

На правах рукописи

СТЕПАНЕНКО

Иван Александрович

**ЛАТЕНТНЫЕ АРИТМИИ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНОГО СТАТУСА
У ЛИЦ ПРЕДПРИЗЫВНОГО И ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

Салухов Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заместитель директора по научной работе

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской терапии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «21» декабря 2020 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.06 при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент

Яковлев Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что в мире каждый день умирают более 3000 подростков из-за предотвратимых причин, а многие факторы риска для будущих заболеваний взрослого периода консолидируются уже в подростковом возрасте [WHO Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-NA!)].

Лица старшего подросткового возраста имеют немалое значение для популяции, состояние их здоровья определяет многие социально-экономические аспекты их дальнейшей жизни и перспективы благополучия общества в целом. В границах данного возрастного периода происходит переход к совершеннолетию и от предпризывного к призывному возрасту. По этой причине весьма актуальным для боеготовности Вооруженных сил Российской Федерации является выработка точных и научно обоснованных подходов к интерпретации результатов обследования сердечно-сосудистой системы в данной выборке лиц.

Охрана и укрепление здоровья молодого поколения являются одной из важнейших задач государства, однако частота выявления неудовлетворительного состояния здоровья у лиц допризывного и призывного возраста в нашей стране неуклонно растет [Кучма В.Р., 2011]. Возможно, обусловлено это не только влиянием социальной среды и экологии на становление психического и физического здоровья подростков, но и изменениями в подходах к объективной и комплексной его оценке.

Вместе с тем, растущая доступность современного диагностического оборудования и расширение показаний к его использованию, при отсутствии общепринятой доказательной возрастной нормативной базы, часто ведут к широкому диапазону трактовок их результатов, порой достаточно противоречивых. Создаются предпосылки к вольной и догматической оценке полученных в результате обследования результатов. Немаловажным также является довольно высокий уровень врачебных ошибок при интерпретации данных [Аксельрод А.С., 2007; Шубик Ю.В. и др., 2007].

Одним из важнейших направлений деятельности медицинской службы Вооруженных сил РФ, подразумевающей широкий круг диагностических исследований, является проведение военно-врачебной комиссии лицам молодого возраста. При этом применяются различные требования к состоянию здоровья, как правило, зависящие от рода будущей военно-профессиональной деятельности. Основной целью отбора является профилактика заболеваний, связанных с выбранной профессией. А одной из задач – выявление лиц с предпатологией, или с факторами риска, ведущими к раннему развитию болезней.

Изучение колоссального объема данных, получаемых при мониторинговании сердечного ритма, определило необходимость переосмысления выявляемых изменений, которые при регистрации ЭКГ в покое ранее могли рассматриваться как патология. Учитывая, что целый ряд номотопных и гетеротопных аритмий встречаются в подавляющем большинстве случаев, назрела необходимость определения нормативных значений границ, присущих данной популяции. С другой стороны, необходимость нормирования обусловлена данными

исследований, продемонстрировавшими риски, ассоциированные с суправентрикулярной и желудочковой эктопией [Qureshi W. et al., 2014; Lin C.-Y. et al., 2015; Dukes J.W. et al., 2015]. Так, частая желудочковая экстрасистолия связана с большей вероятностью последующего уменьшения фракции выброса, увеличением смертности и развитием хронической сердечной недостаточности [Dukes J.W. et al., 2015]. Предсердная экстрасистолия в долгосрочной перспективе демонстрирует корреляцию со смертностью, госпитализацией с сердечно-сосудистым заболеванием, развитием фибрилляции предсердий и имплантацией постоянного электрокардиостимулятора [Lin C.-Y. et al., 2015]. Помимо частоты встречаемости нарушений ритма, интерес также представляет изучение особенностей динамики суточного профиля сердечного ритма с оценкой стойкости выявляемых изменений в различные возрастные периоды.

Изучение структуры и частоты латентных аритмий у лиц предпривычного и привычного возраста вместе с оценкой нейро-гуморальных особенностей будет способствовать определению границы нормальных значений для некоторых показателей, что позволит выработать рекомендации для проведения углубленного медицинского обследования и военно-врачебной экспертизы.

Степень разработанности исследования

Собирательное понятие «аритмии» подразумевает различные аномалии частоты, регулярности и локализации источника возбуждения, а также нарушения проводимости, включающие нарушение последовательности деполяризации миокарда предсердий и желудочков [Кушаковский М.С., 2004]. Если рассматривать данную проблему с позиций идеальной нормы, то любые нарушения проводимости, преждевременные сокращения, должны считаться отклонением, развивающимся ввиду аномального функционирования электрофизиологических процессов в клетках типичных и атипичных кардиомиоцитов. Только поочередное возбуждение миокарда предсердий и желудочков может обеспечить адекватный сердечных выброс. В этой связи, аритмия в любом случае является результатом аномалии автоматизма и проводимости. С одной стороны, данные отклонения могут быть вызваны временными функциональными нарушениями генерации нормального трансмембранного потенциала, с другой, могут быть признаком более серьезных изменений электрической активности, присущих патологическому состоянию.

Современный диагностический алгоритм помимо опроса, сбора анамнеза, физикального обследования, включает в себя общеупотребимые рутинные методы инструментальной диагностики, позволяющие дать первичную оценку состояния здоровья. Наиболее часто применяемым методом инструментального обследования сердечно-сосудистой системы является электрокардиография, снятая в покое и после физической нагрузки. При наличии дополнительных показаний, но значительно реже, проводится ультразвуковое обследование сердца и пробы с дозированной физической нагрузкой. Характерной особенностью данных методов является наличие общепризнанных референсных значений для оценки полученных результатов, на основе которых могут быть оценены степень здоровья и адаптивные возможности.

Методы длительного мониторинга находят все более частое применение в повседневной практике: зачастую такие случайные находки, как эктопические сокращения, могут быть причиной назначения данного исследования. Преимуществом длительного мониторинга сердечного ритма является возможность наблюдения за обследуемым в различные периоды суток в ходе обычной жизнедеятельности, а также при выполнении специальных и профессиональных задач. Однако, расширение возможностей и объема получаемых данных породили некоторые вопросы, требующие разрешения. В то время как для суточного мониторинга артериального давления существуют понятные нормативные границы, данные мониторинга ЭКГ по-прежнему не имеют общепринятой оценки. Структура и частотные характеристики нарушений ритма и проводимости, регистрируемых за сутки, различаются в данных литературы [Голиус О.А., 2010; Дабровски А. и др., 1999; Компан М.М. и Тихоненко В.М., 1997; В.М. Тихоненко и др., 2018; Шубик Ю.В. и Тихоненко В.М., 2019; DePaula R.S. et al., 2007].

Подробный анализ литературы, посвященной обсуждаемому вопросу, убедил нас в отсутствии единого мнения о характере и количестве нарушений ритма и проводимости, которые могут считаться допустимыми. Значение имеет и знание границ нормы в целом для популяции, но и для различных возрастных групп. Данная проблематика распространяется и на результаты оценки вариабельности сердечного ритма.

Некоторые современные представления об электрокардиографической норме в покое, как например синусовая брадикардия, являются основанием для отнесения обширной группы обследуемых к имеющим патологические отклонения [Клубкова И.А., 2012]. Однако, с другой стороны, существует мнение о назревшей необходимости пересмотра этих нормативных значений [Ostchega Y. et al., 2011; Spodick D.H., 1996].

Используются также различные методики для выявления синусовой аритмии [Аксельрод А.С. и др, 2007; Исаков И.И. и др., 1984; Макаров Л.М., 2008; Морман Д., 2000; Мурашко В.В., 2004; Тихоненко В.М. и др., 2007]. При этом, для параметров вариабельности сердечного ритма, применяемых для ее диагностики, не определены референсные значения. Классические критерии синоатриальной блокады II степени Мобитц 1 [Schamroth L., 1966], согласно которым паузе предшествует участок прогрессирующего ускорения, в ряде случаев могут обуславливать гипердиагностику данных нарушений проводимости, так как синусовые паузы зачастую имеют весьма схожие особенности. В обоих случаях играет роль автономная нервная система, однако степень вагосимпатических взаимодействий при возникновении синусовых пауз имеет определяющее значение.

Ко всему прочему, в литературе имеются указания на возможность развития некоторых аритмий и у здоровых лиц, при этом данные сильно различаются по структуре и частоте встречаемости тех или иных нарушений ритма и проводимости за сутки. Многочисленные разрозненные данные демонстрируют взаимосвязи различных факторов гуморальной среды организма с различными характеристиками электропроводимости, автоматизма. Все это в совокупности

послужило основанием для того, чтобы провести самостоятельное исследование для изучения данной проблематики.

Цель исследования

У здоровых лиц предпривычного и привычного возраста на основании комплексного анализа суточной динамики электрокардиографических данных изучить особенности номотопных, гетеротопных аритмий и некоторых звеньев нейро-гуморальной регуляции сердечного ритма.

Задачи исследования

1. Изучить особенности суточной динамики синусового ритма у здоровых лиц предпривычного и привычного возраста с определением референсных значений нормосистолии в исследуемой возрастной выборке.
2. Проанализировать частоту и характер номотопных и гетеротопных аритмий в обследуемой выборке.
3. Выявить объективные критерии дифференциальной диагностики между синусовыми паузами и синоатриальной блокадой II степени.
4. Изучить конституциональные, нейрогуморальные особенности в обследуемой выборке, провести анализ взаимосвязей исследуемых параметров с характеристиками изменчивости сердечного ритма.
5. Провести проспективное наблюдение за индивидуально отобранной группой обследуемых с различными паттернами суточного профиля динамики сердечного ритма, а также проспективно-ретроспективный анализ частоты выявления и динамики гетеротопных аритмий в некоторых возрастных группах на основании сопоставления результатов методологически схожих исследований.

Научная новизна

Проведена всесторонняя оценка вариабельности сердечного ритма в течение суток у здоровых лиц предпривычного и привычного возраста. Исследованы структура и частота, суточная динамика эктопических сокращений наджелудочкового и желудочкового происхождения, нарушений проводимости. Изучены особенности и условия возникновения синусовых пауз, выявляемых на фоне нециклической синусовой аритмии. Предложен объективный критерий дифференциальной диагностики синусовых пауз и синоатриальной блокады II степени Мобитц 1. В качестве практических рекомендаций предложены нормативные референсные границы для ЧСС по данным суточного мониторирования ритма и ЭКГ покоя. Представлен анализ суточной динамики вариабельности сердечного ритма и ее взаимосвязей с показателями гуморальной среды организма. Выполнен проспективно-ретроспективный анализ данных с оценкой стойкости частоты выявления ряда гетеротопных аритмий.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично провел обследование всех участников исследования, освоил методику длительного мониторирования ритма сердца с использованием регистрации ЭКГ, сформировал базу данных и выполнил статистический анализ полученных результатов.

Методология и методы исследования

Данная диссертационная работа построена на одномоментном характере наблюдений изучаемой проблемы. В исследовании участвовали 414 обследуемых

практически здоровых лиц мужского пола. Все обследуемые были из числа курсантов факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и воспитанников Нахимовского военно-морского училища Министерства обороны Российской Федерации.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, обследованные нами здоровые лица относятся к старшему подростковому возрасту. Наше выделение предпризывного (15-16 лет) и призывного (18-19 лет) возраста имеет непосредственное отношение к военной службе – срокам медицинского освидетельствования при постановке на первоначальный воинский учет и при призыве на военную службу. Медианный возраст участников исследования составил 18 лет (от 15 до 19 лет), при межквартильном размахе от 17 до 18 лет.

После получения информированного согласия на участие в исследовании, всем обследованным проводилась оценка некоторых антропометрических данных, собирался анамнез жизни, выполнялась стандартная ЭКГ в покое. У части обследуемых выполнялось суточное мониторирование сердечного ритма и проводился забор крови на общеклинический и биохимический анализ крови, также в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определялся ряд гормональных показателей.

В русле задач исследования выборка делилась на рабочие группы по медиане по различным показателям вариабельности сердечного ритма (SDNN, rMSSD, SDANN).

В работе применены современные преимущественно непараметрические методы статистического анализа (описательная статистика, сравнительный анализ данных, ранговый дисперсионный анализ, корреляционный анализ).

Положения, выносимые на защиту

1. Полученные данные комплексного изучения суточной изменчивости сердечного ритма свидетельствуют о необходимости пересмотра ряда традиционно используемых нормативных параметров частоты и характера сердечного ритма у лиц позднего подросткового возраста.

2. Допустимой мерой выявления суправентрикулярных эктопий у лиц позднего подросткового возраста при холтеровском мониторировании следует считать частоту нарушения ритма до 4 экстрасистол в час, а для желудочковых внеочередных сокращений – до 2 в час. Из нарушений проводимости нормой могут считаться единичные эпизоды АВ-блокады I и II (тип I) степени в ночное время. Эпизоды синоаурикулярной блокады в норме встречаться не должны.

3. Ряд нейро-гуморальных факторов в виде повышенного тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, уровня кортизола, магния играют значимую роль в изменчивости суточной вариабельности сердечного ритма.

4. Динамика частоты выявления желудочковой эктопии от старшего подросткового (15-19 лет) к молодому (20-39 лет) возрастному периоду не демонстрирует значимой тенденции к изменению, наджелудочковая экстрасистолия с возрастом у здоровых лиц выявляется статистически значимо реже.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Основные положения выполненного исследования стали основой для разработки практических рекомендаций, которые внедрены и используются в учебной, научной и лечебно-диагностической работе 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), а также других клинических подразделений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Полученные результаты исследования могут быть имплементированы в работу отделений поликлиник, кабинетов и отделений функциональной диагностики при проведении экспертизы здоровья гражданской молодежи, призывников, военнослужащих, а также поступающих в высшие военные учебные заведения

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверные результаты получены при обследовании достаточной по объему выборки, с применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. В приведенных таблицах и рисунках наглядно продемонстрированы основные результаты исследования, статистическая обработка данных выполнена с применением современных алгоритмов и методов статистического анализа.

Для апробации результаты исследования представлены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине-2018» (24 – 26 апреля 2018 г., г. Санкт-Петербург); IX ежегодной Санкт-Петербургской школе эндокринологов (22-24 ноября 2019 г., г. Санкт-Петербург); Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения-2020» (13-14 марта 2020 г., г. Санкт-Петербург).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертация включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), а также выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения.

Работа изложена на 175 страницах машинописи, иллюстрирована 38 таблицами и 43 рисунками. В списке литературы включены 62 отечественных и 234 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Формирование выборки здоровых лиц позднего подросткового периода проходило с 2017 по 2019 годы. В исследование включались курсанты 1 курса факультета подготовки врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) и воспитанники Нахимовского военно-морского училища Министерства обороны Российской Федерации (НВМУ). В

результате выборка соответствовала возрастным критериям включения, а участники исследования имели практически идентичный режим труда и отдыха, занимаясь легким физическим и умственным трудом. Дизайн диссертационного исследования представлен на рисунке 1.

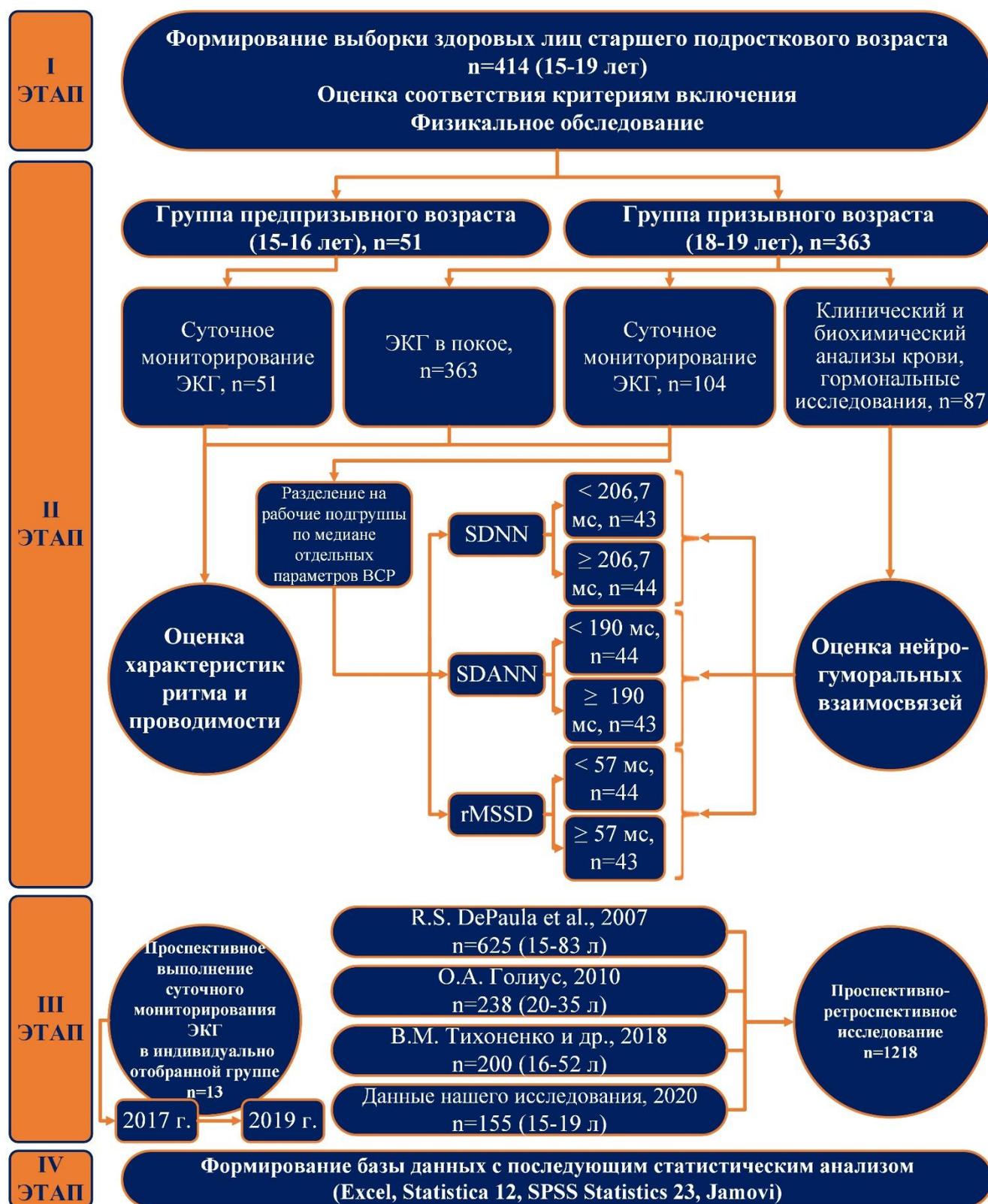


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования. ЭКГ – электрокардиограмма, ВСР – вариабельность сердечного ритма, rMSSD –

квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных NN-интервалов, SDANN – стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 мин, SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов

В исследовании участвовали 414 здоровых лиц мужского пола. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, обследованные здоровые лица относятся к старшему подростковому возрасту. Наше выделение групп предпризывного (15-16 лет) и призывного (18-19 лет) возраста имеет непосредственное отношение к особенностям подготовки к военной службе – срокам медицинского освидетельствования при постановке на первоначальный воинский учет (предпризывной период) и при призыве на военную службу (призывной период). Медианный возраст участников исследования составил 18 лет (от 15 до 19 лет), при межквартильном размахе от 17 до 18 лет. Медиана возраста воспитанников НВМУ ($n = 51$) и курсантов ВМедА ($n = 363$) составила 15 и 18 лет соответственно. Определялись следующие антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела, площадь поверхности тела [Mosteller R.D., 1987], отношение окружности талии к окружности бедер, окружность шеи.

Для оценки степени выраженности признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) использовалась оригинальная методика [В.Г. Арсентьев и др., 2014], которая была разработана на основе имеющихся данных литературы, опыта кафедры детских болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, собственных наблюдений авторов. Наличие и степень выраженности фенотипов ДСТ оценивались по 4-х бальной шкале от 0 до 3 баллов. Всего в ходе методики изучались 30 наиболее значимых признаков.

Сумма 40 баллов и более принималась за диагностически значимую для ДСТ, при получении результата от 30 до 40 баллов констатировали повышенную диспластическую стигматизацию [Арсентьев В.Г. и др., 2014].

В ходе исследования для анализа частоты выявления и характера нотопных и гетеротопных аритмий при проведении рутинной электрокардиографии в покое запись выполнялась по общепринятой методике в 12-ти отведениях на нескольких цифровых электрокардиографах R-Scribe и ELI 250c (MORTARA Instrument, США). У части обследуемых регистрация ЭКГ выполнялась в утреннее время ($n=217$), у других – в обеденное время ($n=146$).

Изучение особенностей суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) и частоты выявления латентных аритмий проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса «Валента» (Компания «НЕО», Санкт-Петербург, Россия). Использовались 3-х канальные носимые регистраторы МН-02-8 для длительной (до нескольких суток) записи ЭКГ.

Забор крови проводился у 87 участников исследования в утреннее время, с 7.30 до 8.30 утра. В образцах сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) исследовалось содержание таких параметров как интерлейкин-6 (ИЛ-6), высокочувствительный С-реактивный белок (в/ч СРБ), кортизол, тестостерон, тиреотропный гормон (ТТГ). Оценку полученных результатов производили на планшетном спектрофотометре «Флюорофот», Россия.

Биохимический анализ включал в себя определение следующих показателей: альбумин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, активированное парциальное тромбопластиновое время, белок общий, билирубин общий, билирубин прямой, глюкоза, креатинин, креатинкиназа МВ, калий, кальций, лактатдегидрогеназа, мочевая кислота, мочевины, натрий, триглицериды, фибриноген, холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), С-реактивный белок, щелочная фосфатаза.

Показатели, отражающие липидный обмен (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности), были определены у 61 обследуемого, уровень гормонов в сыворотке крови – у 87.

Для обработки данных в рамках проспективно-ретроспективного исследования были отобраны ряд исследований, проведенных в последние годы на выборке при схожих критериях включения обследуемых. Первое исследование R.S. DePaula et al. (2007) включало в себя 625 обследуемых, в возрасте от 15 до 83 лет. Во второе исследование [Голиус О.А., 2010] вошли 238 участников в возрасте от 20 до 35 лет. Третье проанализированное исследование было выполнено В.М. Тихоненко и соавт. (2018) и охватило 200 человек в возрасте от 16 до 52 лет. Суммарный объем выборки, с учетом полученных нами данных (n = 155, от 15 до 19 лет), составил 1218 человека. Параметры, по которым данные в том или ином исследовании отсутствовали, рассчитывались на выборку, включавшую те исследования, в которых эти данные были представлены.

После объединения выборок проводился анализ частот выявления нарушений ритма и проводимости с расчетом для них доверительных интервалов для частот по методу Вальда (Adjusted Wald method) с коррекцией по Агрести-Коуллу (Agresti and Coull).

Результаты исследования.

Частота сердечных сокращений на электрокардиограмме покоя в утреннее время у лиц старшего подросткового возраста варьировала от минимальной 35 уд. в мин до максимальной 101 уд. в мин, при медиане 57 уд. в мин (МКР: 52; 65), перцентили уровней 2,5 и 97,5 оказались равными 42 и 84 уд. в мин соответственно. В обеденное время медианное значение ЧСС составило 65 уд. в мин (57; 71), при межперцентильном (P2,5; P97,5) варьировании значений от 46 до 93 уд. в мин (МКР: 57; 71). В целом, колебания ЧСС по группе описывались медианой 60 ударов в минуту (МКР: 53; 67), при межперцентильном размахе (P2,5; P97,5) от 44 до 87 ударов в минуту.

Частота выявления синусовой тахикардии (ЧСС более 90 уд. в мин) на ЭКГ покоя в утреннее время составила 1,4% (95 % ДИ: 0,2; 4,17), синусовая брадикардия выявлялась в 55,8% (95 % ДИ: 49,1; 62,2) случаев. Из числа лиц с выявленной брадикардией спортивные достижения имели: 14,9% (95 % ДИ: 9,53; 22,3) – первый разряд, 3,3% (95 % ДИ: 1,01; 8,47) – были кандидатами в мастера спорта. При исключении из выборки данной подгруппы, частота выявления брадикардии составила 50,8% (95 % ДИ: 43,81; 57,7). При сравнении частоты выявляемой синусовой брадикардии в утреннее и дневное время отмечено, что данный показатель в утреннее время статистически значимо оказался выше частоты

выявления синусовой брадикардии на ЭКГ покоя, снятой в обеденное время ($p=0,0001$ по двустороннему критерию Фишера).

На ЭКГ покоя встречались эпизоды нециклической синусовой аритмии. При использовании критерия, согласно которому разброс между максимальным и минимальным интервалами P-P в 150 мс свидетельствуют в пользу данного феномена, нециклическая синусовая аритмия констатирована в 55,4% (95 % ДИ: 50,23; 60,40) случаев. При использовании другого метода (оценка максимальных отклонений интервалов P-P от среднего значения интервала P-P с констатацией феномена при различии более, чем на 10%) – в 51,8% (95 % ДИ: 46,66; 56,89). Причем, при использовании последнего подхода частота диагностирования синусовой аритмии была статистически значимо ниже, что продемонстрировано при сравнении с помощью критерия МакНемара ($\chi^2 = 4,45$, $p < 0,05$).

При сравнении характеристик ЭКГ, снятых в различные периоды суток, обращает на себя внимание, что ЧСС покоя в утреннее время статистически значимо отличается в меньшую сторону, по сравнению с ЧСС в обеденное время ($p < 0,001$). В границах до 95 перцентиля значение разницы между максимальной и минимальной продолжительностью интервалов R-R при синусовой аритмии варьировало от 150 до 560 мс, и от 10 до 30,24% при использовании второго примененного критерия.

Синусовый ритм с миграцией начальной точки активации предсердий регистрировался в 36% (95% ДИ: 23,18; 50,21) и 24% (95% ДИ: 16,79; 33,13) в группах предпризывного и призывного возраста соответственно.

В обследованной группе лиц предпризывного возраста наджелудочковые экстрасистолы были выявлены в 95,6% (95 % ДИ: 84,35; 99,59) случаев, медиана их количества составила 11 эпизодов за сутки, при перцентильном размахе (P2,5-P97,5) от 0 до 75 экстрасистол (рисунок 2).

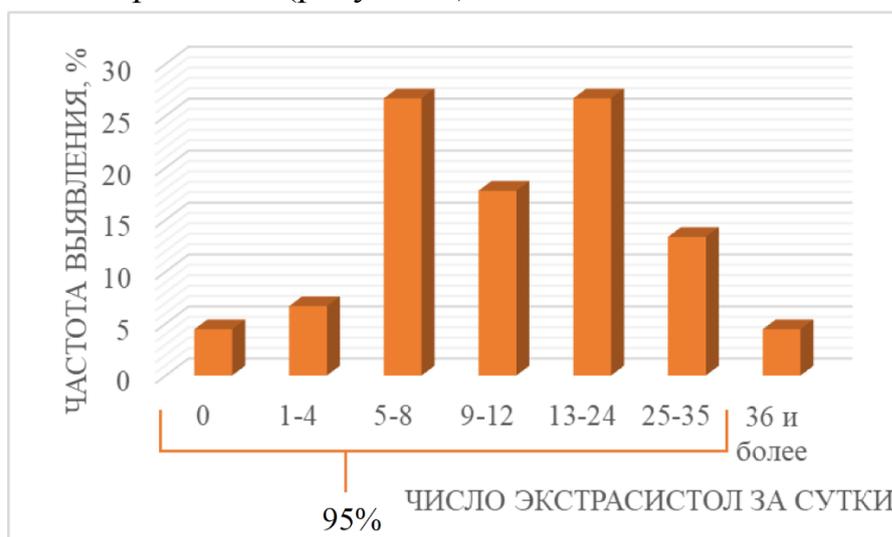


Рисунок 2 – Частотная гистограмма выявления СВЭ по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ у практически здоровых лиц предпризывного возраста

У подавляющего числа участников исследования (82,2% (95 % ДИ: 68,4; 90,97) количество выявляемых СВЭ не превышало 24 эпизодов за сутки (рисунок

3) и лишь в 17,8% (95 % ДИ: 9,03; 31,6) случаев регистрируемых суправентрикулярных эктопических комплексов преодолевало данный порог. У 13,3% (95 % ДИ: 5,88; 26,55) обследуемых лиц количество СВЭ за сутки варьировалось в границах от 25 до 35 комплексов, в 4,4% (95 % ДИ: 0,41; 15,65) случаев – 36 СВЭ и более за сутки. Эктопические сокращения выявлялись в виде одиночных (95,6% (95 % ДИ: 84,35; 99,59) и парных (в 4,4% (95 % ДИ: 0,41; 15,65) экстрасистол. В 2,2% (95 % ДИ: <0,01; 12,63) случаев встречались блокированные и аберрантные СВЭ соответственно.

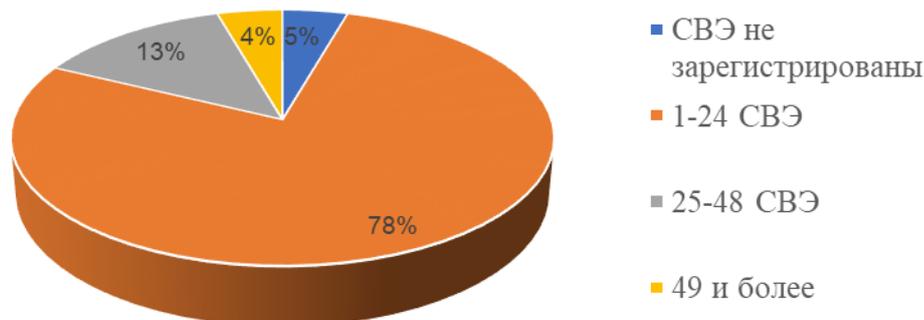


Рисунок 3 – Частота выявления СВЭ в обследованной группе практически здоровых лиц предпривного возраста. Указаны границы разброса частот выявляемых СВЭ, а также доля (%) лиц, имеющих такую частоту признака

Эктопические сокращения с желудочковым источником у лиц предпривного возраста встречались в значительно меньшем числе случаев с частотой обнаружения 48,9 % (95 % ДИ: 34,96; 63,0) с медианным значением 0 ЭС за сутки, при распределении значений 2,5 и 97,5 перцентилей от 0 до 69 эпизодов в сутки. В группе обследуемых с выявленной желудочковой экстрасистолией медиана числа ЭС составила 3 эпизода за сутки. Частотное распределение числа выявленных ЖЭ продемонстрировано на рисунке 4. Как на данном рисунке отражено то, что за сутки регистрировалось не более 48-х ЖЭ, т.е. до 2 ЖЭ в час.

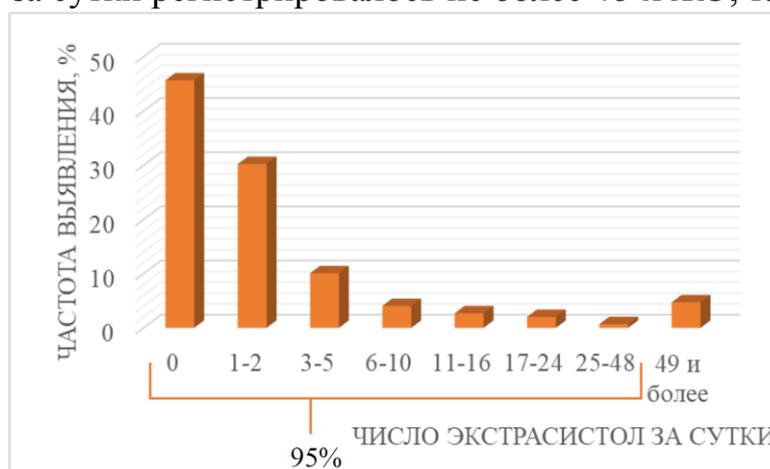


Рисунок 4 – Частотная гистограмма выявления желудочковых экстрасистол по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ у практически здоровых лиц предпривного возраста

В обследованной группе лиц привного возраста наджелудочковые экстрасистолы были выявлены в 99% (95 % ДИ: 94,23; >99,99) случаев, медиана их

количества составила 7 эпизодов за сутки, при перцентильном размахе (P2,5-P97,5) от 1 до 115 экстрасистол (рисунок 5).

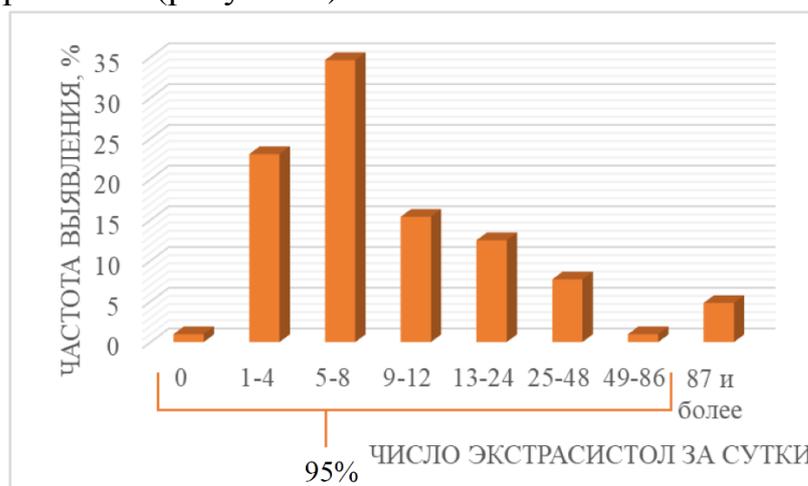


Рисунок 5 – Частотная гистограмма выявления СВЭ по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ у практически здоровых лиц призывного возраста

У подавляющего числа участников исследования (86,5% (95 % ДИ: 78,54; 91,93) количество выявляемых СВЭ не превышало 24 эпизодов за сутки (рисунок 6) и лишь в 12% (95 % ДИ: 6,58; 19,24) случаев регистрируемых суправентрикулярных эктопических комплексов преодолевало данный порог. У 7,7% (95 % ДИ: 3,74; 14,65) обследуемых лиц количество СВЭ за сутки варьировалось в границах от 25 до 48 комплексов, в 1% (95 % ДИ: <0,01; 5,77) случаев – от 49 до 86 преждевременных сокращений, в 4,8% (95 % ДИ: 1,79; 11,04) – от 87 и более СВЭ за сутки. Эктопические сокращения выявлялись в виде одиночных (99% (95 % ДИ: 94,23; >99,99) и парных (в 7,7% (95 % ДИ: 3,78; 14,79) экстрасистол. В 0,9% (95 % ДИ: <0,01; 5,83) и 6,7% (95 % ДИ: 3,1; 13,59) случаев встречались блокированные и абберрантные СВЭ соответственно. Вставочные наджелудочковые экстрасистолы регистрировались в 1% (95 % ДИ: <0,01; 5,77) случаев соответственно.

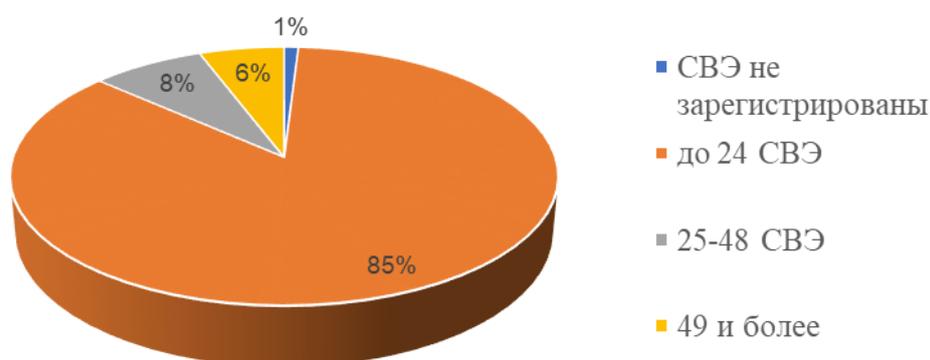


Рисунок 6 – Частота выявления СВЭ в обследованной группе практически здоровых лиц призывного возраста. Указаны границы разброса частот выявляемых СВЭ, а также доля (%) лиц, имеющих такую частоту признака

Эктопические сокращения с желудочковым источником встречались в значительно меньшем числе случаев с частотой обнаружения 56,7 % (95 % ДИ:

44,3; 63,12) с медианным значением 1 ЭС за сутки, при распределении значений 2,5 и 97,5 перцентилей от 0 до 144 эпизодов в сутки. В группе обследуемых с выявленной желудочковой экстрасистолией медиана числа ЭС составила 2 эпизода за сутки. Частотное распределение числа выявленных ЖЭ продемонстрировано на рисунке 7. Как видно на данном рисунке отражено, что в норме за сутки регистрировалось не более 24-х ЖЭ, т.е. до 1 ЖЭ в час.

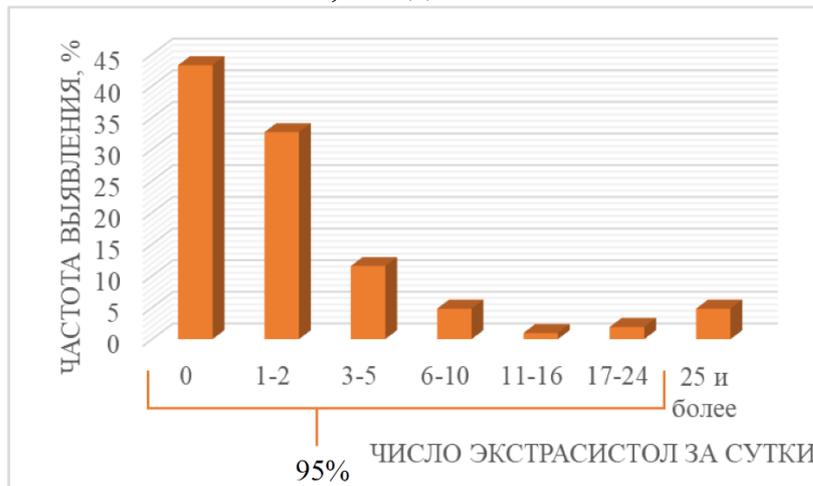


Рисунок 7 – Частотная гистограмма выявления желудочковых экстрасистол по данным Холтеровского мониторинга ЭКГ у практически здоровых лиц призывного возраста

На участках ЭКГ с выявленными паузами были проанализированы десять интервалов R-R до и двадцать после возникшей паузы (рисунок 8). Оказалось, что паузы регистрировались на фоне частоты сердечных сокращений 43-47 ударов в минуту. На отрезке ЭКГ, включавшем четыре комплекса до паузы, отмечалось ускорение ритма сердца до ЧСС 51-67 уд./мин. Предшествовавший паузе интервал R-R демонстрировал статистически значимое увеличение продолжительности, по сравнению с предпоследним интервалом R-R (на основе W-критерия Вилкоксона: $T=833,5$; $p < 0,001$). Данный интервал мы обозначили как «децелерационный». Медиана степени удлинения интервала паузы, по сравнению со средним значением R-R, вычисленным по 10-ти интервалам до паузы, составила 44,9%, при межквартильном размахе от 37,3 до 53,2%. После паузы отмечен участок ускорения, возникавший на 1-7 комплексах после паузы соответственно, с последующим происходило возвращение к ЧСС на уровень 43-45 уд./мин.

Также был проведен спектральный анализ вариабельности сердечного ритма на участке записи длиной 15 мин в период регистрации синусовых пауз. Отмечено, что преобладающим волновым спектром были высокие частоты (HF), которые более чем в 2 раза превышали низкочастотную порцию волн. Медиана отношения LF/HF составила 0,31, при значениях межквартильного размаха от 0,21 до 0,45.

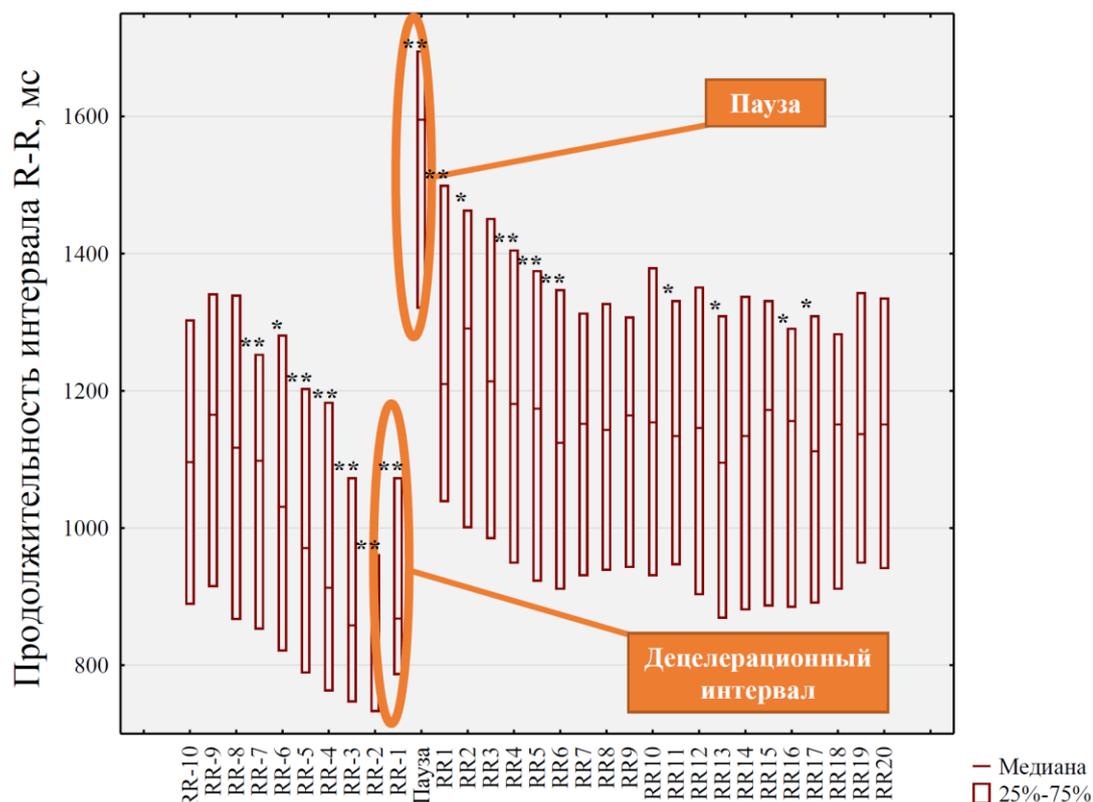


Рисунок 8 – Ящичные диаграммы интервалов R-R на участках ЭКГ с выявленными паузами у практически здоровых лиц старшего подросткового возраста. Интервалы, статистически значительно отличающиеся от предыдущего, обозначены: *, если p менее 0,05, **, если p менее 0,001. Для сравнений использовался W-критерий Вилкоксона

В выборочной группе обследуемых призывного возраста, имевших различной выраженности и характера нарушения ритма и проводимости, были проанализированы и сопоставлены отдельные параметры результатов при повторном проведении (через 23-26 месяцев) суточного мониторирования ЭКГ. Сравнительный анализ, выполненный с помощью W-критерия Вилкоксона показал, что максимальная ($T = 1021$; $p = 0,51$), минимальная ($T = 6,5$; $p = 0,4$) и средняя ($T = 13$; $p = 0,48$) частота сердечных сокращений, а также циркадный индекс ($T = 22$; $p = 0,95$), при повторном проведении исследования, статистически значимо не отличались. Аналогичным образом, при сравнении показателей variability сердечного ритма за сутки, оказалось, что параметры SDNN ($T = 24$; $p = 0,72$), SDANN ($T = 23$; $p = 0,64$), rMSSD ($T = 24$; $p = 0,72$) и pNN50 ($T = 21$; $p = 0,51$) не демонстрировали статистически значимых различий.

У двух обследуемых, при повторном мониторировании сердечного ритма, зарегистрированный первоначально ригидный ритм вновь выявлялся, причем исключительно во время ночного сна, занимая до 85% времени ночной записи. В двух случаях, в которых отмечалась АВ блокада II степени Мобитц 1, данное нарушение проводимости выявлялось при повторении мониторирования ЭКГ. У одного участника исследования (1/2) переходящая АВ блокада I степени носила нестойкий во времени характер. Нарушения АВ проводимости выявлялись исключительно в период ночного сна.

При первоначальном мониторинговании у 10 обследуемых выявлялся синусовый ритм с миграцией начальной точки активации предсердий, при этом повторно данный феномен выявлялся у четырех из них. Укорочение интервала PQ, зарегистрированное у одного из участников исследования, имело стойкий характер и отмечалось при повторном мониторинговании ЭКГ.

При анализе суточных записей ЭКГ также проводилось сопоставление условий возникновения и особенностей нарушений ритма. Так, у обследуемого Ис. ЖЭ выявлялись преимущественно в дневное время. При этом индекс преждевременности существенно не менялся, составляя 1,1 и 1,06 при первичной и повторной оценке соответственно. Морфология эктопических сокращений имела схожий характер. Только у одного из обследуемых при повторном мониторинговании ритма отмечалась иная морфология желудочкового эктопического комплекса. Результаты сопоставления суправентрикулярных экстрасистол дали схожие результаты, при этом у двух обследуемых амплитуда зубца P' и интервал сцепления несколько отличались от первоначальных результатов. В совокупности данные проспективного исследования свидетельствовали в пользу того, что аритмогенный субстрат в большинстве случаев устойчив во времени и может рассматриваться как индивидуальная особенность сердечного ритма обследуемого.

Для оценки нейро-гуморальных взаимосвязей, обследуемые разбивались по медиане на рабочие группы в зависимости от уровня соответствующих показателей вариабельности сердечного ритма. По параметру SDNN были сформированы однородные по характеристикам конституции и возраста группы (1-ая группа: SDNN < 206,7 мс; 2-ая группа \geq 206,7 мс). По большинству биохимических параметров статистически значимых различий в обозначенных группах не наблюдалось. В группе с менее выраженной общей ВСР были выше значения магния. Медиана данного показателя в 1-ой и 2-ой группе составила 0,91 и 0,84 ммоль/л.

При сравнении групп по уровню ряда гормонов и факторов воспаления, у лиц с меньшей вариабельностью сердечного ритма определялся статистически значимо более низкий уровень кортизола ($p < 0,05$). В первой группе медианное значение кортизола составило 426,65 нмоль/л, при межквартильном размахе от 359,0 до 491,0 нмоль/л. Во второй группе медиана кортизола была равна 474,6 нмоль/л, при значениях первого и третьего квартилей равных соответственно 400,5 и 535,8 нмоль/л.

При проведении проспективно-ретроспективного анализа, оценивалась частота выявления эктопических сокращений в группе старшего подросткового возраста по сравнению с более старшей возрастной группой молодых практически здоровых лиц (таблица 1). Оказалось, что встречаемость желудочковой экстрасистолии не отличалась в сравниваемых группах ($p = 0,21$). Напротив, суправентрикулярные экстрасистолы выявлялись статистически значимо чаще в группе лиц 15-19-ти летнего возраста ($p < 0,001$).

Таблица 1 – Сравнительная таблица встречаемости суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол среди участников исследования (15-19 лет) по сравнению с данными других исследований по другой возрастной группе (20-39 лет)

Вид эктопической активности	Возраст, лет		p
	15-19 (n = 155)	20-39 (n = 347)	
ЖЭ	54,4 (95 % ДИ: 46,35; 62,15)	48,4 (95 % ДИ: 43,2; 53,66)	0,21
СВЭ	98,0 (95 % ДИ: 93,98; 99,58)	89,3 (95 % ДИ: 85,62; 92,19)	0,0009

Данные в таблице представлены в виде частот в процентах (%). Доверительные интервалы (ДИ) для объединенных частот рассчитаны по методу Вальда с коррекцией по Агрести-Коуллу. В первую группу включены лица, обследованные в нашем исследовании. Вторая группа включила данные исследований О.А. Голиус (2010) и В.М. Тихоненко с соавт. (2018). Сравнения частот в группах проводились по двустороннему критерию Фишера.

ВЫВОДЫ

1. При статистическом подходе к определению референсных значений характеристиками нормального синусового ритма у лиц мужского пола старшего подросткового возраста следует считать: ЧСС при регистрации ЭКГ в покое в диапазоне от 42 до 84 уд. в мин, наличие синусовой аритмии в пределах разницы максимального и минимального интервалов R-R от 150 до 560 мс, наличие эпизодов синусового ритма с миграцией начальной точки активации предсердий и изменением формы зубца P и сегмента P-Q. Минимальные значения ЧСС, выраженность синусовой аритмии, эпизоды миграции источника возбуждения предсердий ассоциированы с гиперпарасимпатикотонией.

2. Нормальный суточный диапазон варьирования частоты гетеротопных аритмий в обследованной группе составил от 0 до 96 одиночных суправентрикулярных экстрасистол и от 0 до 48 эпизодов желудочковых эктопических комплексов. Допустимыми могут считаться выявление политопных и полиморфных экстрасистол, а также одиночных эпизодов АВ-блокады I и II степени типа Мобитц I во время ночного сна.

3. Феномен синусовой паузы у здоровых лиц мужского пола 15 – 19 лет является физиологическим вариантом симпатико-парасимпатических взаимодействий в регуляции сердечного ритма по принципу акцентуированного антагонизма. Объективным критерием отличия синусовой паузы от патологической синоаурикулярной блокады II степени I типа следует считать наличие перед паузой «децелерационного» R-R интервала.

4. Циркадный профиль вариабельности кардиального ритма при соблюдении одинаковых условий повседневной деятельности является устойчивым параметром, отражающим индивидуальные особенности функционального состояния механизмов регуляции сердечной деятельности в различные периоды суток.

5. Существует достоверные взаимосвязи между выраженностью общей вариабельности сердечного ритма и рядом гуморальных факторов в виде обратной связи с уровнем магния и прямой – с концентрацией кортизола в сыворотке крови.

6. Данные проспективно-ретроспективного исследования демонстрируют отсутствие различий в частоте выявления желудочковой эктопии в группах старшего подросткового (15-19 лет) и молодого (20-39 лет) возраста. Наджелудочковая экстрасистолия в анализируемой динамике выявляется статистически значимо реже.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве референсных границ нормальной частоты сердечных сокращений у лиц старшего подросткового периода по данным ЭКГ в покое следует считать значения от 42 до 84 ударов в минуту. В повседневной практике при обследовании лиц старшего подросткового возраста методом суточного мониторирования ЭКГ целесообразно использовать разработанную диаграмму с нормальными референсными значениями ЧСС в различные периоды суток и нормативные значения колебаний показателей вариабельности сердечного ритма (таблица 2, рисунок 9).

2. Для здоровых лиц старшего подросткового возраста при проведении суточного мониторирования сердечного ритма считать допустимым выявление следующих номо- и гетеротопные аритмий: синусовая аритмия, синусовые паузы в ночное время с максимальной длительностью до 2100 мс, синусовый ритм с миграцией начальной точки активации предсердий, суправентрикулярной эктопии со средней частотой выявления до четырех в час (до 96 за сутки), желудочковой до 2 в час (до 48 за сутки), эпизоды АВ блокады I степени и II степени Мобитц 1 в ночное время.

3. Характерными электрокардиографическими признаками синусовых пауз при проведении дифференциальной диагностики с СА блокадой II степени Мобитц 1 являются: выявление их в ночные и ранние утренние часы на фоне высокой вариабельности сердечного ритма, наличие предшествующего паузе короткого эпизода учащения ЧСС, децелерационного интервала и постпаузальных переходных процессов (рисунок 10).

Таблица 2 – Нормативные значения колебаний показателей variability сердечного ритма по данным суточного мониторирования у здоровых лиц позднего подросткового возраста

Показатели	Сутки	День	Ночь	1-я половина ночи	2-я половина ночи
SDNN, мм	140,6-280,0	89,0-226,4	114,8-312,0	70,6-221,8	92,2-284,8
SDANN, мм	120,1-274,5	63,9-195,3	54,4-254,7	27,9-178,2	39,6-196,6
rMSSD, мм	30,5-114,2	23,9-92,7	36,8-165,7	34,0-182,4	44,7-187,2
pNN50, мм	8,3-46,9	4,2-41,4	10,2-65,1	8,6-77,3	13,9-75,4

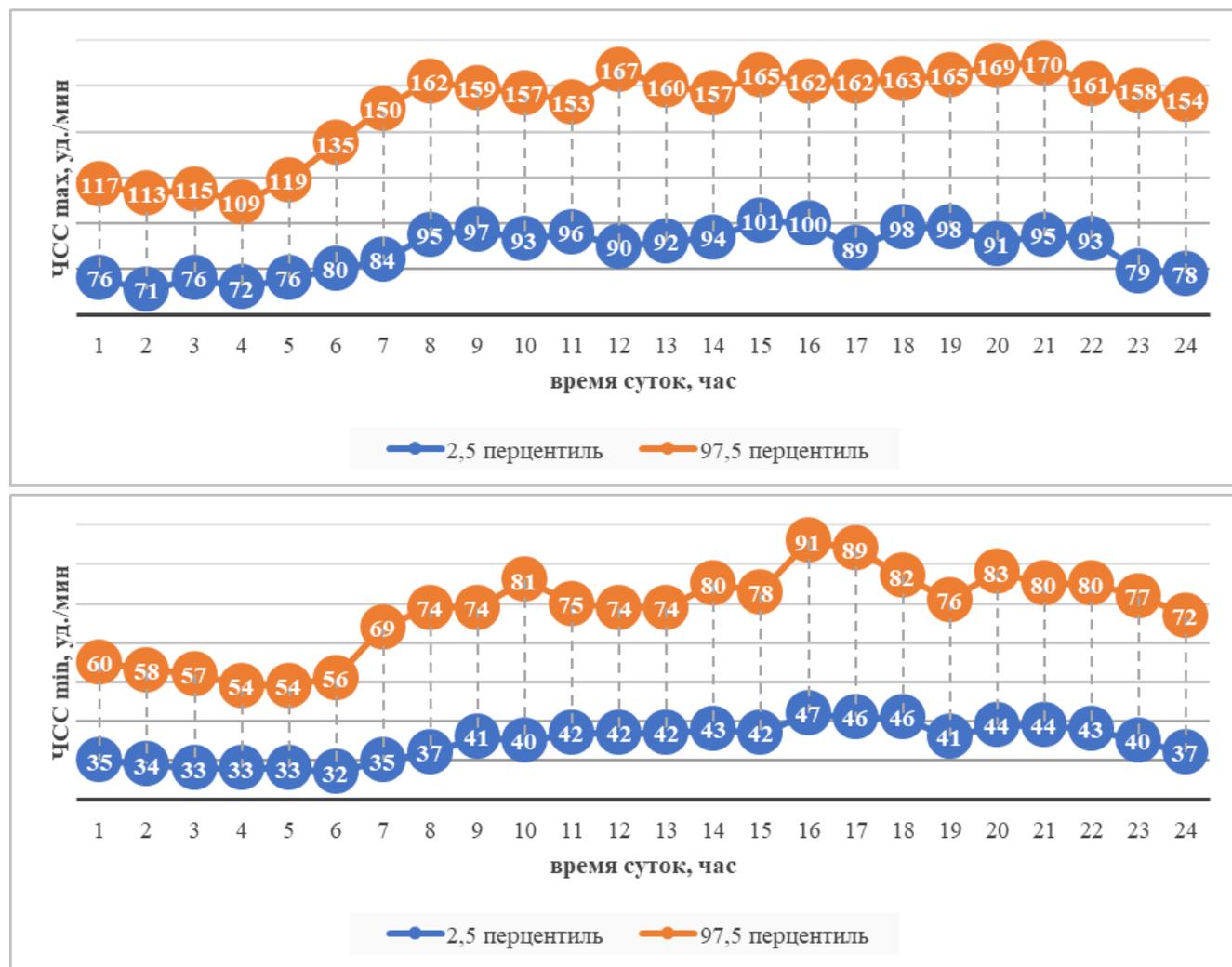


Рисунок 9 – Диаграмма нормативных значений колебаний минимальной и максимальной частоты сердечных сокращений по данным суточного мониторирования ЭКГ для здоровых лиц мужского пола позднего подросткового возраста

Оценку ЧСС следует проводить за 10-ти секундный интервал усреднения

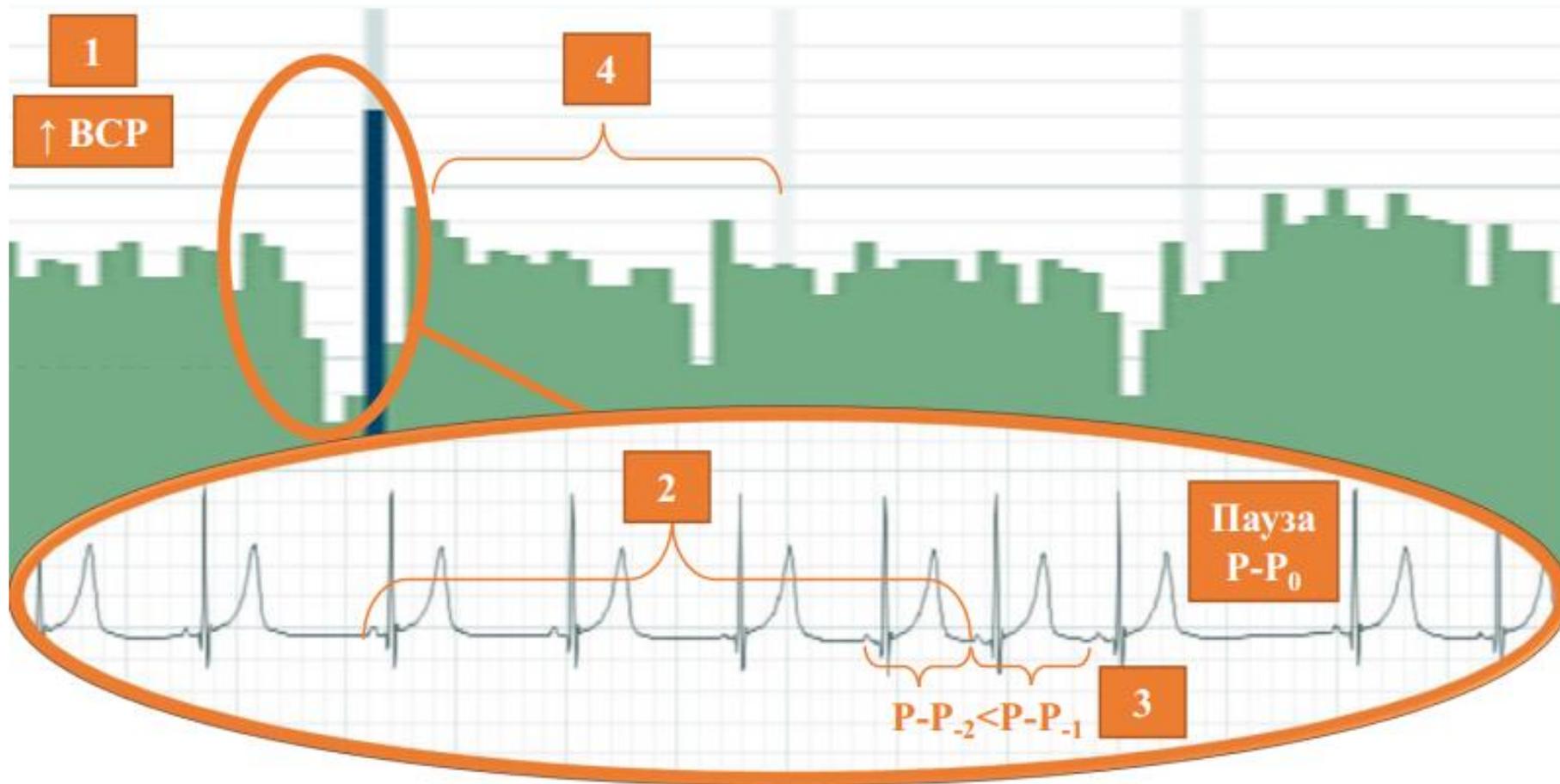


Рисунок 10 – Алгоритм дифференциальной диагностики синусовых пауз с САБ II степени Мобитц 1

Примечание. На рисунке представлен пример синусовой паузы с участками интервалограммы и ЭКГ. Электрокардиографическими признаками синусовых пауз при проведении дифференциальной диагностики с СА блокадой II степени Мобитц 1 являются: выявление их в ночные и ранние утренние часы на фоне высокой вариабельности сердечного ритма (1), наличие предшествующего паузе короткого эпизода учащения ЧСС (2), децелерационного, предшествующего паузе интервала (PP_1) (3), и постпаузальных переходных процессов (4). PP_2 – предшествующий децелерационному и минимальный в эпизоде ускорения ЧСС интервал.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Степаненко, И.А.** Желудочковые нарушения ритма у лиц юношеского возраста без органической сердечной патологии // И.А. Степаненко, В.В. Салухов, В.П. Кицышин, Е.А. Изиляева, М.П. Шальнев, П.В. Суржиков // Мат. Всеросс. Междисципл. Конгр. «Молчановские чтения – 2018». – СПб, 2018. – С. 52.
2. **Степаненко, И.А.** Доброкачественные аритмии позднего подросткового возраста у здоровых лиц, как междисциплинарная проблема / И.А. Степаненко, В.В. Салухов, В.П. Кицышин, П.В. Суржиков, М.П. Шальнев, Е.А. Изиляева, В.А. Ильина // Medline.ru. Рос. биомедиц. журн. – 2017. – Т. 18, № ст. 40. – С. 591-608.
3. **Степаненко, И.А.** Феномен транзиторной ночной дисфункции автономной регуляции сердечного ритма у здоровых лиц позднего подросткового периода / И.А. Степаненко, В.В. Салухов, В.П. Кицышин, М.П. Шальнев, Е.А. Изиляева, П.В. Суржиков // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5. – № S2. – прил. 2: II Санкт-Петербургский аритмологический форум. – 104 с.
4. **Казакова, Т.А.** Структура и частота проявлений диспластического сердца у военнослужащих / Т.А. Казакова, Н.В. Головина, Д.И. Сергеева, И.А. Степаненко // Medline.ru. Рос. биомедиц. журн. – 2018. – Т. 19, № ст. 46. – С. 624-635.
5. **Степаненко, И.А.** Конституциональные и нейрогуморальные показатели в диагностике преждевременных сердечных сокращений у здоровых лиц старшего подросткового возраста / И.А. Степаненко, В.В. Салухов, В.П. Кицышин, В.Г. Арсентьев, Е.А. Изиляева, И.И. Новиков, М.П. Шальнев, П.В. Суржиков, М.Е. Мешкова // Medline.ru. Рос. биомедиц. журн. – 2018. – Т. 19, № Ст. 52. – С. 705-720.
6. **Stepanenko, I.** Atrial flutter as the first manifestation of progressive cardiac conduction disease in a young apparently healthy patient: a case report / I. Stepanenko, D. Frolov, V. Salukhov, M. Didenko, V. Kitsyshin, Z. Khalaeva, S. Kushnarev // Med. Univ. – 2019. – Vol. 2, N 4. – P. 139–142. DOI: <https://doi.org/10.2478/medu-2019-0019>

Список сокращений

АВ – атриовентрикулярная	ЧСС – частота сердечных сокращений
ВМедА – Военно-медицинская академия	ЭКГ – электрокардиография
ВСР – вариабельность сердечного ритма	HF – высокочастотный компонент
ДИ – доверительный интервал	LF - низкочастотный компонент
ДСТ – дисплазия соединительной ткани	pNN50 – отношение NN50 к общему числу NN-интервалов
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы	RMSSD – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных NN-интервалов
МКР – межквартильный размах	SDANN – стандартное отклонение средних NN-интервалов за каждые 5 мин
НВМУ – Нахимовское военно-морское училище	SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов
САБ – синоаурикулярная блокада	
СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы	