический размер левого желудочка и диаметр левого предсердия. При необходимости распределение величин изучаемых показателей приводилось к нормальному, как правило, для этого использовался логарифмирование. Качественные переменные индексировались.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения основных полученных характеристик агрегации тромбоцитов, ритмограмм, и эхокардиограмм не имели существенных особенностей по отношению к данным, полученным у сходных групп пациентов [12, 13, 14, 15]. Как видно из табл. 1 размеры левых камер сердца не были связаны с показателями функционального состояния тромбоцитов. Из клинических показателей на функциональное состояние тромбоцитов оказывало воздействие наличие АГ. Наиболее отчетливо у больных с сочетанием МА и АГ повышена агрегационная активность в присутствии адреналина, что не противоречит данным литературы, касающихся больных с АГ в целом [16]. Вероятно, эти результаты обусловлены большей чувствительностью тромбоцитов к адренэргической стимуляции за счет изменений в рецепторном аппарате, выявляемых у этой категории пациентов [17]. В этой же связи нельзя не отметить, что АГ является независимым фактором риска тромботических осложнений у больных с МА [18].

Выявлена достоверная обратная зависимость между средней продолжительностью сердечного цикла и начальной скоростью агрегации, вызванной адреналином, то есть с увеличением ЧЖС усиливается активация кровяных пластинок. В данном случае повышение активации тромбоцитов в сочетании с увеличенной атриовентрикулярной проводимостью, обеспечивающей повышенную ЧЖС, может означать как повышенную чувствительность форменных элементов крови и проводящей системы сердца к адренэргической стимуляции, так и возможность непосредственного влияния ЧЖС на функциональное состояние тромбоцитов за счет гемодинамических факторов. Не исключены и другие объяснения. Отмечено также обратное влияние величины асимметрии распределения величин кардиоинтервалов на начальную ско-

рость агрегации, индуцированной адреналином. Это ассоциируется с результатами, полученными нами ранее, о неблагоприятном прогностическом значении отрицательных величин показателя SS при МА [19].

Обращает на себя внимание достоверная взаимосвязь дисперсии кардиоинтервалов (Stdev) практически со всеми анализируемыми характеристиками агрегации, особенно это касалось агрегации, вызванной адреналином (табл. 1). Выявленная зависимость в значительной мере подтверждает нашу гипотезу о влиянии выраженности аритмии на вероятность тромбообразования. Представляется вполне вероятным, что не только стаз крови в ушке левого предсердия [20] является фактором, определяющим риск тромбообразования. Весьма вероятно, что аритмия как таковая, оказывает непосредственное влияние на склонность к гиперкоагуляции, определяя характерный для больных с МА повышенный уровень фактора von Willebrand, тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV, фибриногена и D-димера а также другие протромботические сдвиги [4, 20, 21, 22, 23]. В некоторой мере это подтверждается тем, что после восстановления синусового ритма признаки гиперкоагуляции могут постепенно исчезать [4, 5]. Наше исследование проводилось на фоне использования у подавляющего большинства больных сердечных гликозидов и аспирина, которые могли повлиять на характеристики сердечного ритма и агрегации тромбоцитов. Однако в реальной практике большинство больных получает эти препараты [24], и установленные закономерности можно отнести к значительному большинству пациентов с симптомной МА.

В контексте полученных данных и целого ряда других соображений, представляется, не слишком оправданной замена в отечественной литературе термина «мерцательная аритмия», отражающего как фибрилляцию предсердий, так и аритмичное сокращение желудочков, на термин «фибрилляция предсердий», используемый в англоязычной литературе.

Таблица 1.

Влияние variability RR интервалов и клинических данных на показатели агрегации тромбоцитов, оцениваемые по кривой изменения среднего радиуса тромбоцитарных агрегантов. Данные регрессионного анализа.

| Показатель | Индукция аденозиндифосфатом | | | | | | Индукция адреналином | | | | | |
|---------------|------------------------------|------|---------------------------------|-------|---|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|---|------|
| | Начальная скорость агрегации | | Максимальная скорость агрегации | | Максимальный размер тромбоцитарных агрегантов | | Начальная скорость агрегации | | Максимальная скорость агрегации | | Максимальный размер тромбоцитарных агрегантов | |
| | t | p | t | p | t | p | t | p | t | p | t | p |
| RRcp | 0.23 | 0.81 | 0.26 | -0.92 | 0.29 | 0.76 | -2.46 | 0.03 | -1.34 | 0.20 | -1.43 | 0.17 |
| Stdev | 2.15 | 0.03 | 1.74 | 0.09 | 2.02 | 0.05 | 3.19 | 0.00 | 2.78 | 0.01 | 2.15 | 0.05 |
| RRmax-RRmin | -1.08 | 0.28 | -0.70 | 0.48 | -0.94 | 0.35 | -0.70 | 0.49 | 2.29 | 0.04 | -0.94 | 0.35 |
| SS | -0.71 | 0.48 | -0.49 | 0.62 | -0.62 | 0.53 | -2.36 | 0.03 | -1.60 | 0.13 | 1.11 | 0.28 |
| Возраст | -1.11 | 0.27 | -1.23 | 0.22 | -0.91 | 0.36 | -0.25 | 0.80 | 2.53 | 0.02 | 0.97 | 0.34 |
| Гипертензия | 1.98 | 0.05 | 1.92 | 0.06 | 1.88 | 0.06 | -0.93 | 0.36 | 4.10 | 0.00 | 1.58 | 0.13 |
| ИМ в анамнезе | -0.65 | 0.51 | -0.64 | 0.52 | -0.44 | 0.66 | -1.64 | 0.12 | 0.53 | 0.60 | -2.23 | 0.04 |
| ДЛП | -0.63 | 0.54 | 0.40 | 0.70 | 0.72 | 0.47 | 1.37 | 0.17 | 0.87 | 0.38 | 1.21 | 0.23 |
| КДРЛЖ | 0.57 | 0.51 | -0.92 | 0.39 | -0.45 | 0.63 | 1.51 | 0.13 | -0.40 | 0.68 | 0.08 | 0.93 |

где RRcp - среднее значение интервалов RR, Stdev - дисперсия интервалов RR, SS - тандартизированная величина асимметрии распределения RR-интервалов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У коронарных больных с неклапанной симптомной стойкой и персистирующей МА отмечается прямая взаимосвязь между выраженностью дисперсии кардиоин-

тервалов и функциональной активностью тромбоцитов. Полученные данные позволяют предположить, что аритмичность сокращения желудочков является одной из причин высокой вероятности тромбозов при МА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke* 1991; 22: 983–988.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
3. Feinberg W, Pearce LA, Hart RG, et al for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation. Correlation with stroke among 1531 participants in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study // *Stroke* 1999; 30:2547-53.
4. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function // *Eur Heart J* 2001 Sep; 22(18):1741.
5. Lip G. Y.H. The prothrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions, and clear answers needed // *American Heart J.* 2000; 140: 0348-0350
6. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study // *JAMA* 1985; 254: 3449–53.
7. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with atrial fibrillation // *Ann Intern Med* 1998; 128:639-47.
8. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Task Force Report // *European Heart Journal* 2001; 22: 1852–1923.
9. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва: Медицина 1985; 528 с.
10. Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов. Издательство Саратовского университета 1992; 147-152.
11. Андреев С.В., Кубатиев А.А. Система регуляции агрегантного состояния крови в норме и патологии. Барнаул 1982; 462.
12. Шварц Ю.Г., Салеева Е.В. Вегетативные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией // *Кардиология* 2001; 7: 25 – 29.
13. Салеева Е.В., Шварц Ю.Г., Кузнецова Л.И.. Лозартан в лечении больных пароксизмальной мерцательной аритмией, сочетающейся с артериальной гипертензией // *Вестник аритмологии* 1999; 5: 24-28.
14. Kamath S., Blann A.D., Lip G. Y.H. Platelets and atrial fibrillation // *European Heart Journal* 2001; 22: 2233-2242.
15. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study // *Am Heart J* 1999; 137:494-499.
16. Spalding A., Vaitkevicius H., Dill S., MacKenzie S. Mechanism of Epinephrine-Induced Platelet Aggregation // *Hypertension* 1998; 31:603-607.
17. Ricci A., Bronzetti B., Conterno A. et al. β -Adrenergic Receptor Subtypes in Human Peripheral Blood Lymphocytes // *Hypertension* 1999; 33:708-712.
18. Benjamin E.J, Philip A. Wolf P.A. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study // *Circulation* 1998; 98:946-952.
19. Шварц Ю.Г., Науменко А.А. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма при стойкой мерцательной аритмии с риском тромбообразования. Новые технологии в кардиологии. Материалы докладов научно-практической конференции. Самара 1997:112.
20. Wang TD, Chen WJ, Su SS, et al. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen and factor VIII activity in nonvalvular atrial fibrillation: relation to predictors of thromboembolism // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(8) :877-84.
21. Al-Saady NM, Davies MJ, Luddington LA et al. Tissue factor and von Willebrand factor expressions increased in the atrial tissue of the fibrillating atrium (Abstr) // *Circulation* 2000; 100 (Suppl I): I-285.
22. Lip GY, Lip PL, Zarifis J et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation: effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin // *Circulation* 1996; 94:425–31.
23. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation // *Heart* 1997; 77: 407–11.
24. Kamath S., Blann A.D., Chin B.S.P., et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of anti-thrombotic therapy // *Europ. Heart J.* 2002; 23:1788-1795.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

В.Ф.Киричук, А.Ю.Хороводов, Н.А.Железнякова, Ю.Г.Шварц

Пока остается трудно объяснимым то, что мерцательная аритмия является независимым фактором ишемических инсультов и тромбоемболических осложнений, в том числе у пациентов без тромбоза левого предсердия. Не ясна причина существования протромботических сдвигов при данном нарушении ритма. Можно предположить, что аритмичное сокращение желудочков, т. е. выраженная вариабельность кардиоинтервалов может быть фактором, вызывающим нарушения в системе гемостаза и тромбоцитарной активности. Поэтому целью исследования явилась оценка степени влияния вариабельности сердечного ритма при мерцательной аритмии на функциональную активность тромбоцитов.

Обследовано 90 больных с неклапанной персистирующей (n=45) и постоянной (n=56) формой МА (классификация ACC/AHA/ESC) в возрасте от 34 до 80 лет (62 ± 1.4) из которых мужчин - 46, женщин - 54. Перенесенный инфаркт миокарда отмечался у 34 больных, артериальная гипертония у -72. У больных оценивались вариабельность интервалов RR за 5 минутный промежуток. Для оценки функционального состояния тромбоцитов использовался агрегометр «Thromlite-1006A». В качестве индуктора агрегации применялись АДФ и адреналин, учитывались стандартные показатели агрегатограммы. Регистрировалась трансторакальная эхокардиограмма. Для оценки «независимого влияния» показателей дисперсии интервалов R-R на характеристики агрегации тромбоцитов использовали многомерный регрессионный анализ.

Отмечено обратное влияние величины асимметрии распределения величин кардиоинтервалов на начальную скорость агрегации, индуцированной адреналином (t-критерий = -2,36). Имелась достоверная взаимосвязь дисперсии кардиоинтервалов практически со всеми анализируемыми характеристиками агрегации, особенно при ее индукции адреналином: с начальной скоростью агрегации тромбоцитов (t-критерий = 3,19), с максимальной скоростью агрегации тромбоцитов (t-критерий = 2,78), максимальным размером тромбоцитарных агрегантов (t-критерий = 2,15). Таким образом у коронарных больных с неклапанной симптомной стойкой и персистирующей мерцательной аритмией отмечается прямая взаимосвязь между выраженностью дисперсии кардиоинтервалов и функциональной активностью тромбоцитов.

HEART RATE VARIABILITY AND PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

V.F.Kirichuk, A.Yu.Khorovodov, N.A.Zeleznyakova, Yu.G.Shvarts

It is so far difficult to explain why the atrial fibrillation is an independent risk factor of ischemic stroke and thromboembolism including the patients without thrombus in the left atrium. The origin of prothrombotic events in this arrhythmia is not clear. The arrhythmic ventricular contraction, i.e. the pronounced variability of R-R intervals is suggested to be a factor causing alterations in hemostasis and activity of platelets. The aim of the study was to assess of the degree of influence of the heart rate variability on the platelet functional activity in atrial fibrillation.

Ninety patients (46 male and 54 female) with non-valvular persistent (n=45) and permanent (n=56) atrial fibrillation (according to the ACC/AHA/ESC classification) of the age from 34 to 80 years (the mean age 62 ± 1.4 years) were examined. Thirty four patients had prior myocardial infarction, 72 ones had the arterial hypertension. The variability of R-R intervals was evaluated for a 5-minute recording. The platelet functional activity was assessed with the aggregometer «Thomlite-1006A». Adenosine diphosphate and epinephrine were used as inductors of the platelet aggregation, the aggregation standard indices were taken into the account. The transthoracic echocardiogram was recorded. To assess an «independent relation» of the indices of the R-R interval dispersion to the platelet aggregation, the multifactor regression analysis was used.

The negative correlation was found between the asymmetry of the R-R interval distribution and the initial velocity of epinephrine-induced aggregation (t-criterion -2.36). There were statistically significant correlations of R-R interval dispersion with practically all analyzed characteristics of aggregation, especially in its induction with epinephrine, namely: with the initial velocity of platelet aggregation (t-criterion - 3.19), maximal velocity of platelet aggregation (t-criterion - 2.78), and maximal dimension of platelet aggregates (t-criterion - 2.15). Thus, in the patients with coronary artery disease and non-valvular symptomatic permanent and persistent atrial fibrillation, there is a positive interrelation between the R-R intervals dispersion and the functional platelet activity.