

**НАЗАРКИНА МАРИЯ ГЕННАДЬЕВНА**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ  
НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С  
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА  
ФОНЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Столярова Вера Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Миллер Ольга Николаевна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ

**Рахматуллов Фагим Касымович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», медицинский институт, заведующий кафедрой «Внутренние болезни»

**Ведущая организация:** Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2019 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения во всём мире (Белялов Ф.И., 2014; Бокерия Л.А. и др., 2011; Оганов Р.Г., 2015; Шляхто Е.В. и др., 2013; Gong B. et al., 2016). Ведущее место в структуре сердечно-сосудистой патологии занимают нарушения сердечного ритма, которые порой представляют непосредственную угрозу жизни пациентов (Филиппов Е.В. и др., 2011; Shenasa M. et al., 2015). Наиболее распространенное нарушение ритма сердца - фибрилляция предсердий (ФП) (Оганов Р.Г., 2011; Сулимов В.А. и др., 2013; Poli D. et al., 2015). Её частота в общей популяции составляет 1-2% и увеличивается с возрастом. Ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет (Ардашев А.В. и др., 2014; Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации, 2017; Напалков Д.А. и др., 2016).

Одним из механизмов развития ФП является re-entry, формирование которого связано с неоднородностью проведения в миокарде (Громова О.И. и др., 2012; Мрочек А.Г. и др., 2011; АНА, 2008; Andrade J. et al., 2014; Fabritz L. et al., 2016). Определяющим условием для возникновения аритмий признается наличие структурной патологии сердца (Масюков С.А., 2016; Bun S.S. et al., 2015; Vermond R.A. et al., 2015).

Стратегическими подходами ведения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП являются контроль частоты сердечных сокращений и/или ритма. Контроль ритма осуществляется путем профилактического приема антиаритмических препаратов или путем хирургического лечения. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий при подборе длительной профилактической антиаритмической терапии следует руководствоваться прежде всего безопасностью препарата (2013, 2017 гг.) (Al-Khatib S.M. et al., 2014; Van Wagoner D.R. et al., 2015). Относительно безопасными признаны лишь  $\beta$ -адреноблокаторы и амиодарон (Филиппов Е.В. и др., 2011; Шогенов

З.С. и др., 2011; Komatsu T. et al., 2011; Fogoros R.N., 2013). Многочисленные клинические исследования выявили, что применение таких антиаритмических средств, прежде всего препаратов I класса, d-сotalола, для лечения аритмий у больных с органической патологией сердца может сопровождаться увеличением смертности пациентов, в том числе и увеличение риска внезапной сердечной смерти (Сальников Е.В. и др., 2009; Соколов И.М., 2011).

Среди неинвазивных методов исследования, позволяющих выявить маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), определяющие риск внезапной аритмической смерти, используют следующие показатели: фракция выброса (ФВ) <40% (Бойцов С.А. и др., 2014; Болдуева С.А. и др., 2008; Мареев В.Ю. и др., 2009), поздние потенциалы желудочков (ППЖ) (Иванько Е.О., 2008; Латфуллин И.А. и др., 2010; Пасечная Н.А. и др., 2011; Maule S. et al., 2011), вариабельность сердечного ритма (ВСР) (Бокерия Л.А. и др., 2009; Буй М.З. и др., 2013; Дедов Д.В. и др., 2015; Глазырина Т.М., 2016; Thayer J.F. et al., 2012), увеличение продолжительности и дисперсии интервала Q-T (Кулик В.Л. и др., 2009; Мрочек А.Г. и др., 2010; Фурман Н.В. и др., 2013; Dimopoulos S. et al., 2009; Khoharo H.K. et al., 2012). Если роль сниженной ФВ безусловно доказана при различной патологии сердечно-сосудистой системы (Мареев В.Ю. и др., 2009), то значимость других маркеров электрической нестабильности миокарда изучена недостаточно, особенно у больных с пароксизмальной формой ФП, принимающие с профилактической целью антиаритмические препараты.

Поэтому исследование ЭКГ-показателей ЭНМ, их комплексная оценка у пациентов с пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема ААП, является актуальным.

### **Цель исследования**

Изучение показателей электрической нестабильности миокарда и их прогностическое значение на фоне профилактического приема антиаритмических препаратов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

## **Задачи исследования**

1. Оценить показатели интервала QT при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

2. Исследовать показатели variability ритма сердца при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

3. Провести оценку показателей ЭКГ высокого разрешения при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

4. Провести комплексную оценку показателей электрической нестабильности миокарда и их взаимосвязи с риском пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

## **Научная новизна**

Установлена распространенность показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического применения метопролола, дилтиазема, аллапинина, кордарона, комбинации аллапинина с метопрололом и аллапинина с сотагексалом.

Среди исследованных групп выявлено снижение общей variability сердечного у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической монотерапии кордарона, аллапинина и комбинации аллапинин с сотагексалом.

Впервые выявлено у пациентов на фоне профилактической монотерапии аллапинином и комбинации аллапинина с сотагексалом высокая частота регистрации ППЖ.

Показана клиническая значимость оценки наличия ППП и сниженной общей вариабельности сердечного ритма для прогнозирования риска срыва ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии.

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

Полученные в работе результаты по оценке вариабельности сердечного ритма и ЭКГ высокого разрешения при суточном мониторинге ЭКГ у пациентов, получающих профилактическую антиаритмическую терапию, позволят увеличить клиническую значимость оцениваемых показателей для выявления ЭНМ.

Научно-практическая значимость результатов работы заключается в расширении возможностей по прогнозированию эффективности профилактической антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с учетом взаимосвязи выявления ППП и сниженной общей вариабельности сердечного ритма.

Полученные в результате исследования данные и практические рекомендации могут быть использованы для обучения студентов медицинских ВУЗов. Комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда может применяться в отделениях кардиологического и терапевтического профилей с целью улучшения назначений антиаритмических препаратов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность и обоснованность результатов исследования базируется на глубоком анализе литературы по теме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, строгом соблюдении применяемых методик и тщательной обработке полученных результатов с применением современных

методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с сохраненной фракцией выброса при профилактическом применении антиаритмических препаратов (кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом) даже в средних дозах выявляется снижение SDDN по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о снижении общей вариабельности сердечного ритма – фактор риска внезапной сердечной смерти.

2. У больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема кордарона, аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом чаще, чем у здоровых и больных с ИБС без нарушений ритма, регистрируются проявления электрической нестабильности миокарда – ППЖ и ППП.

3. На фоне комбинации аллапинина с метопрололом, в отличие от монотерапии аллапинином, в суточной записи не регистрируются ППП и снижение вариабельности сердечного ритма, а ППЖ достоверно реже в 2,5 раза.

4. Учитывая выявление показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне аллапинина чаще, чем в других исследуемых группах, целесообразно его применение в комбинации с бета-адреноблокаторами и в частности с метопрололом.

5. Наиболее значимые проявления электрической нестабильности миокарда (снижение общей вариабельности сердечного ритма, увеличение частоты регистрации в суточной записи ППП и ППЖ) при комплексной оценке выявляются на фоне профилактического применения кордарона, аллапинина и аллапинина в комбинации с сотагексалом.

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику кардиологических отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Работа выполнялась в соответствии с научными тематиками Мордовского государственного университета «Новые материалы. Фундаментальные и прикладные исследования лекарственных препаратов, соединений и биологически активных веществ» (номер государственной регистрации 01201252292).

## **Апробация работы**

Результаты исследований докладывались на «Кардиостим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), Конгрессе Кардиология 2016: вызовы и пути решения (Екатеринбург, 2016), VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 2016), Огаревских чтениях (научной конференции Мордовского госуниверситета, Саранск, 2016), VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2017), VII Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2017); Международной научно-практической конференции «Новая наука: проблемы и перспективы» (Пермь, 2017); III межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 2017).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе, 6 – в центральных рецензируемых изданиях и журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе, 1 в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу Scopus.



## Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками, 33 таблицами и 3 клиническими примерами. Список литературы содержит названия 207 работ - 105 отечественных и 102 иностранных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

На базе ГБУЗ РМ «РКБ №4» и ГАУЗ РМ «РКДЦ» в период с марта 2014 г. по март 2017 г. проведен скрининг 350 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, из которых для исследования было отобрано 106 пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

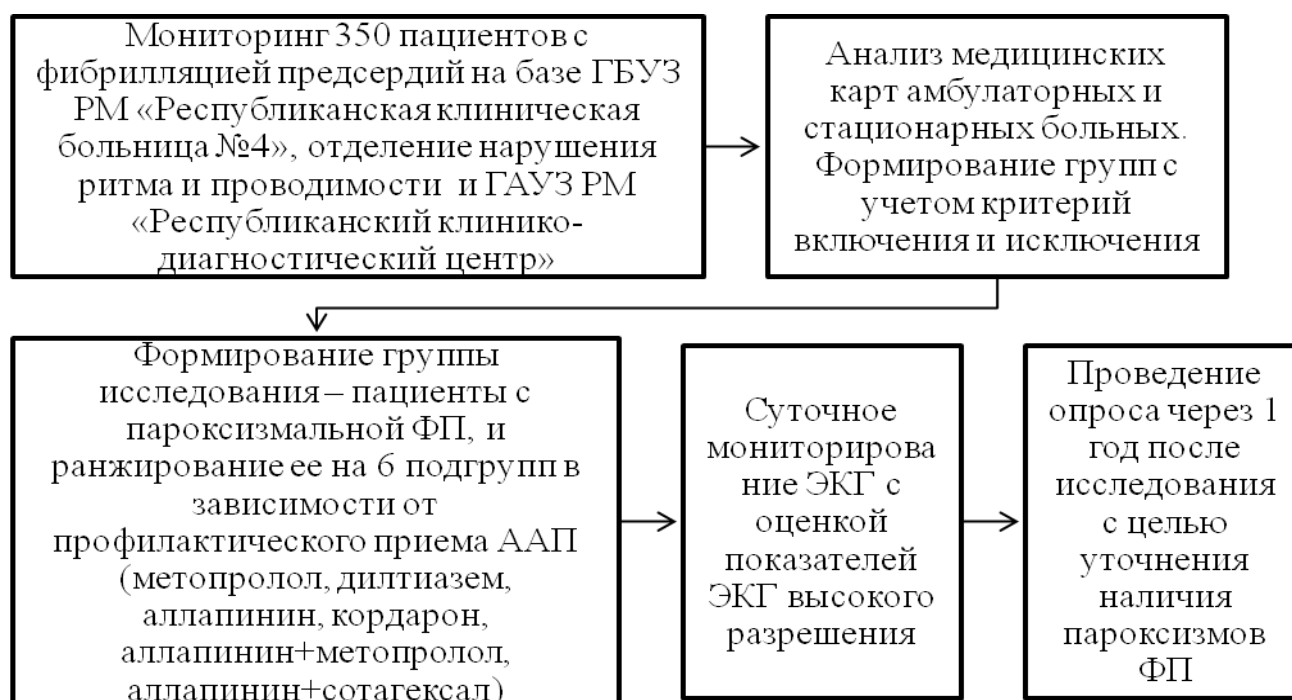


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в группу здоровых: возраст от 40 до 70 лет; отсутствие ССЗ при обследовании; подпись формы информированного согласия. Для группы контроля на базе ГАУЗ РМ «Республиканский

консультативно-диагностический центр» отобраны 24 пациента: возраст от 40 до 70 лет; наличие ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК без указания на ФП; подпись формы информированного согласия. Группа исследования: возраст от 40 до 70 лет; наличие ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК. Пароксизмальная ФП (вне приступа); прием антиаритмических препаратов не менее 1 месяца; подпись формы информированного согласия.

Критерии исключения: учитывая доказанную значимость таких факторов как ФВ, гипертрофия и ХСН, в исследуемые группы не включались пациенты с ФВ < 50%; гипертрофия левого желудочка > 1,4 см; больные с ХСН – II б-III ст., III – IV ФК; а так же с клапанной патологией сердца; больные с сахарным диабетом; больные с патологией легких, печени и почек; больные с онкологическими заболеваниями; при отказе пациента от проведения суточного мониторирования ЭКГ.

Учитывая отсутствие единых стандартов показателей ВСР, а также широкий диапазон нормы, мы сочли целесообразным изучение оцениваемых величин в контрольных группах (здоровые и пациенты без нарушения ритма).

План обследования включал в себя: сбор анамнеза заболевания, жизни, осмотр, измерение артериального давления, пульса, инструментальные методы исследования: регистрация ЭКГ в 12 отведениях в течение суток – суточное мониторирование ЭКГ с целью оценки ЧСС, интервала QT, ВСР, ППЖ, ППП с использованием экспертной системы «Инкарт» КТ - 07-3/12Р (ИНКАРТ, Санкт-Петербург), ЭХО-кардиоскопия (“Хario” модель SSA-66, “TOSHIBA”, Япония).

Для интервала QT определяли среднее значение продолжительности QT, QTc, QTd. Определение ВСР проводили с помощью статистических показателей: avNN, SDNN, pNN50%, rMSSD, SDNNidх, SDANN и спектральных: VLF, LF, HF, LF/ HF, TF (Дедов Д.В., 2015; РОХМИНЭ, 2014). Для определения ППП использовались показатели: длительность фильтрованного зубца Р -  $RT_{Total} \geq 120$  мс и среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца Р -  $RMS_{20} < 3,5$  мкВ. Для определения ППЖ

регистрировались показатели TotQRS > 120 мс - продолжительность фильтрованного комплекса QRS; RMS40 < 25 мкВ - средняя квадратичная амплитуда последних 40мс в комплексе QRS; LAS40 > 39 мс - продолжительность низкоамплитудных (<40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS. Наличие ППЖ оценивали при регистрации, по крайней мере, двух из перечисленных выше критериев (РОХМИНЭ, 2014).

Для статистического анализа использованы: пакет программ «Statistics 8,0» и Microsoft Excel 2016. В данной программе вычисляли статистическое значение (M), ошибку среднего значения (m) и коэффициент t-Стьюдента. В качестве границ статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Определялся относительный риск (ОР). При  $ОР > 1$  имеется прямая связь между фактором и исходом. Оценивались показатели 95% доверительного интервала (ДИ) с определением верхней и нижней границы. Если значения границ находились по одну сторону от 1, то связь между фактором и исходом являлась статистически значимой  $p < 0,05$ . Определялись: число больных, которых необходимо лечить (NNT), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

### **Результаты исследований и их обсуждение**

ЭКГ-показатели ЭНМ исследованы у 154 пациентов, которые были разделены на 8 групп: I группа – здоровые (n=24); II группа (контроль) – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК без указания на ФП (n=24); III группа – больные ИБС: Стенокардия напряжения II-III ФК, пароксизмальная ФП, принимающие метопролол (50 мг×2р/с), (n=18); IV группа - принимающие дилтиазем (90 мг×2р/с), (n=16); V группа - принимающие аллапинин (25 мг×3 р/с), (n=16); VI группа - принимающие кордарон (200 мг×1 р/с, 5 дней в неделю), (n=20); VII группа – принимающие аллапинин+метопролол (25 мг×3 р/с и 25 мг×2р/с соответственно), (n=18); VIII группа – принимающие аллапинин+сотагексал (25 мг×3р/с и 80 мг×2р/с соответственно), (n=18). По возрасту и полу группы не различались.

Минимальная длительность пароксизмов ФП по анамнезу у пациентов на фоне дилтиазема ( $13,50 \pm 1,71$  месяцев), а максимальная – на фоне кордарона ( $49,50 \pm 6,56$ ). Одной из основных стратегий лечения больных с ФП является сохранение синусового ритма с помощью профилактического приема ААП. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ФП 2013, 2017 гг. подбор ААП осуществляется с учетом эффективности, безопасности препарата, основной и сопутствующей патологии, которые отражают последовательность назначения, замену и их комбинацию (табл.1).

**Таблица 1 – Общая характеристика групп**

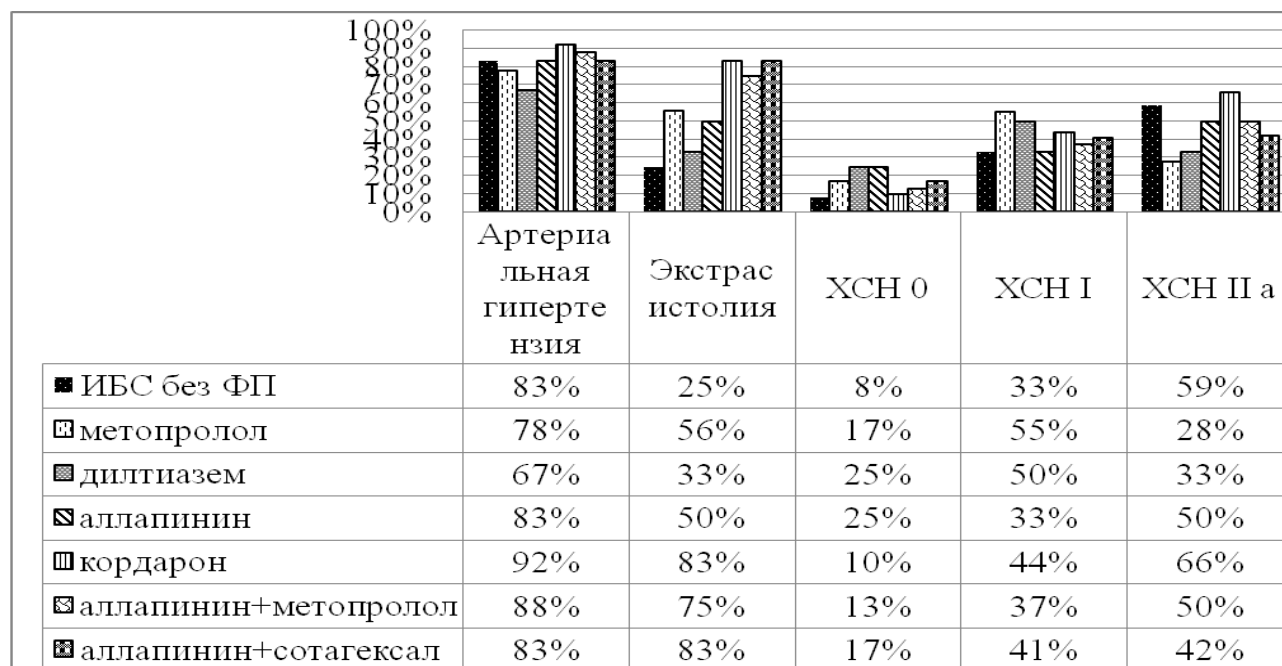
Группы	Количество, n	Длительность пароксизмов ФП, мес.	Возраст	Пол	
				М	Ж
1 группа (здоровые)	24	0	$55,46 \pm 1,32$	10	14
2 группа (ИБС без ФП)	24	0	$58,92 \pm 2,00$	11	13
3 группа (метопролол)	18	$16,94 \pm 1,86$	$61,56 \pm 2,29$	10	8
4 группа (дилтиазем)	16	$13,50 \pm 1,71$	$61,50 \pm 2,60$	8	8
5 группа (аллапинин)	18	$15,00 \pm 3,87$	$56,50 \pm 0,87$	8	8
6 группа (кордарон)	20	$49,50 \pm 6,56$	$59,25 \pm 1,27$	10	10
7 группа (аллапинин+метопролол)	18	$23,00 \pm 3,09$	$61,00 \pm 1,10$	9	9
8 группа (аллапинин+сотагексал)	18	$24,83 \pm 2,56$	$60,83 \pm 1,15$	10	8

Основная сопутствующая патология – артериальная гипертензия – регистрировалась в группах от 67% на фоне дилтиазема до 92% на фоне аллапинина с сотагексалом (рис. 2).

Экстрасистолия реже всего регистрировалась в группе ИБС без ФП и на фоне дилтиазема и составила 25% и 33% соответственно. ХСН I - II регистрировалась во всех группах. Наиболее часто ХСН I встречалась в группах, принимающих метопролол и дилтиазем.

В 100% случаев пациенты с ИБС получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II

(БРА). Пациенты с ИБС без ФП с антиромботической целью принимали ацетилсалициловую кислоту, а пациенты с ИБС с ФП - варфарин. Все пациенты получали метопролол, за исключением групп, которые принимали дилтиазем, кордарон, аллапинин и комбинацию аллапинина с сотагексалом.



**Рисунок 2** – Сопутствующая патология в группах

### Показатели интервала QT

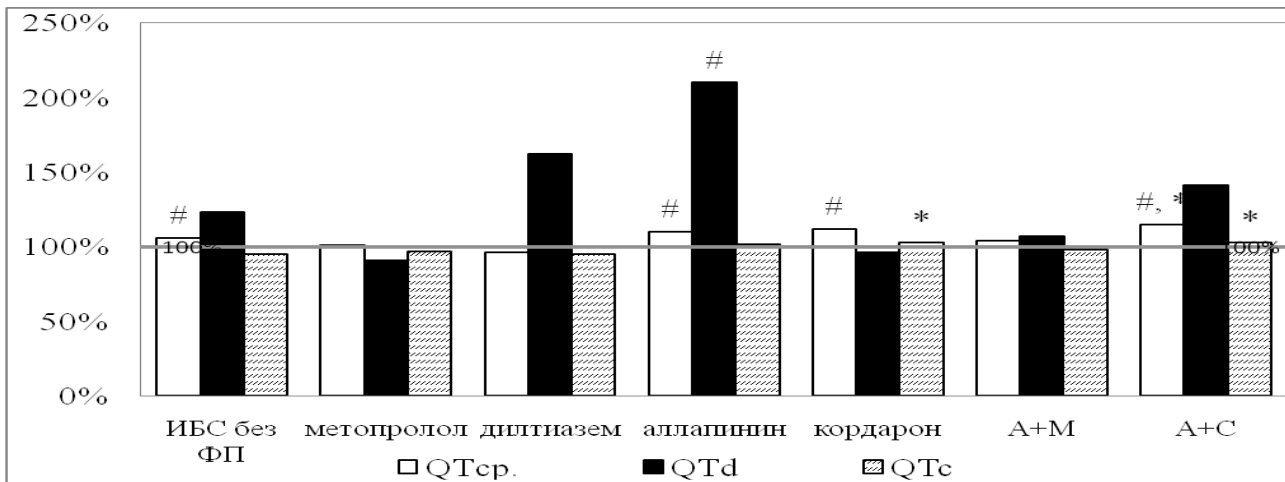
В группах QT<sub>ср.</sub> варьировал от 375,00±19,63 мс (дилтиазем) до 450,50±4,28 мс (аллапинин с сотагексалом). Интервал QT<sub>с</sub> в группах регистрировался от 389,20±9,32 мс (ИБС без ФП) до 423,83±4,95 мс (аллапинин с сотагексалом). Разброс интервал QT<sub>d</sub> в группах был от 14,00±2,04 мс (метопролол) до 32,50±11,26 мс (аллапинин) (рис. 3).

Одним из тщательно контролируемых показателей при назначении антиаритмической терапии является интервал QT. Его увеличение является сигналом для отмены или замены препаратов в связи с угрозой развития проаритмогенного эффекта.

Несмотря на достоверное повышение QT<sub>ср.</sub> у пациентов с ИБС без ФП, на фоне аллапинина, кордарона и аллапинина с сотагексалом и QT<sub>d</sub> на фоне аллапинина по сравнению с группой здоровых, данные показатели не выходили за пределы референтных значений.

## Показатели вариабельности сердечного ритма

Вариабельность сердечного ритма отражает жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления, изменения которых могут свидетельствовать о высокой вероятности смерти.



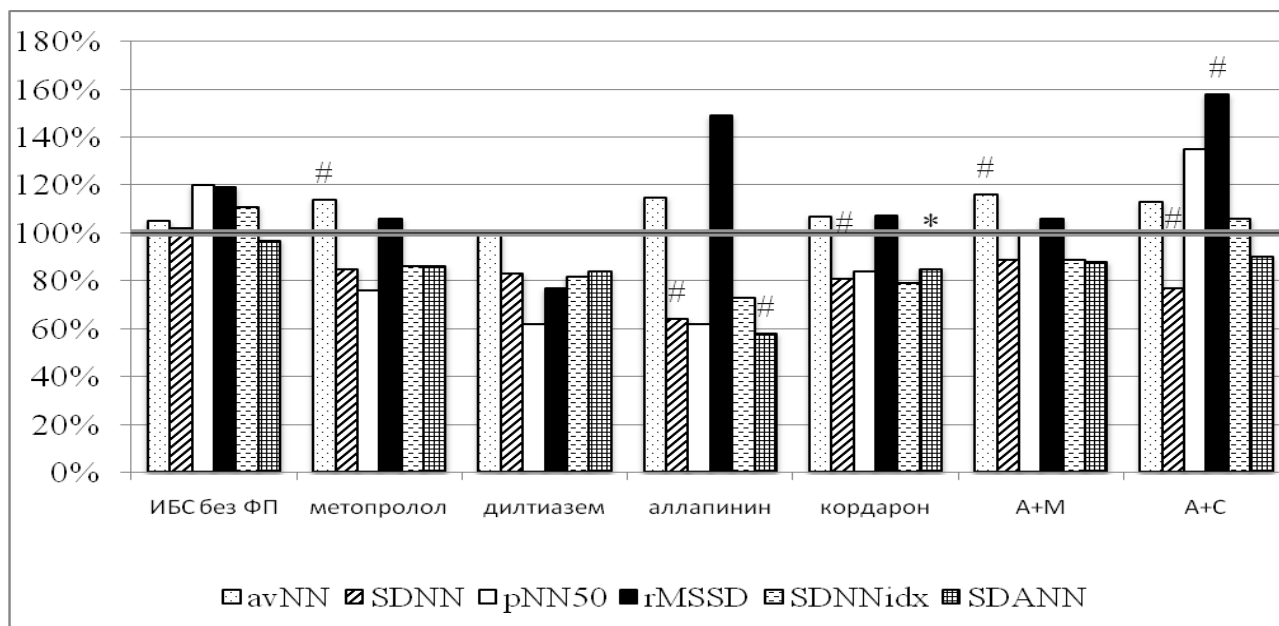
**Примечание:** # - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми; \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с контролем (ИБС без ФП); A+M – аллапинин+метопролол; A+C – аллапинин+сотагексал.

**Рисунок 3** – Показатели интервала QT в группах в % по отношению к здоровым

Все показатели группы здоровых не выходили за пределы референтных значений. Показатели ВСР в группе ИБС без ФП достоверно не различались по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о сохранении вегетативного баланса и функционального резерва механизмов его управления.

На фоне метопролола по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение  $avNN$  на 14%, что свидетельствует о превалировании влияния парасимпатической системы. На фоне дилтиазема по сравнению со здоровыми достоверных различий не зафиксировано. На фоне аллапинина по сравнению со здоровыми отмечается достоверное уменьшение  $SDNN$  на 36% и  $SDANN$  на 42%, что свидетельствует об уменьшении общей ВСР со снижением симпатического влияния. На фоне кордарона по отношению к здоровым фиксируется достоверное уменьшение  $SDNN$  на 19%, что свидетельствует о

снижение общей ВСР. На фоне аллапинина с метопрололом по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение avNN на 16%, что можно рассматривать как благоприятное действие  $\beta$ -адреноблокаторов на вегетативную нервную систему. На фоне аллапинина с сотагексалом по сравнению со здоровыми отмечается достоверное повышение rMSSD на 58% и уменьшение SDNN на 23%, что также свидетельствует о снижении общей ВСР с преобладанием парасимпатического влияния (рис. 4).



**Примечание:** # - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми; \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с контролем (ИБС без ФП); A+M – аллапинин+метопролол; A+C – аллапинин+сотагексал.

**Рисунок 4** – Показатели ВСР в группах в % по отношению к здоровым

У пациентов с ИБС без ФП и на фоне дилтиазема показатели ВСР достоверно не различались. На фоне аллапинина, кордарона и комбинации аллапинина с сотагексалом отмечается снижение общей ВСР.

#### Показатели ЭКГ высокого разрешения

Показатель PTotal регистрировался от  $69,50 \pm 0,50$  мс (дилтиазем) до  $158,33 \pm 9,90$  мс (аллапинин с сотагексалом). Максимальные значения данного показателя в зоне ППП регистрировались во всех группах от 25 % на фоне аллапинина с метопрололом – до 83% у пациентов с ИБС без ФП. Его

минимальные значения во всех группах были в пределах нормы. Средние значения данного показателя у здоровых, пациентов с ИБС без ФП, на фоне метопролола и дилтиазема были в пределах нормы, у 4х групп были в зоне ППП от 17% на фоне аллапинина с сотагексалом до 67% на фоне кордарона.

Показатель RMS20 регистрировались от  $2,19 \pm 0,20$  мкВ до  $9,22 \pm 0,01$  мкВ (дилтиазем). Максимальные и средние значения данного показателя во всех группах были в пределах нормы. А минимальные его значения в зоне ППП варьировали от 33% на фоне аллапинина с сотагексалом до 100% у здоровых.

Показатель TotQRS фиксировался в пределах от  $63,25 \pm 4,20$  мс (у пациентов с ИБС без ФП) до  $153 \pm 17,90$  мс (аллапинин). В группе на фоне аллапинна у всех пациентов максимальные его значения были в зоне ППЖ. В остальных группах максимальные, минимальные и средние значения TotQRS не выходили за пределы референтных значений.

Значения RMS40 регистрировались от  $7,00 \pm 1,15$  мкВ (аллапинин) до  $168,50 \pm 28,58$  мкВ (дилтиазем). Во всех группах минимальные значения данного показателя были в зоне ППЖ: у 50% пациентов на фоне дилтиазема; в 100% случаев на фоне аллапинина с сотагексалом. Максимальные значения RMS40 только на фоне аллапинина у 50% пациентов фиксировались в зоне ППЖ. Средние значения данного показателя в зоне ППЖ регистрировались у 50% пациентов на фоне аллапинина с метопрололом, у 83% - на фоне аллапинина с сотагексалом, в 100% случаев на фоне аллапинина.

Показатель LAS40 варьировал от  $15,04 \pm 1,06$  мс (у здоровых) до  $118,00 \pm 38,11$  мс (аллапинин). Минимальные значения данного показателя только на фоне аллапинина у 44% пациентов были в зоне ППЖ. Средние значения LAS40 на фоне кордарона (у 50%), аллапинина (у 25%), аллапинина с метопрололом (у 50%) были в зоне ППЖ. Во всех группах максимальные значения LAS40 фиксировались в зоне ППЖ у 33% на фоне метопролола и в 100% случаев на фоне аллапинина и комбинации аллапинина с сотагексалом.



В течение всей записи реже всего ППП регистрировались на фоне аллапинина с метопрололом и дилтиазема, чаще всего на фоне кордарона. ППЖ у пациентов с ИБС без ФП регистрировались с меньшей частотой, а на фоне аллапинина зафиксирована максимальная частота (табл. 2).

**Таблица 2** – Регистрация поздних потенциалов предсердий и желудочков в течение всей записи, %

группа \ показатель	ППП	ППЖ
1 группа (здоровые)	4,95±1,89	6,88±2,53
2 группа (ИБС без ФП)	10,36±2,28	5,83±2,83
3 группа (метопролол)	7,14±2,65	15,89±7,08
4 группа (дилтиазем)	0,00±0,00	7,50±4,33
5 группа (аллапинин)	10,00±0,00	72,00±16,17 <sup>#,*</sup>
6 группа (кордарон)	16,00±3,92 <sup>#</sup>	18,89±7,46
7 группа (аллапинин+метопролол)	0,00±0,00 <sup>*</sup>	29,75±15,19 <sup>#,*</sup>
8 группа (аллапинин+сотагексал)	10,67±6,43	50,33±9,54 <sup>#,*</sup>

**Примечание:** # - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению со здоровыми; \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) различий по сравнению с ИБС без ФП

При оценке показателей ЭКГ ВР поздние потенциалы желудочков были обнаружены во всех группах, поздние потенциалы предсердий в шести. На фоне приема аллапинина с метопрололом и дилтиазема в суточной записи ППП не зафиксированы. Наиболее часто проявления ЭНМ в виде ППП и ППЖ выявляются на фоне монотерапии аллапинином.

### **Комплексная оценка ЭКГ-показателей электрической нестабильности миокарда**

При комплексной оценке можно выявить, на фоне каких препаратов чаще всего регистрируются ЭКГ-показатели ЭНМ, которые увеличивают риск развития ВСС. У пациентов на фоне метопролола и дилтиазема достоверных различий ЭКГ-показателей ЭНМ со здоровыми и пациентами с ИБС без ФП не выявлено. На фоне комбинации аллапинин с метопрололом наблюдается

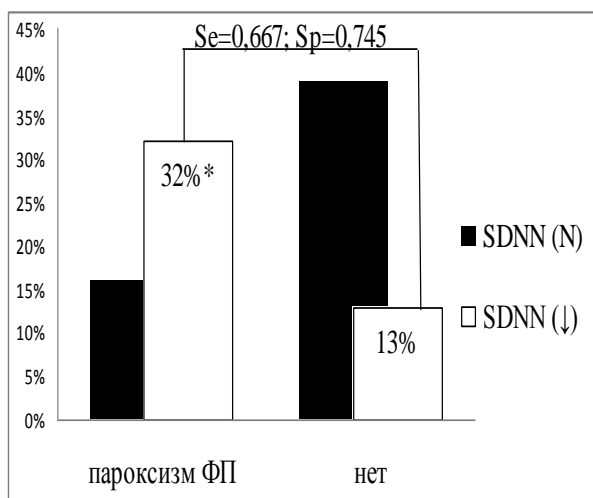
достоверное увеличение ППЖ с группами контроля, но в меньшей степени, чем на монотерапии аллапинином и комбинации аллапинина с сотагексалом, где фиксировались более 72% и 50% соответственно. Наиболее значимые изменения выявлены в группах на фоне аллапинина, кордарона и комбинации аллапинина с сотагексалом, о чем свидетельствует снижение общей ВСР (уменьшение SDNN на 36%, 19% и 23% соответственно по сравнению со здоровыми, по сравнению с пациентами с ИБС без ФП на 37%, 21% и 25% соответственно), повышение частоты в суточной записи ППП и ППЖ (самые высокие показатели ППП на фоне кордарона, а ППЖ – на фоне аллапинина), в группе на фоне кордарона фиксируются высокие показатели сочетания ППП и ППЖ. Что говорит о высоком риске развития ВСС. Следует отметить, что, если на кордароне длительный анамнез существования ФП в среднем 50 месяцев, то в группе на фоне аллапинине – длительность пароксизма невелика и составляет в среднем 15 месяцев.

Подводя итог исследованиям всех показателей ЭНМ, можно сделать вывод, что предикторы ВСС чаще регистрируются у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне монотерапии аллапинина, кордарона и комбинации аллапинина с сотагексалом. Нивелировать воздействие аллапинина можно назначением комбинации с ним метопролола. Реже ЭКГ-показатели ЭНМ регистрируются на фоне метопролола и дилтиазема, что может свидетельствовать о назначении данных препаратов на ранних стадиях развития ФП, что требует дальнейшего изучения их влияния.

Через год после проведения ХМ ЭКГ осуществлен опрос пациентов о наличии пароксизмов ФП и их количестве в течение данного времени. Было выявлено, что ритм нарушался у 48% пациентов. В зависимости от получаемой ААТ пароксизм ФП зафиксирован у 11% на фоне приема метопролола, у 90% - на фоне кордарона, у 100% - на фоне аллапинина, у 28% - на фоне комбинации аллапинина с метопрололом, у 56% - на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом, на фоне дилтиазема - срыва ритма не отмечалось.

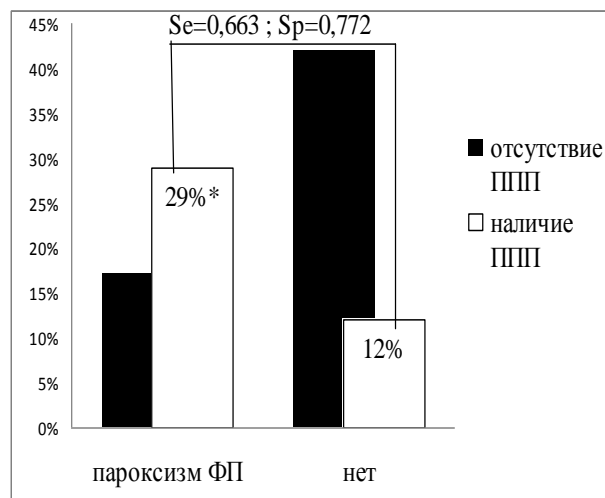
При анализе взаимосвязи сниженной SDNN и срыва ритма зафиксирована статистическая значимость (прямая связь) влияния фактора (сниженной SDNN) на частоту исхода (развитие ФП). Относительный риск развития ФП в 2,4 раза превосходил сохранение синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП на фоне профилактической ААТ с 95% доверительным интервалом (ДИ) от 1,558 до 3,749. Число больных, которых необходимо лечить, составило 2,408; чувствительность (Se) – 0,667; специфичность (Sp) – 0,745 (рис. 5).

При анализе взаимосвязи наличия ППП и срыва ритма зафиксирована статистическая значимость (прямая связь) влияния фактора (наличия ППП) на частоту исхода (развитие ФП). Относительный риск (ОР) развития ФП в 2,4 раза превосходил сохранение синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП на фоне профилактической ААТ с 95% ДИ от 1,573 до 3,744. Число больных, которых необходимо лечить, составило 2,414; Se – 0,633; Sp – 0,772 (рис.6).



**Примечание:** \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) влияния  $\downarrow$ SDNN на пароксизм фибрилляции предсердий

**Рисунок 5** – Взаимосвязь общей variability ритма (SDNN) со срывом ритма



**Примечание:** \* - достоверность ( $p < 0,05$ ) влияния наличия ППП на пароксизм фибрилляции предсердий

**Рисунок 6** – Взаимосвязь наличия поздних потенциалов предсердий с нарушением ритма сердца

## **Выводы**

1. У больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического применения антиаритмических препаратов во всех группах показатели интервала QT не выходили за пределы референтных значений.

2. Снижение общей variability сердечного ритма, как проявление электрической нестабильности миокарда, выявлено на фоне профилактического приема кордарона, аллапинина и аллапинина в комбинации с сотагексалом (снижение SDNN по сравнению со здоровыми на 19 %, 36% и 23% соответственно).

3. На фоне приема кордарона поздние потенциалы предсердий в суточной записи регистрировались в 16% случаев, поздние потенциалы желудочков - в 19%; на фоне приема аллапинина - в 10% и 72%; на фоне приема аллапинина с сотагексалом - в 11% и 50%, на фоне приема метопролола - в 7% и 16% соответственно. Поздние потенциалы желудочков в суточной записи на фоне приема аллапинина с метопрололом регистрировались в 30% случаев, а на фоне приема дилтиазема - в 8%.

4. При комплексной оценке маркеры электрической нестабильности миокарда (снижение общей variability сердечного ритма, регистрация в суточной записи поздних потенциалов предсердий и желудочков) чаще выявляются на фоне профилактического применения кордарона, аллапинина и аллапинина в комбинации с сотагексалом. Зарегистрирована взаимосвязь между снижением общей variability сердечного ритма, наличием поздних потенциалов предсердий и пароксизмами фибрилляции предсердий.

## **Практические рекомендации**

Необходимо более широкое внедрение в клиническое обследование оценки показателей ЭКГ ВР для ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, а при выявлении поздних потенциалов предсердий и желудочков у пациентов без клинических проявлений сердечно-сосудистой

патологией целесообразно динамическое наблюдение для ранней диагностики заболеваний сердца.

При подборе профилактической антиаритмической терапии больным с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий необходимо проводить комплексную оценку показателей электрической нестабильности миокарда, таких как: интервала QT, показатели вариабельности сердечного ритма (статистические и спектральный анализ), поздние потенциалы предсердий, поздние потенциалы желудочков.

Учитывая, что на фоне комбинации аллапинина с сотагексалом у всех пациентов выявлены поздние потенциалы желудочков с большей частотой в суточной записи по сравнению со здоровыми, необходима комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда.

Учитывая выявление показателей электрической нестабильности миокарда в группе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при профилактическом применении аллапинина чаще, чем в других исследуемых группах, целесообразно его применение в комбинации с метопрололом.

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

1) Исследование поздних потенциалов предсердий и желудочков у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема кордарона [Текст] / **М.Г. Назаркина** [и др.] // **Врач-аспирант. – 2015. – №6.1(63). – С.165-169.** – (Соавт.: В.В. Столярова, Н.Ю. Лещанкина, Е.Е. Чекашкина, Т.И. Ямашева).

2) Влияние некоторых антиаритмических препаратов на поздние потенциалы желудочков у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / **М.Г. Назаркина** [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №16 (доп. вып.). – С. 212-213. – (Содерж. журн.: Материалы VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 25-26 октября 2016 г.). – (Соавт.: В.В. Столярова, Н.А. Малькова, М.А. Могурова, Н.Ю. Лещанкина).

3) Изучение вариабельности ритма сердца у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / **М.Г. Назаркина** [и др.] // Сборник

тезисов «Кардиостим-2016» (Санкт-Петербург, 18 – 20 февраля 2016 г.). – СПб., 2016. – С. 55. – (Соавт.: В.В. Столярова, Т.И. Ямашева, А.А. Ганчина).

4) Изучение влияний комбинаций аллапинина при профилактическом приеме у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на интервал QT [Текст] / **М.Г. Назаркина** [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (доп. вып.). – С.133-134. – (Содерж. журн.: Материалы V Междунар. форума кардиологов и терапевтов (Москва, 29-31 марта 2016 г.). – (Соавт.: В.В. Столярова, Е.И. Горшенина, Т.А. Рыбакова, Е.Е. Чекашкина).

5) **Назаркина, М.Г.** Влияние комбинации аллапинина с сотагексалом на вариабельность ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / М.Г. Назаркина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №15 (доп. вып.). – С. 96. – (Содерж. журн.: Материалы VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 25-26 октября 2016 г.).

6) **Назаркина, М.Г.** Оценка интервала QT у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического применения некоторых антиаритмических препаратов [Текст] / М.Г. Назаркина, В.В. Столярова // Материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (20-23 сентября 2016 г.). – Екатеринбург, 2016. – С. 61-62.

7) **Назаркина, М.Г.** Сравнительный анализ показателей дыхательной пробы у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне профилактической антиаритмической терапии [Текст] / М.Г. Назаркина, В.В. Столярова, Т.А. Рыбакова // **Врач-аспирант.** – 2016. – №1.1(74). – С.143-149.

8) Применение ЭКГ высокого разрешения у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / **М.Г. Назаркина** [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – №15 (спец. вып.). – С.134. – (Содерж. журн.: Материалы V Междунар. форума кардиологов и терапевтов (Москва, 29-31 марта 2016 г.). – (Соавт.: В.В. Столярова, Н.Ю. Лещанкина, Л.Н. Скоробогатова, Т.А. Рыбакова).

9) **Назаркина, М.Г.** Изменение вариабельности сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема аллапинина и его комбинаций [Текст] / М.Г. Назаркина, В.В. Столярова, Л.В. Чегодаева // **Врач-аспирант.** – 2017. – №6.2(85). – С.256-262.

10) **Назаркина, М.Г.** Изучение показателей ЭКГ высокого разрешения при профилактическом приеме метопролола у пациентов с пароксизмальной

формой фибрилляции предсердий [Текст] / М.Г. Назаркина // Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов. – М., 2017. – С. 147.

**11) Назаркина, М.Г.** Исследование влияния профилактического приема метопролола и дилтиазема на вариабельность сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / М.Г. Назаркина, В.В. Столярова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16 (доп. вып.). – С.75-76. – (Содерж. журн.: Материалы III межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск, 28-29 ноября 2017 г.).

**12) Назаркина, М.Г.** Комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, профилактически принимающие комбинацию аллапинина с сотагексалом [Текст] / М.Г. Назаркина // Проблемы и перспективы развития мировой научной мысли: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции (Пермь, 26 мая 2017). – Стерлитамак: АМИ, 2017. – №5-2. – С. 24-25.

**13) Назаркина, М.Г.** Оценка показателей ЭКГ высокого разрешения у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при профилактическом приеме антиаритмических препаратов [Электронный ресурс] / М.Г. Назаркина, М.А. Могурова, В.В. Столярова // Огарев-online. – 2017. – №7. – Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/ocenka-pokazatelej-ekg-vysokogo-razresheniya-u-pacientov-s-paroksizmalnoj-formoj-fibrillyacii-predserdij-pri-profilakticheskom-prieme-antiaritmicheskix-preparatov>;

**14) Рыбакова, Т.А.** Влияние аллапинина и его комбинаций на отдаленные показатели вариабельности сердечного ритма у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [Текст] / Т.А. Рыбакова, В.В. Столярова, М.Г. Назаркина // **Врач-аспирант.** – 2017. – №6.3(85). – С.258-264.

**15) Анализ результатов пятилетнего наблюдения за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающими профилактическую антиаритмическую терапию [Текст] / Т.А. Рыбакова [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – №7. – С. 67-72. – (Соавт.: В.В. Столярова, М.Г. Назаркина, Н.Ю. Лещанкина).**

**16) Как влияет прием лаппаконитина гидробромида на интервал QT у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий? [Текст] / М.Г. Назаркина [и др.] // **Медицинский совет.** – 2018. – №5. – С. 118-120. – (Соавт.: В.В. Столярова, Л.М. Мосина, Н.М. Селезнева, Т.А. Рыбакова).**

## Список сокращений

- ААП** – антиаритмические препараты
- ВСР** – вариабельность сердечного ритма
- ДИ** – доверительный интервал
- ОР** – относительный риск
- ППЖ** – поздние потенциалы желудочков
- ППП** – поздние потенциалы предсердий
- ФП** – фибрилляция предсердий
- ЭКГ ВР** – электрокардиография высокого разрешения
- ЭНМ** – электрическая нестабильность миокарда
- avNN** – наиболее часто встречающиеся значения NN-интервала
- HF** – высокочастотный компонент
- LAS40** – продолжительность низкоамплитудных (<40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS
- LF** – низкочастотный компонент
- pNN50%** – отношение NN50 к общему числу NN-интервалов
- PTotal** – длительность фильтрованного зубца P
- QT** – интервал между началом Q зубца и окончание T зубца
- QTc** – скорректированный интервал QT
- QTd** – дисперсия интервала QT
- RMS20** – среднеквадратичная амплитуда за последние 20 мс зубца P
- RMS40** – средняя квадратичная амплитуда последних 40мс в комплексе QRS
- rMSSD** – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных NN интервалов
- SDANN** – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
- SDNN** – стандартное отклонение всех анализируемых NN интервалов
- SDNNidx** – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи
- Se** – чувствительность
- Sp** – специфичность
- TF** – общая мощность спектра (вычисляется по формуле (HF+LF+VLF))
- TotQRS** – продолжительность фильтрованного комплекса QRS
- VLF** – очень низкочастотный компонент