

*На правах рукописи*



**Новицкий Николай Игоревич**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА  
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2020

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Царева Валентина Михайловна

**Официальные оппоненты:**

**Филёв Андрей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

**Миллер Ольга Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится 25.06.2020 года в 9<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

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

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент

Мироманова Наталья Анатольевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Начиная с середины 20-го столетия продолжительность жизни во всем мире неуклонно растет. По данным ВОЗ, за 2014 год даже в странах с низким уровнем дохода за последние 2 десятилетия продолжительность жизни выросла на 9 лет (ВОЗ, 2014; Е.А. Марыганова, С.А. Шапиро, 2017).

Согласно статистическим прогнозам, к 2030 году 1 миллиард 200 миллионов женщин во всем мире будут находиться в климактерическом периоде (Н.Д. Плаксина, Х.Ю. Симоновская, 2014).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и у женщин, и у мужчин, но в абсолютных цифрах от сердечно-сосудистых заболеваний женщин умирает больше, чем мужчин (World Health Organization, 2009; A.S. Go et al., 2014). Данные статистики свидетельствуют о том, что в первой половине жизни женщины имеют более низкий риск развития ИБС по сравнению с мужчинами (Brooks H.L. et al., 2016; R.S. El Khoudary, 2017; M.I.H. Fonseca et al., 2017). Этот риск становится клинически значимым после того, как женщина вступает в менопаузу и достигает пика к возрасту 65–75 лет (Л.В. Архипова, М.А. Гуревич, 2011; L.W.&Wilkins, 2002; Mosca L. et al., 2011; S. Kim et al., 2015). Наиболее частым и грозным осложнением ИБС являются желудочковые аритмии, которые ассоциируются с высоким риском фатальных аритмий и внезапной аритмической смертью (S.M. Al-Khatib et al., 2018).

### **Степень разработанности темы**

Наиболее распространённым и тяжело протекающим заболеванием в постменопаузальном периоде является ИБС. За последние несколько десятилетий в развитых странах смертность от ИБС среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%. У женщин, к сожалению, положительной тенденции не наблюдается (A.Towfighi et al., 2009; D.W. Sturdee et al., 2011). Изучение электрической нестабильности сердца у этих больных, разработка критериев прогнозирования вероятности развития аритмий, стратификация групп риска по возникновению опасных для жизни нарушений ритма

продолжают оставаться одними из актуальных проблем современной кардиологии. При этом, исследований, в которых бы проводилась комплексная оценка факторов риска желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе и был сформирован алгоритм для стратификации риска желудочковых нарушений ритма, крайне мало, поэтому представляется важным проведение данного исследования.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде на основании изучения факторов риска развития желудочковых аритмий.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить структуру желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде.
2. Исследовать длительность интервала QT, его дисперсию, вариабельность сердечного ритма у женщин с ИБС при наличии желудочковых нарушений ритма.
3. Проанализировать взаимосвязь желудочковых нарушений ритма с наличием и степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.
4. Изучить суточный профиль артериального давления и суточную ригидность сосудистой стенки у женщин с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий.
5. Оценить роль нарушений дыхания во сне на формирование желудочковой эктопической активности миокарда.
6. На основе комплексного обследования определить аритмогенные факторы риска и разработать алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе.

### **Научная новизна исследования**

Изучена структура желудочковых аритмий в целом, желудочковых

нарушений ритма низких и высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде. Впервые показано, что у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде часто регистрируются желудочковые нарушения ритма высоких градаций. В структуре аритмий преобладает полиморфная одиночная и полиморфная парная желудочковая экстрасистолия (III и IVb градации).

Впервые определено, что наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается у женщин с ИБС и желудочковой экстрасистолией III и выше градации по M. Ryan. При этом желудочковые аритмии не имеют регрессионной зависимости с параметрами variability сердечного ритма.

Впервые определена тесная регрессионная взаимосвязь желудочковых аритмий с дисперсией скорректированного QT интервала у данной категории пациенток. Рассчитана вероятность развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций в зависимости от длительности QTcd.

Проанализирована взаимосвязь желудочковых нарушений ритма с наличием и степенью выраженности поражённых коронарных артерий у женщин с ИБС в постменопаузе. Впервые установлено, что шансы развития желудочковых аритмий в целом и желудочковых аритмий высоких градаций не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий. Подчёркнута большая частота неизменённых коронарных артерий у пациенток с ИБС и желудочковыми аритмиями в постменопаузальном периоде.

Установлены различия структуры желудочковых нарушений ритма в зависимости от циркадного типа артериального давления у женщин с ИБС в постменопаузе. Впервые определено отношение шансов развития желудочковых нарушений ритма низких и высоких градаций в зависимости от типа суточного профиля артериального давления у пациенток ИБС в постменопаузе.

Впервые оценены показатели суточной ригидности сосудистой стенки у женщин постменопаузального периода с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий. Установлена прогностическая значимость

повышенного и патологического индекса аугментации в развитии желудочковых аритмий в целом и частой желудочковой экстрасистолии, рассчитаны отношения шансов их развития.

Впервые оценена роль нарушений дыхания во сне на формирование желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе. Рассчитаны отношения шансов развития желудочковых аритмий и установлено, что наличие нарушений дыхания во сне увеличивает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций и полиморфной парной желудочковой экстрасистолии.

На основании комплексного обследования определены аритмогенные факторы риска, неблагоприятно влияющие на формирование желудочковых аритмий, рассчитаны шансы их развития и разработан алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Комплексный анализ изучаемых показателей variability сердечного ритма, процессов реполяризации миокарда желудочков, степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, суточного профиля артериального давления, ригидности сосудистой стенки, нарушений дыхания во сне позволил выделить факторы риска развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе и разработать алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий. Использование предложенного алгоритма позволит стратифицировать риск развития желудочковых аритмий у женщин постменопаузального периода с ИБС и своевременно проводить терапию, направленную на предупреждение их формирования, и, следовательно, совершенствовать профилактические мероприятия.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включена 161 женщина. Группу больных с хроническими формами ИБС составила 141 пациентка. Контрольную группу составили 20 женщин, по результатам обследования которых, были исключены сердечно-сосудистые заболевания. Дизайн исследования - одномоментное (поперечное)

открытое исследование. Работа выполнена на базе отделения неотложной кардиологии городского кардиологического диспансера ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 «Сосновая роща», г. Калуги (главный врач – М.А. Холопов). Используемые средства для обследования исследуемых женщин: клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета специальных программ. Полученные результаты обработаны статистически.

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

1. У женщин с ИБС в постменопаузальном периоде отмечается частая регистрация желудочковых аритмий высоких градаций, что тесно связано с изменением процессов реполяризации желудочков, увеличением ригидности сосудов, патологическим суточным профилем артериального давления и нарушениями дыхания во сне.

2. У пациенток с ИБС и желудочковыми аритмиями в постменопаузальном периоде выявляется большая частота неизменённых коронарных артерий. Риски развития желудочковых аритмий в целом и высоких градаций не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

3. Разработанный алгоритм прогнозирования желудочковых аритмий позволяет выделить группу лиц с высоким риском развития прогностически неблагоприятной эктопической активности миокарда.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и результаты диссертации нашли практическое применение в работе кардиологических отделений ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 «Сосновая роща», г. Калуга (глав. врач – М.А. Холопов), ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» (глав. врач – В.М. Кондюков). Получено рационализаторское предложение: «Алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у пациенток с ишемической болезнью сердца в постменопаузе» №1629 от 09 декабря 2019 г.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования представлены на региональном семинаре-совещании «Современные возможности профилактики и лечения ИБС в реальной клинической практике (Калуга, 2015); заседаниях Смоленского научного общества терапевтов и кардиологов «Вторичная профилактика острого коронарного синдрома» (Смоленск, 2015), Брянского научного общества кардиологов «Нарушения ритма сердца у женщин с ИБС» (Брянск, 2016), Калужского научного общества кардиологов «Факторы риска желудочковых аритмий у женщин с ИБС и артериальной гипертензией» (Калуга 2017); V, VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2017, 2018); LXXII Международной научно-практической конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 2018); 14-й Варшавском международном медицинском конгрессе (Варшава, 2018); 1-ом съезде Евразийской аритмологической ассоциации (Гродно, 2018); конгрессе «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019), 6-ом Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности (Афины, 2019).

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, широкий спектр проведенных инструментально-клинических исследований.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов с



заключением, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 29 таблицами и 10 рисунками. Список литературы содержит библиографические сведения о 306 литературном источнике, из них 83 – отечественных и 223 – зарубежных.

### **Личный вклад диссертанта**

Личный вклад автора состоит в выполнении всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме. Анализ, интерпретация полученных данных, их статистическая обработка, изложение полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов к опубликованию выполнено автором лично.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета, на базе отделения неотложной кардиологии городского кардиологического диспансера ГБУЗ КО «Городская клиническая больница №2 Сосновая роща», г. Калуги (главный врач – М.А. Холопов, зав. отд. – Е.В. Дементьев).

В соответствии с целью и задачами работы обследована 161 женщина. Дизайн исследования – одномоментное (поперечное) открытое исследование. Группу больных с хроническими формами ИБС составила 141 пациентка. Из них – 98 женщин с хроническими формами ИБС и желудочковыми аритмиями (основная группа) и 43 пациентки – с хроническими формами ИБС без желудочковых аритмий (ЖА) или аритмиями, не превышающие допустимые физиологические пределы.

Контрольную группу составили 20 женщин, по результатам обследования которых, были исключены сердечно-сосудистые заболевания.

Для характеристики ЖА использовалась классификация, разработанная В. Lown и М. Wolf (1971) и модифицированная М. Ryan (1975).

Клиническая характеристика исследуемого контингента представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика  
исследуемого контингента (M ±SD) и Me (P25; P75)

Показатель	Основная группа, n=98	Группа сравнения, n=43	Контроль, n=20
Возраст, лет	64,8±7,4	65,4±8,0	64,5±8,3
Ожирение I-II ст., %	42,8	39,5	40,0
Курение, %	12,2	11,6	10,0
Длительность постменопаузы, лет	13,8	13,9	13,6
Длительность ИБС, лет	6,2 (3;9)	6,8 (3;8)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	39,8	37,2	-
Стенокардия, %	60,2	62,8	
А. Стабильная стенокардия напряжения I-III ФК	40,8	41,9	-
Б. Микроваскулярная	16,3	18,6	
В. Вазоспастическая	3,1	2,3	
ХСН I-II ф. кл. по NYHA, %	29,6	27,9	-
САД, мм рт. ст.	145,5±12,4*	146,8±10,9*	126,8±7,7
ДАД, мм рт. ст.	94,2±9,8*	93,6±10,1*	80,6±6,3
ЧСС, уд. мин.	76,5±6,7*	75,8±5,4*	71,1±5,0

Примечание: \*p <0,05 – при сравнении с контрольной группой

**Используемые средства для обследования исследуемых женщин:** аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ «Кардиотехника - 04-8 (м)» (Инкарт, Россия); суточный монитор артериального давления «VPLab Vasotens 24» (Пётр Телегин, Россия); однопроекционная ангиографическая система «Innova 3100 IQ»(GE HealthCare, США); ультразвуковой аппарат «Vivid 9» (GE HealthCare, США); велоэргометр – диагностическая система «Валента» (Компания Нео,

Россия); респираторное мониторирование проводилось на аппарате SomnoCheck micro (Weinmann, Германия). Все пациентки дали добровольное согласие на участие в исследовании. Данные о пациентках вносились в индивидуальную регистрационную карту.

**Статистический анализ полученных результатов** исследования проводился с применением пакета статистических программ STATISTICA версия 7.0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Характер распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка (при  $p < 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального). Числовые данные представлены в форме среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (25\% - 75\%)$ ) для признаков с распределением, отличным от нормального. Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерия Вилкоксона – Манна-Уитни (при непараметрическом).

Анализ влияния фактора осуществлялся методом расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (ДИ), использовались критерии  $\chi^2$ , а также  $\chi^2$  с поправкой Йетса и точный тест Фишера. Для определения взаимосвязи между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (при параметрическом распределении) и Спирмена (при непараметрическом распределении). Для оценки влияния различных факторов на изучаемые явления использовался линейный регрессионный анализ. Достоверной считалась разница при уровне  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### ***Анализ частоты и структуры желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде***

Группу пациенток с ИБС и ЖА составили 98 женщин. ЖА низких градаций выявлены у 61 женщины (Ib подгруппа, 62,2%). Большею частью аритмии

низких градаций были представлены I классом (41,8%). При этом у 37 (Ia подгруппа, 37,8%) пациенток желудочковая эктопическая активность представлена аритмиями высоких градаций. В структуре этой аритмии преобладала полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия. IVA градация зарегистрирована у 5,1% женщин. Самая неблагоприятная в прогностическом плане V градация выявлена у 6,1% больных и представлена неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (от 4 до 16 комплексов QRS) продолжительностью от 3 до 14 секунд. Устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии продолжительностью более 30 секунд зарегистрировано не было.

***Процессы реполяризации желудочков у женщин ИБС с  
желудочковыми аритмиями***

Нами проанализирована структура ЖНР во взаимосвязи с показателями, отражающими электрическую систолу желудочков. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Процессы реполяризации желудочков у женщин с ИБС в зависимости от выраженности ЖА по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (M±SD)

Показатели	Ia подгруппа, n= 37	Ib подгруппа, n=61	II группа, n= 43	p
QTс, мс	433,6±14,7	425,3±19,1	422,2±16,1	p Ia - II <0,05
QTcd, мс	94,1±20,4	76,8±23,6	71,1±22,8	p Ia - II <0,001 p Ia - Ib<0,01
QTс min., мс	359,4±15,8	365,3±17,2	366,7±13,6	p>0,05
QTс max., мс	453,5±19,7	442,1±21,3	437,3±22,2	p Ia - II <0,01 p Ia - Ib<0,05

По мере нарастания градации ЖА происходит увеличение пространственной вариабельности QTс за счёт повышения максимальных значений интервала QT. Наибольший асинхронизм процессов реполяризации миокарда желудочков был в группе женщин с аритмиями высоких градаций.

На основании регрессионного анализа установлено, что ЖА имеют линейную зависимость с QTcd (табл. 3).

Таблица 3

Регрессионная зависимость ЖА и процессов реполяризации желудочков

Уравнения регрессии	Параметры зависимости
$ЖА = -0,0598 + 0,023 \times QTcd$	$r^2 = 0,38; F = 12,75; p < 0,01$

Примечание:  $r^2$  – коэффициент детерминации; F – значение F-критерия Фишера; p – уровень значимости.

Таким образом, увеличение QTcd на 1мс ассоциируется с повышением градации желудочковых аритмий на 0,023.

Расчёт отношения шансов развития ЖА показал, что вероятность регистрации ЖЭ в целом в 2,9 раза выше (ДИ 1,19 – 6,97;  $p < 0,05$ ) при QTcd >50 мс и в 5,6 раз выше (ДИ 2,4 – 11,6;  $p < 0,05$ ) при QTcd >70 мс. В тоже время, шансы развития ЖА при QTcd > 70 мс по сравнению с женщинами с QTcd 51-70 мс выше в 5 раз (ДИ 2,09 – 11,7;  $p < 0,05$ ). Риск развития ЖА высоких градаций в 4,7 раз выше при QTcd >50 мс (ДИ 1,01 – 22,02;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, нарушение процессов реполяризации может рассматриваться одной из причин электрической нестабильности сердца, что способствует появлению желудочковых аритмий в целом и аритмий высоких градаций.

***Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью выраженности поражённых коронарных артерий***

На основании наличия и степени поражения коронарных артерий (КА) каждая группа была разделена на 3 подгруппы: 1-я – без поражения КА; 2-я – с гемодинамически незначимым поражением КА (стенозы 69% и менее); 3-я – с гемодинамически значимым поражением КА (стенозы 70% и более, при поражении ствола левой коронарной артерии – 50% и более).

Распределение пациенток по степени поражения КА в группах с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) и без желудочковых аритмий представлено на рисунках 1, 2.



Рисунок 1. Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток с желудочковыми аритмиями

При сравнении групп 1 и 2 между собой обращает на себя внимание большой процент женщин без поражения КА (36,6% и 43,2% соответственно) в этих группах без значимых различий между ними.

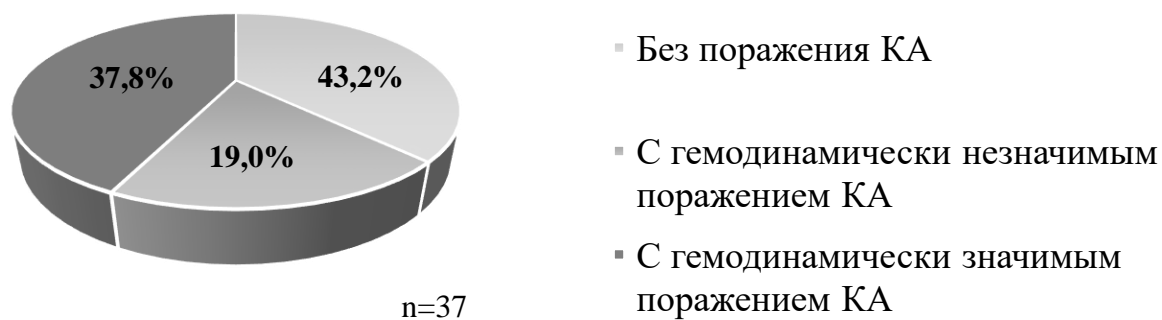


Рисунок 2. Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток без желудочковых аритмий

Далее мы решили изучить степень поражения КА в зависимости от тяжести ЖА (в подгруппе высоких - Ia и низких - Ib градаций). Полученные результаты представлены на рисунке 3.

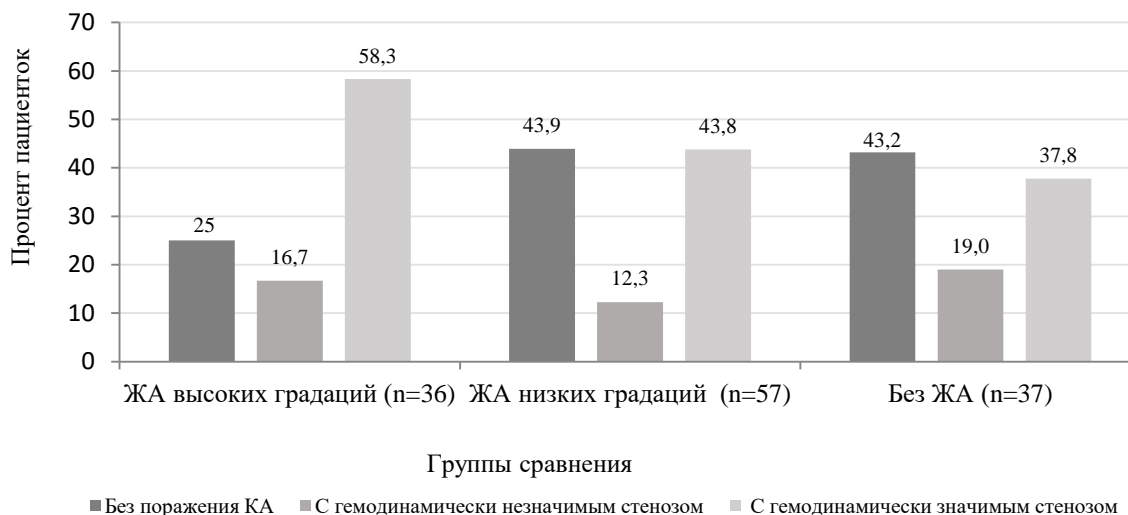


Рисунок 3. Степень поражения коронарных артерий в группе пациенток с желудочковыми аритмиями высоких и низких градаций в сравнении с группой больных без ЖНР

Нами выявлено, что в подгруппе с ЖА высоких градаций (1а) больше половины женщин имели гемодинамически значимые поражения КА, что достоверно ( $\chi^2$  с поправкой Йетса =11,6;  $p<0,01$ ) больше (на 41,6%) по сравнению, как и с подгруппой пациенток, имеющих гемодинамически незначимые стенозы, так и по сравнению с лицами с неизменёнными КА (на 33,3%,  $\chi^2$  с поправкой Йетса =6,91;  $p<0,01$ ). Количество больных с гемодинамически значимым поражением КА увеличивалось по мере регистрации и увеличения степени градации ЖА. Максимальное количество было в подгруппе с ЖА высоких градаций – 58,3%, что на 20,2% больше в сравнении с группой без ЖА.

Нами рассчитаны отношения шансов развития ЖА в целом, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом по сравнению с группой больных, не имеющих ЖА. Полученные результаты представлены в таблице 4. У пациенток с гемодинамически значимыми стенозам вероятность регистрации ЖА любых градаций в 1,6 раза выше, однако, различия не имели статистической разницы.

Вероятность развития желудочковых аритмий при гемодинамически значимом поражении коронарных артерий

ЖА высоких и низких градаций		
OR	95% ДИ	p
1,6	0,75 – 3,42	>0,05

Таким образом, у женщин с ИБС в постменопаузе часто выявляются неизмененные КА (как при наличии ЖА, так и при их отсутствии). ЖА высоких градаций чаще регистрируются при гемодинамически значимом поражении КА. Вероятность развития ЖА в целом и высоких градаций достоверно не различается в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

***Суточный профиль АД у женщин с ИБС в зависимости от выраженности желудочковых аритмий***

Нами проанализирована зависимость желудочковых аритмий от суточного ритма АД у женщин с ИБС (рис. 4).

ЖНР регистрировались при всех типах суточного профиля АД. При «non-dipper» и «night-peaker» частота их выявления была на 20,4% больше по сравнению с «over-dipper» ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p < 0,01$ ) и на 26,6% больше по сравнению с типом «dipper» ( $\chi^2 = 15,02$ ;  $p < 0,01$ ).

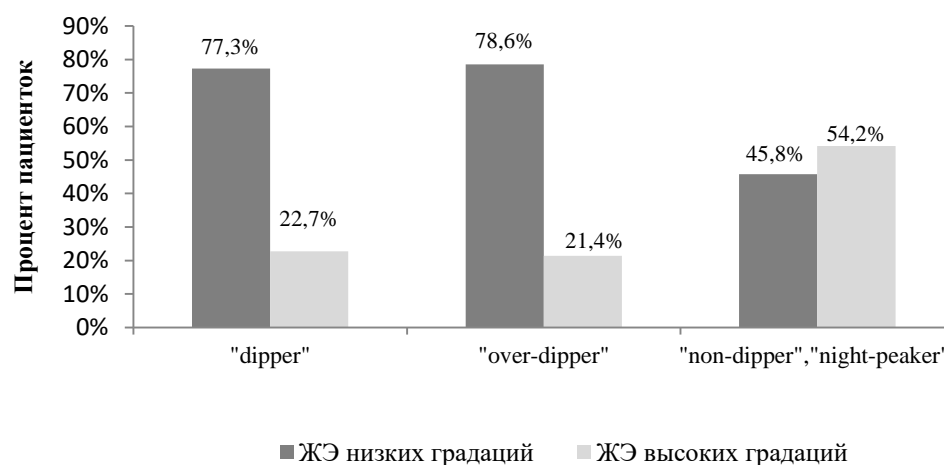


Рисунок 4. Частота ЖА в зависимости от суточного ритма АД



Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы провели анализ отношения шансов развития ЖА у женщин с ИБС в зависимости от типа суточного профиля АД (табл. 5).

Таблица 5

Отношения шансов развития ЖА у пациенток с ИБС  
в зависимости от типа суточного профиля

Тип суточного профиля	ЖА низких градаций			ЖА высоких градаций		
	OR	95% ДИ	p	OR	95% ДИ	p
«dipper»	2,6	0,87 – 7,55	>0,05 <sup>3</sup>	0,39	0,13 – 1,17	>0,05 <sup>3</sup>
«over-dipper»	2,8	0,99 – 7,85	>0,05 <sup>2</sup>	0,33	0,19 – 0,92	0,04 <sup>2</sup>
«non-dipper» и «night-peaker»	0,2	0,08 – 0,49	<0,01 <sup>1</sup>	4,2	1,72 – 10,40	<0,01 <sup>1</sup>

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; <sup>1</sup> – значение p критерия  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> – значение p критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса; <sup>3</sup> – значение двойного теста Фишера.

Шансы развития ЖА высоких градаций у пациенток с недостаточным ночным снижением АД достоверно выше по сравнению с другими типами циркадного ритма. Таким образом, суточный ритм «non-dipper» у пациенток с ИБС может рассматриваться как самый неблагоприятный, увеличивающий шанс развития угрожаемых ЖНР в 4,2 раза (ДИ=1,72 - 10,40; p<0,05).

***Суточный профиль артериальной ригидности у женщин с ИБС и желудочковыми аритмиями***

Нами проанализированы показатели суточной ригидности в группе пациенток с ИБС и ЖНР по сравнению с женщинами с ИБС без желудочковых аритмий. Полученные данные представлены в таблице 6.

Результаты свидетельствуют, что сопоставление параметров сосудистой жёсткости у пациенток обеих групп демонстрирует существенные различия по

индексу ригидности, аугментации и амбулаторному индексу ригидности, которые оказались достоверно выше у женщин с ЖА.

Таблица 6

Параметры ригидности сосудов у женщин при ИБС с наличием и отсутствием желудочковой экстрасистолии (M ± SD)

Показатели	I группа, n=98	II группа, n=43
RWTT сред, мс, приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд/мин	132,4±13,6	143,1±14,6
ASI сред., мм рт. ст., приведённое к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд/мин	153,4 ± 22,2*	134,5±19,8
AASI сред, усл. ед.	0,53 ± 0,25*	0,39±0,21
Aix, %, приведённое к ЧСС =75 уд/мин.	-7,2 ± 3,0*	-21,8 ± 8,2
dP/dt max, мм рт. ст.	649,6 ± 116,2	640,4 ± 118,0
Aix, % (патологический, Aix ≥ 10%; повышенный от -10% до 10%), n (%)	46 (46,9%)#	7(16,3%)
AASI сред., ≥ 0,7 усл. ед. n (%)	4 (4,1%)	1 (2,3%)

Примечание: \*p <0,05; # -  $\chi^2$  с поправкой Йетса =10,7; p = 0,001 (по сравнению со II группой).

В дальнейшем проведён расчёт отношения шансов развития желудочковых аритмий в зависимости от величины параметра Aix75 (табл. 7).

Таблица 7

Отношение шансов развития желудочковых аритмий в целом и частой желудочковой экстрасистолии у женщин с ИБС в зависимости от величины параметра Aix75

Показатель	OR	95% ДИ	p
ЖЭ в целом	4,68	1,89 – 11,49	<0,01*
Частая ЖЭ	3,1	1,07 – 8,95	<0,05#

Примечание: \* - критерий  $\chi^2$ ; # - критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Наличие патологического индекса аугментации увеличивает вероятность ЖА в целом в 4,68 раза и частой ЖЭ в 3,1 раза. Таким образом, отсутствуют статистически значимые различия в частоте регистрации ЖА высоких и низких градаций между группами. Однако, увеличение артериальной жесткости ассоциировано с ЖА в целом и частой желудочковой экстрасистолии.

***Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и их взаимосвязь с  
желудочковыми аритмиями***

По результатам респираторного мониторинга каждая группа была разделена на подгруппы: А – без нарушений дыхания во сне (индекс апноэ / гипопноэ - ИАГ менее 5 эпизодов в час сна); Б – с нарушениями дыхания во сне (ИАГ более 5 соб./час).

Распределение пациенток по частоте встречаемости апноэ сна в группах с ЖНР и без желудочковых аритмий представлено в таблице 8.

Пациентки, имеющие нарушения дыхания во сне встречались в обеих группах, однако, в группе с ЖА таких пациенток было на 14% больше по сравнению с женщинами второй группы, но различия не достигли статистической значимости ( $\chi^2$  с поправкой Йетса =1,9  $p>0,05$ ). Изучение распределения пациенток внутри одной группы показывает, что в каждой группе чаще встречались женщины, не имеющие нарушений дыхания во сне (63,5% в группе с ЖА и 77,5% в группе без ЖА).

Таблица 8

Распределение пациенток по частоте встречаемости нарушений  
дыхания во сне у женщин ИБС с наличием и отсутствием желудочковой  
экстрасистолии

Показатели	Группа А. Нарушения дыхания во сне «-»		Группа Б. Нарушения дыхания во сне «+»	
	абс.	%	абс.	%
I группа n=96	61	63,5	35	36,5 <sup>#</sup>
II группа n=40	31	77,5	9	22,5

Примечание: # -  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группой.

Представляло интерес проанализировать структуру ЖА в подгруппах женщин с нарушениями дыхания во сне и без них. Полученные результаты представлены на рисунке 5.

У пациенток с нарушениями дыхания во сне достоверно чаще (на 21,9%  $\chi^2 = 4,56$ ,  $p < 0,05$ ) регистрировались аритмии высоких градаций по сравнению с группой женщин, не имеющих нарушений дыхания во сне. У 51,4% женщин ИБ подгруппы присутствовали аритмии высоких градаций ( $\geq III$  по Ryan).

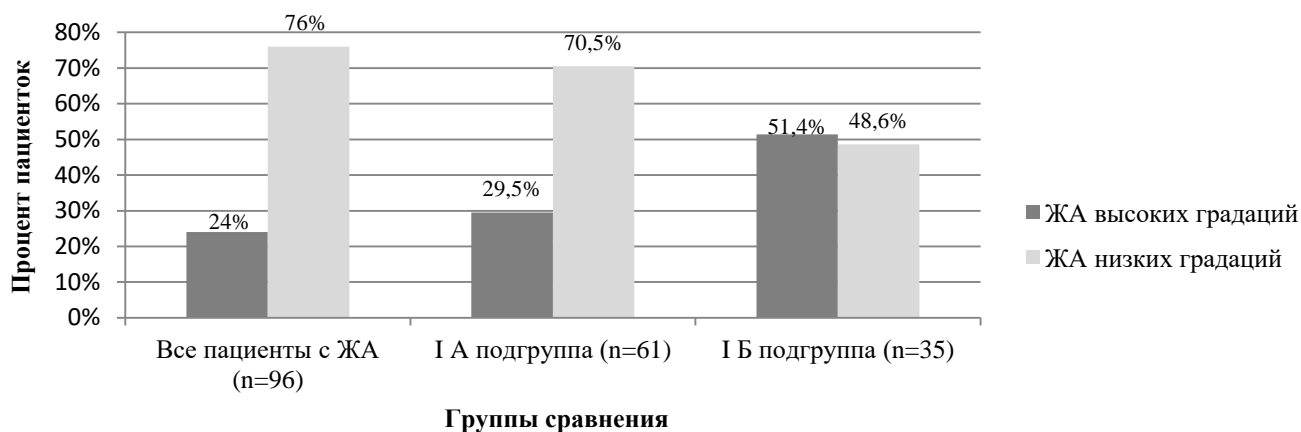


Рисунок 5. Желудочковые аритмии низких и высоких градаций в зависимости от нарушений дыхания во сне

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы провели расчёт отношения шансов развития ЖА в зависимости от наличия нарушений дыхания во сне (табл. 9).

Таблица 9

Отношение шансов развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС и нарушениями дыхания во сне

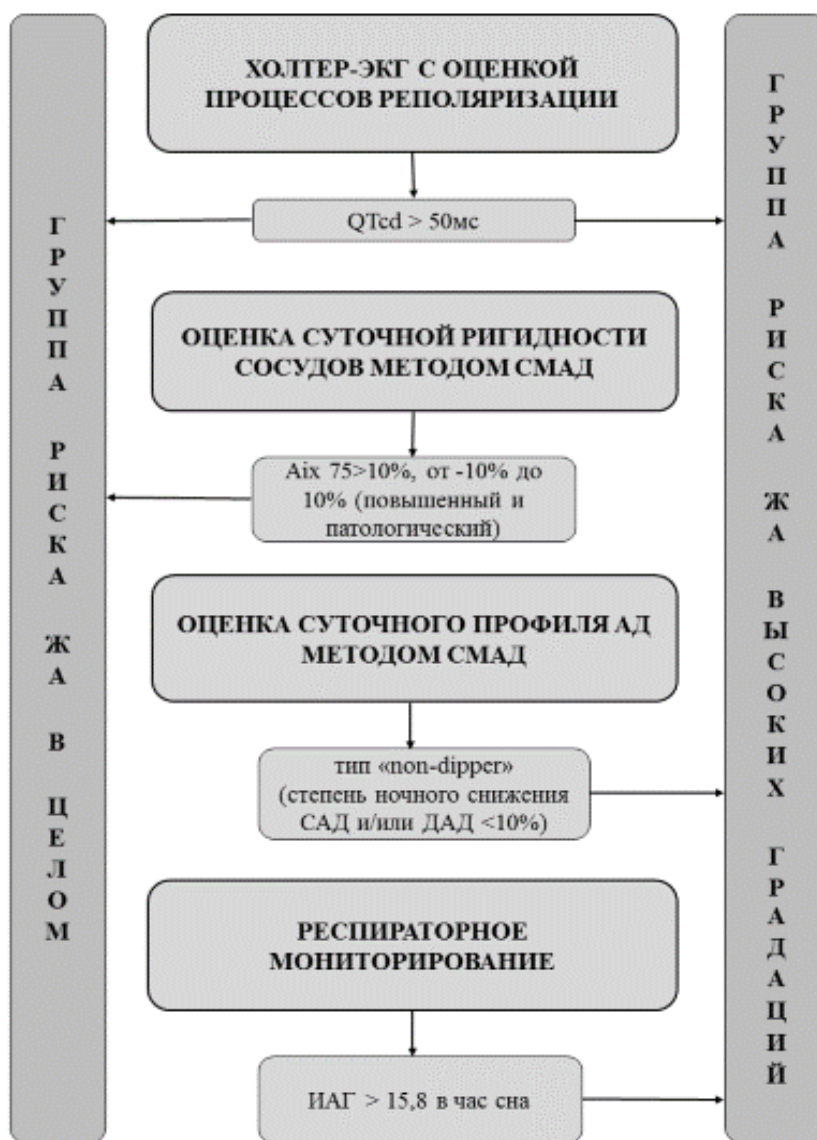
Показатель	Нарушения дыхания во сне		
	OR	95% ДИ	Р критерия $\chi^2$
ЖЭ высоких градаций	2,52	1,16 – 5,92	<0,05
Полиморфная парная ЖЭ	7,0	1,75 – 28,22	<0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Наличие нарушений дыхания во сне (ИАГ  $\geq 15,8$  эпизодов в час сна) увеличивает шанс развития ЖА высоких градаций в 2,5 раза, полиморфной парной желудочковой экстрасистолии в 7 раз.

**Алгоритм стратификации риска желудочковых аритмий у пациенток с ИБС в постменопаузе**

Для прогнозирования риска развития ЖА в целом и высоких градаций у женщин с ИБС в постменопаузе нами разработан алгоритм (рис. 6).



Примечание: осуществлять динамическое наблюдение за пациентками с ИБС в постменопаузе независимо от степени поражения коронарных артерий.

Рисунок 6. Алгоритм стратификации риска ЖА у пациенток с ИБС в постменопаузе.

Алгоритм включает процессы реполяризации желудочков, суточный ритм АД, суточную ригидность сосудов, нарушения дыхания во сне, степень поражения КА. Выявление любого из вышеперечисленных факторов позволяет отнести пациентку в группу риска развития ЖА в целом или группу риска ЖА высоких градаций, а совместное использование повышает надёжность клинического прогноза.

## **ВЫВОДЫ**

1. У 37,8% пациенток с ИБС в постменопаузе регистрируются желудочковые аритмии высоких градаций. В структуре аритмий преобладает полиморфная одиночная (14,3%) и полиморфная парная (12,2%) желудочковая экстрасистолия (III и IVB градации).

2. Наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается в группе пациенток с желудочковой экстрасистолией 3 и выше градации по Ryan. Желудочковые аритмии не имеют регрессионной зависимости с параметрами variability сердечного ритма.

3. Желудочковые аритмии имеют линейную регрессионную зависимость с параметрами интервала QTc. Увеличение QTcd на 1 мс приводит к увеличению градации желудочковой эктопической активности на 0,023. Наличие QTcd более 50 мс увеличивает шанс развития ЖА в целом в 2,9 раза, QTcd более 70 мс в 5,6 раз. Вероятность развития ЖА высоких градаций в 4,7 раза выше при QTcd более 50 мс.

4. У женщин с ИБС в постменопаузе по данным коронароангиографии определена большая частота неизменённых коронарных артерий как при наличии ЖА (36,6%), так и при их отсутствии (43,2%). Больше половины женщин (58,3%) в постменопаузе с ИБС и ЖА высоких градаций имеют гемодинамически значимые поражения коронарных артерий. Шансы развития ЖА в целом и высоких градаций достоверно не различаются в зависимости от степени поражения коронарных артерий.

5. Определена статистически значимая связь между увеличением суточной ригидности сосудов и регистрацией ЖА. Наличие повышенного или патологического индекса аугментации ( $Aix \geq 75\%$ ) увеличивает вероятность ЖА в целом в 4,68 раза и частой желудочковой экстрасистолии (II градация) в 3,1 раза.

6. Желудочковые аритмии регистрируются при всех типах суточного профиля АД. Шансы развития желудочковых аритмий высоких градаций равнозначны в группе пациентов с достаточным («dipper») и чрезмерным («over-dipper») ночным снижением АД. Патологический суточный профиль типа «non-dipper» увеличивает вероятность развития ЖА высоких градаций в 4,2 раза.

7. В обследуемых группах женщин с ИБС в постменопаузе значимо чаще встречаются пациентки, не имеющие нарушений дыхания во сне (63,5% в группе с ЖА и 77,5% в группе без ЖА). Наличие нарушений дыхания во сне ( $ИАГ \geq 15,8$  в час сна) увеличивает шанс развития ЖА высоких градаций в 2,5 раза, полиморфной парной ЖЭ в 7 раз.

8. Аритмогенными факторами риска у женщин с ИБС в постменопаузе являются показатели процессов реполяризации желудочков (QTcd), суточной ригидности сосудов (повышенный и патологический  $Aix$ ), суточного профиля АД (недостаточное ночное снижение АД), нарушений дыхания во сне ( $ИАГ \geq 15,8$  в час сна). По результатам комплексного обследования разработан алгоритм стратификации групп риска пациенток с ИБС в постменопаузе, угрожаемых по развитию ЖА в целом и высоких градаций.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выполнение холтеровского мониторирования ЭКГ рекомендовано пациенткам с ИБС в постменопаузе независимо от степени поражения коронарных артерий с целью ранней диагностики желудочковых аритмий. При проведении исследования анализировать ВСР и процессы реполяризации желудочков.

2. В комплекс обследования женщин постменопаузального периода с ИБС предпочтительно включать практически доступный метод обследования - СМАД с оценкой суточного профиля АД и суточной ригидности сосудов, имеющий прогностическое значение у данной категории женщин.

3. При регистрации у женщин с ИБС в постменопаузе желудочковых аритмий высоких градаций и особенно полиморфной парной ЖЭ целесообразно проводить респираторное мониторирование с целью выявления нарушений дыхания во сне.

4. В клинической практике целесообразно проводить стратификацию риска развития желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе согласно предложенному алгоритму, учитывая показатели процессов реполяризации желудочков (QTcd), суточной ригидности сосудов (повышенный и патологический Aix), суточного профиля АД (недостаточное ночное снижение АД), нарушений дыхания во сне (ИАГ  $\geq 15,8$  в час сна).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи, опубликованные в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ:**

1. Царева В.М. Значение показателей электрической нестабильности миокарда в генезе желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 131-136.
2. Царева В.М. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 125-130.
3. Царева В.М. Взаимосвязь желудочковых аритмий с нарушениями дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2018. – № 3. – С. 78-86. – URL: <https://zabmedvestnik.ru/journal/2018/3/11.pdf> (дата обращения: 28.03.2020).
4. Эктопическая активность миокарда и вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий, А.В. Евсеев [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 63-69.



### **Работы, опубликованные в других изданиях:**

5. Царева В.М. Роль суточного профиля артериального давления в формировании желудочковых аритмий у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Тезисы XII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы», 23-25 марта 2016 г. – Москва, 2016. – С. 53.
6. Царева В.М. Взаимосвязь жёсткости сосудистой стенки с частотой сердечных сокращений у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Материалы Всероссийской конференции «Кардиология в 21 веке: традиции и инновации» и Международного форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества : сборник тезисов, 17-18 марта 2016 г. – Рязань, 2016. – С. 172-173.
7. Царева В.М. К вопросу о взаимосвязи вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT с желудочковыми аритмиями у женщин с ишемической болезнью сердца / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // VII Всероссийский съезд аритмологов : материалы съезда, 1-3 июня 2017 г. / под редакцией А.Ш. Ревшвили [и др.]. – Москва : МЕДИ Экспо, 2017. – С. 49. – ISBN 978-5906484-34-5.
8. Новицкий Н.И. Особенности вегетативной регуляции и процессов реполяризации желудочков у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде с различным аритмологическим статусом / Н.И. Новицкий // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 69 научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 19-20 апр. 2017 года. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 468-469.
9. Царева В.М. Скорость распространения пульсовой волны по сосудам и вариабельность сердечного ритма у женщин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации, 24-27 окт. 2017 г. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 546.
10. Новицкий Н.И. Взаимосвязь желудочковых аритмий, жёсткости сосудов с нарушениями дыхания во сне у женщин с ишемической болезнью сердца / Н.И. Новицкий, В.М. Царева // Актуальные проблемы современной медицины и фармации : сборник тезисов докладов LXXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 18-19 апреля 2018 г. / под редакцией А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. – Минск : БГМУ, 2018. – С. 235. – ISBN 978-985-567-996-8.
11. Царева В.М. Особенности нарушений сердечного ритма у женщин с ишемической болезнью сердца и нарушениями дыхания во сне / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием). Новые технологии – в практику здравоохранения : материалы конгресса, 25-28 сент. 2018 г. – Москва, 2018. – С. 211.

12. Царева В.М. Роль атеросклеротического поражения коронарных артерий в генезе желудочковых аритмий высоких и низких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе / В.М. Царева, Н.И. Новицкий // I съезда Евразийской аритмологической ассоциации : сборник материалов, 13-14 сент. 2018 г. / под редакцией В.А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 76. – ISBN 978-985-595-022-7.
13. Tsarev S.A. Correlation of sleep disturbances and ectopic activity of myocardium in women with ischemic heart disease in postmenopause / S.A. Tsarev, N.I. Novitskiy, V.M. Tsareva // 14th Warsaw International Medical Congress: Abstract Book, 10-13 may 2018. – Poland ; Warsaw, 2018. – С. 33. – ISBN 978-83-7637-460-4.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ЖА – желудочковые аритмии

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КА – коронарные артерии

КАГ – коронарография

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

QTc – скорректированный интервал QT

QTcd – дисперсия скорректированного интервала QT

SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR

RWTT – время распространения отраженной волны

ASI – индекс ригидности артерий

AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий

Aix – индекс аугментации

dP/dt max – максимальная скорость нарастания артериального давления